



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 4 • Março 2008

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Citorredução seguida de quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica no tratamento da doença peritoneal maligna: Estudo de fase II com reduzida toxicidade e morbilidade

J. Abreu, M. Serralva, M. Fernandes, L. Santos, P. Guerra, D. Gomes

Serviço de Oncologia Cirúrgica – IPO PORTO FG EPE

RESUMO

Introdução: A cirurgia de citorredução seguida de quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) é uma terapêutica multimodal de doentes seleccionados com doença peritoneal maligna primária ou secundária. Ainda que promissora, esta técnica tem sido associada a taxas de morbilidade significativas, internamentos prolongados e a um risco moderado de mortalidade pós-operatória. Efectuamos um estudo prospectivo de fase II para avaliar a toxicidade e morbilidade da cirurgia de citorredução seguida de HIPEC.

Métodos: Entre 2001 e 2006, 25 doentes com doença peritoneal maligna primária ou secundária, foram submetidos a citorredução seguida de HIPEC. A citorredução com ressecção do peritoneu visceral e parietal envolvido por doença, teve como objectivo eliminar toda a doença macroscópica. Depois da citorredução procedeu-se à quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica durante 90 minutos, a uma temperatura de 42°C, com Mitomicina C (15 mg/m²/2L) para tumores primários de origem digestiva ou Cisplatina (50mg/m²/2L) para tumores primários do ovário e do peritoneu.

Resultados: Uma citorredução completa foi obtida em 88% dos doentes. A duração da intervenção variou entre 5 e 9.30 horas. Registaram-se 3 casos com complicações pós-operatórias major (12%), não se tendo registado mortalidade pós-operatória ou toxicidade relacionada com a quimioterapia. A mediana do tempo de internamento foi de 11 dias. A taxa de sobrevivência global foi de 88% e 76% aos 1 e 2 anos, respectivamente.

Conclusões: A citorredução seguida de HIPEC pode proporcionar taxas de sobrevivência inesperadas, com baixas taxas de morbilidade e mortalidade. A selecção de doentes criteriosa e uma equipa treinada no suporte per-operatório podem contribuir para reduzir a morbilidade potencial desta terapêutica.



INTRODUÇÃO

A cirurgia citorrredutora combinada com a quimio-perfusão intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) tem sido descrita num número crescente de artigos publicados na literatura, para o tratamento da disseminação peritoneal de neoplasias de várias origens, baseada na evidência do sinergismo entre a hipertermia e várias drogas antineoplásicas.¹⁻⁴

Vários estudos de fase II e um de fase III demonstraram que esta terapêutica multimodal pode melhorar a sobrevivência média em dois anos e proporcionar sobrevivências superiores a 5 anos em cerca de 20% dos doentes⁵⁻¹¹. Esta melhoria da sobrevivência deve ser balanceada com a potencial morbidade desta terapêutica. Este procedimento é habitualmente prolongado e tecnicamente complexo, pelo que não é surpreendente uma morbidade significativa, como resultado das ressecções múltiplas combinadas com a citotoxicidade da quimioterapia. Têm sido descritas taxas de morbidade de 27% a 56% e taxas de mortalidade de 0% a 11%, a maioria relacionadas com complicações cirúrgicas¹²⁻¹⁸.

Actualmente, existe uma grande variabilidade da técnica de citorredução combinada com HIPEC. Não existe consenso relativamente ao tempo e temperatura de perfusão, ao uso da técnica aberta ou fechada e ao esquema e dosagem de citostáticos.

No Instituto Português de Oncologia do Porto efectuamos a cirurgia de citorredução com peritonectomia e ressecção de todas as áreas envolvidas por tumor, seguida da quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica com técnica aberta.

O objectivo deste estudo foi a avaliação da morbidade e toxicidade da citorredução seguida de HIPEC, em doentes com carcinomatose peritoneal de tumores primários de origem digestiva e do ovário e em doentes com mesotelioma peritoneal.

MÉTODOS

Entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2006, 25 doentes com doença peritoneal maligna primária ou secundária, foram submetidos a citorredução seguida

de HIPEC. Todos os doentes foram incluídos num estudo prospectivo não randomizado de fase II e tratados segundo o mesmo protocolo.

Foram incluídos no estudo doentes com carcinomatose peritoneal comprovada por biópsia por laparotomia ou laparoscopia, com ausência de sinais de metástases á distancia na TAC abdominal e torácica e com tumor primário ou recidivante potencialmente ressecável, com idade menor ou igual a 80 anos e ECOG performance status de 0, 1 ou 2.

Os critérios de exclusão do estudo foram a existência de metástases á distância; sinais de envolvimento do mesentério detectado na TAC ou na laparotomia exploradora; a existência de co-morbilidades que contra-indiquem uma cirurgia major; ou alteração das funções hematológica, hepática ou renal.

Os doentes foram completamente informados sobre as potenciais vantagens e inconvenientes do procedimento, devendo autorizar por escrito a sua participação no estudo.

Tratamento

Cirurgia de Citorredução

O objectivo da citorredução é a ressecção completa da doença macroscópica. Na impossibilidade da ressecção completa, o objectivo é não deixar depósitos peritoneais com uma espessura superior a 2,5 mm, uma vez que esta é a máxima penetração tecidular da mitomicina C. Para obter a máxima exposição é realizada uma incisão mediana desde o apêndice xifóide até à sínfise púbica, com viscerólise e exploração completa da cavidade abdominal. A extensão tumoral na cavidade peritoneal deve ser cuidadosamente registada. O Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI) descrito por Jacquet e Sugarbaker¹⁹ é um sistema de classificação quantitativo da carcinomatose peritoneal, tendo em conta o envolvimento das diferentes regiões abdominais e o tamanho dos implantes peritoneais no abdómen e na pelve. A cavidade abdomino-pélvica foi dividida em 13 regiões e as lesões peritoneais classificadas de 0-3 tendo em conta o maior diâmetro dos implantes em cada região anatómica (Fig.1).



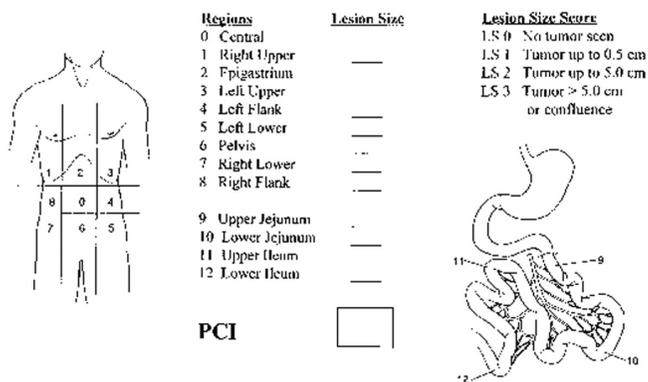


Fig. 1: Índice de Carcinomatose Peritoneal (PCI)

O PCI é obtido através do somatório do tamanho das lesões em cada uma das 13 regiões anatómicas e pode variar entre 0-39.

A técnica de peritonectomia é efectuada tal como descrita por Sugarbaker²⁰. A dissecação do peritoneu, espessado pela infiltração tumoral, é muito facilitada pelo uso da electrocirurgia em corte puro em alta voltagem, com eléctrodo de ponta esférica de 5mm. É essencial manter o campo operatório absolutamente seco ao longo da operação, já que a área exposta é habitualmente muito extensa, e mesmo uma hemorragia moderada pode, no fim de uma cirurgia tão prolongada, resultar numa perda hemática excessiva.

A técnica de citorredução consta de um ou mais dos seguintes procedimentos, dependendo da extensão da doença: 1. Omentectomia, peritonectomia parietal direita ± hemicolecotomia direita; 2. Peritonectomia pélvica ± ressecção do sigmóide ± histerectomia e aneextomia bilateral; 3. Omentectomia (pequeno epíplon) e dissecação do ligamento hepato-duodenal ± antrectomia ± colecistectomia; 4. Peritonectomia do quadrante superior direito ± dissecação da cápsula de Glisson; 5. Peritonectomia do quadrante superior esquerdo ± esplenectomia; 6. Outras ressecções intestinais ou ressecções de massas tumorais.

As únicas razões para não proceder á citorredução completa foram o envolvimento extenso do delgado ou do mesentério, a infiltração tumoral da *porta hepatis* ou do pâncreas, e em alguns casos devido à existência de infiltração tumoral na reflexão do peritoneu dia-

fragmático direito com a cápsula de Glisson na área de confluência dos vasos suprahepáticos.

No final do procedimento de citorredução a quantidade de tumor residual nas 13 regiões abdomino-pélvicas deve ser registado. O score de citorredução (CC) é um factor de prognóstico quantitativo, que avalia a quantidade de tumor residual depois da citorredução e deve ser classificado como: CC0: Ausência de tumor residual; CC1: Persistência de implantes tumorais <2,5mm; CC2: Persistência de implantes tumorais > 2,5mm; CC3: Persistência de implantes tumorais >2,5 cm.

Quimioperfusão intraperitoneal hipertérmica

Depois do procedimento de citorredução são colocados um catéter de Tenckhoff centralmente no abdómen e três drenos de Jackson-Pratt nas áreas sub-hepática, sub-diafragmática esquerda e pélvis. As sondas de temperatura são colocadas no catéter de Tenckhoff, na área sub-diafragmática esquerda e na pélvis. A parede abdominal é suspensa pelo aro do afastador de Bookwalter. A laparostomia é coberta com uma película de plástico, para evitar o extravasamento do líquido de perfusão e para diminuir a perda de calor. Durante a perfusão são manipuladas as ansas intestinais, para evitar as adesões das superfícies peritoneais e assegurar uma completa distribuição dos citostáticos nas áreas de risco. O equipamento de perfusão está constituído por uma bomba de perfusão, um permutador de calor e um reservatório com filtro. A solução usada para a perfusão é a solução de diálise peritoneal com dextrose a 1,5%. A temperatura da perfusão é monitorizada de forma contínua no permutador de calor, no tubo de entrada, na bacia e nas regiões sub-diafragmáticas. Com um fluxo de perfusão de 1L/minuto, o permutador de calor é programado para assegurar uma temperatura de perfusão de 42^o C.

O esquema de quimioterapia intraperitoneal usado durante a perfusão foi: Mitomicina C 15 mg/m²/2L para a carcinomatose de origem apendicular, colo-rectal e gástrica; Cisplatino 50 mg/m²/2L para a carcinomatose de origem ovárica, sarcomatose peritoneal e mesotelioma. Foram colhidas amostras de líquido de



perfusão, sangue e urina para determinação das concentrações de citostáticos, aos 30 minutos, 1 hora e 24 horas depois de terminada a perfusão. Ao cabo de 90 minutos de perfusão o fluido é eliminado através dos drenos. O Tenckhoff e os sensores de temperatura são removidos, deixando-se os drenos que são conectados a sistemas de drenagem por gravidade.

A continuidade gastrointestinal é restabelecida uma vez terminada a perfusão. Realizamos ostomas derivativos apenas em doentes de elevado risco. As anastomoses são habitualmente realizadas com dispositivos de sutura automática e os topos das ressecções iniciais são ressecados com uma margem de 0,5 cm, para assegurar que células tumorais viáveis não sejam incluídas nas linhas de sutura.

Período pós-operatório

Todos os doentes permaneceram na UCI até à estabilização completa das suas funções vitais. A alimentação parentérica (APT) total foi iniciada precocemente. A alimentação entérica pela jejunostomia foi iniciada no 1º dia de pós-operatório em quantidades crescentes, até superar as 2000 Kcal/ dia, altura em que a APT é suspensa e removido o catéter central. A alimentação oral foi iniciada em função da actividade peristáltica. Os drenos foram removidos quando a drenagem foi inferior a 50 cc/dia.

Registo da morbilidade e toxicidade

Durante o período pós-operatório todos os parâmetros de morbilidade e toxicidade foram registados, nomeadamente complicações cirúrgicas e não cirúrgicas, o tempo entre a operação e a alimentação oral completa, o tempo de internamento e a quimio-toxicidade, segundo a escala de toxicidade da OMS.

Avaliação da resposta

A avaliação da resposta ao tratamento é particularmente difícil nos doentes com carcinomatose peritoneal. Foi considerada resposta completa a ausência completa de alterações na TAC, com normalização dos níveis de CEA no carcinoma colo-rectal; ausência de doença comprovada por laparotomia ou laparoscopia.

Considerou-se resposta parcial a redução do volume do tumor superior a 50% avaliado por TAC; redução do nível de CEA pré-operatório superior a 50% em doentes sem doença detectável com outros meios de diagnóstico; redução do volume de tumor superior a 50% na laparotomia ou laparoscopia. Classificou-se como doença progressiva o aumento do volume tumoral de 25% ou mais demonstrado pela TAC; aumento do nível de CEA de 25 % sobre o nível mínimo obtido; aparecimento de novos nódulos em localizações que previamente não tinham lesão; ascite positiva para células malignas. As situações em que não existiram critérios de resposta parcial, mas também não existiram critérios de doença progressiva classificou-se como doença estável.

Follow-up

Após a alta hospitalar, foi realizado exame físico, hemograma, função hepática e renal, doseamento de marcadores tumorais (CEA, Ca 125 e Ca 19.9) e Rx de tórax com periodicidade trimestral, TAC abdomino-pélvico semestral e endoscopia anual (quando indicado).

Análise da sobrevivência

O tempo até à progressão da doença foi considerado o tempo transcorrido entre a data da cirurgia e o momento em que a progressão da doença foi pela primeira vez documentada. A sobrevivência global e livre de doença foi calculada desde a data da cirurgia. A causa de morte foi registada como consequência de recidiva tumoral, como complicação do tratamento ou devida a causa não relacionada.

A análise estatística foi efectuada com SPSS for Windows versão 11.0 e a sobrevivência foi calculada pelo método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Foram analisados os 25 casos efectuados. Vinte e um doentes eram do sexo feminino (84%) e 4 (16%) do sexo masculino. A mediana da idade foi de 66 anos



(mínimo 34 – máximo 79 anos); 56% dos doentes apresentava ECOG 0 e 40% ECOG 1.

Todos os doentes foram operados previamente, tendo efectuado cirurgias com carácter paliativo ou ressecções com intenção curativa. Com o objectivo de estratificar adequadamente a extensão da cirurgia efectuada previamente, os doentes foram classificados segundo o score cirúrgico pré-operatório (PSS), dependendo do número de regiões abdominais dissecadas na intervenção anterior: PSS 1 (1 região abdominal dissecada): 5 doentes (20%); PSS 2 (2 a 4 regiões abdominais dissecadas): 17 doentes (68%); PSS 3 (5 ou mais regiões abdominais dissecadas): 3 doentes (12%). A ressecção paliativa foi o tipo de cirurgia efectuada em 14 doentes (56%), em 7 (28%) foi realizada ressecção curativa e em 4 (16%) apenas laparotomia exploradora.

A localização do tumor primário foi o apêndice em 16 doentes (64%); o ovário em 4 doentes (16%); o mesotelioma peritoneal em 2 doentes (8%); o estômago num doente (4%); delgado num doente (4%) e colo-rectal num doente (4%).

Efectuaram quimioterapia com carácter adjuvante ou paliativo antes da cirurgia 8 doentes (32%).

Mais de 50% dos doentes apresentavam intra-operatoriamente mais de 8 regiões abdominais envolvidas por doença (Fig.2). A mediana do PCI foi de 18, com um mínimo de 6 e um máximo de 39. Verificou-se em 5 doentes (20%) um PCI entre 1 e 9; em 11 doentes (44%) um PCI entre 10 e 19; em 7 doentes (29%) um PCI entre 20 e 29 e em 2 doentes (8%) um PCI entre 31 e 39.

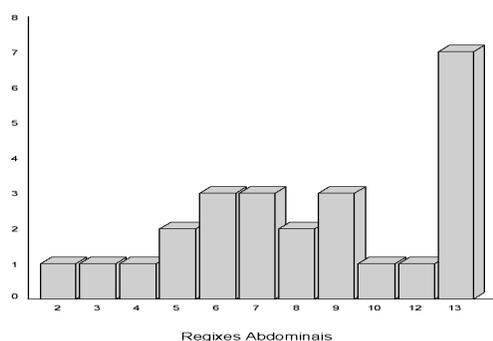


Fig. 2: Nº de regiões abdominais envolvidas

Em função da extensão da doença foram realizados 5 ou menos procedimentos de citorredução em 8 doentes (32%); entre 6 e 10 procedimentos de citorredução em 15 doentes (60%) e mais de 10 procedimentos de citorredução em 2 doentes (8%) (Fig.3).

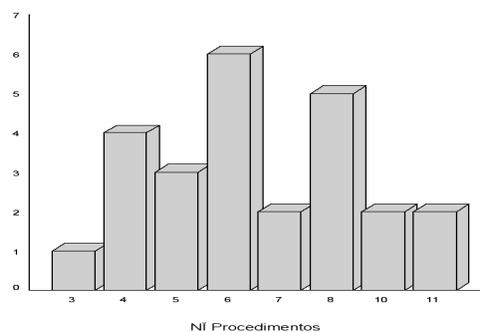


Fig. 3: Nº de procedimentos de citorredução

Foi obtida uma citorredução completa em 88% dos doentes. Em 7 doentes (28%) não se verificou tumor residual no final da citorredução e em 15 doentes (60%), apesar da realização de citorreduções extensas, consideramos poder existir focalmente doença residual com espessura inferior a 2,5 mm; em apenas 3 doentes (12%) não foi possível a ressecção completa de toda a doença macroscópica.

A duração das intervenções variou entre 5 horas e 9 horas e 30 minutos. A mediana do tempo de intervenção foi de 7 horas e 30 minutos. Durante a cirurgia foram utilizadas, em média, 2 unidades de concentrado de eritrócitos e 40 gramas de albumina.

O tempo mediano de permanência na Unidade de Cuidados Intensivos foi de 2 dias (mín. 1 - máx. 7 dias). O tempo mediano de internamento foi de 11 dias (mín. 7 - máx. 21 dias). O tempo mediano para o início de alimentação oral completa foi de 7 dias (mín. 5 – máx. 11 dias).

Não foi registada toxicidade relacionada com a quimioterapia intraperitoneal nem mortalidade aos 30 dias de pós-operatório. Foram registadas complicações pós-operatórias major em 3 casos (12%) (Tabela 1).

Todas as complicações major se registaram em doentes com uma carcinomatose peritoneal de adenocarcinoma mucinoso do apêndice com PCI superior a



Tabela 1: Complicações pós-operatórias	
Cirúrgicas	Doentes (n)
Hemorragia	1
Evisceração	1
Abcesso sub-frênico	1
Não Cirúrgicas	
Infecção respiratória	1
Infecção CVC	1
Neuroapraxia nervo femoral	1

19. Uma doente com um PCI de 24, submetida a peritonectomia diafragmática direita, antrectomia, peritonectomia diafragmática esquerda com esplenectomia e pancreatocomia caudal, peritonectomia pélvica com ressecção do sigmoide, peritonectomia do quadrante inferior direito com hemicolectomia direita, sofreu uma hemorragia no pós-operatório imediato que obrigou a re-intervenção com laqueação de vaso sangrante da cauda do pâncreas. Noutro caso verificou-se uma evisceração ao 7º dia de pós-operatório após ter sido submetida a peritonectomia pélvica parcial, histerec-tomia e anexectomia bilateral, ressecção do sigmoide, ressecção do pequeno e grande epíplon, dissecação do ligamento hepatoduodenal e colecistectomia. Por último registámos também um abcesso sub-frênico tratado com drenagem percutânea, numa doente com PCI de 25, submetida a peritonectomia diafragmática direita com dissecação do ligamento hepatoduodenal, colecistectomia, ressecção do pequeno epíplon, gastrectomia sub-total, peritonectomia diafragmática esquerda com esplenectomia, peritonectomia pélvica e dos quadrantes inferiores direito e esquerdo.

Foram registadas 4 (16%) complicações classificadas como não cirúrgicas: 2 (8%) infecções do CVC, 1 (4%) infecção respiratória e 1 (4%) lesão femoral com parésia do MID.

Após um tempo mediano de seguimento de 26 meses (min. 1 – máx. 73 meses) 7 (28%) dos doentes faleceram com doença; 15 doentes (60%) estão vivos sem doença; e 3 (12%) estão vivos com progressão da doença. A taxa de sobrevivência global foi de 88% e 76% aos 1 e 2 anos (Fig. 4) e a taxa de sobrevivência

livre de doença foi de 63% e 49% aos 1 e 2 anos (Fig. 5), respectivamente.

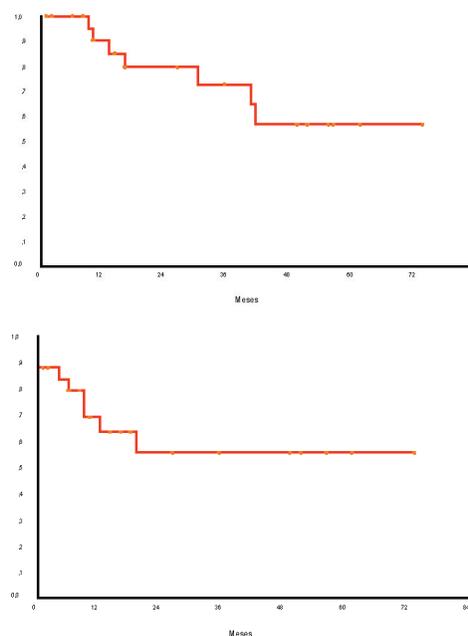


Fig. 5

CONCLUSÕES

A morbilidade observada nos doentes com doença peritoneal maligna primária ou secundária, submetidos a citorredução seguida de HIPEC está relacionada sobretudo com as complicações cirúrgicas e estas estão directamente dependentes da extensão da cirurgia. Nos casos em que se registaram complicações major, estas ocorreram em doentes com PCI elevado, submetidos a intervenções prolongadas, nos quais foram efectuados múltiplos procedimentos de citorredução. A carga tumoral é o principal factor de risco para a existência de complicações, sendo necessário continuar a investigar outros factores de risco para as complicações desta terapêutica.

A baixa taxa de morbilidade, a ausência de mortalidade pós-operatória e as inesperadas taxas de sobrevivência observadas na nossa série, sugerem que a técnica é segura. Por outro lado, ainda que o estudo tenha sido realizado num pequeno número de doentes pensamos que a citorredução seguida de HIPEC deverá ser considerada uma alternativa terapêutica válida e eficaz nos doentes com doença peritoneal maligna.



BIBLIOGRAFIA

1. Ceelen W, Hesse U, Hemptinne B, Pattin P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000;87, 1006-1015
2. Panteix G, Guillaumont M, Gilly F et al. Study of pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993. 50:366-70
3. Robins H, Cohen J, Schimtt C et al. Phase I clinical trial of carboplatin and 41,8⁰ C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993. 11: 1787-94
4. Los G, Van Vugt M, Pinedo H. Response of peritoneal solid tumors after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 1994. 69:235-41
5. Elias D, Blot F, El Otomany A, et al.: Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-76.
6. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, et al.: Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999;84:60-66.
7. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al.: Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66:561-568.
8. Piso P, Becktas H, Werner U, et al: Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:286-290.
9. Sugarbaker PH, Chang D: Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:727-731.
10. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al.: Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37: 979-984
11. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, Zoetmulder F, et al.: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-3743.
12. Esquivel J, Vidal-Jove J, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 1993; 113: 631-6.
13. Butterworth S, Panton O, Klassen D, Shah A, et al. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg* 2002; 183:529-32.
14. Stephens A, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 790-6
15. Culliford A, Brooks A, Sharma S, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8: 787-95
16. Ahmad S, Kim J, James L, et al. Reduced morbidity following cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 387-392
17. Kasamura S, Younan R, Deraco M, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion. Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdominal technique. *Cancer* 2006; 113: 631-6
18. Roviello F, Marrelli D, Neri A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. Postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006; 30: 2033-2040.
19. Jaquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH. *Peritoneal carcinomatosis: Principles of management*. Boston: Kluwer academic publishers; 1996. 359-74.
20. Sugarbaker PH. Visceral and parietal peritonectomy procedures, In *Regional therapy of advanced cancer*: Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1996: 249-258.

