Nediferencovaný sarkom ledviny šířící se do retroperitonea

MUDr. David Čapka¹, MUDr. Věra Mašková¹, MUDr. Ivan Kolombo, FEBU¹, MUDr. Petr Klézl, MBA¹,
MUDr. Petr Nencka, FEBU¹, MUDr. Josef Šach², doc. MUDr. Robert Grill, Ph.D., MHA¹

¹Urologická klinika 3. LF UK a FN KV v Praze

²Ústav patologie 3. LF UK a FN KV v Praze

V článku popisujeme kazuistiku pacientky s nediferencovaným sarkomem ledviny šířícím se do retroperitonea, který byl diagnostikován na základě zobrazovacích metod, histologického a molekulárně genetického vyšetření z biopsie. Pacientka byla indikována k primární chemoterapeutické léčbě, během které došlo k další progresi onemocnění a pacientka byla následně indikována k paliativní léčbě.

Klíčová slova: retroperitoneum, sarkom, mezenchymální nádory.

Non-differentiated retroperitoneal sarcoma

We describe the case of a patient with undifferentiated kidney sarcoma that spreads to retroperitoneum. It was diagnosed based on imaging methods, histological and molecular biopsy examination. The patient was indicated primary for chemotherapy during which the disease progressed further and the patient was subsequently indicated for palliative treatment.

Key words: retroperitoneum, sarcoma, mesenchymal tumors.

Úvod

Retroperitoneum může postihnout široké spektrum onemocnění, včetně řady vzácných benigních nádorů a maligních novotvarů, které mohou být primárními nebo metastatickými lézemi. Sarkomy zastupují 30 % retroperitoneálních nádorů. Další retroperitoneální novotvary zahrnují lymfomy a epiteliální nádory nebo mohou představovat metastatické onemocnění ze známých nebo neznámých primárních míst. Heterogenní původ nádorů odráží širokou škálu primárních nádorů retroperitonea. Retroperitoneální nádory mohou způsobit diagnostické dilema a představovat několik terapeutických výzev vzhledem k jejich vzácnosti, relativně pozdní symptomatice a anatomickému umístění (1, 2, 3, 4). Nádory se obvykle objevují později a způsobují příznaky nebo se stanou hmatatelnými, jakmile dosáhnou významné ve-

likosti a mohou dosahovat extrémních rozměrů. Mohou se projevovat ztrátou hmotnosti až kachexií. Jindy mohou utlačovat ostatní orgány v retroperitoneu vedoucí až k jejich selhání (3, 5).

V diagnostice hraje klíčovou roli výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Tyto zobrazovací metody slouží k posouzení charakteru retroperitoneálních lézí. Mohou posoudit intraperitoneální a extraperitoneální tumory, vyloučit primární postižení retroperitonea, posoudit vaskulární postižení a další šíření tumoru (6, 7). Benefit může přinést předoperační biopsie pomocí jehly, je-li zobrazení nedostatečné. Definitivní diagnózu zpravidla potvrdí až histologické vyšetření. Kompletní chirurgická resekce je jedinou možnou léčebnou modalitou pro retroperitoneální nádory a je nejlépe prováděna ve specializovaných centrech s multidisciplinárním týmem. Schopnost kompletně

odstranit retroperitoneální nádor zůstává nejdůležitějším prediktorem lokální rekurence a přežití pacienta (4, 8).

Kazuistika

35letá pacientka byla akutně přijata na naše pracoviště začátkem ledna roku 2017 pro mírnou hematurii a tupé bolesti v suprapubické oblasti. Pacientka udávala 2 dny dysurie. V klinickém nálezu dominovala palpační citlivost nad sponou stydkou, břicho bylo jinak nebolestivé, bez známek náhlé příhody břišní. V anamnéze pacientka udávala, že již antibioticky léčena s infekcemi močových cest a byla také hospitalizována pro akutní pyelonefritidu. Nádorové onemocnění v rodině neudávala. Dle ultrasonografického nálezu byl patrný lehce prostornější kalichopánvičkový dutý systém pravé ledviny a mírně zesílená stěna močového měchýře. Gynekologické

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. David Čapka, david.capka@fnkv.cz

Urologická klinika 3. LF UK a FN KV, Šrobárova 1 150/50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Urol. praxi 2018; 19(4): 188–191

Článek přijat redakcí: 12. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 8. 5. 2018

Obr. 1. CT břicha a malé pánve – rozšíření dutého systému, prominence parenchymu ledviny, progresse v malé pánvi

Obr. 2. APG vpravo – nehomogenní náplň pánvičky s výpadky kontrastní látky a do místa pyeloureterální junkce prominující hmoty

vyšetření ukázalo nález bez patologie. V laboratorním nálezu dominovala pouze mírná elevace renálních parametrů a C-reaktivní protein, mikrobiální kultivace moči negativní.

CT břicha a malé pánve nativně, pro alergickou reakci na kontrastní látku v minulosti, ukázalo rozšíření dutého systému a prominenci parenchymu. V pánvi progresi a diskrepanci oproti původnímu gynekologickému nálezu (obrázek 1). Pacientka byla indikována k ascendentní ureteropyelografii (APG), výplachové cytologii a v druhé době k ureterorenoskopii, studené biopsii z pánvičky a inzerci double pigtail stentu (dp-stent) pravé ledviny. Vyšetření ukázalo nehomogenní náplň pánvičky s výpadky kontrastní látky a do místa pyeloureterální junkce prominující hmoty, vzhledu nekrózy papil (obrázek 2). Histologický obraz odebrané tkáně odpovídal nekróze s reparativními změnami, cytologie prokázala kategorii PAP I – žádné jaderné atypie.

Začátkem února 2017 během ambulantních kontrol pacientka stále udávala intermitentní tupé bolesti pravého bedra, ale bez dalších

Obr. 3, 4. CT s urografií břicha a malé pánve – tumorózní hmoty vyplňující pánvičku, centrální sinus pravé ledviny, hmoty prorůstající do ureteru a retroperitonea rozměrů 110 × 70 × 46 mm. Komplexní útvar za dělohou dorzálně velikosti 65 × 55 × 71 mm

symptomů. V sonografickém nálezu byla pravá ledvina přiměřené velikosti a uložení, ale byla patrna dilatace ledvinové pánvičky vpravo II. st. s nehomogenním obsahem. Ambulantně doplněno CT s urografií po antialergické přípravě, které odhalilo významnou progresi objemných hmot oproti původnímu nálezu (obrázky 3, 4). Laboratorní hodnoty byly v normě. Pacientka přijata opět k hospitalizaci.

Uroonologickým multidisciplinárním týmem bylo indikováno doplnění CT hrudníku a krku, gynekologické, ortopedické vyšetření a biopsie ložiska pod CT. Biopsie byla provedena v zadní axiální čáře vpravo v lokální anestezii. Odebráno bylo několik vzorků, použito jehlové instrumentarium. Stran biopsie bylo vyžádáno akutní odečtení histologických vzorků. CT hrudníku a krku ukázalo nehomogenní struktury skeletu páteře v oblasti Th11, dále okresek projasnění v Th11 o velikosti 13 × 11 × 9 mm a se skeletem téměř izodenzní ložisko o velikosti 23 × 17 mm. Tělo obratle Th11 i ostatní hrudní páteř byla celkově nehomogenní. Vyšetření prokázalo suspektní

Obr. 5, 6. MRI páteře a hrudníku – vícečetné drobnější metastázy v tělech obratlů hrudních Th2–11 a lumbálních L1–3. Největší ložisko velikosti 22 mm. Rozsáhlý nehomogenní tumorózní proces retroperitonea postihující celou pravou ledvinu a podél musculus psoas

metastázy. Byla doplněna i scintigrafie skeletu, která byla bez průkazu metastáz. S odstupem dnů došlo k elevaci zánětlivých parametrů. Pacientka začala být subfebrilní až febrilní. Průběžně byly odesílány vzorky na bakteriální hemokultury a moč na bakteriologické kultivační vyšetření. Po nálezu *Staphylococcus aureus* v hemokultuře a konzultaci s mikrobiologickým centrem byla indikována terapie. Dále bylo doplněno MRI a neurologické konsilium pro další bolestivé obtíže pacientky v paravertebrální oblasti vpravo s bolestmi pravé dolní končetiny a dále k vyloučení spondylodiscitidy a metastáz skeletu.

Po doplnění MRI páteře a hrudníku byly potvrzeny metastázy obratlů, vícečetná drobnější ložiska v tělech obratlů hrudních Th2–11, ale i lumbálních L1–3. Největší ložisko mělo velikost 22 mm. V retroperitoneu vpravo byl popisován rozsáhlý nehomogenní tumorózní proces postihující celou pravou ledvinu a dále kaudálně prorůstal retroperitoneem vpravo podél musculus psoas až téměř nad tříso s okrsky prokrvácení. Tumor odtlačoval a výrazně zužoval dolní dutou žílu (obrázky 5, 6). Rozvinula se symptomatika již odpovídající radikulárnímu syndromu.

Histologické výsledky z biopsie tkáně prokázaly maligní tumor infiltrující retroperitoneum, jehož morfolgie i výše popsany imunofenotyp nasvědčovaly diagnóze a později přechodně režimu a léčení Ewingova sarkomu, pravděpodobně extraskeletálního původu, který infiltroval retroperitoneální tukové pojivo.

K definitivnímu potvrzení diagnózy bylo vyžádáno podrobnější molekulárně genetické vyšetření a druhé čtení histologického materiálu. Vyšetření diagnostikovala kultobuněčnou variantu nediferencovaného sarkomu. Po doporučení urologicko-onkologického multidisciplinárního týmu a konzultaci s onkologickou klinikou 2. LF UK v Praze a FN Motol byla pacientka přeložena na toto pracoviště k další péči, kde jsou na podobné diagnózy specializováni. Radikální chirurgické řešení nebylo pro pokročilé a generalizované onemocnění možné. Pacientka byla léčena chemoterapií. Po jednom cyklu Vinkristin, Ifosfamid, Adriamycin, Etoposid (VIDE) a dvou cyklech Mesna, Doxorubicin, Ifosfamid (MAI), provedeno kontrolní CT a scintigrafie skeletu. Vyšetření prokázala nepatrné zvětšení tumorálních hmot v retroperitoneu, v malé pánvi a progresi metastáz ve skeletu. Následně byl indikován paliativní cyklus chemoterapie Docetaxel, Gemcitabin a později jen symptomatická péče.

Diskuze

Nádory retroperitonea jsou velmi heterogenní skupina. Zahrnují primární lymfoproliferativní nádory (Hodgkinův a non-Hodgkinův lymfom) a epiteliální nádory (renální, pankreatu) nebo mohou představovat metastatické onemocnění ze známých nebo neznámých primárních míst (2). Třetinu retroperitoneálních nádorů zahrnují různé typy sarkomů, např. fibrosarkom nebo angiosarkom. Převládají ale dva histologické subtypy, liposarkom (70 %) a leiomyosarkom (15 %). Mezi sarkomy ledvin je nejčastějším typem leiomyosarkom, zahrnující 40–60 %, následovaným rhabdomyosarkomem, chondrosarkomem, liposarkomem, angiosarkomem, hemangiopericytomem a osteosarkomem (9). Sarkomy měkkých tkání jsou vzácné mesenchymální nádory s výskytem 50/1 000 000 populace. Nově vydaná klasifikace WHO zahrnuje více než 60 podtypů sarkomů měkkých tkání a okolo 60 % sarkomů měkkých tkání se

vyskytuje v končetinách a až 10 % v retroperitoneu a trupu (10, 11).

U sarkomů existuje mnoho subtypů, které označují odlišné entity bez známé tkáně nebo buňky původu a tyto subtypy sarkomu neznámého původu mohou představovat až jednu třetinu všech pacientů se sarkomem. Z klasifikace WHO pro nádory měkkých tkání z roku 2002 vyplývá rostoucí uvědomění, že nejenže nevíme, z jakého typu buněk pochází většina nádorů měkkých tkání (histogeneze), ale u mnohých z nich nerozpoznáváme rozlišovací linii. Je tedy rostoucí počet nádorů zařazených do kategorie „nejisté diferenciací“ (12, 13, 14).

Liposarkomy patří mezi nejčastější primární retroperitoneální nádory, které se zde dobře diferencované nebo dediferencované nacházejí. Mají vrchol výskytu mezi 4.–6. dekadou života (15, 16, 17). Do skupiny retroperitoneálních tumorů patří i vzácný primární synoviální sarkom nebo Ewingův sarkom (EWS), který se vyskytuje převážně u dětské věkové skupiny a je méně častý u dospělých starších 30 let a často má agresivní průběh s vysokým rizikem metastatického onemocnění. Obvykle se vyskytuje v kostech a měkkých tkáních. Z jiných struktur než kost se označuje jako mimoskeletální EWS (ES-EWS), je vzácnou entitou a prezentuje se jako měkká tkáňová masa. Dostupná literatura týkající se EWS u dospělých je omezena na případové zprávy nebo krátké případy a nebyla definována žádná konkrétní doporučení týkající se optimální léčby (18–24). Velmi významné zjištění bylo publikováno z centra Royal Marsden Hospital. Retrospektivní multicentrická studie, ve které bylo identifikováno sedm dospělých pacientů s primárním renálním Ewingovým sarkomem. Čtyři pacienti s nemetastatickým onemocněním měli radikální nefrektomii a adjuvantní chemoterapii a radioterapii. Během chemoterapie se u dvou pacientů vyvinulo metastatické onemocnění. Ostatní tři pacienti s metastatickým onemocněním byli léčení chemoterapií se slabými výsledky a progresí onemocnění. V době zveřejnění studie byl naživu jen jeden pacient z uvedených sedmi (25). Dále se v retroperitoneu mohou vyskytovat tumory nadledvin, extragonadální germinální nádory a třeba i raritní maligní tumor vycházející z neuronů (např. maligní tumor pochvy periferního nervu, historicky označovaný jako maligní Schwanom), které byly v českém písemnictví v této anatomické lokalitě publikovány.

Na CT jsou patrné heterogenní masy, nerovnoměrné rozložení tukové tkáně a měkkých tkání, mnohočetná septa a zvýraznění měkkotkáňových komponent. Stále dostupnějším vyšetřením se stává kombinace pozitronové emisní tomografie – počítačové tomografie (PET-CT) a pozitronové emisní tomografie – magnetické rezonance (PET-MRI), byť je lze považovat za stále nadstandardní a druholiniové, nicméně se jedná o suverénní diagnostickou metodu při diagnostickém postupu sarkomů.

Primární léčbou je operační exstirpace tumoru. Lokální recidiva je častá a objevuje se u 2/3 pacientů, obvykle jako známka inkompletní exstirpace tumoru, vzhledem k obtížnému odlišení sarkomu od normální retroperitoneální tukové tkáně (26). Postavení radioterapie (RT) v léčbě retroperitoneálních sarkomů je stále předmětem diskuze. Podle dostupných údajů RT pravděpodobně zlepšuje lokální kontrolu onemocnění a může mít v některých případech příznivý vliv na resekabilitu nádoru a přežití. Na základě dostupných výsledků je preferována neoadjuvantní RT. Adjuvantní RT by měla být vyhrazena pro vysoce rizikové případy (27). Úloha chemoterapie při léčbě retroperitoneálních sarkomů zůstává spornou pro množství a kvalitu dostupných prací (28, 29, 30). Celkové přežití pacientů s retroperitoneálními sarkomy je nízké. Dokonce i po kompletním odstranění nádoru jen polovina pacientů přežije pět let. Prognóza onemocnění závisí i na histologickém subtypu nádoru. Pacienti s dobře diferencovanými nádory po kompletním odstranění nádoru mají lepší prognózu onemocnění než pacienti se špatně diferencovaným tumorem (31). Většina pacientů nemá žádné příznaky, dokud tumor nezačne utlačovat okolní struktury, často životně důležité, a způsobovat bolest či funkční poruchu. Z toho vyplývá i pozdní detekce, obrovské rozměry – obzvláště v oblasti retroperitonea – a tím i obtížná chirurgická léčba. Základním doporučeným léčebným postupem primárního nebo recidivujícího retroperitoneálního sarkomu zatím stále zůstává chirurgická léčba. Takto léčení pacienti mají nejdelší dobu přežití. Prognóza je tudíž dána časností diagnózy a způsobem léčby. Chemoterapie se používá jako adjuvantní léčba hlavně u recidiv nebo u pokročilých inoperabilních nálezů (32). I podle zkušeností na našem pracovišti je chirurgická léčba na prvním místě a následně účinná onkologická léčba. (33). Vzhledem k vysokému riziku lokální recidivy je důležité sledování pacientů (kontrolní CT nebo

MRI během 3–6 měsíců v prvních 2 letech po operaci a každých 6 měsíců po další 3 roky, dále individuálně) (34).

Závěr

Sarkom je mezenchymální nádor, někdy více či méně diferencovaný, který se může vyskytovat v retroperitoneu. Má metastatický potenciál a svým expanzivním růstem může pa-

cienta ohrozit. Bývá dlouho díky svému uložení asymptomatický. Diagnostika sarkomu retroperitonea je založena převážně na zobrazovacích metodách jako je CT, MRI i v kombinaci s PET. Rozhodující pro stanovení diagnózy je biopsie postižené tkáně. Nejúspěšnější je stále léčba chirurgická. Dle našich zkušeností se sarkom retroperitonea nešíří centrálně (do páteře nebo ureteru) ale spíše ložiskovitě, čili lokálně. V námi

uvedené kazuistice, vzhledem k rozsahu pokročilého nálezu, kdy nebylo radikální chirurgické řešení možné, byla po konzultaci se specialisty onkologického centra volena primárně chemoterapie. I přes několik cyklů chemoterapie došlo u pacientky k progresi onemocnění a proto byla indikována symptomatická péče.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Van Roggen JF, Hogendoorn PC. Soft tissue tumours of the retroperitoneum. *Sarcoma*. 2000; 4: 17–26.
2. Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med*. 2005; 353: 701–711.
3. Hueman MT, Herman JM, Ahuja N. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2008; 88: 583–597.
4. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, et al. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol*. 2010; 102: 523–529.
5. Broul M, Schraml J, Derner M, Čegan M. Liposarkom retroperitonea v lokalizaci dolního polu ledviny. *Ces Urol* 2012; 16(4): 247–250.
6. Mullinax JE, Zager JS, Gonzales RJ. Current Diagnosis and Management of Retroperitoneal Sarcoma. *Cancer Control* 2011; 18(3): 177–187.
7. Rajiah P, Sinha R, Cuevas C, et al. Imaging of Uncommon Retroperitoneal Masses, *Radiographics* 2011; 31(4): 949–976.
8. Gutierrez JC, Perez EA, Moffat FL, et al. Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients. *Ann Surg*. 2007; 245: 952–958.
9. Zakhary MM, Elsayes KM, Platt JF, Francis IR. Magnetic resonance imaging features of renal synovial sarcoma: A case report. *Cancer Imaging*. 2008; 8: 45–47. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0005.
10. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47: 2493–2511.
11. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumors of soft tissue and bone, WHO Press 4th Edition Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2013.
12. Jerusalem G, Rorive A, Ancion G, Hustinx R, Fillet G. Diagnostic and therapeutic management of carcinoma of unknown primary: radio-imaging investigations. *Ann Oncol*. 2006; 17(Suppl 10): x168–176.
13. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration*. *Lancet*. 1997; 350(9092): 1647–1654.
14. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC) Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2.
15. Malkowicz SB. Retroperitoneal tumors. In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders, 2012; 1506–1514.
16. Fletcher CM, Akerman P, Cin I, et al. Correlation between clinical pathological features and karyotype in lipomatous tumors. *Am. J. Pathol.*, 1996; 148: 623–630.
17. Storm FK, Mahvi DM. Diagnosis and Management of Retroperitoneal Soft-tissue Sarcoma. *Annals of Surgery* 1991; 214(1): 2–10.
18. Cuesta Alcalá JA, Solchaga Martínez A, Caballero Martínez MC, et al. Primary neuroectodermal tumor (PNET) of the kidney: 26 cases. Current status of its diagnosis and treatment. *Archivos Españoles de Urología* 2001; 54(10): 1081–1093.
19. Dogra PN, Goel A, Kumar R, Das PK, Gupta SD. Extraosseous Ewing's sarcoma of the kidney. *Urologia Internationalis* 2002; 69(2): 150–152.
20. Thyavahally YB, Tongaonkar HB, Gupta S, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a single institute series of 16 patients. *Urology* 2008; 71(2): 292–296.
21. Ulsan S, Koc Z, Canpolat ET, Colakoglu T. Radiological Findings of Primary Retroperitoneal Ewing Sarcoma. *Acta Radiol*. 2007; 7: 814–818.
22. Naru T, Nawaz FH, Rizvi J. Juvenile Ewing Sarcoma Presenting as a Pelvic Mass. *JCPSP*. 2007; 17: 53–54.
23. Gill M, Gupta P, Pawar P, Sen R. Malignant small round cell tumour masquerading as mesothelioma of peritoneum: diagnosed on immunohistochemistry. *International J. of Healthcare and Biomedical Research*. 2014; 2: 83–86.
24. Ozaki Y, Miura Y, Koganemaru S, Suyama K, Inoshita N, Fujii T, et al. Ewing sarcoma of the liver with multilocal cystic mass formation: a case report. *BMC Cancer*. 2015; 15: 16.
25. Mukunda R, Venkitaraman R, Thway K, et al. Primary Adult Renal Ewing's Sarcoma: A Rare Entity. *Sarcoma* 2009; 2009(Article ID 504654): 5 pages. doi:10.1155/2009/504654.
26. Goel A, Singh G, et al. Retroperitoneal liposarcoma [online]. [citováno 2014-12-15]. Dostupný z <http://radiopaedia.org/articles/retroperitoneal-liposarcoma-2>
27. Mohindra P, Neuman HB, Kozak KR. The Role of Radiation in Retroperitoneal Sarcomas. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(3): 425–441.
28. Windham TCH, Pisters PWT. Retroperitoneal Sarcomas, *Cancer Control*. 2005; 12(1): 36–43.
29. Patrikidou A, Domont J, Cioffi A, Le Cesne A. Treating soft tissue sarcomas with adjuvant chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2011; 12(1): 21–31.
30. Kumar V, Misra S, Chaturvedi A. Retroperitoneal Sarcomas- A Challenging Problem. *Indian J Surg Oncol*. Sep 2012; 3(3): 215–221.
31. Balík M, Zoul Z, Petera J, Pacovský J, Brodák M. Výsledky léčby retroperitoneálních sarkomů a jejich hlavní rizika. *Ces Urol*. 2011; 15(2): 113–119.
32. Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5e. Lippincott, Williams & Wilkins 2007; 1149.
33. Hruška M, Klézl P, Nencka P, et al. Liposarkom a ganglioneurom jako primární nádory retroperitonea – kazuistiky. *Ces Urol* 2015; 19(2).
34. Rossi CR, Nitti D, Folento M, et al. Management of primary sarcomas of the retroperitoneum. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 35.