



REVISIÓN DE CONJUNTO

Papilomatosis juvenil: revisión a propósito de 2 casos

J. Luis Labrador^{a,*}, C. Ríos Gozález^b, S. Martínez Román^{a,c}, A. Mariscal Martínez^d
y M.Á. Luna Tomás^b



^a Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Unidad Funcional de Mama, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Gerència Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

^d Servicio de Radiología y Radiodiagnóstico, Hospital Universitari Germans Trias Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 12 de febrero de 2019; aceptado el 17 de junio de 2019

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Papilomatosis juvenil;
Cáncer de mama;
Antecedentes
familiares

Resumen La papilomatosis juvenil (PJ) es una lesión mamaria benigna, poco frecuente y de carácter proliferativo. Se caracteriza por ser una proliferación exofítica multifocal de varios papilomas dentro de un segmento mamario.

Generalmente afecta a mujeres jóvenes de menos de 30 años de edad. Suele presentarse como una tumoración mamaria indolora, simulando un fibroadenoma.

La biopsia percutánea guiada por ecografía permitirá detectar la naturaleza de la lesión y descartar patología maligna asociada.

Se describe una serie de 2 casos con similar presentación clínica pero difiriendo en el manejo una vez analizados los antecedentes familiares y las circunstancias individuales de cada uno de ellos.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Juvenile
papillomatosis;
Breast cancer;
Family history

Juvenile papillomatosis: Review of 2 cases

Abstract Juvenile papillomatosis (JP) is a rare breast lesion of a proliferative and benign nature. It is noted for being a multifocal exophytic proliferation of several papillomas within a breast segment.

It usually affects young women under 30 years of age, and usually presents as a painless breast mass, simulating a fibrous adenoma.

The ultrasound guided percutaneous biopsy will enable the diagnosis to be confirmed, as well as to rule out any associated malignant disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jelula.15@gmail.com (J. Luis Labrador).

A description is presented on series of 2 cases with similar clinical presentation, but differing in management after analysing the family history and the individual circumstances of each of them.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La papilomatosis juvenil (PJ) de la mama (o «enfermedad del queso suizo») fue descrita por primera vez por Rosen en el año 1980¹. Anteriormente, en el año 1969, Farrow y Ashikari² publicaron 13 casos de PJ, pero no distinguían entre solitarios y múltiples ni comentaron el componente quístico, que es necesario para que actualmente sean clasificados como PJ³. En el año 1971, Haagensen describió 4 adolescentes con «múltiple papilomatosis»⁴.

Esta patología se presenta normalmente en mujeres de menos de 30 años (rango de edad de 10-44 años, con una media de 19 años)⁵, aunque se han diagnosticado casos incluso en niños (el menor, de 7 meses de edad)⁶. La mayoría de las mujeres afectadas son de raza caucásica¹. Se ha observado que en el 10% de los casos puede ser bilateral, y que en un 13% de los casos las pacientes presentan ciclos menstruales irregulares⁵.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente de 37 años que consultó en urgencias por la aparición de un nódulo de mama y telorragia. En la ecografía mamaria se observó un nódulo hipoecocio de 10 mm de márgenes indistintos y aspecto indeterminado con proliferación mural (fig. 1).

Se realizó punción por aspiración con aguja fina (PAAF) obteniéndose el diagnóstico de proliferación papilar. Se procedió a la exéresis quirúrgica obteniendo un resultado anatomo-patológico definitivo de papiloma atípico. El seguimiento con ecografía mamaria de control a los 6 meses mostró proliferación de múltiples nódulos hipoecocicos intraductales, compatibles con papilomatosis múltiple. Se completó el estudio con resonancia magnética nuclear

(RMN) que informó de múltiples quistes de contenido heterogéneo y realce de sus paredes (BIRADS 3) compatible con PJ múltiple (fig. 2).

Se remitió al comité de la Unidad Funcional de Mama para valoración de quimioprofilaxis con tamoxifeno versus mastectomía bilateral profiláctica. La paciente quedó gestante, desestimándose ambas opciones. Posteriormente a la gestación se consensuó conducta conservadora con control clínico y radiológico de las lesiones cada 6 meses.

Caso 2

Paciente de 22 años con antecedente de cáncer de mama en tías abuelas maternas y paternas. Consultó por nódulo de mama y telorragia. Bajo el diagnóstico de papiloma intraductal se realizó exéresis, obteniéndose un resultado de PJ sin atipias en la anatomía patológica. Se decidió control clínico y ecográfico cada 6 meses.

Volvió a consultar por reaparición de nódulo de mama y telorragia. Se realizó ecografía mamaria (fig. 3), RMN (fig. 4) y biopsia con aguja gruesa (BAG) confirmándose el diagnóstico de PJ múltiple bilateral florida.

Habiéndose informado previamente del riesgo relativo de cáncer de mama, la paciente solicitó mastectomía bilateral como cirugía profiláctica reductora de riesgo. En el comité multidisciplinar de la Unidad Funcional de Mama se decidió valoración por psicooncología y consejo genético. Finalmente, la paciente confirmó su decisión y se realizó mastectomía bilateral profiláctica y reconstrucción inmediata bilateral con prótesis mamarias, sin incidencias.

Discusión

La PJ se engloba dentro de las lesiones proliferativas benignas de la mama y se define como la proliferación multifocal de al menos 5 papilomas (constituidos por un eje

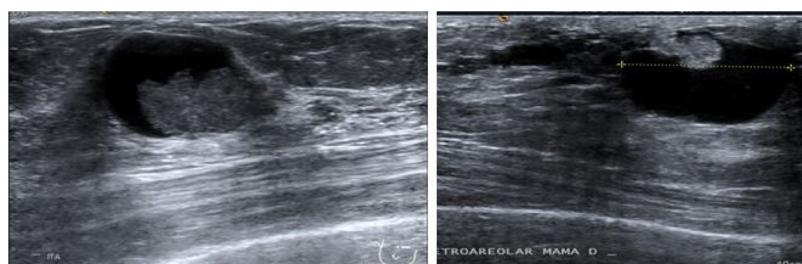


Figura 1 Ecografía mamaria con nódulo hipoecocio de 10 mm de márgenes indistintos y aspecto indeterminado con proliferación mural.

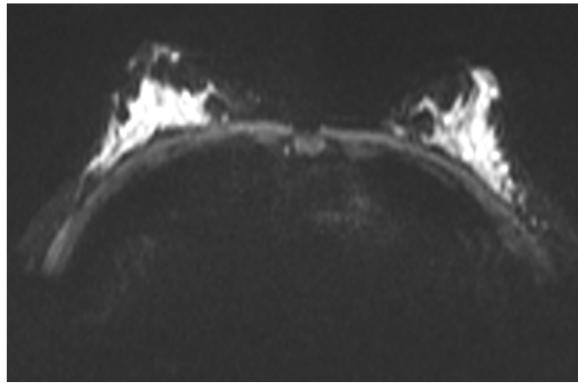


Figura 2 RMN con múltiples quistes de contenido heterogéneo y realce de sus paredes (BIRADS 3) compatible con papilomatosis juvenil múltiple.

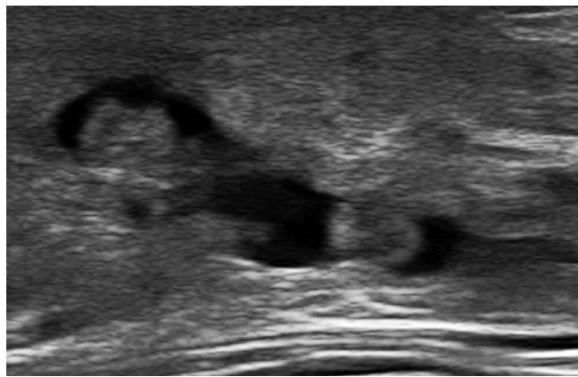


Figura 3 Ecografía mamaria con múltiples lesiones sólidas/sólido quísticas bilaterales, sugestivas de lesiones papilares.

fibrovascular recubierto por células epiteliales sin atipias) dentro de un segmento mamario, formando una proliferación exofítica desde la pared de un ducto hasta su lumen⁷.

La etiología a día de hoy es desconocida. Schulz et al. propusieron como factor predisponente una posible dis-regulación hormonal secundaria a un eje hipófisis-ovario deteriorado, inducción hormonal y/o farmacológica⁸. Aun así, no existe evidencia suficiente para asociar el uso de tratamientos hormonales o la historia reproductiva con la aparición de PJ en pacientes jóvenes, ni se puede asociar al uso de fármacos teratogénicos durante el embarazo⁹. Se publicó un caso en el que esta entidad coexistía con hiperactividad adrenal¹⁰.

La manifestación clínica más común de la PJ es la presencia de un tumor único, localizado normalmente en el cuadrante superior externo o cuadrantes externos de la mama. Habitualmente se trata de un tumor firme, bien delimitado, móvil, no doloroso, que mide menos de 3 cm de diámetro^{9,11,12}. Es infrecuente la asociación con telorrea^{13,14}. Cuando el diagnóstico se realiza previamente a la cirugía, típicamente es indistinguible del fibroadenoma.

Respecto al diagnóstico, la mamografía no se recomienda de forma rutinaria para el diagnóstico o seguimiento de la PJ en mujeres menores de 35 años; sin embargo, los pocos hallazgos mamográficos publicados revelaron una opacidad

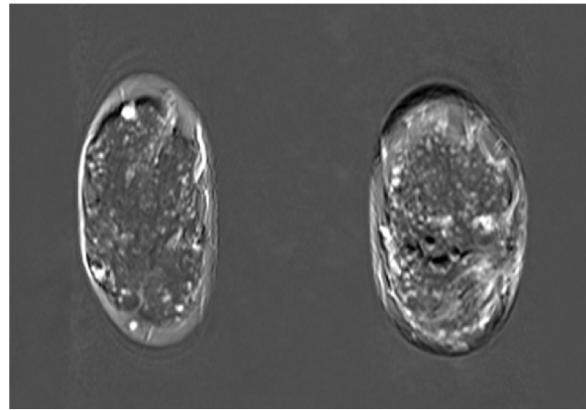


Figura 4 RMN con múltiples imágenes bilaterales sugestivas de papilomas.

homogénea bien circunscrita, similar a la observada en los fibroadenomas y los quistes¹⁵.

La ecografía es la técnica de imagen de elección en pacientes con PJ¹⁶, ya que facilita la diferenciación entre dicha entidad y lesiones quísticas similares, fibroadenomas, tumores filoides, papilomas intraquísticos y cáncer de mama. La apariencia típica ecográfica, tal y como la describieron Kersschot et al., es una lesión hipoeocogénica bien delimitada, heterogénea, con múltiples quistes de pequeño tamaño, que tienden a concentrarse cerca de la lesión¹⁷.

Mussurakis et al. fueron los primeros en describir los hallazgos de la PJ en la RMN. Descubrieron una masa lobulada de baja intensidad de señal en precontraste T1-WI. En T2-WI, la masa fue ligeramente hiperintensa y contenía numerosos quistes de pequeño tamaño. En el poscontraste T1-WI, la masa mostró mejora marcada y una curva cinética continua¹⁸. De acuerdo con Mussurakis et al., Durur-Subasi et al. describieron que la característica más específica fue la presencia de numerosos quistes de pequeño tamaño, que se mostró más claramente en la secuencia T2-WI¹⁹. En términos de comportamiento cinético, los cambios fibroquísticos generalmente muestran patrones continuos o en meseta²⁰. A diferencia de estos, el patrón cinético de los tumores filoides o el carcinoma papilar intraquístico suele ser *wash out*²¹.

Aunque es difícil el diagnóstico de la PJ únicamente por su citología, una combinación de hallazgos clínicos y citológicos puede facilitarlo. Los criterios anatopatológicos diagnósticos definidos por Rosen en el año 1980, y utilizados a día de hoy, son: papilomatosis ductal acompañada o no de cierto grado de atipia celular, quistes apocrinos o no apocrinos, hiperplasia apocrina papilar, adenosis esclerosante, ectasia ductal^{1,13} (fig. 5).

En muchas ocasiones, los hallazgos anatopatológicos no serán específicos, ya que se presentan asociados a componentes de mastopatía fibroquística, lo que constituye un hallazgo relativamente frecuente en mujeres de cierta edad^{1,10,22,23}.

Dada la benignidad inicial de la lesión y su crecimiento localizado, el manejo quirúrgico recomendado de la PJ es la exéresis completa con confirmación histológica posterior. Este proceso suele ser eficaz, pero la exéresis incompleta conduce en muchas ocasiones a la recurrencia, lo que obligará a una nueva exéresis mucho más amplia que la

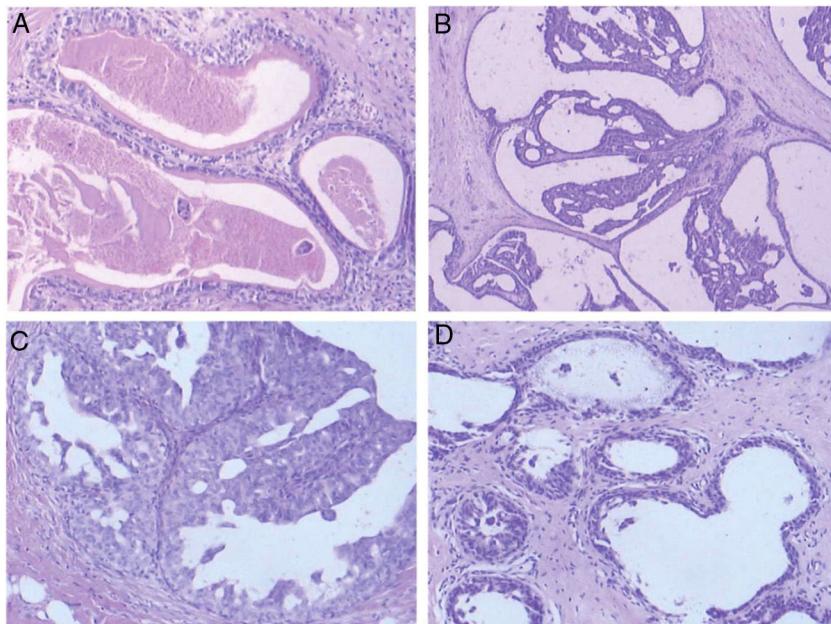


Figura 5 Características anatomo-patológicas típicas observadas en la papilomatosis juvenil¹¹. (A) Múltiples conductos dilatados que contienen secreciones espesas y células espumosas (aumento, $\times 100$); (B) proliferación epitelial papilar intraquística (aumento, $\times 40$); (C) metaplasia apocrina (aumento, $\times 100$), y (D) conductos dilatados y quistes (aumento, $\times 40$).

anterior^{5,9,10,23}. Se recomienda el control clínico anual desde el tratamiento de la misma.

Existen estudios que han demostrado una asociación relativamente fuerte entre la PJ y el cáncer de mama, especialmente en casos con historia familiar de cáncer de mama. Rosen et al. llevaron a cabo en el año 1985 una revisión de 180 pacientes. Describieron que 50 pacientes (28%) tenían uno o más familiares con cáncer de mama. Entre estos, 12 pacientes (7%) eran un familiar de primer grado, mientras que en 38 casos (21%) estaba limitado a uno o más familiares de segundo grado. Observaron que esta frecuencia de historia familiar era la misma que para pacientes que ya habían sido diagnosticadas de cáncer de mama. En esta revisión, 6 pacientes (3%) desarrollaron posteriormente PJ en la mama contralateral. Siete pacientes (4%) tenían cáncer de mama simultáneo, con 5 de ellos en la mama ipsilateral. De estos tipos de cáncer, 3 eran carcinoma lobular in situ, 2 eran carcinoma secretor, y 2 fueron carcinomas ductales infiltrantes. Ninguna de estas pacientes tenía metástasis en los ganglios linfáticos. Dos pacientes (1%) desarrollaron cáncer de mama ductal invasivo posteriormente (8 y 9 años después), ambas con PJ bilateral originalmente²².

Posteriormente, en el año 1990, Rosen y Kimmel realizaron una revisión de 41 pacientes durante 14 años (desde el año 1969 al 1978). En total, 21 de las pacientes (58%) informaron de una historia familiar positiva para cáncer de mama, de las cuales las madres y tías maternas tenían el mayor riesgo. Seis pacientes (14%) fueron diagnosticadas de PJ bilateral; 4 pacientes (10%) fueron diagnosticadas posteriormente de cáncer de mama. Todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tuvieron PJ bilateral y recurrente. En esta serie, ninguna de las pacientes diagnosticadas de PJ única, unilateral y no recurrente desarrollaron posteriormente cáncer de mama. Los autores concluyeron que lesiones bilaterales o múltiples de PJ, una historia

familiar de cáncer de mama y la recurrencia podían ser factores de riesgo para desarrollar un cáncer de mama²⁴.

Bazzocchi et al. realizaron un análisis sobre 13 pacientes diagnosticadas de PJ, en las cuales coexistía un carcinoma de mama en el 15% de ellas. También observaron una historia familiar de cáncer de mama en un 33%. Este estudio confirma que la PJ puede estar relacionada con la historia familiar de cáncer de mama, y que los propios pacientes pueden tener un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer²³.

Pettinato et al. describieron 5 pacientes, 4 de las cuales desarrollaron cáncer de mama 11 años después²⁵.

Así pues, los pacientes con mayor riesgo de tener un carcinoma asociado o desarrollar carcinoma posterior han de tener una de las siguientes características: historia familiar positiva de cáncer de mama, lesiones proliferativas atípicas, lesiones bilaterales, lesiones multifocales, recurrencia de PJ^{13,24}.

En la publicación del caso clínico de Nio et al., los autores realizaron una evaluación inmunohistoquímica de la PJ múltiple y de carácter recurrente. El estudio inmunohistoquímico demostró que los tumores de la PJ múltiple eran negativos para receptores de estrógenos, pero positivos para receptores de progesterona, el receptor del factor de crecimiento epidérmico y HER-2. Además, se encontró que el p53 y Rb-protein (genes supresores de tumores) fueron negativos. El análisis inmunohistoquímico indicó que una anomalía en el receptor de estrógenos es importante en la patogenia de la PJ, y que la paciente del caso tenía un riesgo relativamente alto de desarrollar carcinoma de mama ya que su PJ era multicéntrica y recurrente. Dicha comunicación muestra que el análisis inmunohistoquímico puede ser, como sucede en los casos de carcinoma de mama, beneficioso para evaluar el potencial maligno de PJ²⁶.

Por lo tanto, aquellas pacientes con una historia familiar positiva junto con lesiones bilaterales recurrentes

confieren el riesgo más alto de desarrollar cáncer de mama. La evidencia actual muestra que la PJ parece ser un marcador para el cáncer de mama en la familia de la paciente y, en consecuencia, se recomienda que las familiares directas de estas pacientes sean examinadas. Aunque el riesgo relativo de aparición o desarrollo de cáncer de mama en los adultos con papilomas actualmente es desconocido, se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes con PJ para evaluar el riesgo en los adolescentes.

En definitiva, el riesgo de cáncer de mama en la PJ múltiple no está bien definido, pero representa un riesgo superior de desarrollo de lesiones malignas de la mama respecto a la población general (entre 1,5 y 2 veces más)^{27,28}. En algunos casos, especialmente cuando sobrepasan los 15 mm, pueden albergar áreas de atipia o carcinoma ductal *in situ*. En los casos sin atipia se asoció con un riesgo relativo de cáncer de mama de 3,01. En presencia de atipia el riesgo relativo fue de 7,01^{29,30}.

El manejo de estas lesiones resulta controvertido debido a las implicaciones expuestas respecto al riesgo de desarrollo de cáncer de mama. De forma resumida, se acepta que las lesiones proliferativas en las que se demuestre benignidad podrán ser tratadas de forma conservadora con un seguimiento estrecho³¹. En contraste, en los casos de PJ con lesiones malignas está justificada la mastectomía^{12,32-34}.

Como conclusiones, la PJ es una enfermedad que podemos diagnosticar con una correcta correlación clínica, radiológica y anatopatológica pero su tratamiento es controvertido, abarcando desde un estricto control radiológico hasta una cirugía profiláctica con mastectomía.

Nos encontramos ante 2 casos con diagnóstico similar de PJ pero con 2 manejos totalmente opuestos, siendo la principal diferencia entre ambos los antecedentes familiares de cáncer de mama del segundo caso. Cuando hablamos de PJ hemos de prestar especial atención a aquellas pacientes con una historia familiar positiva de cáncer de mama pues, junto con algunas características de la misma enfermedad, puede conferir un riesgo aumentado de coexistir o padecer a posteriori un cáncer de mama.

En el primer caso no existen antecedentes familiares de cáncer de mama. Además, la paciente se queda embarazada en medio del seguimiento, lo que nos obliga a adoptar medidas más conservadoras, siempre en consenso con ella y bajo control estricto con RMN cada 6 meses. Por el contrario, en el segundo caso se presenta a una paciente joven diagnosticada de PJ que cursa de forma recurrente, bilateral, con una historia familiar positiva de cáncer de mama y, según los estudios mencionados en este trabajo, vemos justificada la realización de una mastectomía bilateral reductora de riesgo.

Para finalizar, el manejo quirúrgico de la PJ pasará por la individualización de los casos, dependiendo de las características de cada una de las pacientes, de sus antecedentes y de sus circunstancias personales, siendo posible desde un manejo conservador con control estricto hasta una cirugía definitiva profiláctica reductora de riesgo de cáncer de mama.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Rosen PP, Cantrell B, Mullen DL, De Palo A. Juvenile papillomatosis (Swiss cheese disease) of the breast. Am J Surg Pathol. 1980;4:3-12.
- Farrow JH, Ashikari H. Breast lesions in young girls. Surg Clin North Am. 1969;49:261-9.
- Muttarak M, Lerttumnongtum P, Chaiwun B, Peh WC. Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging, and pathologic correlation. AJR Am J Roentgenol. 2008;191:700-7.
- Haagensen CD. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co; 1971. p. 276.
- Yuste P, Menéndez-Rubio JM, Villarejo P, Martínez-Pueyo JL, Pérez-Viejo E, Gambí D, et al. Papilomatosis juvenil de la mama. Enfermedad del «queso suizo». Clin Invest Gin Obst. 2005;32:132-135.
- Rice HE, Acosta A, Brown RL, Gutierrez C, Alashari M, Mintequei D, et al. Juvenile papillomatosis of the breast in male infants: two case reports. Pediatr Surg Int. 2000;16:104-6.
- Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. WHO classification of tumours of the breast. Lyon: IARC; 2012. p. 99-110.
- Schulz HJ, Guski H, Winzer KJ. Intraductal juvenile papillomatosis of the breast. Zentralbl Chir. 1987;112:622-5.
- Rosen PP, Lyngholm B, Kinne DW, Beattie EJ Jr. Juvenile papillomatosis of the breast and family history of breast carcinoma. Cancer. 1982;49:2591-5.
- Talisman R, Nissim F, Rothstein H, Pfeffermann R. Juvenile papillomatosis of the breast. Eur J Surg. 1993;159:317-9.
- Wang T, Li YQ, Liu H, Fu XL, Tang SC. Bifocal juvenile papillomatosis as a marker of breast cancer: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2014;8:2587-90.
- Lad S, Seely J, Elmaadawi M, Peddle S, Perkins G, Robertson S, et al. Juvenile papillomatosis: A Case report and literature review. Clin Breast Cancer. 2014;14:103-5.
- Gill J, Greenall M. Juvenile papillomatosis and breast cancer. J Surg Educ. 2007;64:234-6.
- Sanguinetti A, Fioriti L, Brugia M, Roila F, Farabi R, Sidoni A, et al. Juvenile papillomatosis of the breast in young male: a case report. G Chir. 2011;32:374-5.
- Taffurelli M, Santini D, Martinelli G, Mazzoleni G, Rossati U, Giosa F, et al. Juvenile papillomatosis of the breast: A multidisciplinary study. Pathol Annu. 1991;26:25-35.
- Ohlinger R, Schwesinger G, Schimming A, Köhler G, Frese H. Juvenile papillomatosis (JP) of the female breast (Swiss Cheese Disease) - role of breast ultrasonography. Ultraschall Med. 2005;26:42-5.
- Kersschot E, Hermans ME, Pauwels C, Gildemyn G, Chabeau P, De Vos L, et al. Juvenile Papillomatosis of the breast: sonographic appearance. Radiology. 1988;169:631-3.
- Mussurakis S, Carleton PJ, Turnbull LW. Case report: MR imaging of juvenile papillomatosis of the breast. Br J Radiol. 1996;69:867-70.

19. Durur-Subasi I, Nuran Akcay M, Alper F, Demirci E, Gundogdu C. Magnetic resonance imaging findings of breast juvenile papillomatosis. *Jpn J Radiol.* 2013;31:419–23.
20. Yabuuchi H, Soeda H, Matsuo Y, Okafuji T, Eguchi T, Sakai S, et al. Phyllodes tumor of the breast: correlation between MR findings and histologic grade. *Radiology.* 2006;241:702–9.
21. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology.* 1995;197:743–7.
22. Rosen PP, Holmes G, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Juvenile papillomatosis and breast carcinoma. *Cancer.* 1985;55:1345–52.
23. Bazzocchi F, Santini D, Martinelli G, Piccaluga A, Taffurelli M, Grassigli A, et al. Juvenile papillomatosis (epitheliosis) of the breast. A clinical and pathologic study of 13 cases. *Am J Clin Pathol.* 1986;86:745–8.
24. Rosen PP, Kimmel M. Juvenile papillomatosis of the breast. A follow-up study of 41 patients having biopsies before 1979. *Am J Clin Pathol.* 1990;93:599–603.
25. Pettinato G, Manivel JC, Kelly DR, Wold LE, Dehner LP. Lesions of the breast in children exclusive of typical fibroadenoma and gynecomastia. A clinicopathologic study of 113 cases. *Pathol Annu.* 1989;24:296–328.
26. Nio Y, Minari Y, Hirahara N, Takamura M, Sasaki S, Iguchi C, et al. A case of multiple juvenile papillomatosis of the breast and its immunohistochemical pathology. *Breast Cancer.* 1998;5:187–93.
27. Schnitt SJ, Collins LC. Pathology of benign breast disorders. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editores. *Diseases of the breast.* New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 69–85.
28. Ali-Fehmi R, Carolin K, Wallis T, Visscher DW. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum Pathol.* 2003;34:234–9.
29. Lewis JT, Hartmann LC, Vierkant RA, Maloney SD, Shane Pankratz V, Allers TM, et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:665–72.
30. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast: a review. *Adv Anat Pathol.* 2007;14:108–19.
31. Collins LC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology.* 2008;52:20–9.
32. Ni YB, Tse GM. Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review. *Histopathology.* 2016;68:22–32.
33. Cuneo KC, Dash RC, Wilke LG, Horton JK, Koontz BF. Risk of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ in women with atypical papillary lesions of the breast. *Breast J.* 2012;18:475–8.
34. Khan S, Diaz A, Archer KJ, Lehman RR, Mullins T, Cardenosa G, et al. Papillary lesions of the breast: To excise or observe? *Breast J.* 2018;24:350–5.