

Technologie medyczne stosowane w terapii mięśniaków macicy

Medical technologies used in the treatment of uterine fibroids

Dr n. med. Piotr Szkodziak

III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

European Journal of Medical Technologies
2014; 3(4): 46-52

Copyright © 2014 by ISASDMT
All rights reserved
www.medical-technologies.eu
Published online 12.11.2014

Streszczenie

Mięśniaki macicy są powszechnie występującym łagodnym nowotworem macicy. U kobiet w okresie reprodukcyjnym zmiany te występują w około 25%, natomiast po tym czasie mięśniaki obserwuje się u ponad 40% kobiet. U większości (około 20-50%) zmiany te nie dają dolegliwości i nie wymagają leczenia.

Głównymi objawami mięśniaków macicy są obfite krwawienia miesięczne, nieprawidłowe krwawienia z macicy bądź też objawy uciskowe. Jako czynniki utrudniające zajście w ciążę wymienia się zaburzenia w transporcie gamet, zniekształcenie jamy macicy oraz zaburzenia unaczynienia błony śluzowej macicy, utrudniające implantację blastocysty.

Mięśniaki macicy niedające objawów zazwyczaj są poddawane jedynie regularnej kontroli lekarskiej, natomiast objawowe mięśniaki są wskazaniem do leczenia. Wśród aktualnie stosowanych metod terapii wymienia się: leczenie chirurgiczne, farmakologiczne, metody małoinwazyjne.

Leczenie chirurgiczne obejmuje miomektomię oraz histerektomię. Metody operacyjne są związane ze zwiększoną utratą krwi, typowymi powikłaniami pooperacyjnymi, dłuższym czasem hospitalizacji, a w przypadku histerektomii także nieodwracalnym pozbawieniem płodności, pomimo korzyści całkowitego ustąpienia krwawień z macicy oraz wyższego wskaźnika satysfakcji pacjentek. Pacjentki kwalifikowane do miomektomii, jako alternatywy w celu zachowania płodności, znajdują się w grupie ryzyka wykonania histerektomii ze wskazań nagłych. Ponadto po zabiegach usunięcia mięśniaków obserwuje się wysoki współczynnik ich

Adres do korespondencji:

Piotr Szkodziak
III Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-954 Lublin
piotr.szkodziak@gmail.com

nawrotów oraz pojawiania się zrostów w jamie otrzewnej. Rola miomektomii jako zabiegu oszczędzającego w leczeniu mięśniaków macicy u kobiet, które pragną zachować płodność, pozostaje nadal kontrowersyjna, szczególnie u tych, które nie rozważają zapłodnienia in vitro. Rozwój choroby zrostowej po operacji wycięcia mięśniaków jest częsty, może obejmować jajowody, powodując czynnik jajowodowy niepłodności.

Często stosowane leczenie farmakologiczne, z wykorzystaniem wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel (LgIUS), także analogów gonadoliberynu (GnRH) ma swoje ograniczenia, a skuteczność terapii nie jest wysoka. LgIUS ma zastosowanie przy objawach krwotocznych miesiączek i nieprawidłowych krwawień z macicy oraz wtedy, gdy mięśniaki są małe i nie powodują lub tylko w niewielkim stopniu zniekształcają jamę macicy.

Jako inne farmakologiczne metody leczenia mięśniaków wskazuje się stosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (PRM), selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) oraz inhibitorów aromatazy (Ais). W rozwoju mięśniaków wskazuje się na kluczową rolę stymulacji receptorów estrogenowych, jakkolwiek pojawiające się doniesienia wpływu leczenia ukierunkowanego na receptor progesteronowy podkreślają ważną rolę progesteronu na wzrost tego typu zmian. Skuteczność PRM jest związana z redukcją bólu, krwawienia oraz wielkości mięśniaka od 17 do 24%, a także poprawą jakości życia i płodności.

Metody małoinwazyjne wykorzystywane w terapii mięśniaków obejmują embolizację tętnic macicznych (UAE), terapię wiązką ultradźwięków sterowanych magnetycznym rezonansem jądrowym (MRgFUS) oraz laparoskopową okluzję tętnic macicznych (LUAO).

Wykorzystanie MRgFUS do termoablacyjnego leczenia mięśniaków zostało zatwierdzone przez FDA (Food and Drug Administration) w 2004 roku. Ten sposób terapii oferuje zachowanie macicy oraz eliminuje konieczność stosowania znieczulenia ogólnego. Zasada działania tej metody wykorzystuje magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), który w czasie rzeczywistym pozwala na lokalizację mięśniaków i monitorowanie termoablacji tych łagodnych nowotworów macicy z wykorzystaniem wiązki ultradźwięków ogniskowanej bezpośrednio na guzie. Ocena leczenia następuje bezpośrednio po zastosowaniu całej procedury.

LUAO polega na założeniu klipsu naczyniowego na tętnicę maciczną na poziomie tętnicy biodrowej wewnętrznej. Procedura ta wykonywana jest obustronnie. Uzyskane efekty terapeutyczne po zabiegu LUAO są zbliżone do tych uzyskiwanych w UAE.

Zastosowanie UAE w położnictwie i ginekologii zostało po raz pierwszy opisane w 1987 roku jako skuteczna metoda w leczeniu krwotoków, pozwalająca uniknąć interwencji chirurgicznej oraz umożliwiającą zachowanie macicy. UAE polega na wprowadzeniu cewnika naczyniowego z wkłucia w okolicy pachwiny do tętnicy udowej aż do tętnicy macicznej. Po umieszczeniu cewnika głęboko w tętnicy macicznej naczynie jest zamykane cząsteczkami alkoholu poliwinylowego. UAE jest kontynuowana do momentu całkowitego zamknięcia przepływu krwi w naczyniu. Istnieje wiele doniesień o pomyślnym zakończeniu ciąży po procedurach

Słowa kluczowe:

mięśniaki macicy, leczenie, farmakoterapia, leczenie chirurgiczne, metody małoinwazyjne.

małoinwazyjnych (w szczególności UAE), jednak istniejące dowody nie w pełni uzasadniają stosowanie tej metody jako alternatywy dla leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego (miomektomia) u kobiet w młodym wieku. Dlatego procedura ta powinna być ostrożnie stosowana u kobiet, które deklarują chęć zachodzenia w ciążę.

Abstract

Fibroids are generally common benign tumor of the uterus. In women in the reproductive age those changes occur at about 25%, and after that time fibroids observed in over 40% of women. The majority (20-50%), these tumors are asymptomatic and no treatment require.

The main symptoms of uterine fibroids are heavy menstrual or abnormal uterine bleeding and signs of compression. As infertility factors mentioned disorders in the transport of gametes, the distortion of the uterine cavity and disorders of vascularization of the endometrium, impeding the blastocyst implantation.

Asymptomatic fibroids are usually subject only to regular medical control and symptomatic ones are an indication for treatment. Among the currently used methods of treatment are: surgery, pharmacotherapy and noninvasive surgery. Surgery includes myomectomy and hysterectomy. Surgery are associated with increased blood loss, typical postoperative complications, longer hospital stay and in the case of hysterectomy also irreversible deprivation of fertility, despite the benefits of complete resolution of uterus bleeding and a higher rate of patient satisfaction. Patients qualified for myomectomy, as an alternative to preserve fertility are at risk emergency hysterectomy. Furthermore, after myomectomy is a high rate of recurrence adhesions in the peritoneal cavity. The role of myomectomy, as a saving procedure in the treatment of uterine fibroids in women who wish to preserve fertility remains controversial, especially in those who do not consider in vitro fertilization. Development of pelvic adhesive disease after myomectomy is often may include fallopian tubes, resulting in tubal factor infertility.

Frequently used the pharmacotherapy using levonorgestrel-releasing intrauterine system (LgIUS) and gonadoliberin analogues (GnRH) has its limitations and the effectiveness of treatment is not high. LgIUS applies to the symptoms of menstrual and abnormal uterus bleeding and for small fibroids that do not or only slightly distort the uterine cavity.

As other fibroids pharmacological treatment shows the use of selective progesterone receptor modulators (PRMs), selective estrogen receptor modulators (SERMs) and aromatase inhibitors (AIS). In the development of fibroids indicate the crucial role of estrogen receptors stimulation, although appearing reports the effects of treatment aimed at the progesterone receptor underline the important role of progesterone on the growth of such changes. The effectiveness of PRMs is associated with a reduction of pain, bleeding and fibroid size from 17 to 24%, as well as improved quality of life and fertility.

Key words:

fibroids, treatment, pharmacotherapy, surgery, noninvasive surgery

Methods used in noninvasive surgery of fibroids include uterine artery embolization (UAE), Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery System (MRgFUS) and laparoscopic uterine artery occlusion (LUAO).

The use of MRgFUS for fibroids thermoablation has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2004. This therapy method saves the uterus and eliminates the need for general anesthesia. The principle of this method uses magnetic resonance imaging (MRI), which allows for real-time localization and monitoring fibroid thermoablation by means of a focused ultrasound waves directly into the tumor. Evaluation of treatment takes place directly after the application of this procedure.

LUAO is based on the vascular clip assumption on the uterine artery near the internal iliac artery. This procedure is performed bilaterally. The therapeutic effects after LUAO are similar to those obtained in the UAE.

The use of UAE in obstetrics and gynecology was first described in 1987 as an effective method in the treatment of obstetric hemorrhage, allows to avoid surgery and save the uterus. UAE is based on the insertion of vascular catheter in the inguinal area into the femoral artery to the uterine artery. When the catheter deep in the uterine artery, vessel is closed polyvinyl alcohol molecules. UAE is continued until the complete closure of the blood flow in the vessel. There are many reports of successful pregnancy after noninvasive surgery (especially UAE), but the evidence does not fully support the use of this method as an alternative to pharmacotherapy or surgery (myomectomy) in women at a young age. Therefore, this procedure should be used with caution in women who declare their ongoing pregnancy.

Mięśniaki macicy są powszechnie występującym łagodnym nowotworem macicy. Są to guzy monoklonalne komórek mięśniówki gładkiej macicy, składające się z dużej ilości substancji zewnątrzkomórkowej, która zawiera kolagen, fibronektynę oraz proteoglikany. Mięśniaki otoczone są cienką torebką zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej, której włókna tworzą strukturę w formie sieci.

U kobiet w okresie reprodukcyjnym zmiany te występują w około 25%, natomiast po tym czasie mięśniaki obserwuje się u ponad 40% kobiet. U większości (około 20-50%) zmiany te nie dają dolegliwości i nie wymagają leczenia [1,2,3,4].

Głównymi objawami mięśniaków macicy są obfite krwawienia miesiączkowe, nieprawidłowe krwawienia z macicy bądź też objawy uciskowe. Te ostatnie mogą wywoływać zespoły bólowe w miednicy mniejszej, zaburzenia w oddawaniu moczu oraz zaparcia. Wpływ mięśniaków na płodność kobiet jest niejasny. Jako czynniki utrudniające zajście w ciążę wymienia się zaburzenia w transporcie gamet, zniekształcenie

jamy macicy oraz zaburzenia unaczynienia błony śluzowej macicy, utrudniające implantację blastocysty [5,6].

Mięśniaki macicy niedające objawów zazwyczaj są poddawane jedynie regularnej kontroli lekarskiej, natomiast objawowe mięśniaki są wskazaniem do leczenia. Wśród aktualnie stosowanych metod terapii wymienia się:

- leczenie chirurgiczne;
- leczenie farmakologiczne;
- metody małoinwazyjne.

Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne obejmuje miomektomię oraz histerektomię. Metody operacyjne są związane ze zwiększoną utratą krwi, typowymi powikłaniami pooperacyjnymi, dłuższym czasem hospitalizacji, a w przypadku histerektomii także nieodwracalnym pozbawieniem płodności pomimo korzyści całkowitego ustąpienia krwawień z macicy oraz wyższego

wskaźnika satysfakcji pacjentek. Pacjentki kwalifikowane do miomektomii jako alternatywy w celu zachowania płodności znajdują się w grupie ryzyka wykonania histerektomii ze wskazań nagłych. Ponadto po zabiegach usunięcia mięśniaków obserwuje się wysoki współczynnik ich nawrotów oraz pojawiania się zrostów w jamie otrzewnej [6]. Rola miomektomii jako zabiegu oszczędzającego w leczeniu mięśniaków macicy u kobiet, które pragną zachować płodność, pozostaje nadal kontrowersyjna, szczególnie u tych, które nie rozważają zapłodnienia *in vitro*. Rozwój choroby zrostowej po operacji wycięcia mięśniaków jest częsty, może obejmować jajowody, powodując czynnik jajowodowy niepłodności [7].

Leczenie farmakologiczne

Często stosowane leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem wewnątrzmacicznego systemu uwalniającego lewonorgestrel (LgIUS), także analogów gonadoliberyn (GnRH), ma swoje ograniczenia, a skuteczność terapii nie jest wysoka. LgIUS ma zastosowanie przy objawach krwotocznych miesiączek i nieprawidłowych krwawień z macicy oraz wtedy, gdy mięśniaki są małe i nie powodują lub tylko w niewielkim stopniu zniekształcają jamę macicy [8].

Jako inne farmakologiczne metody leczenia mięśniaków wskazuje się stosowanie selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (PRM), selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM) oraz inhibitorów aromatazy (AI).

W rozwoju mięśniaków wskazuje się na kluczową rolę stymulacji receptorów estrogenowych, jakkolwiek pojawiające się doniesienia wpływu leczenia ukierunkowanego na receptor progesteronowy podkreślają ważną rolę progesteronu na wzrost tego typu zmian.

Skuteczność PRM jest związana z redukcją bólu, krwawienia oraz wielkości mięśniaka od 17 do 24%, a także poprawą jakości życia i płodności [3,4].

Metody małoinwazyjne

Metody małoinwazyjne wykorzystywane w terapii mięśniaków obejmują embolizację tętnic macicznych (UAE), terapię wiązką ultradźwięków sterowanych magnetycznym rezonansem jądrowym (MRg-FUS) oraz laparoskopową okluzję tętnic macicznych (LUAO).

Wykorzystanie MRgFUS do termoablacyjnego leczenia mięśniaków zostało zatwierdzone przez FDA (Food and Drug Administration) w 2004 roku. Jako metoda małoinwazyjna ten sposób terapii oferuje zachowanie macicy oraz eliminuje konieczność stosowania znieczulenia ogólnego. Zasada działania tej metody wykorzystuje magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), który w czasie rzeczywistym pozwala na lokalizację mięśniaków i monitorowanie termoablacji tych łagodnych nowotworów macicy z wykorzystaniem wiązki ultradźwięków ogniskowanej bezpośrednio na guzie. Ocena leczenia następuje bezpośrednio po zastosowaniu całej procedury.

LUAO polega na założeniu klipsu naczyniowego na tętnicę maciczną na poziomie tętnicy biodrowej wewnętrznej. Procedura ta wykonywana jest obustronnie. Naczynia poboczne pomiędzy jajnikami i macicą (w więzadle właściwym jajnika) koaguluje się za pomocą kleszczyków bipolarnych. Uzyskane efekty terapeutyczne po zabiegu LUAO są zbliżone do tych uzyskiwanych w UAE.

Zastosowanie UAE w położnictwie i ginekologii zostało po raz pierwszy opisane w 1987 roku jako skuteczna metoda w leczeniu krwotoków, pozwalająca uniknąć interwencji chirurgicznej oraz umożliwiającą zachowanie macicy [9].

W leczeniu objawowych mięśniaków macicy procedura ta wykorzystana została z powodzeniem w 1994 roku we Francji [10], a w USA 3 lata później [11]. Rosnące zainteresowanie zachowaniem macicy u wielu kobiet z objawowymi mięśniakami spowodowało, iż UAE znajduje się w czołówce minimalnie inwazyjnych metod leczenia mięśniaków.

Odpowiednia kwalifikacja pacjentek ma kluczowe znaczenie dla wysokiej skuteczności klinicznej oraz w zapobieganiu powikłaniom po UAE. Kandydatkami powinny być kobiety z objawowymi mięśniakami macicy, w przypadku braku innych patologii

w obrębie miednicy, które w przyszłości nie planują zachodzić w ciążę. Konieczne jest wykluczenie adenomiozy występującej samodzielnie lub współistniejącej z mięśniakami, ponieważ skuteczność UAE w takich przypadkach jest niewielka [12]. Obecność uszypułowanych mięśniaków podsurowiczkowych jest czynnikiem dyskwalifikującym z zabiegu ze względu na ryzyko martwicy zmiany w jamie brzusznej.

Istnieje wiele doniesień o pomyślnym zakończeniu ciąży po UAE, jednak dowody nie w pełni uzasadniają stosowanie tej metody jako alternatywy dla leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego (miomektomia) u kobiet w młodym wieku. Dlatego procedura ta powinna być ostrożnie stosowana u kobiet, które deklarują chęć zachodzenia w ciążę [2].

Pacjentki kwalifikowane do zabiegu UAE są konsultowane przez ginekologów oraz radiologów zabiegowych. Ze strony radiologicznej badanie MRI określa techniczne możliwości zabiegu. Kwalifikacja ginekologiczna obejmuje wywiad, badanie, ultrasonograficzną ocenę narządu rodowego i typu mięśniaka. Ponadto w celu wykluczenia jakichkolwiek toczących się procesów nowotworowych w obrębie macicy koniecznym jest wykonanie rozmazu cytologicznego oraz biopsji endometrium. Wykonanie wymazu z pochwy, a także oznaczenie poziomu hormonów płciowych pozwalają ocenić oraz uniknąć potencjalnych powikłań poembolizacyjnych (infekcje, jatrogenne uszkodzenie jajników) [2,13].

Embolizacja tętnic macicznych wykonywana jest przez radiologów zabiegowych pod kontrolą angiografii cyfrowej i polega na wprowadzeniu cewnika naczyniowego z wkłucia w okolicy pachwiny do tętnicy udowej, aorty, tętnicy biodrowej wewnętrznej, aż do tętnicy macicznej. Po umieszczeniu cewnika głęboko w tętnicy macicznej naczynie jest zamykane cząsteczkami alkoholu poliwinylowego (PVA, 500-710 μm). Embolizacja jest kontynuowana do momentu całkowitego zamknięcia przepływu krwi w naczyniu. Zabieg trwa od około 1 do 1,5 godziny [2].

Większość mięśniaków unaczyniona jest z tętnic macicznych. Dopływ krwi do opisywanych zmian macicy z tętnic jajnikowych dotyczy 5 do 10% przypadków. Anastomozy pomiędzy obydwoma tętnicami macicznymi występują w około 10% przypadków,

natomiast pomiędzy tętnicami macicznymi i jajnikowymi w 10-30%. Unaczynienie mięśniaków ma charakter gęstego splotu zlokalizowanego obwodowo, podczas gdy środek zmiany najczęściej jest nieunaczyniony [14].

Brak unaczynienia tych guzów macicy prowadzi do powstania martwicy niedokrwiennej w obrębie embolizowanych tkanek, która w konsekwencji może prowadzić do zwyrodnienia hialinowego lub martwicy koagulacyjnej. Proces ten rozwija się w ciągu kilku miesięcy [15,16].

Skuteczność UAE jest określana poprzez stopień poprawy lub ustąpienia objawów. Wskaźnik skuteczności klinicznej dla tej procedury w leczeniu nadmiernych krwawień miesiączkowych, dolegliwości bólowych w miednicy oraz objawów uciskowych związanych z masą guza mieści się odpowiednio w przedziałach: 81-96%, 70-100% i 46-100%. Zaobserwowano redukcję objętości macicy o 25-60% w ciągu 3-6 miesięcy po zabiegu [17,18].

Zmniejszenie objętości mięśniaków nie zawsze odzwierciedla poprawę objawów klinicznych. W obserwacji długoterminowej po UAE u ponad 70% pacjentek zanotowano poprawę stopnia ustąpienia objawów klinicznych w ciągu 5 lat po zabiegu, podczas gdy 16-23% z nich wymagało powtórnej interwencji [19,20].

Piśmiennictwo

1. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril* 1981 Oct; 36(4): 433-45.
2. Naredi N, Bhattacharyya TK. Uterine Artery Embolization: A Nonsurgical Cure for Fibroids. *South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology*, September-December 2009; 1(3): 13-18.
3. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. *Reprod Sci* 2012 Apr; 19(4): 339-53.
4. Sabry M, Al-Hendy A. Innovative oral treatments of uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol Int* 2012; 2012: 943635.
5. Hunt JE, Wallach EE. Uterine factors in infertility – an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1974 Dec; 17(4): 44-64.
6. Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet* 2001 Jan 27; 357(9252): 293-8.

7. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med* 2010 May; 28(3): 218-27.
8. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril* 2003 May; 79(5): 1194-8.
9. Greenwood LH, Glickman MG, Schwartz PE, Morse SS, Denny DF. Obstetric and nonmalignant gynecologic bleeding: treatment with angiographic embolization. *Radiology* 1987 Jul; 164(1): 155-9.
10. Ravina JH, Merland JJ, Herbreteau D, Houdart E, Bouret JM, Madelenat P. Preoperative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases). *Presse Med* 1994 Oct 29; 23(33): 1540.
11. Goodwin SC, Vedantham S, McLucas B, Forno AE, Perrella R. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 1997 Jul-Aug; 8(4): 517-26.
12. Pelage JP, Le Dref O, Jacob D, Soyer P, Rossignol M i wsp. Uterine embolization. *J Radiol* 2000 Dec; 81(12 Suppl): 1873-4.
13. Amato P, Roberts AC. Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization. *Fertil Steril* 2001 Feb; 75(2): 438-9.
14. Pelage JP, Cazejust J, Pluot E, Le Dref O, Laurent A i wsp. Uterine fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization. *RadioGraphics* 2005 Oct; 25 Suppl 1: S99-117.
15. Colgan TJ, Pron G, Mocarski EJ, Bennett JD, Asch MR, Common A. Pathologic features of uteri and leiomyomas following uterine artery embolization for leiomyomas. *Am J Surg Pathol* 2003 Feb; 27(2): 167-77.
16. Weichert W, Denkert C, Gauruder-Burmester A, Kurzeja R, Hamm B i wsp. Uterine arterial embolization with tris-acryl gelatin microspheres: a histopathologic evaluation. *Am J Surg Pathol* 2005 Jul; 29(7): 955-61.
17. Ravina JH, Aymard A, Ciraru-Vigneron N, Clerissi J, Merland JJ. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2003 Jul-Aug; 31(7-8): 597-605.
18. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG* 2002 Nov; 109(11): 1262-72.
19. Lohle PN, Voogt MJ, De Vries J, Smeets AJ, Vervest HA, Lampmann LE, Boekkooi PF. Long-term outcome of uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Mar; 19(3): 319-26.
20. Walker WJ, Barton-Smith P. Long-term follow up of uterine artery embolisation - an effective alternative in the treatment of fibroids. *BJOG* 2006 Apr; 113(4): 464-8.