

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ĐỐT SÓNG CAO TẦN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ KHÔNG MỎ ĐƯỢC CÓ HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Phạm Vĩnh Hùng¹, Nguyễn Văn Hiếu², Nguyễn Phước Bảo Quân³

¹Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) không mổ được có hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, kết hợp tiến cứu 63 bệnh nhân UTPKTBN không mổ được thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn bệnh và không thuộc nhóm tiêu chí loại trừ đã được điều trị đốt sóng cao tần có hóa chất tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 1/2014 - 8/2022.

Kết quả: Nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, độ tuổi trung bình là 64,8 ± 7,9, trong đó đối tượng thấp nhất là 46 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là 161,1 ± 5,2cm, thấp nhất là 150cm và cao nhất là 176cm. Cân nặng trung bình là 51,6 ± 7,7kg, thấp nhất là 38kg và cao nhất là 72kg. Nhóm đối tượng có BMI bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, thấp hơn là BMI gầy với 38,1%, thừa cân béo phì chiếm 14,3%. Thời gian sống thêm toàn bộ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu trung bình là 20,5 ± 2,0 tháng, trong đó thấp nhất là 4 tháng và cao nhất là 60 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm.

Kết luận: Thời gian sống thêm toàn bộ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu thấp nhất là 4 tháng và cao nhất là 60 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm, nhóm đối tượng ≥ 60 có tỷ lệ sống thêm thấp hơn nhóm < 60 tuổi.

Từ khóa: RFA, thời gian sống

ABSTRACT

Objective: To evaluate the results of radiofrequency ablation (RFA) in patients with inoperable non-small cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy at Nghe An Oncology Hospital.

Chịu trách nhiệm: Phạm Vĩnh Hùng, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Email: bsphamvinhung@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/2/2023; Ngày phản biện: 05/3/2023; Ngày duyệt bài: 15/3/2023

<https://doi.org/10.54804/yhthvb.1.2023.217>

Methods: A descriptive, prospective study was conducted on 63 non-operative NSCLC patients who met the selection criteria and were not excluded. The patients received RFA with chemotherapy substances from January 2014 to August 2022 at Nghe An Oncology Hospital.

Results: The highest proportion of patients was in the age group 60 - 69 (47.6%), with an average age of 64.8 ± 7.9 years. The youngest patient was 46 years old and the oldest was 85 years old. The average height was 161.1 ± 5.2 cm, ranging from 150cm to 176cm. The average weight was 51.6 ± 7.7 kg, with a range of 38 kg to 72 kg. The largest proportion of patients had a normal BMI (47.6%), followed by those with a thin BMI (38.1%). Overweight and obesity accounted for 14.3%. The mean overall survival time was 20.5 ± 2.0 months, with a range of 4 to 60 months. The overall survival rate declined over time.

Conclusion: The overall survival time of the subjects in the study ranged from 4 to 60 months, with a declining overall survival rate over time. Patients over 60 years old had a lower survival rate compared to those under 60 years old.

Keywords: RFA, lifetime

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 75 - 80% số bệnh nhân ung thư phổi. Đối với bệnh nhân giai đoạn sớm, điều trị ngoại khoa là chỉ định đầu tay. Tuy nhiên khoảng 70% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn không thể phẫu thuật. Đốt sóng cao tần (ĐSCT) là một phương pháp phá hủy khối u tại chỗ bằng nhiệt, hiện nay đang được nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị ung thư phổi ở nhiều nước trên thế giới. Kỹ thuật này là một phương pháp điều trị ít xâm lấn và mang lại hiệu quả bước đầu đáng khích lệ trong điều trị ung thư phổi. Những nghiên cứu trên thế giới gần đây đã chỉ ra rằng một số phản ứng bất lợi có thể xuất hiện sau đốt sóng cao tần như sốt, đau ngực, viêm phổi, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi. Tuy nhiên các phản ứng này thường không cần can thiệp gì. Kết hợp đốt sóng cao tần với hóa trị toàn thân là một trong những phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân.

Cho đến nay ở Việt Nam có rất ít nghiên cứu về ứng dụng đốt sóng cao tần trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ và cũng chỉ dừng lại những nhận xét bước đầu do hạn chế về thời gian và số lượng bệnh nhân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được có hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Gồm 63 bệnh nhân UTPKTBN không mổ được thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn bệnh và không thuộc nhóm tiêu chí loại trừ đã được điều trị đốt sóng cao tần có hóa chất tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ tháng 1/2014 đến tháng 8/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh.
- Được chụp cắt lớp vi tính và các phương pháp khác để đánh giá giai đoạn TNM.

- Bệnh chưa được điều trị trước đó.
- Giai đoạn I không thể phẫu thuật được hoặc giai đoạn II-IV có triệu chứng đau tại u nguyên phát.
- Được điều trị phối hợp với hóa chất.
- Được theo dõi và chụp cắt lớp vi tính kiểm tra sau can thiệp theo protocol nghiên cứu.
- Chỉ số toàn trạng cơ thể ECOG ≤ 2

Tiêu chuẩn loại trừ

- UTPKTBN tái phát.
- U gần cơ quan quan trọng: đường dẫn khí, mạch, tim.
- U kèm xẹp phổi.
- BN mắc ≥ 2 ung thư.
- Ung thư di căn não.
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu: Tỷ lệ prothombin < 60%, TC < 50G/L.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2014 - 8/2022
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, so sánh kết quả trước sau.

2.2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{p \times (1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: Cỡ mẫu nghiên cứu
- α: Xác suất sai lầm loại I
- $Z_{(1-\alpha/2)}$ = 1,96: Giá trị thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị α = 0,05

- p: Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau khi đốt sóng cao tần

- d = 0,15 (độ chính xác tuyệt đối mong muốn).

Lấy tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau khi đốt sóng cao tần trong phạm vi 1 - 72 tháng theo nghiên cứu của Beland MD năm 2010 là p = 0,57 [1]. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là 42. Thực tế chúng tôi thu được 63 bệnh nhân vào nghiên cứu.

2.4. Biến số nghiên cứu

Tuổi, giới, BMI, kích thước U, mức độ hoại tử U, thời gian sống thêm theo tuổi/giới.

2.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu

Công cụ thu thập số liệu: Nghiên cứu sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu.

Kỹ thuật thu thập số liệu

- Phòng vấn trực tiếp bệnh nhân đánh giá kết quả theo mẫu hoặc thông qua trao đổi với bệnh nhân, người nhà qua điện thoại.
- Đánh giá đáp ứng lâm sàng với các triệu chứng ho, khó thở, đau, sốt.
- Đánh giá tổn thương tại phổi bằng chụp CLVT lồng ngực có tiêm thuốc cản quang sau đốt 1 tháng, 3 tháng.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Phác đồ nghiên cứu đã được áp dụng điều trị rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới.
- Phác đồ điều trị được đảm bảo đúng quy trình chuyên môn, được thông qua hội đồng Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.
- Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Y sinh trường Đại học Y Hà Nội thông qua (QĐ 224/HĐĐĐĐHYHN, ngày 30/12/2016).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ (%)
Tuổi	< 50	2	3,2
	50 - 59	15	23,8
	60 - 69	30	47,6
	≥ 70	16	25,4
	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	64,8 ± 7,9 (46 - 85)	
Giới tính	Nam	52	82,5
	Nữ	11	17,5
Chiều cao (cm)	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	161,1 ± 5,2 (150 - 176)	
Cân nặng (kg)	$\bar{X} \pm SD$ (Min - Max)	51,6 ± 7,7 (38 - 72)	
BMI	Gầy	24	38,1
	Bình thường	30	47,6
	Thừa cân, béo phì	9	14,3
	$\bar{X} \pm SD$ (Min-Max)	19,9 ± 3,1 (15,2 - 27,6)	

Nhận xét: Nhóm tuổi 60 - 69 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, độ tuổi trung bình là 64,8 ± 7,9 tuổi, trong đó đối tượng thấp nhất là 46 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là 161,1 ± 5,2cm, thấp nhất là 150cm và cao

nhất là 176cm. Cân nặng trung bình là 51,6 ± 7,7kg, thấp nhất là 38kg và cao nhất là 72kg. Nhóm đối tượng có BMI bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, thấp hơn là BMI gầy với 38,1%, thừa cân béo phì chiếm 14,3%.

Bảng 3.2. Mức độ hoại tử khối u theo kích thước sau điều trị 1 lần

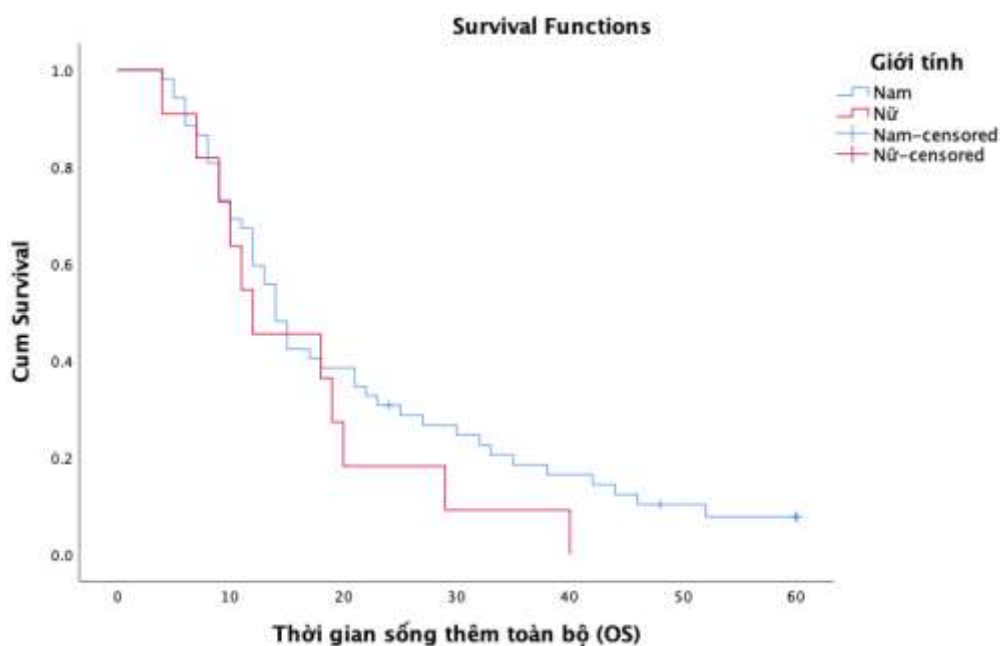
Kích thước	Hoại tử n	Hoàn toàn		Không hoàn toàn		P
		SL	%	SL	%	
< 3cm	19	16	84,2	3	15,8	< 0,001
3 - < 5cm	19	7	36,8	12	63,2	
≥ 5cm	25	0	0	25	100	
Tổng	63	23	36,5	40	63,5	

Nhận xét: Nhóm $u < 3\text{cm}$ có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn là 84,2%, cao hơn so với nhóm $u = 3 - < 5\text{cm}$ (36,8%) và nhóm $u \geq 5\text{cm}$ (0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.3. Thời gian sống toàn bộ và tỉ lệ sống thêm theo năm

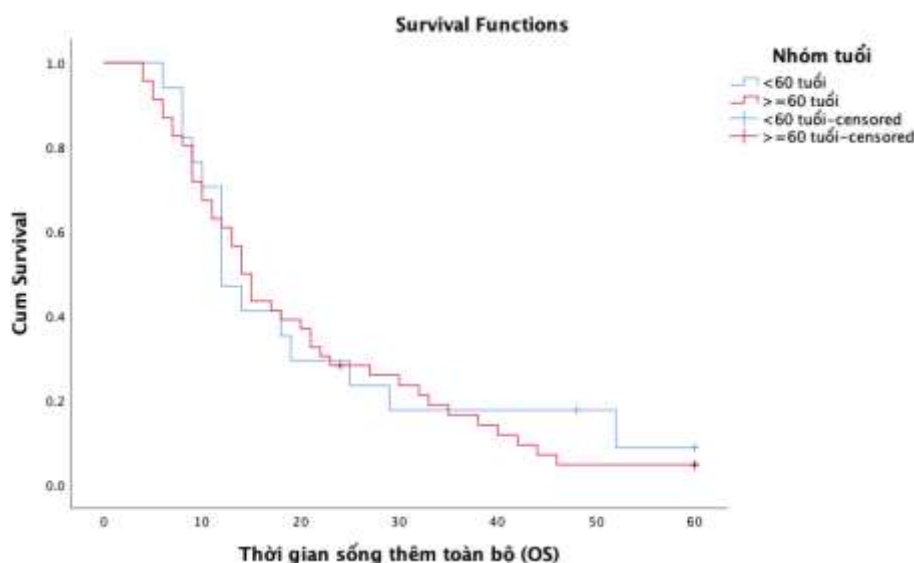
Thời gian sống toàn bộ (tháng)				
$\bar{X} \pm \text{SD}$		Min	Max	
20,5 ± 2,0		4	60	
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ				
1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
57,1	28,6	16,8	8,4	6,3

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu trung bình là $20,5 \pm 2,0$ tháng, trong đó thấp nhất là 4 tháng và cao nhất là 60 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm.



Biểu đồ 3.3. Đường cong thời gian sống thêm toàn bộ theo giới tính

Nhận xét: Độ dốc đường cong thời gian sống thêm của nhóm đối tượng nữ và nam là tương đương nhau.



Biểu đồ 3.4. Đường cong thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Nhận xét: Đường cong thời gian sống thêm của nhóm đối tượng ≥ 60 tuổi dốc hơn so với nhóm < 60 tuổi.

4. BÀN LUẬN

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi (UTP) quan trọng nhất, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ gây ung thư. Trong nghiên cứu này, theo kết quả bảng 3.1 trong số 63 bệnh nhân, phần lớn đều thuộc nhóm trên 50 tuổi, trong đó lứa tuổi thường gặp là 60 - 69 tuổi, chiếm 47,6%. Tuổi trung bình là $64,8 \pm 7,9$ tuổi.

Nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn các nghiên cứu khác về UTP tại Việt Nam. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Hà (2022) tuổi trung bình là $55,82 \pm 10,02$, trong đó nhóm tuổi 51 - 60 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất 47,9% [2].

Nghiên cứu của Hàng Quốc Tuấn trên 72 trường hợp UTPKTBN cho thấy, tuổi trung bình là $60,8 \pm 8$ tuổi [3]. Điều này được giải thích là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện điều trị đốt sóng cao tần trên

những bệnh nhân từ chối phẫu thuật và các bệnh nhân từ chối hóa xạ trị, đa số là các bệnh nhân này đều cao tuổi và có nhiều bệnh nền kèm theo.

Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho thấy, bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần đều có tuổi khá cao. Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho thấy, bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần đều có tuổi khá cao. Nghiên cứu của tác giả Picchi và cộng sự (2020) trên 174 bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần cho thấy, tuổi trung bình trong nghiên cứu này là $67,7 \pm 8,7$ tuổi [4].

Các tác giả trên đều cho thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này được giải thích do tuổi thọ chung của người Việt Nam thấp hơn so với các nước châu Âu. Khảo sát về giới tính, chúng tôi ghi nhận nam chiếm đa số (82,5%), nữ chiếm 17,5%, tỷ lệ nam/nữ: 4,7/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong nước. Theo Nguyễn Việt Quang giới tính nam (77,1%), nữ (22,9%) [5]. Theo Lê Tuấn Anh, nam

chiếm 76,7%, nữ chỉ chiếm 23,3%, tỷ lệ nam/nữ: 3,3/1 [6].

Mặc dù chỉ số chiều cao và cân nặng không thể hiện sự khác biệt quá nhiều so với chiều cao, cân nặng trung bình của người Việt Nam nhưng khi đánh giá thông qua chỉ số BMI chúng tôi nhận thấy các đối tượng này có xu hướng có cân nặng thấp hơn so với chiều cao. BMI trung bình của tất cả đối tượng là 19,9 và khi phân loại theo các mức đánh giá thì có tới 38,1% bệnh nhân có BMI < 18,5 - mức gầy. Có 14,3% bệnh nhân có BMI ở mức thừa cân, béo phì, chỉ có 47,6% có chỉ số bình thường. BMI tuy chưa được nhiều tác giả Việt Nam nhắc tới nhưng đã có một số nghiên cứu tại nước ngoài về mối liên quan giữa BMI với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Các mối liên quan BMI này không được quan sát thấy ở những bệnh nhân gốc Á và những người không bao giờ hút thuốc. Bệnh nhân da đen có kết quả thuận lợi hơn ở các mức cực trị của BMI so với bệnh nhân da trắng.

Mức độ hoại tử tại chỗ can thiệp có thể chia thành hoại tử hoàn toàn và hoại tử không hoàn toàn. Với các u có kích thước nhỏ sẽ dễ dàng thực hiện hoại tử hoàn toàn u. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm u có kích thước < 3cm có tỷ lệ hoại tử lên đến 84,2%. Nhóm u từ 3 đến dưới 5 cm có tỷ lệ hoại tử là 36,8% và thấp nhất là nhóm u có kích thước ≥ 5 cm (0%). Kích thước, hình dạng của vùng hoại tử là yếu tố quyết định trong hiệu quả điều trị của sóng cao tần, đây cũng là hạn chế chính của phương pháp. Đây cũng chính là lý do mà các trường hợp khối u lớn thường khó có thể thực hiện được hoại tử hoàn toàn.

Phương pháp RFA là ít xâm nhập so với thực hiện qua nội soi ổ bụng hoặc qua phẫu thuật mở. Tuy nhiên, đây cũng là một

kỹ thuật can thiệp gây đau, mất khác nhiệt năng từ đầu kim đốt gây hoại tử tổ chức cũng là một tác nhân khiến người bệnh có cảm giác khó chịu. Tất cả 63 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành tốt quá trình ĐSCT theo đúng kế hoạch đã được tính toán trước. Về đáp ứng điều trị, không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn nhưng có tới 34 bệnh nhân đáp ứng một phần (54,0%), 20 bệnh nhân giữ nguyên bệnh (31,7%) chỉ có 9 bệnh nhân có tiến triển (14,3%). Thời gian sống thêm toàn bộ là một trong những tiêu chí quan trọng nhất đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị trong đó có điều trị đốt sóng cao tần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 58 bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi, 2 bệnh nhân mất liên lạc và 3 bệnh nhân còn sống sau 5 năm, với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 20,5 tháng. Thời gian sống ngắn nhất là 4 tháng và nhiều nhất là 60 tháng. Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 57,1%, 16,8% và 6,3%.

Nghiên cứu của Shuhui Du và cộng sự (2017) trên 77 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn (III, IV) chia thành 2 nhóm. Nhóm 1 gồm các bệnh nhân được điều trị hóa trị kết hợp với đốt sóng cao tần, nhóm 2 gồm các bệnh nhân được điều trị hóa chất đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm 1 có thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 22,1 tháng, tỷ lệ sống thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 70,74% và 39,31% [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ của nam giới là $21,4 \pm 2,3$ tháng, cao hơn so với của nữ giới là $16,3 \pm 3,2$ tháng. Tại năm đầu tiên, tỷ lệ sống thêm của nam là 59,6% cao hơn của nữ là 45,5%. Năm thứ 3 tỷ lệ sống thêm của nam là 18,5% còn của nữ chỉ có

9,1%. Năm thứ 5, tỷ lệ sống của nam là 7,7% trong khi nữ là 0%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Những đối tượng tuổi cao là những đối tượng dễ bị tổn thương. Tuổi càng lớn thì khả năng chống chịu với bệnh tật càng kém, vì lẽ đó thời gian sống thêm toàn bộ cũng có liên quan đến tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm < 60 tuổi có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $21,3 \pm 4,2$ tháng, cao hơn so với nhóm từ 60 tuổi trở lên ($20,1 \pm 2,2$ tháng).

5. KẾT LUẬN

Thời gian sống thêm toàn bộ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu thấp nhất là 4 tháng và cao nhất là 60 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm, nhóm đối tượng ≥ 60 có tỷ lệ sống thêm thấp hơn nhóm < 60 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Beland MD (2010)**. Primary Non-Small Cell Lung Cancer: Review of Frequency, Location, and Time of Recurrence after Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2010;254(1):301-307
2. **Nguyễn Việt Hà (2022)**. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Pemetrexed - Cisplatin tại Bệnh viện K. Luận án Tiến sĩ y học Chuyên ngành Ung thư. 2022. Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Hàng Quốc Tuấn (2021)**. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hoá chất Paclitaxel-Carboplatin kết hợp hoá xạ đồng thời. Luận án tiến sĩ y học Chuyên ngành Ung thư. 2021. Trường Đại học Y Hà Nội, 2021.
4. **Picchi SG, Lassandro G, Bianco A, et al**. RFA of primary and metastatic lung tumors: long-term results. *Med Oncol*. 2020;37(5):35. doi:10.1007/s12032-020-01361-1
5. **Nguyễn Việt Quang, Huỳnh Quyết Thắng, Tăng Kim Sơn (2015)**. Đánh giá hiệu quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2015; 4, 141-148.
6. **Lê Tuấn Anh và cộng sự (2016)**. Kết quả sống còn 5 năm và các yếu tố tiên lượng của hoá xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Tạp chí Ung thư Việt Nam. 2016; 1, 197-202.
7. **Shuhui Du (2017)**. Long-term Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined with Chemotherapy in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer - A Retrospective Study. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2017 Oct 20;20(10):675-682