



## ARTIGO ORIGINAL

# Prostatectomia radical laparoscópica versus aberta: margens cirúrgicas

R. Duarte Abreu\*, P. Bargão, B. Graça, M. Lourenço, M. Ferreira Coelho, F. Ribeiro, P. Cardoso, J. Varregoso, F. Ferrito e C. Gomes

Hospital Professor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal

Recebido a 2 de junho de 2014; aceite a 21 de setembro de 2014

### PALAVRAS-CHAVE

Prostatectomia radical;  
Margens cirúrgicas;  
Aberta versus  
laparoscópica

### Resumo

A prostatectomia radical por via laparoscópica é atualmente uma via de abordagem alternativa à via clássica.

**Objetivos:** Pretende-se comparar os resultados oncológicos, nomeadamente as margens cirúrgicas, dos dois tipos de abordagens.

**Material e métodos:** Em Setembro de 2012 deu-se início, a um estudo prospetivo durante 10 meses, com o objetivo de comparar os resultados da prostatectomia radical laparoscópica versus aberta. Incluiu-se no estudo apenas os tumores de baixo risco e de risco intermédio.

Avaliou-se diversos parâmetros: idade, PSA inicial, Gleason na biópsia, duração da cirurgia, número de transfusões sanguíneas, margens cirúrgicas, complicações, Gleason e estágio TNM na peça operatória.

**Resultados:** Foram incluídos no estudo 45 doentes, 24 operados por via laparoscópica e 21 por via aberta. No grupo da abordagem laparoscópica, dos 24 doentes 70,8% (17) apresentaram margens negativas, 25%(6) margens positivas e 4,17%(1) não avaliável.

No grupo da abordagem aberta dos 21 doentes 66,7%(14) apresentaram margens negativas, 28,6%(6) margens positivas e 4,76%(1) não avaliável.

A aplicação de um teste do qui-quadrado considerando dois grupos de margens: positivas e não positivas, resultou num valor observado do qui-quadrado igual a 0,07 (p valor = 0,79), pelo que se concluiu não haver diferenças significativas na distribuição das margens positivas nos dois grupos de abordagem cirúrgica.

Procurámos avaliar se a distribuição dos tumores classificados como T2a, T2b, T2c, T3a e T3b, era idêntica nos dois grupos. Obtivemos um valor observado para o qui-quadrado de 1,44 (p valor = 0,23), que nos permitiu concluir que a distribuição dos dois grupos de estádios tumorais não é significativamente diferente nos dois tipos de cirurgia utilizados.

**Conclusões:** Os resultados obtidos neste estudo revelam que não há associação entre as margens e o tipo de abordagem cirúrgica bem como, não existe também associação entre os estádios tumorais e os dois tipos de abordagem cirúrgica.

\* Autor de correspondência.

E-mail: ruiduarteabreu@gmail.com (R. Duarte Abreu).

Através das diferentes análises elaboradas neste estudo podemos concluir que a prostatectomia radical laparoscópica poderá ser uma alternativa válida à abordagem aberta nos tumores de baixo risco e de risco intermédio. Apesar do número reduzido de casos, pensamos que é uma técnica segura do ponto de vista oncológico, não estando reservada apenas a centros de alto volume.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos os direitos reservados.

## KEYWORDS

Radical prostatectomy;  
Surgical margins;  
Open versus  
laparoscopy

## Laparoscopic radical prostatectomy versus open: surgical margins

### Abstract

Laparoscopic radical prostatectomy has become an accepted alternative to open surgery. *Main goals:* Our goal is to compare the oncological outcome of both approaches.

*Materials and methods:* The prospective study was initiated in September 2012, during 10 months. The high risk tumors were excluded from the study, only low and intermediate risk were included.

We evaluated the following parameters: age, PSA, biopsy Gleason score, operative time, blood units, surgical margins, complications, Gleason score and TNM stage of the surgical specimen.

*Results:* Within 10 months, 45 patients underwent radical prostatectomy. 24 underwent laparoscopic approach and 21 the open approach. In the laparoscopic group, 70.8% (17) presented negative margins, 25% (6) positive margins and 4.17% (1) not suitable for classification.

In the open approach 66.7% (14) presented negative margins, 28.6% (6) presented positive margins and 4.76% (1) not suitable for classification.

It was used a Chi-Square Test considering positive and negative margins. No statistically differences were found ( $p$  value=0.79).

We evaluated the distribution of the different tumor stages T2a, T2b, T2c, T3a and T3b (TNM) in both groups. No difference was found in the distribution of the tumor stages in both groups. We have used a chi-square test ( $p$  value =0.23).

*Conclusions:* There is no association between the margins and the surgical approaches, and no association between the tumor stages and the two surgical approaches.

We can conclude that the laparoscopic approach can be an alternative in low and intermediate risk cancers, even in low volume centres.

© 2014 Associação Portuguesa de Urologia. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introdução

A prostatectomia radical laparoscópica foi inicialmente descrita por Schuessler em 1992, no entanto não teve aceitação devido às inúmeras dificuldades técnicas<sup>1-3</sup>. Em 1998 Guillonnet<sup>4</sup> introduziu a prostatectomia radical laparoscópica descendente, por acesso transabdominal. Desde então muitas alterações foram implementadas à técnica inicialmente descrita<sup>5-7</sup>.

Desde o início desta nova técnica, muitos estudos se têm realizado. No entanto ainda não se conseguiu comprovar a existência de um claro benefício da abordagem laparoscópica, no que diz respeito aos resultados oncológicos.

Iniciou-se no dia 1 de Setembro de 2012, um estudo prospetivo durante 10 meses, que pretende comparar os resultados da Prostatectomia Radical por via aberta versus laparoscópica. Numa fase inicial pretende-se avaliar as margens cirúrgicas dos dois grupos de forma a avaliar a existência ou não de resultados estatisticamente significativos.

## Material e métodos

Foram incluídos no estudo 45 doentes, com idades compreendidas entre os 53 e os 75 anos classificados de baixo risco e risco intermédio. Foram excluídos do estudo os doentes de alto risco<sup>8</sup>.

O desenho do estudo utilizado foi prospetivo. O propósito geral foi comparar o resultado oncológico das duas abordagens, utilizando como parâmetro as margens cirúrgicas.

O estudo foi conduzido num serviço composto por 9 especialistas e 5 internos. Dos 9 especialistas apenas 3 foram cirurgiões principais na abordagem laparoscópica, todos com 15 a 25 casos como cirurgiões principais, previamente ao início do estudo.

Estes foram ajudados por outros elementos do serviço, nomeadamente internos. Os ajudantes foram escolhidos de acordo com a disponibilidade do serviço. Não existindo uma equipa fixa. Não foi feita uma análise estratificada por cirurgia pelas seguintes razões: número muito reduzido de

casos, e pelo facto de querermos avaliar a qualidade da técnica efetuada pelo serviço.

Os doentes foram selecionados da seguinte forma: as primeiras consultas referenciadas pelos centros de saúde da área abrangente foram atribuídas de acordo com a disponibilidade de cada assistente. Os doentes observados pelos 3 cirurgiões com especial interesse na laparoscopia, com carcinoma da próstata de baixo risco e de risco intermédio, sem contraindicação anestésica para a laparoscopia foram propostos para esta via de abordagem. Os restantes doentes observados pelos cirurgiões que não efetuavam a técnica laparoscópica foram propostos para a via aberta. A opção pela prostatectomia radical foi, em todos os casos, discutida com os doentes tendo sido dado a conhecer todas as alternativas de tratamento.

Foram incluídos no grupo da prostatectomia radical laparoscópica 24 doentes e 21 no grupo da abordagem clássica.

Nenhum dos doentes do estudo esteve sob hormonoterapia neo-adjuvante.

Foram avaliados os seguintes critérios: idade, tempo cirúrgico, número de unidades de concentrado eritrocitário, Gleason na biópsia, PSA inicial, margens cirúrgicas, Gleason na peça operatória e classificação TNM.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, v. 21). Foi feita uma análise descritiva das variáveis: idade, duração da cirurgia e unidades de concentrado eritrocitário (UCE) para a globalidade da amostra e ainda, separadamente, para os indivíduos submetidos a cada um dos tipos de cirurgia. Foi utilizado um teste *t* de *Student* para comparação das médias das idades dos indivíduos nos dois tipos de abordagem cirúrgica e testes não paramétricos *U* de *Mann-Whitney* para comparação dos valores medianos das durações das cirurgias e das unidades de concentrado eritrocitário nos dois tipos de cirurgia, atendendo à não normalidade da distribuição destas duas variáveis.

A relação entre os dois tipos de abordagem cirúrgica quer com os tipos de margens, quer com os estádios tumorais, foi avaliada através da distribuição de frequências em tabelas de contingência e de coeficientes de associação, *V* de *Crámer*. Foram utilizados testes do qui-quadrado para averiguar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre a distribuição do tipo de margens e o tipo de abordagem cirúrgica, bem como, entre a distribuição dos estádios tumorais e o tipo de cirurgia.

Foi utilizado o nível de significância 0,05 nos testes estatísticos.

## Resultados

Num período de 10 meses desde o início do estudo, 45 doentes foram avaliados, sendo 24 incluídos no grupo da prostatectomia radical laparoscópica e 21 no grupo da abordagem clássica.

Em todos os casos, foi avaliado a idade, tempo cirúrgico, número de unidades de concentrado eritrocitário, o PSA inicial, o Gleason da biópsia, classificação TNM na peça operatória e margens cirúrgicas. Dos 45 doentes, nenhum teve classificação T2b. Nos doentes de risco intermédio foi reali-

zado linfadenectomia. Em nenhum dos casos se encontraram gânglios positivos.

Para os indivíduos da amostra global a idade média foi de 65,53 anos, a duração mediana da cirurgia foi de 160 minutos e a mediana das unidades de concentrado eritrocitário foi 0.

## Análise descritiva relativa à abordagem laparoscópica

No grupo da abordagem laparoscópica, a média de idades foi de 67,08 anos, o valor mediano da duração da cirurgia foi de 180 minutos, a mediana das unidades de concentrado eritrocitário foi de 0 unidades (tabela 1).

Neste grupo houve um sub-estadiamento na biópsia (Gleason) em 30,40% dos casos.

**Tabela 1** Análise descritiva das variáveis em estudo nos dois tipos de abordagem

	Lap	Aberta
<i>Nº de pacientes</i>	24	21
<i>Idade do paciente</i> (média ± desvio padrão)	67,08 ± 5,07*	63,76 ± 5,39
<i>Tempo mediano de cirurgia</i> (P25-P75)	180 (150-193,5)	150 (150-180)
<i>Nº mediano de UCE (P25-P75)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)
<i>Nº de estádios tumorais TNM (%)</i>		
T2a	7 (29,2)	3 (14,3)
T2b	0	0
T2c	13 (54,2)	11 (52,4)
T3a	3 (12,5)	6 (28,6)
T3b	1 (4,2)	1 (4,8)
<i>Nº margens cirúrgicas (%)</i>		
Negativas	17 (70,8)	14 (66,7)
Positivas	6 (25)	6 (28,6)
Não avaliável	1 (4,2)	1 (4,8)

\* Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

## Classificação dos estádios tumorais

No que diz respeito à classificação TNM, 29,20% (7) dos casos apresentava uma classificação T2a, 54,20% (13) dos casos apresentava classificação T2c, 12,50% (3) dos casos T3a e 4,20% (1) dos casos T3b (tabela 1).

## Classificação das margens

Dos 24 doentes 70,80% (17) apresentaram margens negativas, 25% (6) margens positivas e 4,17% (1) não avaliável (tabela 1). Entendendo-se por não avaliável quando a peça operatória estava fragmentada impossibilitando a avaliação das margens. Foram registados dois casos não avaliáveis, um na abordagem aberta e outro na abordagem laparoscópica.

Dos 6 doentes com margens positivas 23,10% (3) apresentavam T2c na peça operatória, 66,70% (2) T3a, e 100% (1) T3b, respetivamente (tabela 2).

**Tabela 2** Resultados oncológicos

	Lap	Aberta
Nº de margens positivas (%)	6 (25,0)	6 (28,6)
T2a	0 (0)	1 (33,3)
T2b	0 (0)	0 (0)
T2c	3 (23,1)	1 (9,1)
T3a	2 (66,7)	3 (50,0)
T3b	1 (100,0)	1 (100,0)
Nenhuma das diferenças se revelou estatisticamente significativa.		

### Análise descritiva relativa à abordagem clássica

No grupo da abordagem clássica, a média de idades foi de 63,76 anos, a duração mediana da cirurgia foi de 150 minutos e a mediana relativa às unidades de sangue foi de 0 unidades por cirurgia (tabela 1).

Neste grupo houve um sub-estadiamento na biópsia em 59% dos casos.

### Classificação dos estádios tumorais

No que diz respeito à classificação TNM, 14,30%(3) dos casos apresentava uma classificação T2a, 52,40% (11) dos casos apresentava classificação T2c, 28,60 % (6) dos casos T3a e 4,80%(1) dos casos T3b (tabela 1).

### Classificação das margens

Dos 21 doentes 66,70%(14) apresentaram margens negativas, 28,60%(6) margens positivas e 4,76%(1) não avaliável (tabela 1).

Dos 6 doentes com margens positivas 33,30%(1) apresentava T2a, 9,10%(1) T2c, 50%(3) T3a e 100%(1) T3b, respetivamente (tabela 2).

Dos 45 doentes submetidos a prostatectomia radical, apenas um doente do grupo da laparoscopia, foi reoperado no pós-operatório por uma hemorragia com compromisso hemodinâmico. Este doente recebeu 7 unidades de concentrado eritrocitário.

### Associação entre os estádios dos tumores e o tipo de abordagem

O coeficiente de associação V de *Cramer* entre as variáveis “estádio tumoral” e “tipo de cirurgia” apresentou um valor de 0,24 (valor  $p = 0,46$ ), concluindo-se assim, que não existe um relacionamento significativo entre as variáveis.

Para a utilização conveniente de um teste do qui-quadrado, e devido ao número reduzido de casos nas diferentes categorias, procedemos a uma reclassificação dos estádios tumorais em dois grupos: um incluindo os tumores classificados como T2a e o outro grupo com os tumores classificados como T2c, T3a e T3b (tabela 3).

Obtivemos um valor observado para o qui-quadrado de 1,44 ( $p$  valor = 0,23), que nos permitiu concluir que a distribuição dos dois grupos de estádios tumorais não é significativamente diferente nos dois tipos de cirurgia utilizados.

**Tabela 3** Tabela de contingência para os estádios tumorais reclassificados em 2 grupos e o tipo de abordagem

	Lap	Aberta
Nº de estádios tumorais TNM (%)		
T2a	7 (29,2)	3 (14,3)
T2b-T2c-T3a-T3b	17 (70,8)	18 (85,7)
Nenhuma das diferenças se revelou estatisticamente significativa.		

Para esta situação o valor do coeficiente de associação V de *Cramer* apresentou o valor de 0,18 ( $p$  valor = 0,23), pelo que se confirmou a não existência de relacionamento entre as variáveis.

### Associação entre as margens e o tipo de abordagem

O coeficiente de associação V de *Cramer* entre as variáveis “tipo de margens” e “tipo de cirurgia” apresentou um valor de 0,05 (valor  $p = 0,95$ ), concluindo-se assim, que não existe um relacionamento significativo entre as variáveis.

A aplicação de um teste do qui-quadrado considerando dois grupos de margens: positivas e não positivas, resultou num valor observado do qui-quadrado igual a 0,07 ( $p$  valor = 0,79), pelo que se concluiu não haver diferenças significativas na distribuição das margens positivas nos dois grupos de abordagem cirúrgica. Ainda para esta classificação, margens positivas e margens negativas, o valor do coeficiente de associação V de *Cramer* foi de 0,04 ( $p$  valor = 0,79), confirmando-se que o tipo de cirurgia não tem influência significativa nas margens positivas.

Na avaliação das duas técnicas cirúrgicas, foram ainda utilizados testes de hipóteses para comparar a idade média dos pacientes, o tempo de duração da cirurgia e as unidades de concentrado eritrocitário utilizadas.

A aplicação de um teste t de *Student*, para comparação das idades médias dos doentes dos dois grupos, resultou num valor observado de t igual a 2,13, ( $p$  valor = 0,04), levando-nos a concluir que existe diferença significativa nas idades médias dos doentes, sendo que a idade média dos doentes submetidos a prostatectomia laparoscópica é significativamente superior à idade média dos doentes submetidos a prostatectomia clássica.

No entanto, tendo em conta a não normalidade da distribuição das variáveis tempo de cirurgia e UCE, foram utilizados testes não paramétricos, U *Mann-Whitney* (amostras independentes). Na comparação dos tempos medianos obteve-se um valor  $p = 0,07$  e na comparação das medianas das UCE obteve-se um valor  $p = 0,14$ , não se encontrando diferenças significativas nas duas abordagens.

## Discussão

Um dos argumentos a favor da abordagem clássica é o facto de ter um tempo operatório inferior à abordagem laparoscópica. No nosso estudo, a via aberta teve um tempo operatório ligeiramente inferior. No entanto, a aplicação do

teste U *Mann-Whitney* não nos permitiu concluir que essa diferença seja significativa. Pensamos que tal possa estar relacionado com o facto de parte dos procedimentos terem sido realizados por internos, aumentando assim o tempo operatório da abordagem clássica.

Relativamente à mediana de unidades de concentrado eritrocitário, seria de esperar um valor inferior para a abordagem laparoscópica. Tal não se verificou, o que pode ser comprovado pela aplicação do teste U *Mann-Whitney*, que apresentou um valor de significância  $p = 0,14$ .

Um dos argumentos a favor da abordagem laparoscópica é o facto de possibilitar uma mobilização precoce no pós-operatório, com níveis de dor inferiores à abordagem clássica. Todavia, estes parâmetros não foram avaliados, constituindo uma das limitações do nosso estudo.

Procurámos avaliar se a distribuição dos estádios tumorais é idêntica nos dois tipos de abordagem cirúrgica bem como, se a distribuição das margens está relacionada com o tipo de abordagem.

Não foram encontradas relações de associação significativa quer para o tipo de tumores e os tipos de abordagem cirúrgica, quer para o tipo de margens e o tipo de cirurgia. Com efeito, a aplicação do teste de qui-quadrado aos tipos de estádios nos dois grupos de abordagem cirúrgica, apresentou um valor de significância de 0,23 e o teste de qui-quadrado para as margens cirúrgicas nos dois tipos de cirurgia, resultou num valor de significância de 0,79, confirmando assim a independência entre estes dois tipos de variáveis nas duas abordagens cirúrgicas. Apesar de não existir diferenças estatisticamente significativas é importante referir que a estimativa pontual de frequência do estágio T3a e T3b na abordagem aberta é superior à laparoscópica.

É importante referir que os resultados semelhantes obtidos na proporção de margens positivas em ambas as técnicas poderá estar relacionado com o facto de na via aberta estarem envolvidos cirurgiões inexperientes. O facto de a equipa cirúrgica ser diferente nos dois grupos constitui uma limitação do estudo. O valor percentual das margens positivas na via aberta está dentro dos valores reportados nos últimos estudos<sup>9</sup>. A percentagem de margens positivas por estágio tumoral é manifestamente superior relativamente a estudos com uma amostra de maior dimensão, no entanto quando se compara a percentagem de margens positivas globais, tanto na via aberta como na via laparoscópica, com estudos mais abrangentes conclui-se que os valores são semelhantes<sup>7</sup>.

Dos 12 doentes que apresentaram margens positivas, 91,7%(11) dos casos eram tumores igual ou superior a T2c. Apenas em um caso, do grupo da abordagem aberta, um T2a apresentou uma margem positiva.

Um dos aspetos positivos da laparoscopia é o facto de possibilitar uma melhor visão. Em teoria uma melhor visão deverá possibilitar uma melhor disseção e por conseguinte melhores resultados ao nível da potência e da continência.

Ainda nenhum estudo conseguiu comprovar tal associação.

No entanto, acreditamos que a abordagem laparoscópica poderá ter uma clara vantagem em pacientes obesos ou com uma anatomia desfavorável.

No grupo de pacientes submetidos a prostatectomia radical por via laparoscópica, 24 doentes, apenas 8 foram submetidos a uretrocistografia ao 8º dia pós-operatório devido

ao facto de nem sempre termos acesso à sala de cistografia. Desses 8 doentes, 6 revelaram ter uma anastomose *water-tight* possibilitando uma remoção precoce da algália. Esta poderá ser uma clara vantagem da laparoscopia em relação à via clássica.

No grupo submetido a prostatectomia radical por via aberta, a algália foi removida após 2 a 3 semanas.

Uma melhor visão poderá possibilitar uma melhor anastomose vesico-uretral, permitindo uma remoção precoce da algália.

Apesar de acreditarmos existir algumas vantagens na via laparoscópica, em relação à via aberta, é importante ressaltar que o único doente reoperado pertenceu ao grupo da laparoscopia.

Para além das limitações do estudo já referidas, a mais importante prende-se com o facto de o número de doentes incluídos no estudo ser muito baixo. No entanto são apenas resultados preliminares.

## Conclusões

Podemos concluir que num grupo de 45 doentes, dos quais 24 operados por via laparoscópica e 21 por via aberta, não houve diferença estatisticamente significativa relativamente às margens cirúrgicas, de acordo com a significância obtida ( $p = 0,79$ ) no respetivo teste do qui-quadrado. Concluímos ainda que a distribuição dos estádios tumorais nos dois grupos de abordagem cirúrgica não apresenta diferenças significativas. No entanto, devido ao número reduzido de casos em estudo esta conclusão foi suportada pelo teste do qui-quadrado (valor  $p = 0,23$ ) elaborado para duas categorias de estádios tumorais (uma incluindo os estádios T2a e a outra, incluindo os estádios T2b, T3a e T3b). Os resultados obtidos neste estudo revelam que não há associação entre as margens e o tipo de abordagem cirúrgica bem como, não existe associação significativa entre os estádios tumorais e os dois tipos de abordagem cirúrgica.

Salientamos que a dimensão reduzida da amostra foi um fator limitativo do estudo apresentado. Relativamente às margens cirúrgicas, como seria de esperar, foram positivas em tumores em estádios mais avançados. Dos 45 doentes, 12 apresentaram margens positivas, 91,7%(11) dos casos em tumores igual ou superior a T2c. No grupo da abordagem aberta apenas um tumor T2a apresentou margem positiva.

Os resultados obtidos permitem-nos concluir que a prostatectomia radical laparoscópica poderá ser uma abordagem alternativa, nos tumores de baixo risco e de risco intermédio, mesmo em centros de baixo volume.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology*. 1997;50:854-7.



2. Rassweiler J, Hruza M, Teber D, Su LM. Laparoscopic and robotic assisted radical prostatectomy-critical analysis of the results. *Eur Urol.* 2006;49:612-24.
3. Poulakis V, Dillenburg W, Moeckel M, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: prospective evaluation of the learning curve. *Eur Urol.* 2005;47:167-75.
4. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris technique. *J Urol.* 2000;163:1643-9.
5. Bollens R, Sandhu S, Boumeguere T, Quackels T, Schulman C. Laparoscopic radical prostatectomy: the learning curve. *Curr Opin Urol.* 2005;15:1-4.
6. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, Horn LC, Liatsikos EN. Modular training for residents with no prior experience with open pelvic surgery in endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2006;49:491-8.
7. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol.* 2003;169:1689-93.
8. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. The American Joint Committee on Cancer (AJCC): The 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM, 2011.
9. Yossepowitch O, Briganti A, Eastham JA, et al. Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update. *Eur Urol.* 2014;65:303-13.