

Nerwiak ostonkowy końca języka – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Schwannoma of the apex of tongue – a case report and a literature review

OLGA JUREK^{1/}, ZUZANNA GRONKIEWICZ^{1/}, PIOTR WÓJTOWICZ^{1/}, KRYSZYNA FILIPOWICZ^{1/}, ANTONI KRZESKI^{1/}

^{1/} Klinika Otolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Czerniakowski w Warszawie

^{2/} Zakład Patomorfologii, Szpital Czerniakowski w Warszawie

Nerwiak ostonkowy, określaný jako schwannoma, neurilemoma czy neurinoma jest łagodnym nowotworem wywodzącym się z komórek ostonkowych Schwanna nerwów czaszkowych zlokalizowanych obwodowo. 25-45% tych guzów umiejscowionych jest w obrębie głowy i szyi, z czego poniżej 1% w obrębie jamy ustnej. Język jest bardzo rzadką lokalizacją tego typu nowotworów, ale najczęstszą dotyczącą jamy ustnej.

W pracy przedstawiono opis 22-letniego pacjenta z guzem końca języka, u którego rozpoznano nerwiaka ostonkowego. Chory poddany został chirurgicznemu usunięciu zmiany z dostępu przez jamę ustną. Po przebadaniu histopatologicznym otrzymanego materiału postawiono rozpoznanie nerwiaka ostonkowego. Z uwagi na ryzyko transformacji złośliwej leczeniem z wyboru tego schorzenia jest radykalne chirurgiczne usunięcie guza. W pracy przedstawiono również aktualny przegląd piśmiennictwa dotyczący nerwiaka ostonkowego języka.

Słowa kluczowe: nerwiak ostonkowy, schwannoma, język, opis przypadku

Schwannoma, often referred to as neurilemoma or neurinoma, is a benign tumour originating from neurolemmocytes of cranial and peripheral nerves. 25%-45% of these tumours are localised in the head and neck area, however intra-oral schwannomas account for only 1% of these. Tongue is a very rare localization of these types of neoplasm, but the most common in oral cavity. The article presents a case report of a 22-year old patient with a tumour on the base of the tongue, which proved to be schwannoma. The tumour was removed transorally. The final diagnose was established on the basis of histopathological examination of the resected tissue. We have analysed available English written literature which proved rare occurrence of tongue neurilemoma. The gold standard of treatment is radical surgical removal of tumour due to the possibility of malignant transformation.

Key words: Schwannoma, tongue, case report

© Otolaryngologia 2016, 15(4): xxx

www.mediton.pl/orl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

lek. med. Olga Jurek

Klinika Otolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Czerniakowski ul. Stępińska 19/25, 00-739 Warszawa

tel. 22 3186270, 504096969, e-mail: olga.jurek@vp.pl

WSTĘP

Nerwiak ostonkowy określaný także jako schwannoma, neurilemoma lub neurinoma jest nowotworem wywodzącym się z komórek ostonkowych Schwanna nerwów czaszkowych lub obwodowych [1-4]. Należy on do grupy nowotworów łagodnych. W niespełną połowę przypadków zlokalizowany jest on w obrębie głowy i szyi [1,5]. Poniżej 1% guzów zlokalizowanych jest w obrębie jamy ustnej i gardła środkowego [1,2,5]. Język jest najczęstszą lokalizacją narządową w obrębie

górnego odcinka przewodu pokarmowego [3]. Do innych częstych lokalizacji tego typu nowotworów można zaliczyć podniebienie twarde i miękkie, dno jamy ustnej, błonę śluzową policzka czy dziąsła [5-7]. W wyżej wymienionych lokalizacjach nerw podjęzykowy, językowo-gardłowy i językowy są najczęstszymi punktami wyjścia tego typu nowotworów [5,8]. W 50% przypadków obserwujemy bezpośredni związek guza z nerwem, z którego się on wywodzi [5,6]. W badaniach epidemiologicznych nie zaobserwowano predylekcji do płci [1-5].

Schwannoma może powstać w każdym wieku ze znamienne większą częstością występowania od drugiej do czwartej dekady życia [1]. Nowotwór ten najczęściej manifestuje się jako pojedynczy, twardy, przesuwalny guz o gładkiej powierzchni, który może być asymptotyczny. Ponadto charakteryzuje się on powolnym wzrostem [3]. Leczenie polega na całkowitym wycięciu guza. Badanie histopatologiczne pozwala postawić ostateczne rozpoznanie, w którym stwierdza się obecność jednorodnych komórek o morfologii lemmocytów, czyli komórek osłonkowych Schwanna [1-4,6,7,9].

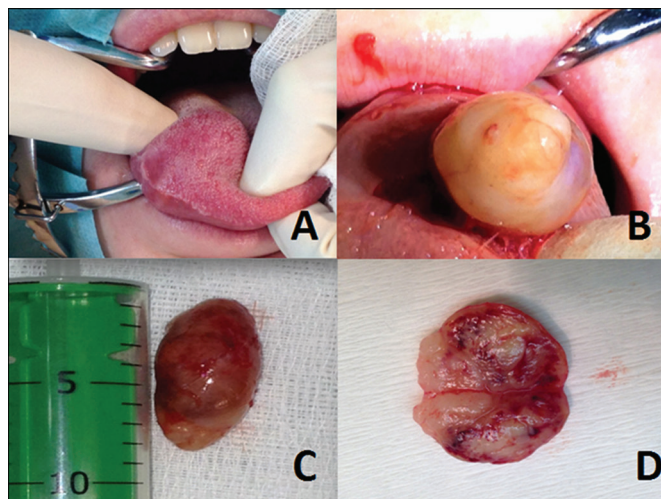
Głównym celem poniższego artykułu jest przedstawienie opisu przypadku pacjenta z nerwiakiem osłonkowym, obejmującym koniec języka, omówienie procesu diagnostycznego, zastosowanego leczenia oraz przegląd dostępnego światowego piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

OPIS PRZYPADKU

22-letni pacjent był hospitalizowany w Klinice Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z powodu guza języka.

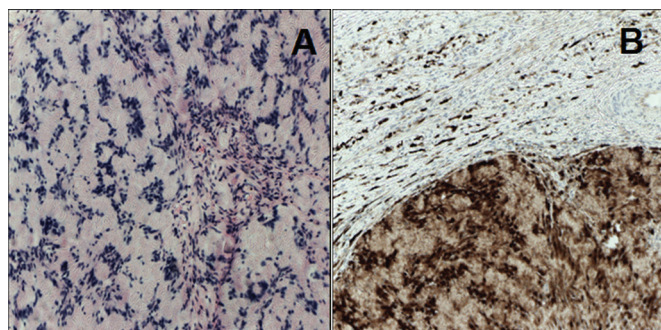
Pacjent zgłosił się do Kliniki Laryngologii z powodu guza końca języka umiejscowionego po stronie prawej. W badaniu podmiotowym pacjent zgłaszał pojawienie się szybko wzrastającego, niebolesnego guza języka. Pacjent zaobserwował szybki wzrost guza w ciągu pierwszego tygodnia, który później nie zwiększał swoich rozmiarów. Pacjent negował występowanie objawów miejscowego stanu zapalnego czy też objawów ogólnych tj. gorączki, zlewnych potów, utraty masy ciała. Ponadto twierdził, iż nie doznał żadnego urazu mechanicznego języka. Jak również negował on obecność chorób przewlekłych czy alergii na jakiekolwiek leki. Zaordynowana przez lekarza pierwszego kontaktu antybiotykoterapia doustna – Klindamycyna w dawce 3x300 mg nie spowodowała ustąpienia patologii. W wykonanym badaniu ultrasonograficznym uwidoczono zmianę ogniskową w okolicy końca języka po stronie prawej o mieszanej echogeniczności (głównie hiperechogenna) o wymiarach 24x12 mm, bez widocznego unaczynienia wewnętrznego. Podczas nakłucia zmiany nie zaobserwowano wycieku treści płynnej. Kontrola po tygodniu i po poszerzeniu antybiotykoterapii doustnej o Metronidazol w dawce 3x500 mg wykazała utrzymywanie się dolegliwości. Biopsja cienkoigłowa guza nie pozwoliła na określenie charakteru guza. Pacjent został zakwalifikowany do operacyjnego usunięcia zmiany w znieczuleniu ogólnym. W całości usunięto guz o wymiarach 25x10 mm, który był dobrze odgraniczony od

mięśni języka i był otoczony torebką (ryc. 1A-D). Nie zaobserwowano łączności guza z jakimkolwiek nerwem przebiegającym w tej okolicy. Po wygojeniu język nie zmienił swojego pierwotnego kształtu, pozostała niewielka blizna po stronie prawej w miejscu cięcia. W badaniu histopatologicznym stwierdzono, że usuniętą masą jest nerwiak osłonkowy. Wykonano barwienia histopatologiczne: AZAN, Masson, PAS oraz IHC: S-100(++), które potwierdziły rozpoznanie schwannoma (ryc. 2A-B).



Ryc. 1. Guz języka, materiał własny:

- A. widok przedoperacyjny,
- B. widok śródoperacyjny,
- C. usunięty guz,
- D. usunięty guz.



Ryc. 2. Nerwiak osłonkowy – badanie histopatologiczne:

- A. barwienie hematoksylina i eozyną, pow. 100x,
- B. barwienie IHC: S-100.

DYSKUSJA

Nerwiak osłonkowy jest nowotworem łagodnym wywodzącym się z komórek osłonkowych Schwanna [1,4,10-12]. Nowotwór ten po raz pierwszy został opisany przez Virchowa w 1908 r. [13]. Guz ten może rozwijać się ze wszystkich nerwów czaszkowych i obwodowych posiadających osłonkę nerwową. Nie dotyczy on pierwszych dwóch nerwów

czaszkowych – węchowego i wzrokowego, które są wypustkami ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującymi się brakiem osłonek nerwowych [1]. Najczęściej obserwowaną lokalizacją nerwiaka osłonkowego w obrębie głowy i szyi są nerwy biegnące w okolicy kąta mostowo-mózdkowego (nerw przedsionkowy, rzadziej nerw twarzowy i trójdzielnny) [4,6,7,11]. Poniżej 1% wszystkich nerwiaków tego regionu zlokalizowane jest w jamie ustnej i najczęściej dotyczą one języka [1,2,5,10,14]. Trzon i korzeń języka są częstą lokalizacją guza, natomiast koniec języka jest najrzadszym ich umiejscowieniem [1,10]. W połowie przypadków można zaobserwować bezpośredni związek guza z nerwem, z którego się wywodzi [5,6,10]. Nerw podjęzykowy, językowo-gardłowy i językowy i ich odgałęzienia należą do najczęściej zajętych nerwów w obrębie jamy ustnej [5,8]. Nowotwór ten występuje równie często u obu płci, w każdym wieku [1,2].

W literaturze opisywane są pojedyncze przypadki występowania guza w populacji pediatrycznej [5,7]. Etiologia guza nie jest znana. Nie zaobserwowano wpływu czynników zewnętrznych przyczyniających się do powstawania nerwiaków osłonkowych [1,4]. Guz ten często występuje jako zmiana pojedyncza, twarda, łatwo przesuwalna, o gładkiej powierzchni, która cechuje się powolnym wzrostem [10,11]. Mnogie nerwiaki są charakterystyczne dla neurofibromatozy typ I lub II, zespołu Carney'a (rozrost mikroguzkowy nadnerczy, współwystępujący często z przywójkami ucha środkowego lub głowy i szyi) lub jako odpowiedź na radioterapię [2,15]. W rzadkich przypadkach możliwy jest gwałtowny wzrost nerwiaka z możliwością powstania owrzodzenia. Nasilenie dolegliwości uzależnione jest od umiejscowienia i rozmiaru guza [2]. Do głównych dolegliwości zgłaszanych przez pacjentów zalicza się: parestezje, ból lub dyskomfort w obrębie języka, trudności w połykaniu czy zmianę barwy głosu [1,4]. Guzy o dużych rozmiarach mogą doprowadzić do spadku masy ciała na skutek zaburzeń połykania. W pomiarach anatomopatologicznych średni rozmiar neurilemmoma wynosił 24 mm, choć zmiana może osiągać znacznie większe rozmiary (nawet 85 mm) [1,8]. W postępowaniu diagnostycznym ważne jest szczegółowe badanie podmiotowe, a także starannie przeprowadzone badanie. Przydatne mogą być dodatkowe badania pomocnicze, takie jak ultrasonografia, tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny. Najdokładniejszym badaniem oceniającym tkanki miękkie, choć najmniej dostępnym i najbardziej kosztownym jest rezonans magnetyczny [1,3,8,11,16]. Biopsja cienkoigłowa ma ograniczone zastosowanie, gdyż wynik nega-

tywny nie pozwala na zakończenie diagnostyki [5]. Postępowaniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie nowotworu w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym. Poza klasyczną metodą resekcji guza można wykorzystać także laser dwutlenkowo węgłowy [3,4,7,9-12,14,17]. Wybór dostępu operacyjnego uzależnione jest od wielkości i umiejscowienia guza. Opisywano wykorzystanie dostępu: przezustnego, przezgnykowego, nadgnykowego lub podżuchwowego [1,18]. W różnicowaniu nerwiaków osłonkowych należy brać pod uwagę: guz ziarnistokomórkowy (guz Abrikosowa), guzy wywodzące się z gruczołów ślinowych, mięśniaki gładkokomórkowe, nerwiakowłókniaki, potworniaki, naczyniaki, torbiele czy tłuszczaki [2-4,10]. W razie szybkiej dynamiki rozwoju guza w diagnostyce różnicowej należy rozważyć także: ropnie, nowotwory złośliwe, torbiele retencyjne lub też choroby swoiste [3]. Badanie histopatologiczne jest kluczowe dla postawienia ostatecznego rozpoznania. Po wybarwieniu preparatu hematoksyliną i eozyną stwierdza się obecność jednorodnych komórek o morfologii lemmocytów. Wyróżnia się dwa typy neurilemmoma: typ Antoni A, z komórkami wrzecionowatymi układającymi się wirowato, których jądra komórkowe ułożone są palisadowo tworząc tzw. ciałka Verocaya, oraz typ Antoni B o rozproszonym układzie komórek gwiazdkowych w luźnym śluzowym zrębie [2,10]. Testy immunohistochemiczne z kwaśnym białkiem S100 lub Leu 7 mogą potwierdzić rozpoznanie, gdyż są charakterystyczne dla komórek Schwanna [1]. Wznowa miejscowa obserwowana jest niezwykle rzadko [4]. Ryzyko transformacji złośliwej szacowane jest na 9-13,9% [5] i jest one zwiększone u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością [1,3,6,14,19,20]. Do najczęściej obserwowanych transformacji zalicza się przemianę w złośliwy nowotwór osłonek nerwów obwodowych (*malignant peripheral nerve Schwannoma tumor* – MPNST).

W dostępnym piśmiennictwie międzynarodowym pomiędzy 1959 a 2015r. opisano 51 przypadków nerwiaka osłonkowego w obrębie języka i tylko dwa opublikowane przez polskich autorów. Większość z nich jest ilustracjami pojedynczych przypadków. Na uwagę zasługują prace zbiorcze.

Grabowski opisał przypadek 20-letniej kobiety, u której został usunięty nerwiak osłonkowy języka. W 2-letnim okresie obserwacji nie odnotował wznowy ani transformacji złośliwej [21].

Czak przedstawił przypadek schwannoma języka u 19-letniej kobiety, wywodzący się z odgałęzienia nerwu podjęzykowego oraz zastosowane leczenie polegające na całkowitym operacyjnym usunięciu zmiany [22].

Vafiadis i wsp. opisali przypadek nerwiaka osłonkowego końca języka resekwany u młodego mężczyzny. Nie obserwowali oni wznowy miejscowej ani transformacji złośliwej guza [23].

Cohen i Wang dokonali przeglądu literatury anglojęzycznej z lat 1955-2005. Po przeanalizowaniu 126 pacjentów z nerwiakami osłonkowymi rejonu głowy i szyi, opisali 2 przypadki nerwiaka usytuowanego w obrębie języka. Dokonali analizy pacjentów pod względem wieku, płci, prezentowanych objawów, rozmiaru guza i zastosowanej techniki operacyjnej. Stwierdzili oni, że występowanie nerwiaka osłonkowego jest równie częste u obu płci (mężczyźni 47,2% vs. kobiety 52,8%), może pojawić się w każdym wieku, choć najwięcej przypadków znajduje się w przedziale pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Stworzyli oni ogólny podział nerwiaków ze względu na ich lokalizację. Wyróżnili guzy 2/3 przedniej oraz 1/3 tylnej części języka. Jakkolwiek dolegliwości zgłaszało 45% pacjentów, z czego znakomita większość miała zlokalizowanego guza w tylnej części języka. Średnia średnica guza wynosiła 24,04 mm (od 18,02 do 33,0 mm). U 94,8% zastosowano usunięcie zmiany nowotworowej z dostępu przez jamę ustną [1].

George i wsp. oszacowali częstość występowania nerwiaka osłonkowego oraz przedstawili sposób postępowania w przypadku guzów zlokalizowanych w trzonie języka. Autorzy dokonując przeglądu piśmiennictwa od 2001 do 2014 r. odnaleźli 16 przypadków schwannoma nasady języka w grupie wiekowej od 6 do 49 lat. Wykazali, iż guzy te występują równie często u obu płci (mężczyźni 42,86% vs. kobiety 57,14%). Trzynastu z szesnastu pacjentów zgłaszało występowanie dolegliwości tj. trudności w przełykaniu, globus, chrapanie, zmianę jakości głosu lub ból gardła. Średnią wielkość guza oszacowano na 35,08 mm (od 18 mm do 85 mm). U trzynastu z szesnastu pacjentów zastosowano leczenie operacyjne, z czego u 69,23% wybrano dostęp przez jamę ustną (w tym 22,2% przy użyciu lasera CO₂). Innymi dostęпами chirurgicznymi były odpowiednio po 7,69%: przezgnykowy, nadgnykowy, szyjny, przez mandibulotomię czy też przez podwieszenie żuchwy. Swoją pracę zilustrowali opisem przypadku 26-letniego mężczyzny z ogromnym nerwiakiem nasady języka, manifestujący się trudnościami w połykaniu oraz zmianą jakości głosu. U pacjenta usunięto guz z dostępu poprzez mandibulotomię [13].

Bhola i wsp. ocenili występowanie neurilemoma języka w populacji dziecięcej oraz dokonali przeglądu literatury z dwudziestu lat (1994-2014). W ciągu tego okresu opisano 44 przypadki nerwiaka

osłonkowego w obrębie jamy ustnej. Nie zaobserwowano rasowej czy płciowej predyspozycji do rozwoju nowotworu. Większość pacjentów z tego typu nowotworem była w grupie wiekowej między 20. a 40. rokiem życia (31/44). Do grupy pediatrycznej należało 13/44 (29,5%) pacjentów. 93,18% pacjentów miało wdrożone leczenie operacyjne. Autorzy zilustrowali artykuł przypadkiem 8-letniej dziewczynki z nerwiakiem osłonkowym nasady języka i opisali zastosowane leczenie resekcją guza z dostępu przez jamę ustną [5].

Patnayak i wsp. przedstawili opis przypadku 45-letniej kobiety ze schwannoma języka oraz przedstawili przegląd literatury. W latach 1990-2010 zastało opisanych 36 przypadków nerwiaka osłonkowego języka. Za standardowe leczenie uznali oni usunięcie guza z dostępu przez jamę ustną (86% przypadków). Innymi dopuszczalnymi metodami leczniczymi są: resekcja guza z dostępu przezszyjnego, podżuchwowego lub przezgnykowego. Dodatkowo autorzy pracy stwierdzili, że 14% guzów nie daje potwierdzenia w badaniach immunohistochemicznych (białko S-100) [24].

Diagnostyka oraz przeprowadzone leczenie u pacjenta hospitalizowanego w tutejszej Klinice było zgodne z międzynarodowymi standardami postępowania opisywanymi w piśmiennictwie.

WNIOSKI

Nerwiak osłonkowy końca języka jest rzadko spotykanym guzem tego regionu.

Wskazane jest przeprowadzenie właściwej diagnostyki, polegającej na badaniu otorynolaryngologicznym i zastosowaniu dostępnych badań obrazowych.

Odpowiednia diagnostyka wraz z badaniem histopatologicznym pozwalają na postawienie ostatecznego rozpoznania oraz zaplanowanie odpowiedniego postępowania leczniczego.

Na podstawie analizy dostępnego światowego piśmiennictwa medycznego można stwierdzić, że całkowite usunięcie guza z dostępu przez jamę ustną jest standardem postępowania w leczeniu schwannoma zlokalizowanych w obrębie końca języka. Metoda ta zapewnia radykalne usunięcie guza z minimalną destrukcją okolicznych tkanek. Dodatkowo taki sposób leczenia obarczony jest małym ryzykiem powikłań pooperacyjnych.

Ze względu na ryzyko transformacji złośliwej pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą laryngologiczną.

Piśmiennictwo

1. Cohen M, Wang MB. Schwannoma of the tongue: two case reports and review of the literature. *Eur Arch Otorhino-laryngology* 2009; 266(11): 1823-9.
2. Feltes-Ochoa RA, Maseda-Pedrero R, Ruiz-Burguillos E. Schwannoma de la lengua. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2015; 106(6): 512-4.
3. Nisa L, von Büren T, Tiab A, Giger R. Giant plexiform schwannoma of the tongue. *Case Rep Otolaryngol* 2011; 2011: 762524.
4. Lukšić I, Müller D, Virag M, Manojlović S, Ostović KT. Schwannoma of the tongue in a child. *J Craniomaxillofac Surgery* 2011; 39(6): 441-4.
5. Bhola N, Jadhav A, Borle R, Khemka G, Bhutekar U, Kumar S. Schwannoma of the tongue in a paediatric patient: a case report and 20-year review. *Case Rep Dent* 2014; 2014: 780762.
6. Moreno-Garcia C, Pons-Garcia MA, Gonzalez-Garcia R, Monje-Gil F. Schwannoma of tongue. *J Maxillofac Oral Surg* 2014; 13(2): 217-21.
7. Karaca CT, Habesoglu TE, Naiboglu B, Habesoglu M, Oysu C, Egeli E et al. Schwannoma of the tongue in a child. *Am J Otolaryngol* 2010; 31(1): 46-8.
8. Durnford AJ, Harrisson SE, Ditchfield A, Shenouda E. Spontaneous regression of a cystic hypoglossal schwannoma causing unilateral tongue atrophy. *Br J Neurosurg* 2014; 28(1): 133-4.
9. Batra UB, Usha G, Gogia AR. Anesthetic management of schwannoma of the base of the tongue. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(2): 241-3.
10. Pfeifle R, Baur DA, Paulino A, Helman J. Schwannoma of the tongue: report of 2 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59(7): 802-4.
11. Sawhney R, Carron MA, Mathog RH. Tongue base schwannoma: report, review, and unique surgical approach. *Am J Otolaryngol* 2008; 29(2): 119-22.
12. Baghel PS, Gupta A, Tripathi VD, Reddy DS. Hypoglossal schwannoma presenting as hemi-atrophy of the tongue. *Neurol India* 2013; 61(3): 324-5.
13. George NA, Wagh M, Balagopal PG, Gupta S, Sukumaran R, Sebastian P. Schwannoma base tongue: Case report and review of literature. *Gulf J Oncol* 2014; 1(16): 94-100.
14. Catalfamo L, Lombardo G, Nava C, Familiari E, Petrocelli M, Iudicello V et al. Tongue schwannoma: clinicopathological findings. *J Craniofac Surg* 2011; 22(3): 1158-61.
15. Chung SJ, Im JH, Lee JH, Cho AH, Kwon M, Lee MC. Isolated tongue tremor after gamma knife radiosurgery for acoustic schwannoma. *Mov Disord* 2005; 20(1): 108-11.
16. Jethanamest D, Kanowitz SJ, Tran TN. Radiology quiz case 1. Schwannoma of the tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(12): 1384-7.
17. Mehrzad H, Persaud R, Papadimitriou N, Kaniyur S, Mochloulis G. Schwannoma of tongue base treated with transoral carbon dioxide laser. *Lasers Med Sci* 2006; 21(4): 235-7.
18. de Bree R, Westerveld GJ, Smeele LE. Submandibular approach for excision of a large schwannoma in the base of the tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257(5): 283-6.
19. Handzic-Cuk J, Simovic S, Bumber Z. Malignant schwannoma of the sympathetic chain, combined with plexiform neurofibromas of the tongue and larynx in a patient with von Recklinghausen's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997; 254(1): 20-1.
20. Piatelli A, Angelone A, Pizzicannella G, Piatelli M. Malignant schwannoma of the tongue. Report of a case and review of the literature. *Acta Stomatol Belg* 1984; 81(3): 213-25.
21. Grabowski L. [A rare case of schwannoma of the tongue]. *Otolaryngol Pol* 2008; 62(2): 191-4.
22. Czak W. [Schwannoma of the tongue – case report]. *Otolaryngol Pol* 2004; 58(3): 613-4.
23. Vafiadis M, Fiska A, Panopoulou M, Assimakopoulos D. A clinical case report of a Schwannoma on the tip of the tongue. *B-ENT* 2005; 1(4): 201-4.
24. Patnayak R, Anuradha SV, Uppin SM, Sundaram C, Raju GS, Jena A. Schwannoma of tongue – a case report and short review of literature. *Acta Oncol* 2007; 46(2): 265-6.