



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia

Valutazione ecografica preoperatoria del tumore endometriale

Prof. Donato D'Antona

Dott.ssa Michela Rampon

ECOGRAFIA IN GINECOLOGIA ONCOLOGICA

- SONDE VAGINALI AD ALTA FREQUENZA



**VALUTAZIONE MORFOLOGICA
ESTREMAMENTE ACCURATA DEGLI
ORGANI PELVICI**

- ESAME IN “VIVO” VS TC / RMN



PARAMETRI MORFOLOGICI AGGIUNTIVI

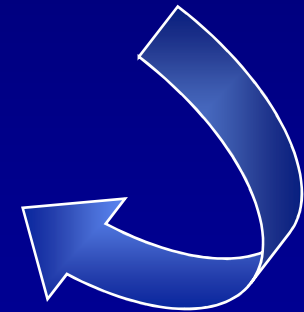
- ESAME DINAMICO E INTERATTIVO



**L'OPERATORE è IN GRADO DI ANALIZZARE LA MOBILITA',
L'ELASTICITA', DEFORMABILITA' DEI TESSUTI IN ANALISI.**



**INTERESSANTI PROSPETTIVE
NELLA VALUTAZIONE
DELL'ESTENSIONE DI MALATTIA E
DIAGNOSI SEMPRE PIU'
ACCURATA**



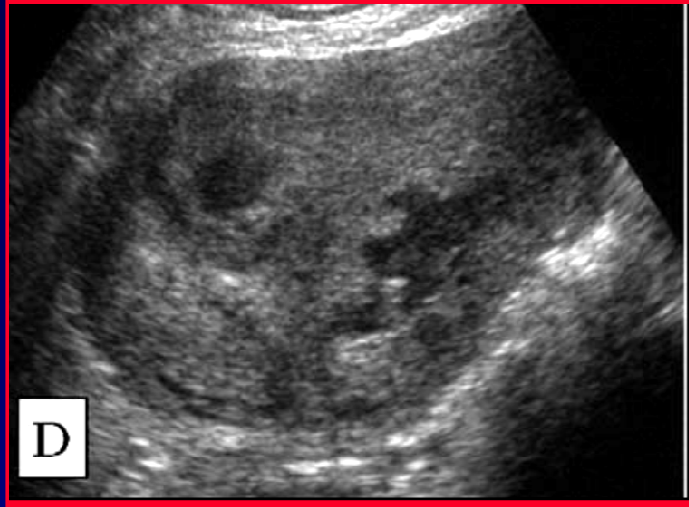
RUOLO DELL'ECOGRAFIA NEL TUMORE ENDOMETRIALE

- METODICA D'IMAGING PIU' IMPORTANTE NELLA VALUTAZIONE DELLA CAVITA' ENDOMETRIALE
- E' FONDAMENTALE NELLO STAGING PREOPERATORIO PER STABILIRE L'ESTENSIONE DELLA MALATTIA E PIANIFICARE LE MODALITA' E RADICALITA' DELLA CHIRURGIA

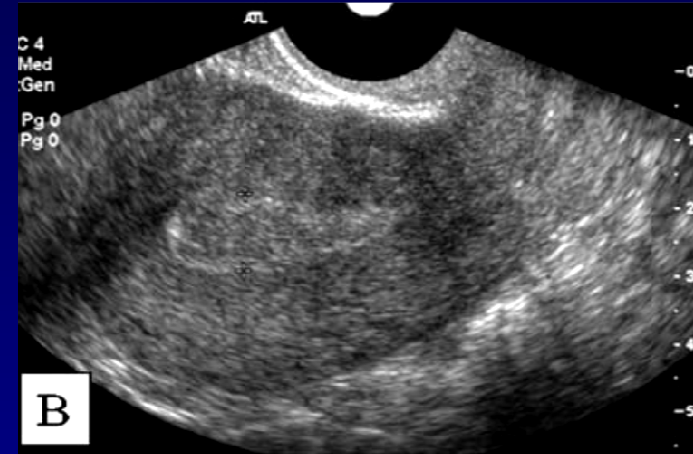
L'ECOGRAFIA CONSENTE DI ANALIZZARE

1. L'ECOSTRUTTURA DEL TESSUTO ENDOCAVITARIO
2. L'INFILTRAZIONE MIOMETRIALE
3. L'ESTENSIONE ALLA CERVICE
4. L'ESTENSIONE AGLI ORGANI VICINI
5. LA VASCOLARIZZAZIONE INTRAPARENCHIMALE

1.ECOSTRUTTURA DEL TESSUTO ENDOCAVITARIO

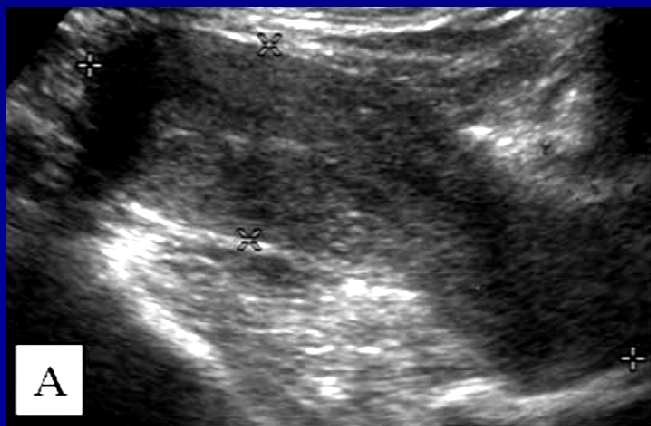


*NEOFORMAZIONE
POLIPOIDE*



RIMA ENDOMETRIALE SOTTILE

Ca endometriale tipo 2



TESSUTO DISOMOGENEO



ECOSTRUTTURA E GRADO DI DIFFERENZIAZIONE

CARCINOMI G 1
Ben differenziati



**ECOSTRUTTURA OMOGENEAMENTE
IPERECOGENA**

CARCINOMI G 2 E G 3
*Moderatamente differenziati e
anaplastici*



**ECOSTRUTTURA
IPO-ISOECOGENA**

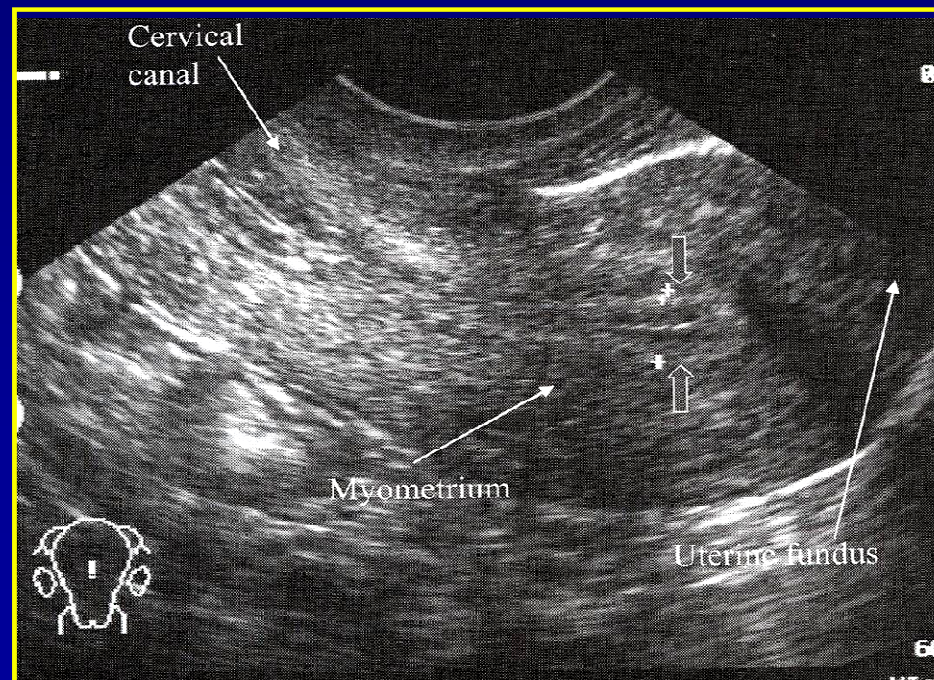
2.DIMENSIONI

SPESSORE ENDOMETRIALE 2D

MISURAZIONE NEL PIANO LONGITUDINALE DELL'AREA TUMORALE

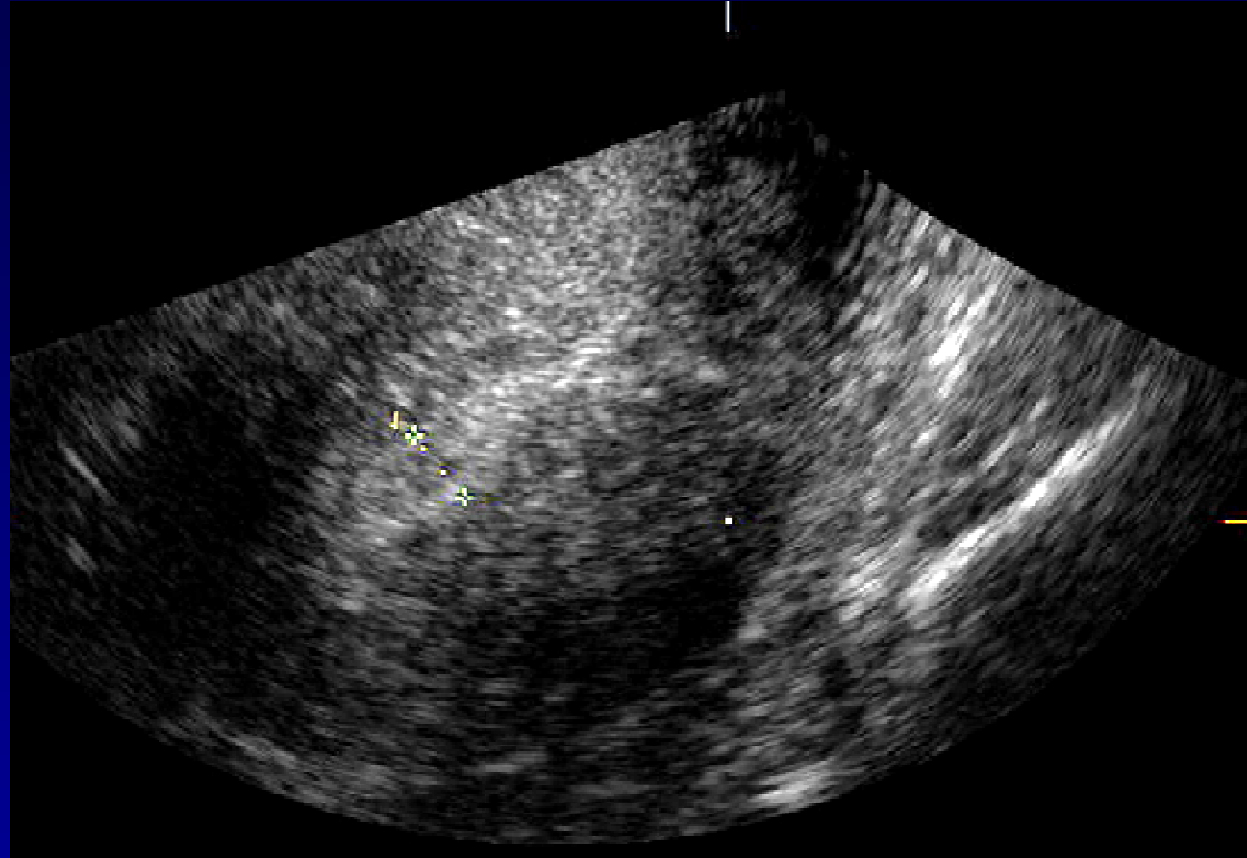


NON RILEVA I CONTORNI IRREGOLARI CAUSATI DALL'INFILTRAZIONE MIOMETRIALE



SPECIFICITA' 17%

CARCINOMA ENDOMETRIALE

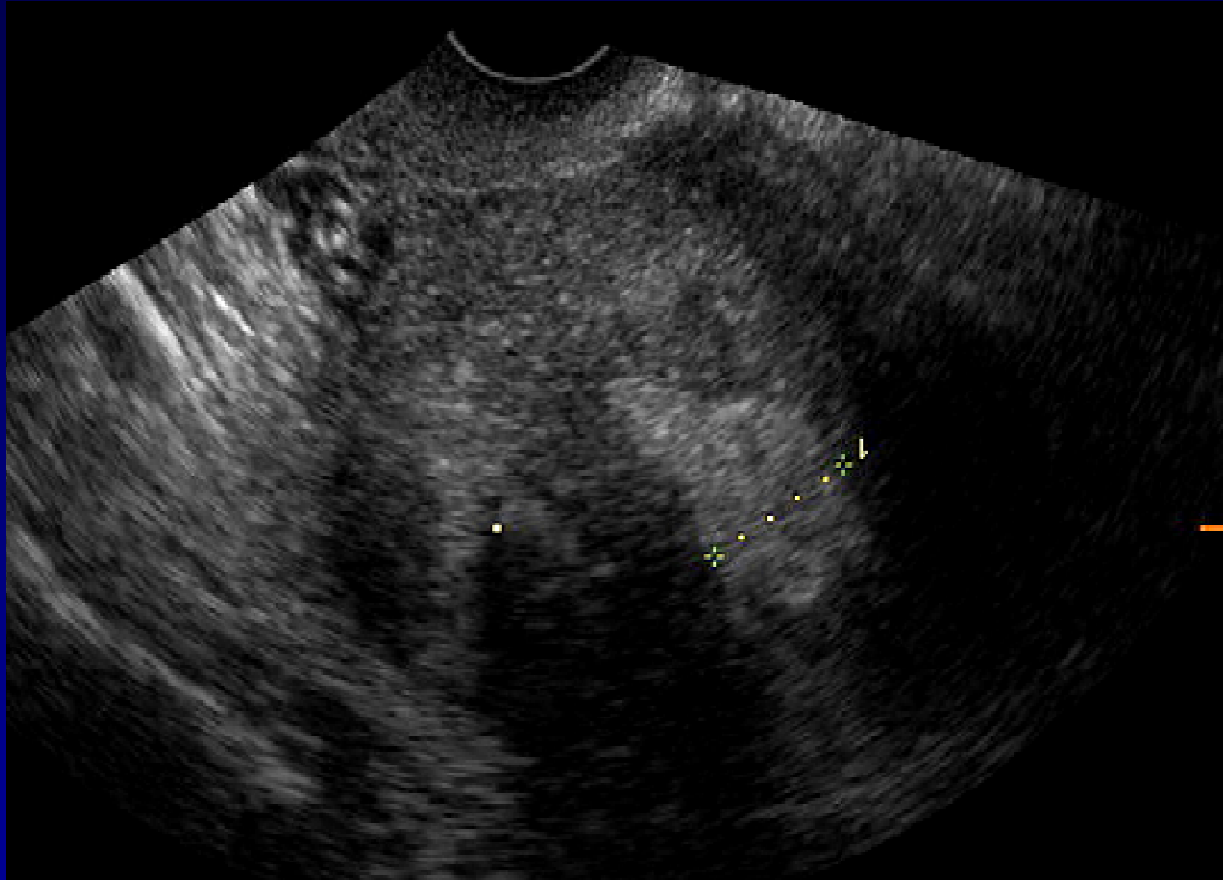


1. IMMAGINE SCANSIONE LONGITUDINALE

SPESORE ENDOMETRIALE 7 mm.

CONTORNI REGOLARI

CARCINOMA ENDOMETRIALE



2. IMMAGINE SCANSIONE TRASVERSALE:

SPESSORE ENDOMETRIALE 12 mm.

BORDI IRREGOLARI CAUSATI DALL'INFILTRAZIONE MIOMETRIALE

2.DIMENSIONI

**RILEVAZIONE ACCURATA DELLE TRE
DIMENSIONI SPAZIALI**



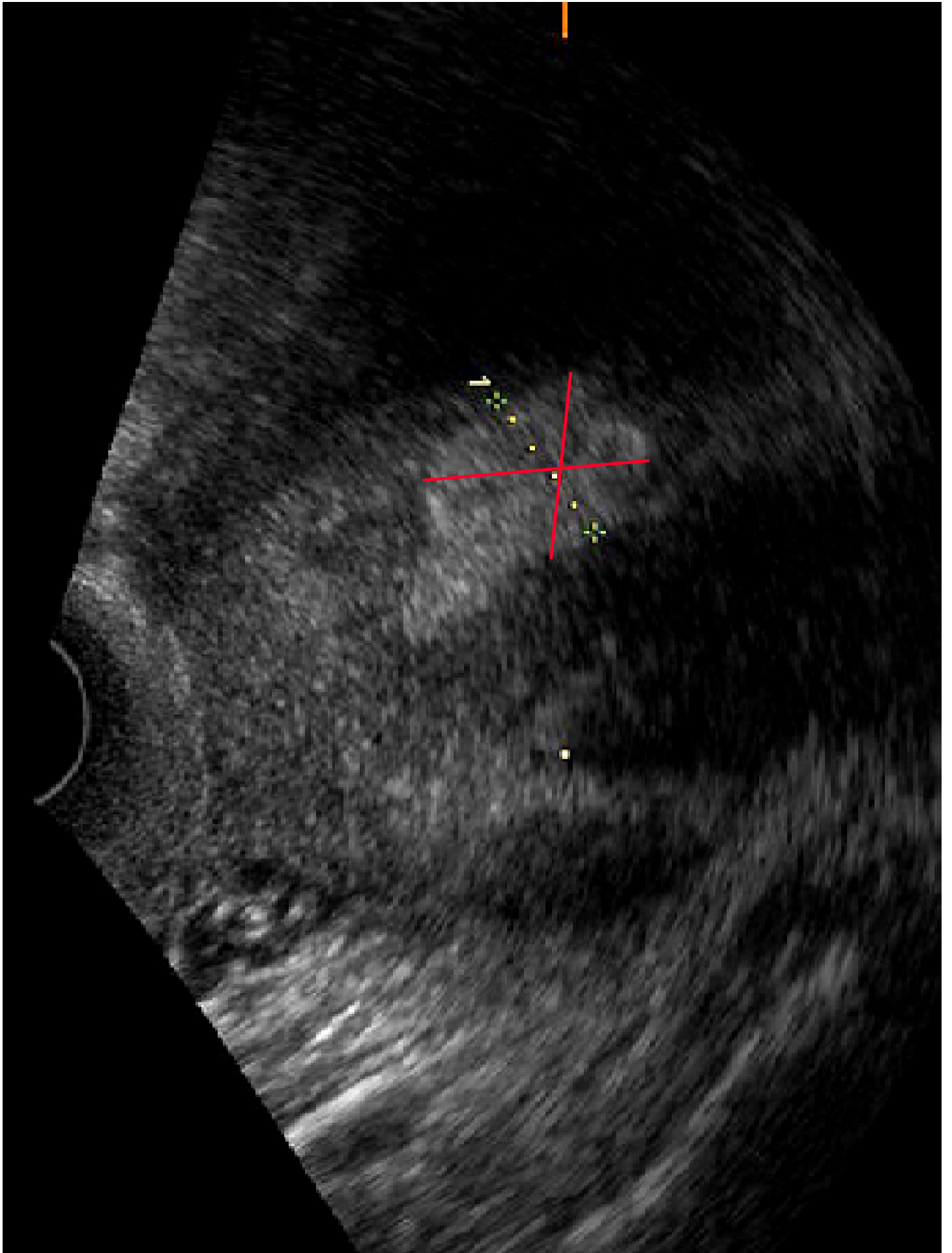
VOLUME DELLA NEOPLASIA

$$V = \pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$$

SPECIFICITA' 69%

**“FATTORE PROGNOSTICO CORRELATO ALLO STADIO
DELLA MALATTIA”**

C.Yaman, A. Habelsberger, G. Tews, T. Ebner “The role of three dimensional volume measurement in diagnosing endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding”. Gynecol Oncol 110(2008) 390-395



3.INFILTRAZIONE MIOMETRIALE

LA TECNICA INTRODOLTA PER LA PRIMA VOLTA DA
KARLSSON (1992)

DIAMETRO ANTERO-POSTERIORE DELL'ENDOMETRIO

DIAMETRO ANTERO-POSTERIORE DELL'UTERO

**= INFILTRAZIONE >
o < DEL 50%**



INDICATIVO IN PRESENZA DI CRESCITA TUMORALE SIMMETRICA

*Karlsson B e coll. The use of endovaginal ultrasound to diagnose invasion of endometrial carcinoma.
Ultrasound Obstet. Gynecol.1992; 2: 35-39*

ATTUALMENTE L'INFILTRAZIONE MASSIMA TUMORALE

VALUTAZIONE SOGGETTIVA STUDIANDO IL PUNTO
DI MASSIMA INFILTRAZIONE MIOMETRIALE



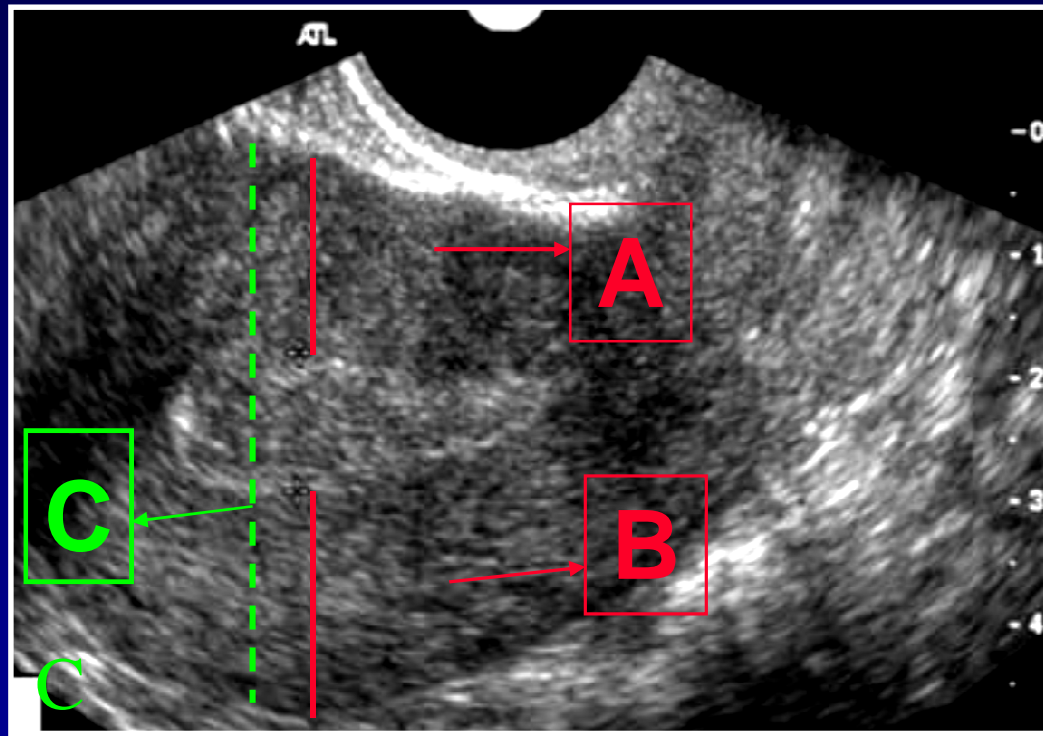
**“Solo prendendo in considerazione altri fattori è
possibile ottenere una predittività superiore
quella soggettiva
ES, EV, G”**

De Smet F e coll. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma.

Eur.J.Gynecol.Oncol.2003;24:241-245

De Smet F e coll. New models to predict depth of infiltration in endometrial carcinoma based on transvaginal sonography. Ultrasound Obstet.Gynecol.2006;27:664-671

3. INFILTRAZIONE MIOMETRIALE



$$\% \text{ miometrio libero} = \frac{(A+B) \times 100}{C}$$

4. ESTENSIONE EXTRAUTERINA

- VISUALIZZAZIONE TESSUTO NEOPLASTICO AL DI FUORI DEL CORPO UTERINO (metastasi ovariche...)
- STUDIO DINAMICO DEI RAPPORTI TRA ORGANI PELVICI



Imprimendo lenti movimenti alla sonda è possibile osservare lo scivolamento delle strutture anatomiche contigue all'utero l'adeguato scorrimento dei piani consente di escludere l'estensione della malattia

- TC INDISPENSABILE PER STUDIARE L'INTERESSAMENTO LINFONODALE

5. VASCOLARIZZAZIONE

IPERPLASIA SEMPLICE

CA INVASIVO

ANGIOGENESI

IPERPLASIA
COMPLESSA

IPERPLASIA
ATIPICA

CA STADIO I - A

COLOR DOPPLER

POWER DOPPLER:

- RI (RESISTANCE INDEX)
(S-D/S)
- PI (PULSATILITY INDEX)

STUDIO IN VIVO DEL
FLUSSO EMATICO E
DISTRIBUZIONE DEI VASI
ALL'INTERNO DEL
TUMORE

5.VASCOLARIZZAZIONE

COLOR DOPPLER

COLOR SCORE (*Consensus Group 2000*)

1. **Assenza di flusso**
2. **Minima presenza di flusso**
3. **Elevata presenza di flusso**

➔ E' risultato significativamente differente tra i primi stadi e gli stadi avanzati

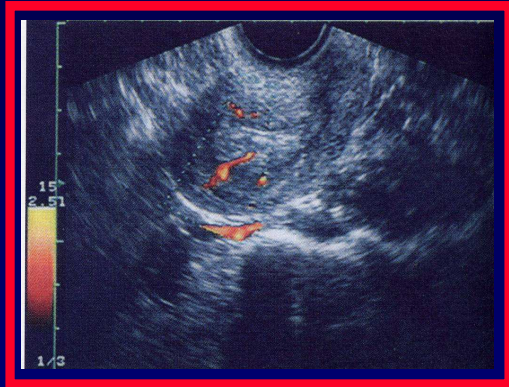
"Testa AC e cool.Intratumoral color Dpplr analysis in endometrial carcinoma: it is clinically useful? Gynecol. Oncol. 2003; 88: 298-303"

➔ Correlazione documentata tra "quantità di colore e stadio di malattia".

"Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I.Terms, deinitions and measurements to describe the sonographic fetures of adnexalntumors: a consensus opinion from the international ovarian tumor analysis (IOTA) group. Ultrasound Ostet Gynecol 2000; 16:500-5"

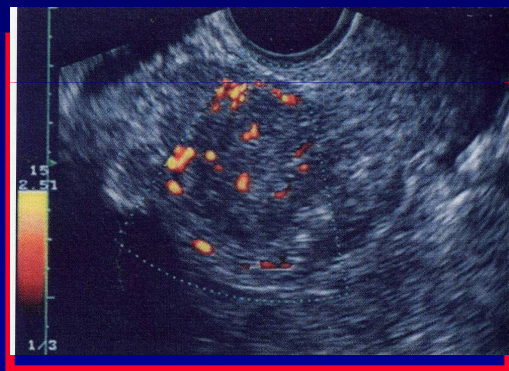
5.VASCOLARIZZAZIONE

POWER DOPPLER



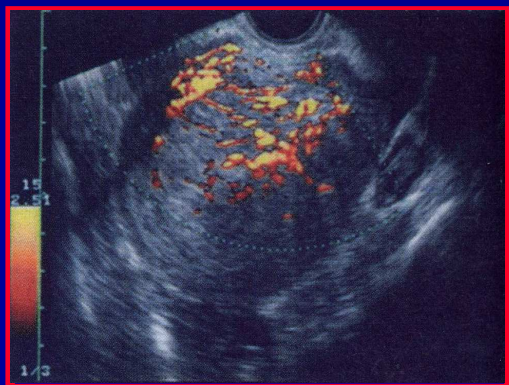
Pattern A

POLIPO ENDOMETRIALE



Pattern b

IPERPLASIA ENDOMETRIALE



Pattern C

CARCINOMA ENDOMETRIALE

5.VASCOLARIZZAZIONE

POWER DOPPLER

CARATTERIZZA DISTRIBUZIONE DEI VASI
EMATICI DOCUMENTANDO LA DISPOSIZIONE
ANARCHICA DEI VASI

➔ **POSSIBILITA' DI OTTENERE INFORMAZIONI UTILI
SULLA STADIAZIONE**

RI

- **UTILE ALLA DEFINIZIONE DI BENIGNO E MALIGNO**
- **NEOANGIOGENESI ABBASSAMENTO DELLE
RESISTENZE VASCOLARI**

CUT-OFF < 0,5

ECOGRAFIA TRIDIMENSIONALE (3D)

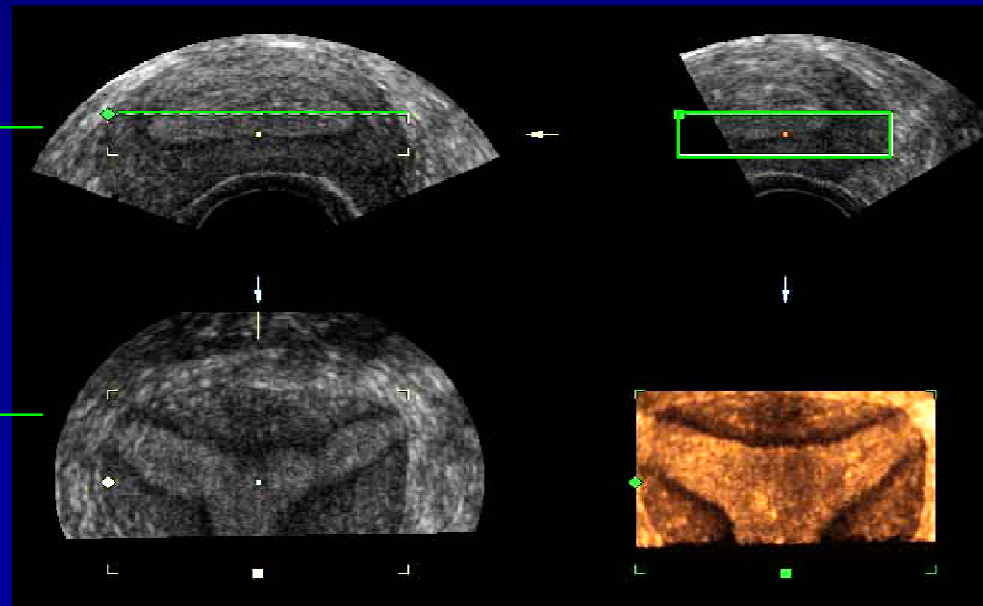
Il primo ecografo tridimensionale è stato presentato al pubblico durante il Congresso Internazionale di Radiologia tenutosi a Parigi nel 1989

EVOLUZIONE TECNOLOGICA DELL'ECOGRAFIA TRADIZIONALE 2D, CHE FORNISCE IMMAGINI "PIATTE" DELLE STRUTTURE INDAGATE, IN CUI MANCA IL SENSO DELLA PROFONDITA'

LE IMMAGINI 3D SONO LA RIPRODUZIONE REALISTICA DELLE STRUTTURE SECONDO TUTTI I PIANI DELLO SPAZIO, LUNGHEZZA LARGHEZZA E SPESSORE

2 D
PIANO DI
SEZIONE

3 D
VOLUME



VANTAGGI

- ACQUISIZIONE DELLE IMMAGINI IN "REAL TIME" ED IN TEMPI ESTREMAMENTE RAPIDI, SÌ DA RIDURRE AL MINIMO L'ESECUZIONE DEL TEST DIAGNOSTICO "4 D", la quarta dimensione è il tempo.
- MEMORIZZAZIONE DI MIGLIAIA DI FOTOGRAMMI, CON CONSEGUENTE POSSIBILITÀ DI RIANALISI DELLE INFORMAZIONI REGISTRATE (*Telemedicina*)
- STANDARDIZZAZIONE DELLE PROCEDURE, CON RIDUZIONE DELLE VARIABILI OPERATORE-DIPENDENTI.
- ALTISSIMA DEFINIZIONE DELLE IMMAGINI GRAZIE AL "RENDERING".

VANTAGGI IN GINECOLOGIA



•MIGLIORAMENTO DELLE PROCEDURE DI DIAGNOSI E STADIAZIONE DI ALCUNE PATOLOGIE NON OTTENIBILE CON METODICA STANDARD (*MASSA OVARICA*)



•VISUALIZZAZIONE DELLE STRUTTURE ANATOMICHE E DELLE LESIONI PATOLOGICHE SUL PIANO CORONALE, CON SURPLUS DI INFORMAZIONI RISPETTO ALLA ECOGRAFIA CONVENZIONALE (*SETTO UTERINO*)

SVANTAGGI

**PROCEDURA DI ACQUISIZIONE A VOLTE
INDAGINOSA.**

**L'ACQUISIZIONE CON LA SONDA DEI
FOTOGRAMMI E' MANUALE:**

 **TEMPI LUNGI D'ATTESA**

 **INCERTEZZA NELLA QUALITA' DEL RISULTATO**

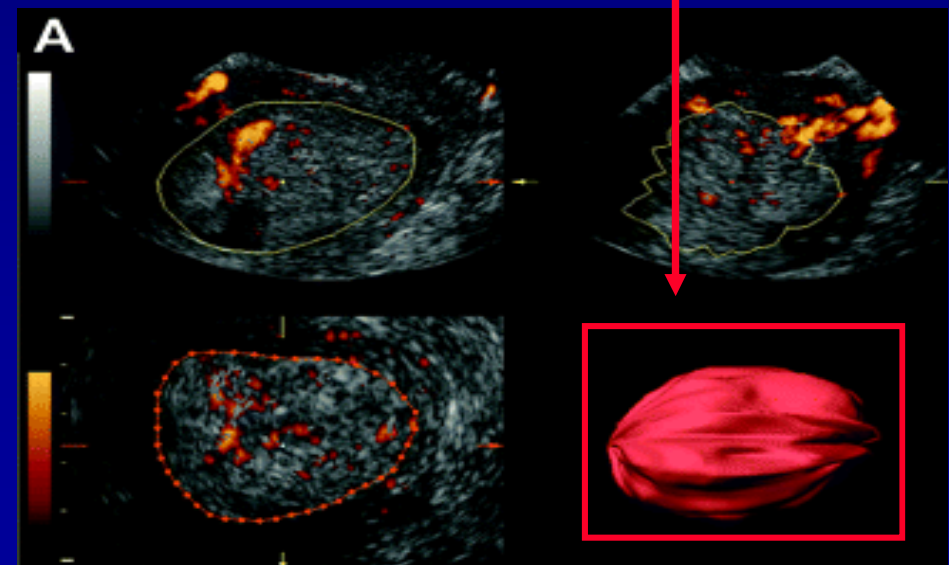
 **COSTO ELEVATO**

NEL CARCINOMA ENDOMETRIALE

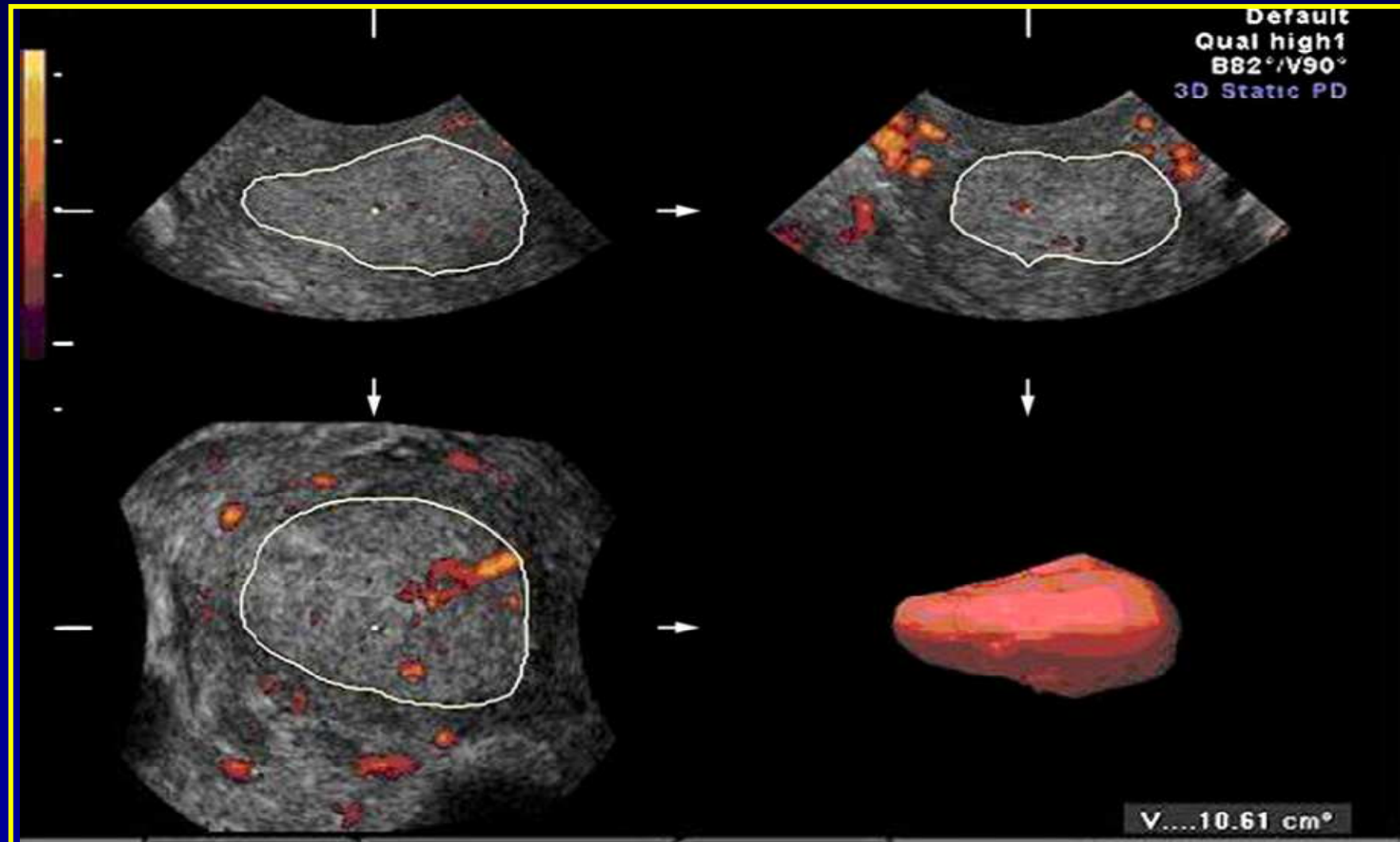
VOCAL program (Virtual Organ Computer Aided Analysis)

- RAPPRESENTA L'ORGANO INTERO IN UNA SINGOLA IMMAGINE
- VOLUME ENDOMETRIALE
*ATTRAVERSO LA MISURAZIONE IN DIVERSE SCANSIONI
RIFLETTE I CAMBIAMENTI ASIMMETRICI DEL TUMORE*

 *CUT-OFF 2,7 cm³*



VOLUME ENDOMETRIO 3 D



APPLICAZIONE VOCAL SISTEM

NEL CARCINOMA ENDOMETRIALE

- POSSIBILITA DI EFFETUARE LO STUDIO DELLA NEOANGIOGENESI
3 DPDA (Power doppler angiography):

VI (Vascularization Index)

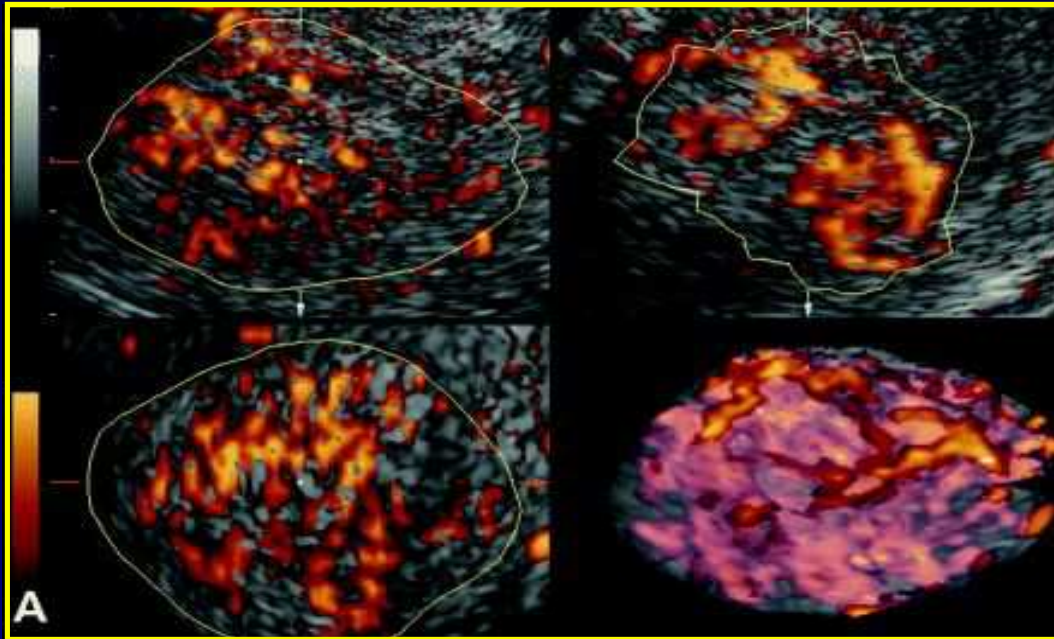
**N° vasi nel volume espresso
in %**

FI (Flow Index)

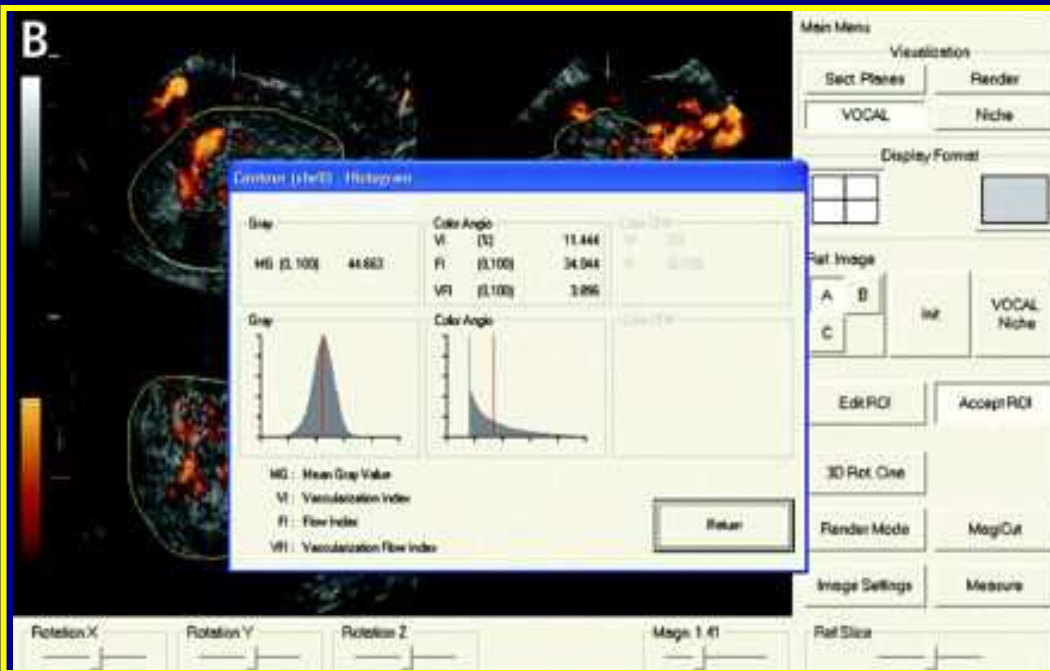
**Intensità media del flusso
ematico espresso con n° da
0 a 100**

**VFI (Vascularization Flow
Index)**

**VI + VFI espresso con un
n° da 0 a 100**

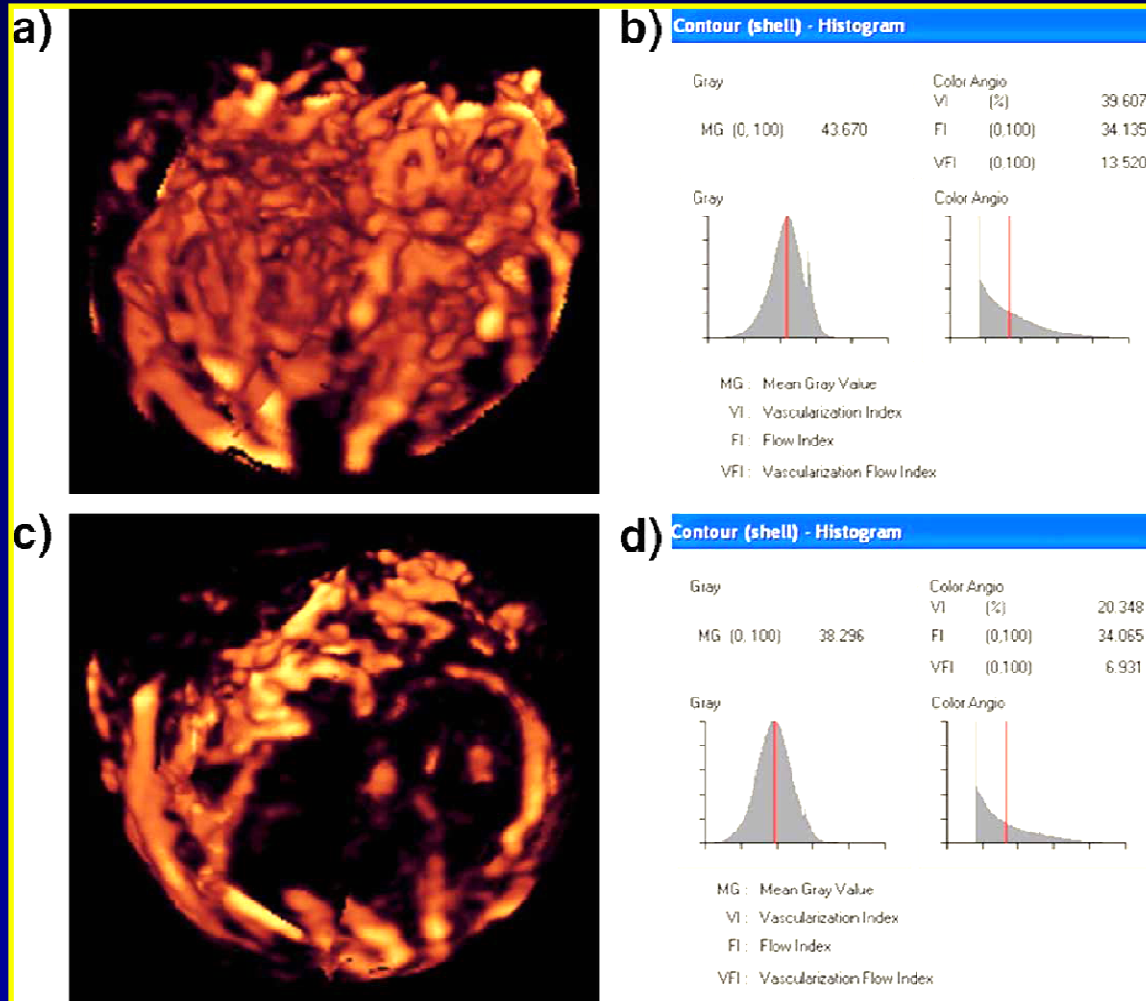


APPLICAZIONE 3D PDA



CALCOLO AUTOMATICO DI
VI, FI, VFI

APPLICAZIONE "COLOR RENDERING"



**a) VASCULARIZZAZIONE
CARCINOMA
ENDOMETRIALE**

**b) VASCULARIZZAZIONE
SUBENDOMETRIALE DEL
CARCINOMA
ENDOMETRIALE**

“Il volume in 3D ha una specificita' maggiore rispetto alla misurazione dello spessore endometriale”

17% VS 69%

“Cemil Yaman, A. Habelsberger, G. Tews, W. Polz, T. Ebner. The role of three-dimension volume measurement in diagnosing endometrial cancer in patients with postmenopausal bleeding. Gynecol Oncol 110 (2008) 390-395”

“Gli indici di vascolarizzazione sono significativamente incrementati nel carcinoma endometriale e permettono di valutare i cambiamenti patologici endometriali ”

“Lui T. Mercé°, Juan, Alcazar, Carmen Lopez, Enrique Iglesias, Juan de los Heros, Josè M. Bajo. Clinical Usefulness of 3-Dimensional Sonography and Power Doppler Angiography for Diagnosis of Endometrial Carcinoma. J Ultrasound Med 2007; 26: 1279-1287”

Non esistono significative differenze tra i due metodi nell'ambito della patologia benigna in quanto i polipi e l'iperplasia presentano configurazione simmetrica

“Borne TH, Campbell S, Steers CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. Gynecol Oncol 1991; 40:253-259”



**L'ecografia 3D in ginecologia, quindi,
pur non sostituendo
la tradizionale ecografia
bidimensionale, la completa, e ne
migliora l'accuratezza diagnostica in
casi clinici particolari**



OBIETTIVI DELLO STUDIO



**IMPLICAZIONE CRITICA DEL VOLUME TUMORALE
RILEVATO ECOGRAFICAMENTE IN AMBITO CLINICO**

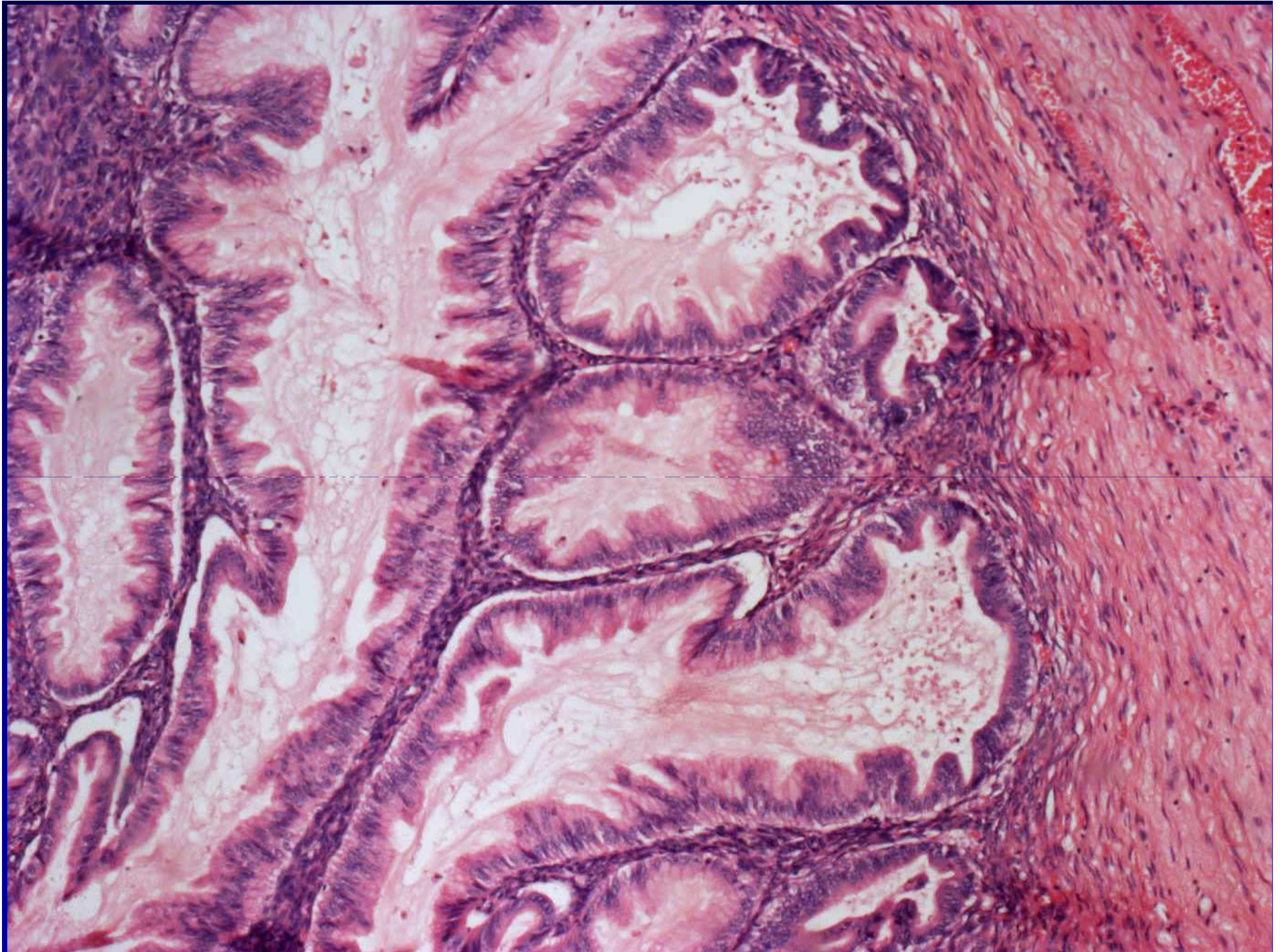


**VALUTAZIONE ECOGRAFICA PREOPERATORIA DELLA
PERCENTUALE D'INFILTRAZIONE MIOMETRIALE**



**VALUTAZIONE DELLA VASCOLARIZZAZIONE
INTRATUMORALE IN RELAZIONE AL G, ISTOTIPO E
ALL'ESTENSIONE DI MALATTIA**

Prof. D.D'Antona, Dott.ssa F. Ruggio, Dott.ssa M. Rampon,
Laureanda L. Tommasi



MATERIALI E METODI

Valutazione :

Clinica

- anamnesi
- familiarità neoplastica
- sintomi e segni
- esame obiettivo completo
- visita specialistica
ginecologica

Strumentale

- Rx torace
- ECG
- Esami di Laboratorio
- ECO TV
- TC

MATERIALI E METODI

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

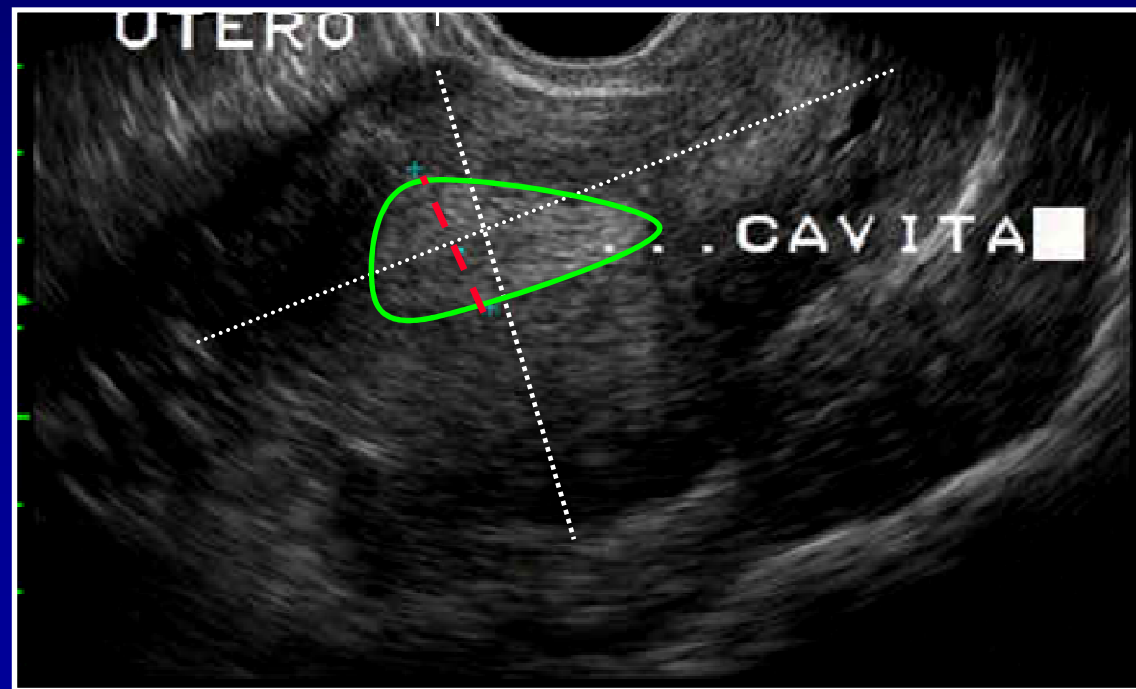
1. DIMENSIONI UTERO
2. CAVITA' ENDOMETRIALE
3. SPESSORE ENDOMETRIALE MASSIMO
4. VOLUME DELLA NEOPLASIA
5. INFILTRAZIONE MIOMETRIALE
6. INDICI DI VASCOLARIZZAZIONE

MATERIALI E METODI

VOLUME UTERO

ECOSTRUTTURA CAVITA' UTERO

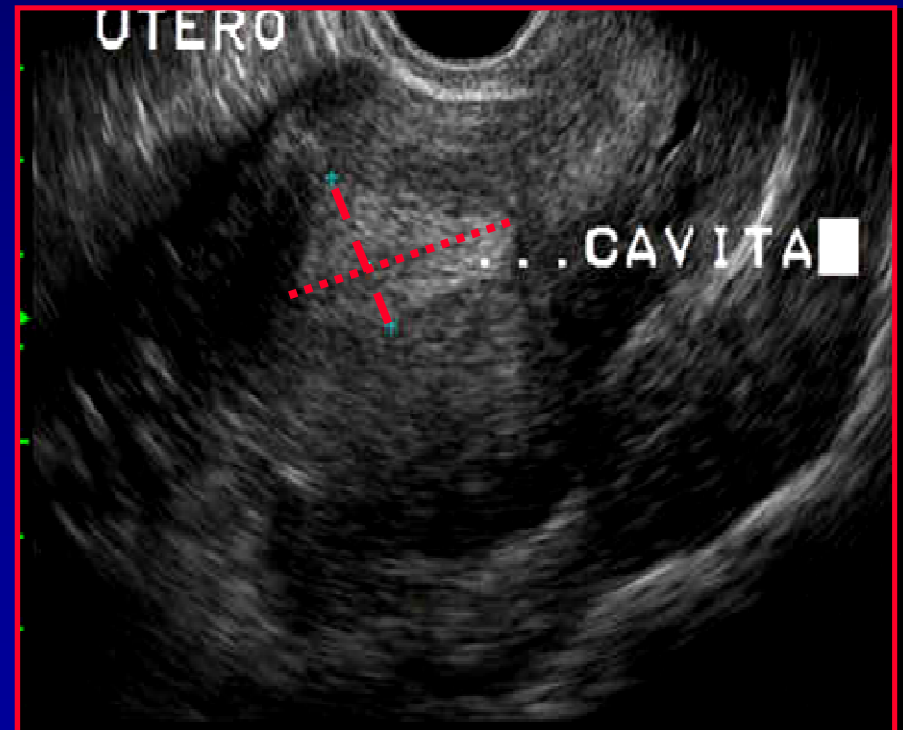
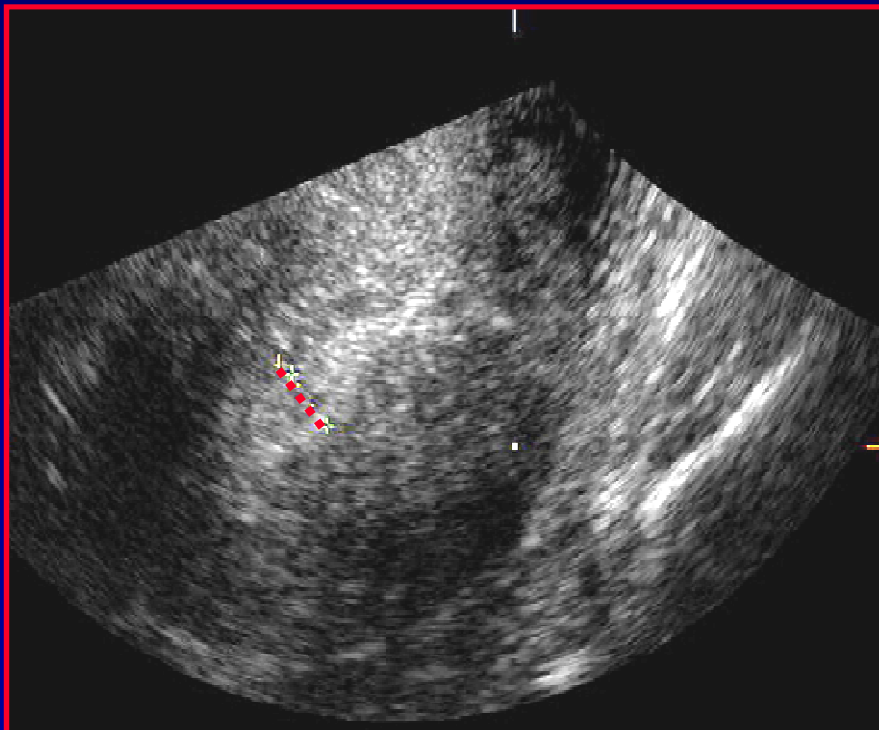
SPESSORE ENDOMETRIALE



MATERIALI E METODI

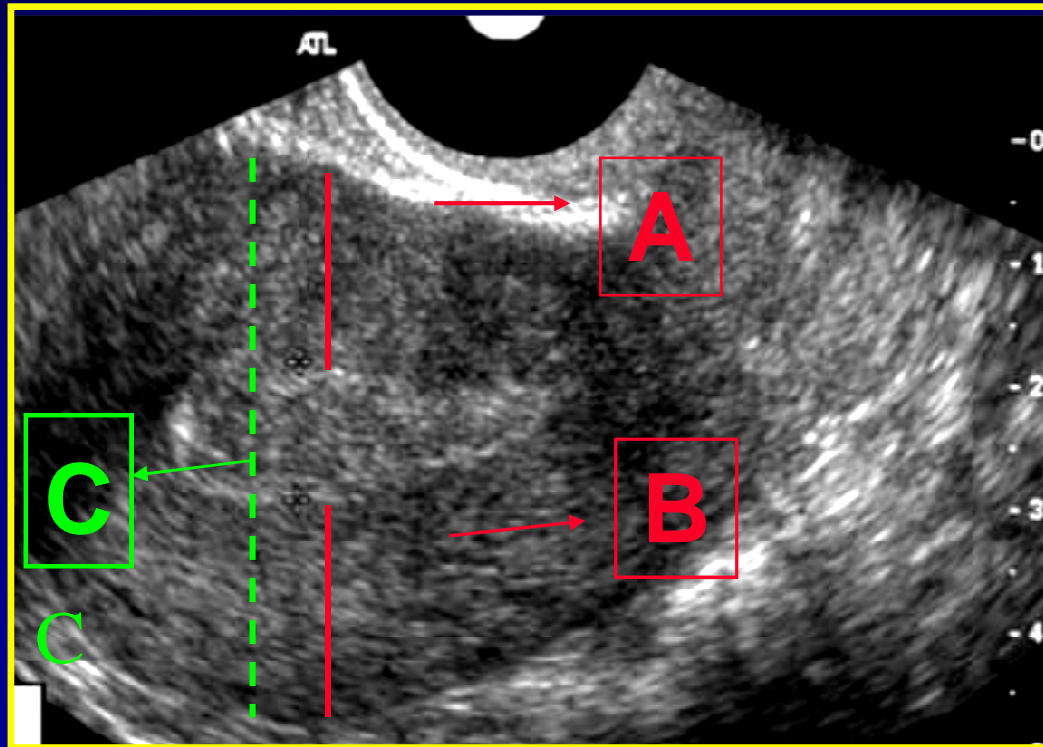
VOLUME DELLA NEOPLASIA

$$V = \pi/6 \times D1 \times D2 \times D3$$



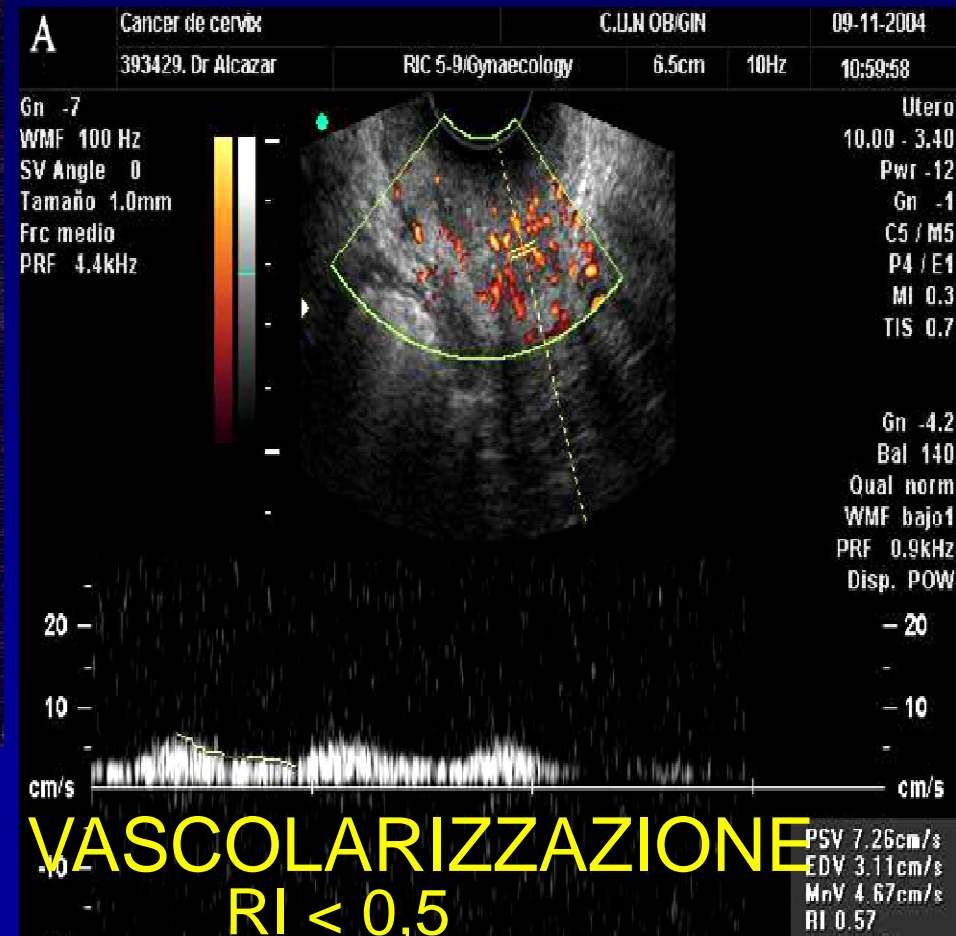
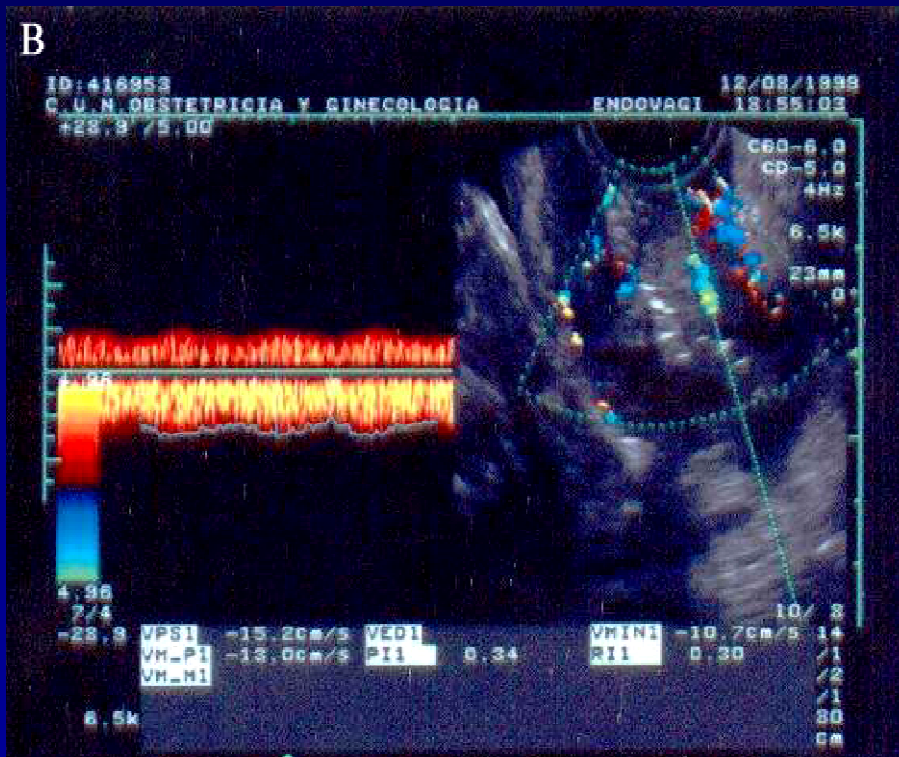
MATERIALI E METODI

VALUTAZIONE SOGGETTIVA STUDIANDO IL PUNTO DI MASSIMA INFILTRAZIONE MIOMETRIALE



$$\% \text{ miometrio libero} = \frac{(A+B) \times 100}{C}$$

5. VASCOLARIZZAZIONE POWER DOPPLER



1.RISULTATI

PZ	% MIOM LIBERO	INFILTRAZ	EV	EV\UV	ES	RI.	VASCOL	E.I.	STADIO
B.A	70%	NO	5.35 cm ³	0.14	12.2 mm	0-5	SI	ADENOK G2	T2A NX MX
G.L	82%	SI	1.7 cm ³	0.08	8 mm	0,5	SI	ADENOK G2	T1B N0 MX
T.F.	64%	SI	3.07 cm ³	0.059	13.4 mm	0,4	SI	ADENOK G2	T3A N0 MX
S.E.	28%	SI	5.4 cm ³	0,11	12,9 mm	0,3	SI	ADENOK G3, TIPO 1-2	T1C NX MX
S.M.	57%	SI	1,6 cm ³	0,05	8,8 mm	0,4	SI	ADENOK G1	T1C NX MX
M.A.	44%	SI	4,4 cm ³	0,1	13,3 mm	0,5	SI	ADENOK END G2	T1B N0 MX
LM.	81%	SI	1.2 cm ³	0,025	7,7 mm	0,7	SI	ADENOK G1	T1C N0 MX
B.L.	81%	NO	9.1 cm ³	0,38	8 mm	0,5	SI	ADENOK END G2	T1C NX MX

EV\UV cut off: 0.09

EV cut off: 2.7 cm³

2.RISULTATI

PZ	% MIOMETRIO LIBERO	INFILTRAZ.	EV	EV/UV	ES	R.I.	STADIO ECO	STADIO CHIRURGICO
B.A.	70%	NO	5.35 cm ³	0.14	12.2 mm	0,5	T1B-G2	T2A NX MX-G2
G.L.	82%	SI	1.7 cm ³	0.08	8 mm	0,53	T1B-G2	T1B N0 MX-G2
T.F.	64%	SI	3.07 cm ³	0.059	13.4 mm	0,41	T1B-G2	T3A NO MX-G2
S.E.	28%	SI	5.4 cm ³	0,11	12,9 MM	0,26	T1C-G2	T1C NX MX-G3
S.M.	57,00%	SI	1,6 cm ³	0,05	8,8 mm	0,43	T1C-G1	T1C NX MX-G1
M.A.	44%	SI	4,4 cm ³	0,1	13,3 mm	0,45	T1B-G1	T1B NXMX G2
L.M.	81%	SI	1.2 cm ³	0,025	7,7 mm	0,66	T1B-G2	T1C N0 MX-G1
B.L.	81%	NO	9.1 cm ³	0,38	8 mm	0,53	T1B-G2	T1C NXMX-G2

CONCLUSIONI

- GLI INDICI ECOGRAFICI PROPOSTI RAPPRESENTANO UN METODO SEMPLICE E NON INVASIVO CHE PERMETTE DI DISTINGUERE TRA PAZIENTI CON TUMORE AD ALTO E BASSO RISCHIO
- L'ECO 3 D FORNISCE UNA VALUTAZIONE PIU' PRECISA DELLE PAZIENTI A RISCHIO
- INTRODUZIONE DI UN APPROCCIO SISTEMATICO DI VALUTAZIONE ECOGRAFICA PREOPERATORIA DELLA PAZIENTE

***GRAZIE A TUTTI PER
L'ATTENZIONE***

...tutti a fare colazione!



...the first of these is the fact that the...

...the second is the fact that the...

...the third is the fact that the...

...the fourth is the fact that the...

...the fifth is the fact that the...

...the sixth is the fact that the...

...the seventh is the fact that the...

...the eighth is the fact that the...

...the ninth is the fact that the...

...the tenth is the fact that the...

...the eleventh is the fact that the...

...the twelfth is the fact that the...

...the thirteenth is the fact that the...

...the fourteenth is the fact that the...

...the fifteenth is the fact that the...

...the sixteenth is the fact that the...

...the seventeenth is the fact that the...

...the eighteenth is the fact that the...

...the nineteenth is the fact that the...

...the twentieth is the fact that the...

...the first of these is the fact that the ...

...the second is the fact that the ...

...the third is the fact that the ...

...the fourth is the fact that the ...

...the fifth is the fact that the ...

...the sixth is the fact that the ...

...the seventh is the fact that the ...

...the eighth is the fact that the ...

...the ninth is the fact that the ...

...the tenth is the fact that the ...

...the eleventh is the fact that the ...

...the twelfth is the fact that the ...

...the thirteenth is the fact that the ...

...the fourteenth is the fact that the ...

...the fifteenth is the fact that the ...

...the sixteenth is the fact that the ...

...the seventeenth is the fact that the ...

...the eighteenth is the fact that the ...

...the nineteenth is the fact that the ...

...the twentieth is the fact that the ...

...the first of these is the fact that the...

...the second is the fact that the...

...the third is the fact that the...

...the fourth is the fact that the...

...the fifth is the fact that the...

...the sixth is the fact that the...

...the seventh is the fact that the...

...the eighth is the fact that the...

...the ninth is the fact that the...

...the tenth is the fact that the...

...the eleventh is the fact that the...

...the twelfth is the fact that the...

...the thirteenth is the fact that the...

...the fourteenth is the fact that the...

...the fifteenth is the fact that the...

...the sixteenth is the fact that the...

...the seventeenth is the fact that the...

...the eighteenth is the fact that the...

...the nineteenth is the fact that the...

...the twentieth is the fact that the...

...the twenty-first is the fact that the...

...the twenty-second is the fact that the...

...the first of these is the fact that the...

...the second is the fact that the...

...the third is the fact that the...

...the fourth is the fact that the...

...the fifth is the fact that the...

...the sixth is the fact that the...

...the seventh is the fact that the...

...the eighth is the fact that the...

...the ninth is the fact that the...

...the tenth is the fact that the...

...the eleventh is the fact that the...

...the twelfth is the fact that the...

...the thirteenth is the fact that the...

...the fourteenth is the fact that the...

...the fifteenth is the fact that the...

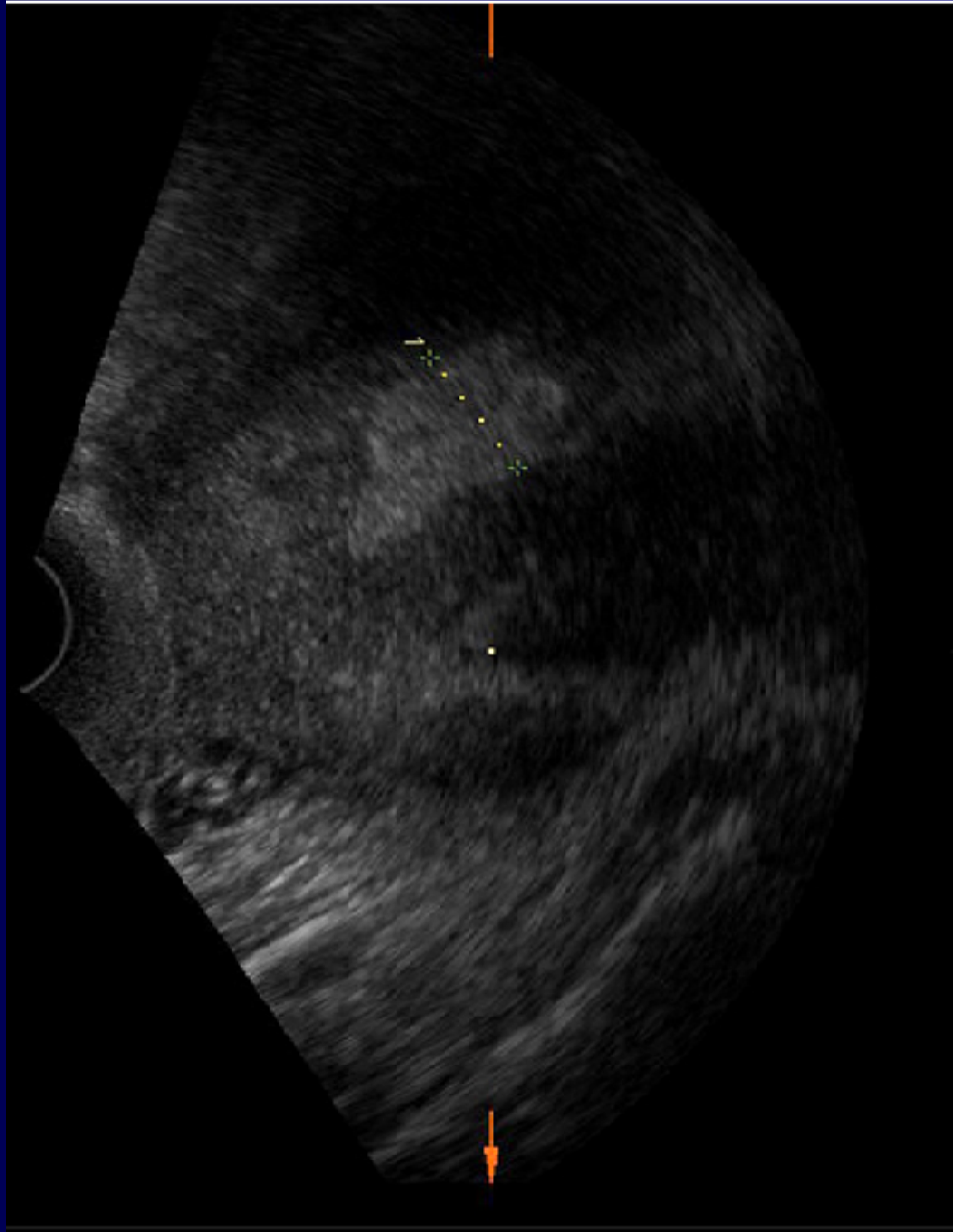
...the sixteenth is the fact that the...

...the seventeenth is the fact that the...

...the eighteenth is the fact that the...

...the nineteenth is the fact that the...

...the twentieth is the fact that the...





RISULTATI CONTRASTANTI

“SIGNIFICATIVA CORRELAZIONE TRA I VALORI DI RI E LE METASTASI LINFONODALI”

“Cheng WF e coll. Preoperative ultrasound study in predicting lymph node metastasis for endometrial cancer patients. Gynecol. Oncol.1998;71: 424-427”

“CAMPIONE DI 70 PZ NON HA CONFERMATO LA CORRELAZIONE TRA RI E STADIO DI MALATTIA, IL G E L’INFILTRAZIONE MIOMETRIALE”

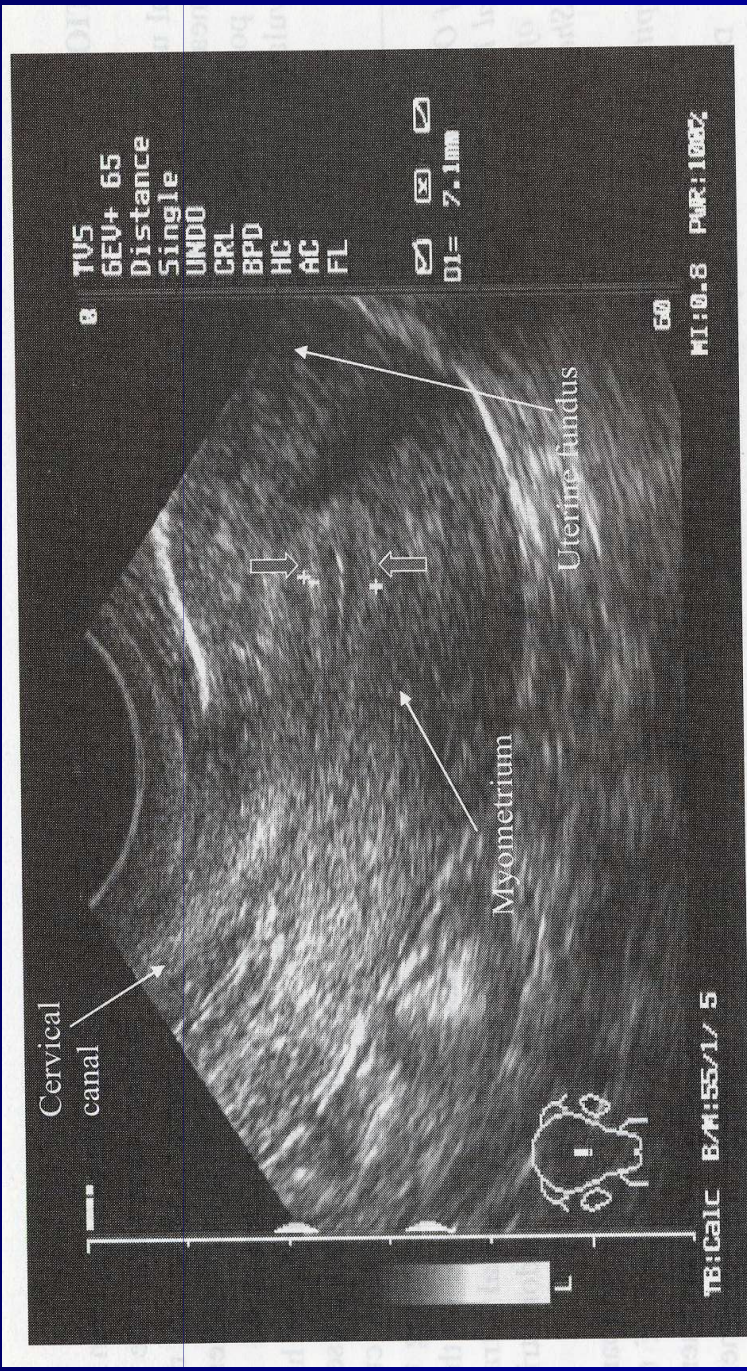
“Testa AC e coll. Intratumoral color Doppler analysis in endometrial carcinoma: it is clinically useful? Gynecol. Oncol. 2003; 88: 298-303”

“L’ANALISI DEI FLUSSI VASCOLARI NEL TUMORE ENDOMETRIALE NON E’ IN GRADO DI PREDIRE LA STADIAZIONE ”

“HataK, Hata T, Kitao M. Intratumoral blood flow analysis in endometrial cancer: does differ among individual tumor characteristics? gynecol Oncol 1996;61:341-4”

“UTILE NEL DISCRIMINARE TRA PATOLOGIA BENIGNA E MALIGNA IN DONNE CON METRORRAGIA ”

“j.Alcazar, G.Castillo, J.A.Minguez and M.J.Galan. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;21:583-588”



Studio 84 donne con metrorragia: “Gli indici di vascolarizzazione sono significativamente incrementati nel carcinoma endometriale e l’RI è significativamente diminuito”

Tab 2 Merce

“Lui T.Mercé°, Juan, Alcazar, Carmen Lopez, Enrique Iglesias, Juan de los Heros, Josè M. Bajo. Clinical Usefulness of 3-Dimensional Sonographi and Power Doppler Angiography for Diagnosis of Endometrial Carcinoma. J Ultrasound Med 2007; 26: 1279-1287”

“E’ possibile osservare una significativa differenza tra i valori di RI intratumorale ed i valori nell’iperplasia endometriale”

“Borne TH, Campbell S, Steers CV, Royston P, Whitehead MI., Collins WP. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. Gynecol Oncol 1991; 40:253-259”