



## การตัดส่งชิ้นเนื้อ (Intra-Operative Frozen Section) ในระหว่างการผ่าตัดรักษาเนื้องอกต่อมลูกหมากด้วยการส่องกล้อง (EERPE)

วาสนา คำพิωμα พ.บ., ไชยรงค์ นวลยง พ.บ.,  
สิทธิพร ศรีนวนัด พ.บ.

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาถึงโอกาสเหลือของมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบส่องกล้อง โดยผ่านทางช่องทางต่อช่องท้อง และเป็นการรักษาเพื่อลดโอกาสเหลืออยู่ของเนื้อมะเร็ง รวมทั้งบ่งบอกถึงประสิทธิภาพการรักษาด้วยการผ่าตัดแบบส่องกล้องโดยผ่านทางช่องทางต่อช่องท้อง

**วัสดุและวิธีการ:** ศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลศิริราช โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเนื้องอกต่อมลูกหมากระยะไม่กระจายออกนอกต่อมลูกหมาก (Localized Prostate Cancer) และเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดผ่านทางช่องทางต่อเยื่อช่องท้องโดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) ถือเป็นประชากรที่ศึกษาวิจัยโดยประชากรนี้จะได้รับการผ่าตัดชิ้นเนื้อบริเวณส่วนปลายต่อมลูกหมากของท่อปัสสาวะ (หลังจากที่ผ่าตัดเอาต่อมลูกหมากออก) ส่งตรวจชิ้นเนื้อและรอผลในระหว่างการผ่าตัดเรียกว่า Intraoperative Frozen Section: IFS) ก่อนที่จะมีการเย็บกระเพาะปัสสาวะต่อกับท่อปัสสาวะเมื่อมีการรายงานผลพบว่าไม่มีเนื้องอกเหลืออยู่ แต่ถ้าผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามีเนื้องอกเหลืออยู่ผู้ป่วยจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อออกเพิ่มบริเวณนั้น และเพื่อเป็นการยืนยันผลการผ่าตัดจึงมีการตรวจสอบผลกับชิ้นเนื้อรวมอีกครั้ง

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากระยะเฉพาะที่จำนวน 69 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด EERPE และ IFS ส่วนมากเป็นโรคในระยะที่ 2 (TMN staging T2) 89.85% อายุเฉลี่ย 65.43 ปี ระดับ PSA เฉลี่ย 11.44 และ Gleason 7 (3+4) การศึกษา IFS พบว่าให้ผลเป็นบวกจำนวน 12 ราย จาก 69 ราย คิดเป็น 17.39% โดยในระยะ Stage T2 จำนวน 62 ราย ให้ผลเป็นบวก 10 ราย คิดเป็น 16.12% และ stage T3 จำนวน 7 ราย ผลเป็นบวก 2 ราย คิดเป็น 28.57% โดยรวมทั้งหมดเมื่อดำเนินการ sensitivity=80%, 95% CI=49%-94% Specificity=93%, 95% CI=83%-97% Accuracy 91.3%, 95% CI=82.3%, 95.9% ในการศึกษาพบว่าไม่มีผลลบ (False negative) 2 ราย คิดเป็น 3.51%

**สรุป:** การศึกษาการตัดชิ้นเนื้อในระหว่างการผ่าตัดมะเร็งต่อมลูกหมากในครั้งนี้พบว่าได้ประโยชน์น้อยมากในแง่ของการลดโอกาสที่เหลืออยู่ของมะเร็ง (ลดโอกาสเหลือของเนื้อมะเร็ง = 0.56%) ดังนั้นการตัดชิ้นเนื้อในระหว่างการผ่าตัดจึงไม่จำเป็นที่ต้องทำทุกรายในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดมะเร็งต่อมลูกหมากแบบส่องกล้องโดยผ่านทางช่องทางต่อช่องท้อง

## บทนำ

เนื้องอกต่อมลูกหมากเป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยในชาย เป็นสาเหตุการตายอันดับ 2 ของผู้ชายในสหรัฐอเมริกาและยุโรป อุบัติการณ์และอัตราการตายของมะเร็งต่อมลูกหมากจะขึ้นอยู่กับเชื้อชาติและถิ่นที่อยู่อาศัยอยู่แถบโลกตะวันตก และมีอุบัติการณ์สูงกว่าในประชากรที่อาศัยอยู่ในแถบโลกตะวันออก อุบัติการณ์สูงในกลุ่มประชากรที่อาศัยในทวีปอเมริกาใต้ ทวีปแอฟริกาในประเทศไนจีเรีย คนอเมริกันผิวดำจะมากกว่าคนอเมริกันผิวขาว[1,2]

สำหรับในประเทศไทยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นโรคมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับ 5 ของทั่วประเทศ จากสถิติของโรงพยาบาลศิริราช ปี พ.ศ. 2547 และ พ.ศ. 2548 โรคมะเร็งต่อมลูกหมากพบมากเป็นอันดับ 2[3] เนื่องจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคช้า และอาการไม่แตกต่างจากโรคต่อมลูกหมากธรรมดาอย่างชัดเจนดังนั้น การจะได้รับการวินิจฉัย หรือสงสัยว่าเป็นโรคก็ต่อเมื่อมีการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักแล้วพบความผิดปกติเกิดขึ้นในอดีตจึงมีการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากน้อย (ซึ่งในความเป็นจริงอาจจะมีผู้ป่วยอยู่มากเพียงแต่ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัย) ในปัจจุบันมีการตรวจเลือด (Prostatic Specific Antigen: PSA) ร่วมด้วยมากขึ้น ประกอบกับประชากรมีความรู้ มีการติดตามข่าวสาร มีการตรวจสุขภาพประจำปี จึงทำให้มีการค้นพบ และวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มมากขึ้น และเป็นการพบโรคในระยะต้น หรือระยะที่ยังไม่กระจายไปอวัยวะอื่น[4]

การรักษาในผู้ป่วยระยะต้นที่ยังไม่กระจายไปที่อวัยวะอื่น (Localized Prostate Cancer) คือการผ่าตัดเอาต่อมลูกหมากออกหมด (Radical prostatectomy) ซึ่งเป็นการรักษาแบบมาตรฐานและเป็นที่ยอมรับกันทั่วโลก การผ่าตัดเอาต่อมลูกหมากออกหมด (Radical prostatectomy) ในปัจจุบันมีทั้งการผ่าตัดแบบเปิดและการผ่าตัดโดยการส่องกล้อง ซึ่งการผ่าตัดโดยการส่องกล้องมีอยู่ 3 วิธี คือการผ่าตัดผ่านทางช่องท้อง (Laparoscopic Radical Prostatectomy: LRP) การผ่าตัดผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้อง โดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) และการผ่าตัดโดยใช้ Robotic Assist Laparoscopic Radical Prostatectomy[5-10]

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบและยืนยันถึงประสิทธิภาพและคุณประโยชน์ของการผ่าตัด

ผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้องโดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) ในแง่ของ Surgical outcome คือการศึกษาถึงโอกาสที่จะมีเนื้องอกเหลือจากการผ่าตัดผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้องโดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) โดยการส่งชิ้นเนื้อบริเวณส่วนต้นของท่อปัสสาวะที่รอยต่อของต่อมลูกหมากกับท่อปัสสาวะตรวจในระหว่างการผ่าตัดก่อนที่จะมีการเย็บกระเพาะปัสสาวะกับท่อปัสสาวะเรียกว่าการทำ Intra operative Frozen Section (IFS) และถ้าหากพบว่ามีการเหลือของเนื้องอกจะทำการรักษาโดยการผ่าตัดออกเพิ่มในส่วนที่เหลือเพื่อเป็นการลดโอกาสเหลืออยู่ของเนื้องอกในผู้ป่วยโดยที่ไม่มีการสูญเสียความยาวของท่อปัสสาวะที่เหลือมากเกินไป

## วิธีการทำ

ศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลศิริราช โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นเนื้องอกต่อมลูกหมากระยะไม่กระจายออกนอกต่อมลูกหมาก (Localized Prostate Cancer) และเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัดผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้องโดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) ถือเป็นประชากรที่ศึกษาวิจัยโดยประชากรนี้จะได้รับการผ่าตัดชิ้นเนื้อบริเวณส่วนปลายต่อมลูกหมากของท่อปัสสาวะ (หลังจากที่ผ่าตัดเอาต่อมลูกหมากออก) ส่งตรวจชิ้นเนื้อและรอผลในระหว่างการผ่าตัดเรียกว่า Intraoperative Frozen Section: IFS ก่อนที่จะมีการเย็บกระเพาะปัสสาวะต่อกับท่อปัสสาวะ เมื่อมีการรายงานผลพบว่าไม่มีเนื้องอกเหลืออยู่ แต่ถ้าผลการตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามีเนื้องอกเหลืออยู่ผู้ป่วยจะได้รับการตัดชิ้นเนื้อออกเพิ่มบริเวณนั้น และเพื่อเป็นการยืนยันผลการผ่าตัดจึงมีการตรวจสอบผลกับชิ้นเนื้อรวมอีกครั้ง

### ขั้นตอนโดยสรุป

1. คัดเลือกผู้ป่วย Localized Prostate Cancer
2. ผ่าตัด EERPE และทำ IFS: Intraoperative Frozen Section ที่บริเวณส่วนต้นท่อปัสสาวะตำแหน่ง 3 6 9 และ 12 นาฬิกา และบริเวณส่วนต่อกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะ (Bladder neck) ดังรูป
3. ผลชิ้นเนื้อไม่พบมีเนื้องอกเหลืออยู่ ทำการผ่าตัดต่อจนเสร็จ

4. ผลชิ้นเนื้อพบว่า มีเนื้องอกเหลืออยู่ จะทำการผ่าตัด ชิ้นเนื้อบริเวณนั้นเพิ่ม และทำการผ่าตัดต่อจนเสร็จ

การผ่าตัดผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้องโดยไม่เข้า ในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) ใช้วิธีการของ Stolzenburg's technique[11]

### สถิติที่ใช้ในการคำนวณ

Chi-square และ Fisher's test สำหรับข้อมูลลักษณะ แต่ละบุคคล และใช้ Student-t-test คำนวณโดยใช้ SPSS Program

### ผลการทดลอง

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเนื้องอก ต่อมลูกหมากระยะไม่กระจายออกนอกต่อมลูกหมาก (Localized Prostate Cancer) และเข้ารับการรักษาด้วยการผ่าตัด ผ่านทางช่องหน้าต่อเยื่อบุช่องท้องโดยไม่เข้าในช่องท้อง (Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy: EERPE) เป็นจำนวน 69 ราย เมื่อแบ่งตามกลุ่มความเสี่ยง พบว่า อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงน้อยหรือ low risk 5 ราย คิดเป็น 7% ความเสี่ยงระดับกลางหรือ intermediate risk 43 ราย คิดเป็น 62% และกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงหรือ high risk 21 ราย คิดเป็น 30% การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง หรือ high risk เป็นกลุ่มที่มีผล Intraoperative Frozen Section; IFS ให้ผลเป็นบวก (positive) มากที่สุด

#### ตารางที่ 1

Characteristics	
No. cases	69
Median age (range, years)	65 (42-79)
Preoperative PSA (ng/ml)	11.44 (1.35-34)
Mean gleason	7 (3+4)
Risk group (%)	
low	5 (7%)
moderate	43 (62%)
high	21 (30%)
Positive surgical margins (PSM) (%)	
Overall	17.39%
pT2	16.12%
pT3	28.59%

คิดเป็น 7 ราย 33.33%

เมื่อจำแนกรายละเอียดตามลักษณะ Pathology Stage โดยแบ่งเป็น pT2 จำนวน 62 ราย คิดเป็น 89.86% ให้ผล IFS positive 10 ราย คิดเป็น 16.12% และ pT3 จำนวน 7 ราย คิดเป็น 10.14% ให้ผล IFS positive 2 ราย คิดเป็น 28.57% ดังตารางที่ 1

ใน 12 รายที่พบว่า IFS positive นั้นได้รับการตัดเพิ่ม ในตำแหน่งเดียวกัน และส่งอ่านชิ้นเนื้อซ้ำจนกว่าผลจะเป็น negative พบว่า 10 ราย ใน pT2 ตัดเพิ่มเพียงครั้งเดียว ผลเป็น negative มี 2 ราย ซึ่งเป็น pT3 เมื่อตัดเพิ่มผลยังคงเป็น positive อยู่

การศึกษานี้ให้ accuracy, specificity, sensitivity, Positive Predictive Volume (PPV), Negative Predictive volume (NPV) คือ 91.3%, 93%, 80%, 66% และ 96% ตามลำดับ ดังในตารางที่ 2

ในจำนวนทั้งหมด 57 ราย พบว่ามีผล IFS เบื้องต้น รายงานเป็น negative แต่เมื่อย้อน permanence ภายหลัง พบว่าผลเป็น positive 2 ราย (False Negative) คิดเป็น 3.51%

#### ตารางที่ 2

	Permanent IFS	
	Positive	Negative
Fresh IFS		
Positive	8	4
Negative	2	55
Accuracy (%)	91.3%	
Sensitivity (%)	80%	
Specificity (%)	93%	
Positive predictive value (%)	66%	
Negative predictive value (%)	96%	

### วิเคราะห์ผลการศึกษา

จากการศึกษาใน Mini-review 2006 พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด positive surgical margins: PSMs มักจะเกิด สูงสุดในบริเวณ apical prostate ประมาณ 64% ของจำนวน positive surgical margin ทั้งหมด และในการศึกษาส่วน มากพบว่าบริเวณ apex เป็นบริเวณที่มี positive surgical margin มากที่สุด ดังนั้นการศึกษาวินิจฉัยของเราในครั้งนี้จึง เลือกศึกษา Intraoperative Frozen Section: IFS ใน

ตำแหน่ง apex และ bladder neck[12]

การเลือกทำในการผ่าตัด Endoscopic Extraperitoneal Laparoscopic Radical Prostatectomy: EERPE นั้นเนื่องจากว่าเป็นวิธีการผ่าตัดที่ยังใหม่สำหรับเมืองไทย และโรงพยาบาลศิริราชซึ่งเริ่มมีการผ่าตัดวิธีนี้มาประมาณ 2 ปี เพื่อเป็นการศึกษาถึงโอกาสเกิด positive surgical margin เป็นการบ่งบอกถึงประสิทธิผลของการผ่าตัดและสามารถบอกได้ว่าการตรวจ IFS นั้นมีประโยชน์หรือไม่

จากผลการศึกษาพบว่าจำนวน positive surgical margin 12 ราย (17.39%) โดยรวม เมื่อจำแนกตาม pathology stage พบเป็น pT2 จำนวน 10 ราย คิดเป็น 16.12% และ pT3 จำนวน 2 ราย คิดเป็น 28.57% เมื่อศึกษาเปรียบเทียบผลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้กับการศึกษาอื่นที่ผ่าน มาพบว่าอยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้

จากการศึกษาของ Stolzenburg[13] ใน 700 ราย ที่ทำการผ่าตัด Extraperitoneal LRP ช่วงระหว่าง 2001-2004 พบว่ามี positive surgical margin ใน pT2 10.8%, pT3 31.2% โดยรวมมี positive surgical margin เป็น 19.8%

Montsouris group[14] มีรายงาน 1,000 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดส่องกล้องด้วยวิธีเข้าในช่องท้องหรือ LRP พบว่าโดยรวมมี positive surgical margin 19.2% เป็น pT2 15.5%, pT3 31%

Heilbron clinic[15] การศึกษาโดยภาพรวมโอกาสเกิด positive surgical margin 500 ราย เกิด 19.5% เป็น pT2 7.4%, pT3 31.8%

โดยสรุปโอกาสเกิด positive surgical margin จากการผ่าตัด EERPE คิดเป็น 7-16% ใน pT2 และ 28-62% ใน pT3 ดังในตารางที่ 3

จากการศึกษาที่ได้อ้างอิงมาเมื่อเทียบกับการศึกษาของ

เราแล้วพบว่าโอกาสเกิด positive surgical margin ไม่ได้แตกต่างกัน ดังนั้นการผ่าตัด EERPE ถึงแม้จะเป็นการผ่าตัดแบบใหม่สำหรับประเทศไทยและโรงพยาบาลศิริราช ผลการผ่าตัดถือว่าอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานเป็นที่ยอมรับได้

ในจำนวน 57 ราย ที่ผลการทำ intraoperative frozen section เป็น negative พบว่ามี 2 ราย ที่เมื่อย้อม permanent แล้วผลเป็น positive คิดเป็น 3.51% ดังนั้นการที่จะลดโอกาสเกิด false negative จากจำนวนที่ผลเป็น positive คิดเป็น 0.51% แสดงให้เห็นว่าเมื่อทำการผ่าตัด EERPE และตรวจ IFS จำนวน 200 ราย จึงจะลดโอกาสเกิด false negative ได้ 1 ราย

จากผล Positive predictive value 66% ผลที่ได้ค่อนข้างต่ำดังนั้นเป็นข้อมูลสนับสนุนว่าการทำ IFS ในการผ่าตัด EERPE นั้นได้ประโยชน์น้อย แสดงให้เห็นว่าจากการมองด้วยตาเปล่าด้วยกำลังขยายจากการส่องกล้องผ่าตัดก็เพียงพอสำหรับการตัดสินใจว่าตัดเนื้อออกหมดหรือไม่

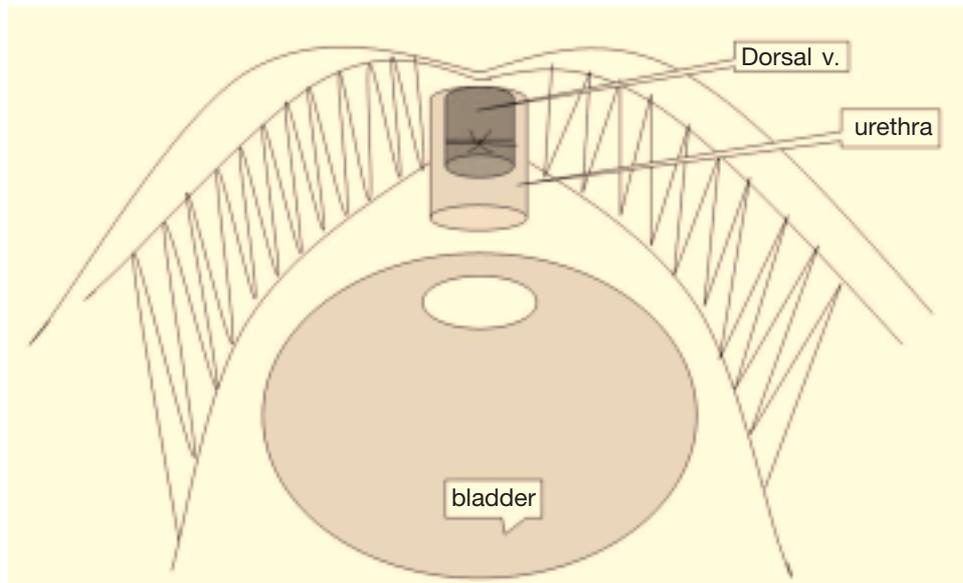
สำหรับ 2 ราย ที่พบว่าผล IFS positive และได้รับการตัดเพิ่มแล้วยัง positive อยู่ นั้นเป็นระยะ pT3 และไม่สามารถตัดเพิ่มได้อีกเนื่องจากจะทำให้ส่วน urethra สั้น และไม่สามารถผ่าตัดต่อ urethrovesical anastomosis ได้

## สรุปผลการศึกษา

การทำ Intraoperative Frozen Section ในการผ่าตัดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีการส่องกล้อง Endoscopic extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: EERPE นั้นไม่แนะนำให้ทำในทุกๆรายที่ผ่าตัด แต่อาจจะมีความจำเป็นในบางกรณี เช่น ในผู้ป่วยกลุ่ม high risk หรือในรายที่ตรวจพบว่า tumor volume จำนวนมาก หรือจากการตรวจด้วยภาพถ่ายรังสี เช่น MRI พบว่าตำแหน่งเนื้องอก อยู่บริเวณ apex

ตารางที่ 3

Reference	Surgical approach	PSM rate (%)		
		overall	pT2	pT3
Stolzenburg	700 EERPE	19.8	10.8	31.2
Montsouris	1000 LRP	19.2	15.5	31.0
Heilbronn	500 LRP	19.5	7.4	31.8
Our study	69 EERPE	17.39	16.12	28.57



รูปที่ 1 รูปประกอบวิธีการทำ

### เอกสารอ้างอิง

1. Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men. **Am J Epidemiol.** 2006; 163(11): 989-96.
2. Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM, et al. Prostate Cancer Trends, 1973-1995. SEER Program, National Cancer Institute. NIH Pub 1999; 99-4543.
3. Martin Nimit, Patel Nilubol. Cancer Incidence and Leading sites Cancer in Thailand. *Cancer Incidence Thailand 1995-1997*; 3: 13.
4. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. *Campbell-Walsh Urology* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007; 2854-7.
5. Klein EA, Platz EA, Thompson IM. *Campbell-Walsh Urology* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007; 2912-46.
6. Dillenburg W, Poulakis V, Witzsch U, et al. Laparoscopic Radical Prostatectomy: The Value of Intraoperative Frozen Section. **Eur Urol** 2005; 48(4): 614-21.
7. Srinualnad S, Nualyong C, Udompunterak S, et al. Endoscopic Extraperitoneal Radical Prostatectomy (EERPE): A New approach for Treatment of Localized Prostate Cancer. **J Med Assoc Thai** 2006; 89(10): 1601-8.
8. Stolzenburg JU, Do M, Pfeiffer H, König F, Aedtner B, Dorschner W. The endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE): technique and initial experience. **World J Urol.** 2002; 20(1): 48-55.
9. Galli S, Simonato A, Bozzola A, et al. Oncologic Outcome and Continence Recovery after Laparoscopic Radical Prostatectomy: 3 Years' Follow-Up in a "Second Generation Center". **Eur Urol** 2006; 49(5): 859-65.
10. Heidenreich A. Quality Control in Radical (Laparoscopic) Prostatectomy. **Eur Urol** 2006; 49(5): 767-8.
11. Stolzenburg JU, Truss MC, Do M, Rabenalt R, Pfeiffer H, Dünzinger M, et al. Evolution of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy (EERPE)-technical improvements and development of a nerve-sparing, potency-preserving approach. **World J Urol** 2003; 21(3): 147-52.
12. Thurairaja R, Osborn J, McFarlane J, Bahl A, Persad R. Radical prostatectomy with positive surgical margins: how are patients managed? **BJU Int.** 2006; 97(3): 445-50.
13. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M, et al. Endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: oncological and functional result after 700 procedures. **J Urol** 2005; 174(4): 1271-5.
14. Guillonau B, el-Fettouh H, Baumert H, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases a Montsouris Institute. **J Urol** 2003; 169(4): 1261-6.
15. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: oncological results in the first 500 patients. **J Urol** 2005; 173(3): 761-4.