

UNIVERSIDADE DE UBERABA

**GUILHERME MANSO DE OLIVEIRA
JACQUELINE C. FERREIRA COLATINO**

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: RELATO DE CASO

**UBERABA-MG
2019**

UNIVERSIDADE DE UBERABA

**GUILHERME MANSO DE OLIVEIRA
JACQUELINE C. FERREIRA COLATINO**

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS: RELATO DE CASO

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Odontologia da Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para a conclusão do curso de graduação.

Orientador: Prof. Paulo Roberto Henrique

**UBERABA-MG
2019**

O4c Oliveira, Guilherme Manso de.
Carcinoma de células escamosas: relato de caso / Guilherme Manso de Oliveira, Jacqueline C. Ferreira Colatino. – Uberaba, 2019.
21 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso -- Universidade de Uberaba.
Curso de Odontologia, 2019.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Henrique.

1. Boca – Câncer. 2. Carcinoma. 3. Câncer – Diagnóstico – Prevenção. I. Colatino, Jacqueline C. Ferreira. II. Henrique, Paulo Roberto. III. Universidade de Uberaba. Curso de Odontologia. IV. Título.

CDD 616.99431

Ficha elaborada pela bibliotecária Tatiane da Silva Viana CRB6-3171

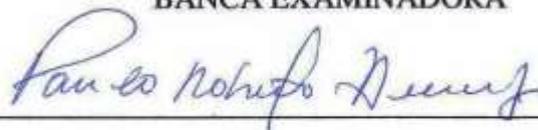
**GUILHERME MANSO DE OLIVEIRA
JACQUELINE C. FERREIRA COLATINO**

**CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
-RELATO DE CASO-**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba
como parte dos requisitos para conclusão de curso
de graduação em Odontologia da Universidade de
Uberaba.

Aprovado em: 23 / 06 / 2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Paulo Roberto Henrique – Orientador
Universidade de Uberaba



Christiano Marinho Correia
Prof. Dr. Odontologia
CRD-MG 20957

Prof. Dr. Christiano Marinho Correia
Universidade de Uberaba

RESUMO

O Carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular (CCE), também conhecido por carcinoma epidermóide, representa noventa por cento das malignidades que podem surgir na boca. Dado, a grande prevalência dessa morbidade nessa parte do organismo, quando se faz referência a câncer de boca, na realidade está se referindo ao CCE. Trata-se de uma neoplasia maligna de grande poder de destruição local, que tem a capacidade de produzir metástase regional e a distância. Esse tipo de tumor é mais prevalente em indivíduos do sexo masculino, fumantes e usuários de álcool. Nos casos em que a lesão aparece no lábio inferior ele tem maior risco de aparecer em pacientes de pele clara que se expõem a radiação solar com frequência. A prevenção e o diagnóstico precoce constitui a melhor conduta frente aos eventuais portadores desse tipo de câncer. O objetivo desse trabalho é apresentar um caso clínico de um paciente que apresentava uma lesão ulcerada no lábio inferior, que posteriormente foi diagnosticada como sendo carcinoma de células escamosas. Procurando discutir as principais características clínicas dessa malignidade à luz da literatura científica pertinente.

Palavras chaves: carcinoma, tumor maligno, prevenção, diagnóstico precoce.

ABSTRACT

Squamous cell Carcinoma (SCC), also known as Epidermoid carcinoma, represents 90% of malignancies that may arise in the mouth. Given the high prevalence of this morbidity in this part of the organism, when referring to cancer of the mouth, it actually refers to the CCE. It is a malignant neoplasm of great power of local destruction, which has the capacity to produce regional metastasis and distance. This type of tumor is more prevalent in male individuals, smokers and alcohol users. In cases where the lesion appears on the lower lip, it has a higher risk of appearing in light-skinned patients that expose solar radiation frequently. Prevention and early diagnosis constitute the best conduct in the face of eventual carriers of this type of cancer. The objective of this study is to present a clinical case of a patient who presented an ulcerated lesion in the lower lip, which was later diagnosed as squamous cell carcinoma. Seeking to discuss the main clinical characteristics of this malignancy in the light of pertinent scientific literature.

Keywords: carcinoma, malignant tumor, prevention, early diagnosis.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	4
CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS	5
2. JUSTIFICATIVA	6
3. OBJETIVO	7
4. MATERIAIS E MÉTODOS	8
5. ILUSTRAÇÕES	9
6. TERMO DE CONSENTIMENTO	
Erro! Indicador não definido.2	
7. DISCUSSÃO	13
8. CONCLUSÃO	15
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	16

1. INTRODUÇÃO

CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS

As neoplasias malignas consistem num aumento do número de células com consequente aumento da massa tecidual, a qual ultrapassa os limites normais e altera a homeostase das células. Sendo as células neoplásicas diferentes da célula normal, essas neoplasias identificadas como câncer, assumem ainda a capacidade de crescer por infiltração progressiva não reconhecendo os limites anatômicos das estruturas e, ainda, disseminar-se pelas vias linfática e sanguínea, e provocar neoplasias malignas à distância, originando metástases (GASSEN et al., 2005). O carcinoma de células escamosas (CCE) ou carcinoma espinocelular da boca é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio de revestimento, sendo considerada a neoplasia maligna mais comum nesta região (BRENER et al., 2005).

O câncer bucal é a sétima neoplasia maligna mais frequente no Brasil (Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde, 2004). Mais de 90% dos casos constituem-se do CCE. Muitos fatores contribuem para o aumento crescente da sua incidência, como: aditivos alimentares, pesticidas, poluição ambiental, tabagismo e etilismo (PEREZ et al., 2007). O câncer de boca está relacionado principalmente ao tabagismo e etilismo. Acometem principalmente indivíduos do sexo masculino e acima de 50 anos. Mais de 90% dos casos constituem-se do CCE. O comportamento é bastante agressivo, apresentando metástase cervical precoce (DEDIVITIS et al., 2004). Apesar do fumo e álcool serem fatores extrínsecos fortemente associados ao câncer bucal, cerca de 3% dos pacientes com CCE oral não apresentam histórico de fumar tabaco ou beber álcool e são indivíduos com idade inferior a 45 anos.

Os pacientes jovens apresentam maior índice de tumores de orofaringe e menor incidência de tumores de assoalho de boca quando comparado aos idosos; 11,3% dos tumores da boca e faringe e 4,5% dos tumores de laringe acontecem em pacientes com menos de 45 anos (SASSI et al., 2009). Devido a essa incerteza de evolução, os pesquisadores começaram a procurar fatores que pudessem influenciar o prognóstico. Esses fatores podem estar relacionados ao paciente (idade, sexo, raça, condições sócio-econômicas e hábitos, como tabagismo e etilismo), ao tumor

(sítio, estágio, espessura do tumor, histopatologia e expressão de certos marcadores moleculares) e ao tratamento (tipo de tratamento, terapia adjuvante). O estudo desses fatores prognósticos visa a um melhor entendimento do comportamento biológico do tumor, com isso, será possível traçar uma estratégia específica de tratamento para cada paciente, sendo que receberão tratamento mais agressivo aqueles que tiverem piores evoluções. (MONTORO et al, 2008). O diagnóstico diferencial deve avaliar as lesões benignas das que possuem potencial de malignização, como leucoplasia e líquen plano e também outras lesões ulcerativas na mucosa bucal.

Para o correto diagnóstico as lesões bucais, definidas como pré-cancerizáveis, são lesões benignas e podem dar origem ao Carcinoma de Células Escamosas, cujas características clínicas correspondem à Lesões que não cicatrizam em duas semanas, lesões ulceradas e de bordas endurecidas e assintomáticas no início da evolução. (MARTINS e FERREIRA FILHO, 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) o câncer de boca e orofaringe são os mais prevalentes entre as neoplasias da região de cabeça e pescoço. No Brasil as regiões Sul e Sudeste possuem os maiores índices de mortalidade por essa causa.

A lesão maligna pode surgir em qualquer parte da mucosa bucal. Conforme NEVILLE et al. (2009), o local mais acometido é o lábio inferior, seguido da língua, assoalho bucal, orofaringe, gengiva e mucosa jugal. O carcinoma do vermelhão do lábio geralmente é encontrado em pessoas de pele clara que se expõe muito a radiação solar. A lesão maligna está geralmente associada à queilite actínica e podem surgir no local onde o paciente fumante coloca o cigarro na boca. Quase 90% das lesões está localizada no lábio inferior. Essas lesões se manifestam com ulceração endurecida indolor, crostosa e exudativa.

O tratamento do câncer depende da localização, grau de malignidade do estágio do tumor e estado da saúde do indivíduo. Com a finalidade de estabelecer o melhor tratamento para essa malignidade ela é estadiada de acordo com sua extensão linear (T), a possibilidade de metástase regional (N) e metástase a distância (M), conhecido como TNM. (NEVILLE, et al., 2009) Quando se trata de câncer de boca a cirurgia para remoção do tumor é o principal tratamento de

escolha, combinado ou não com a radioterapia (CORREIA et al., 2013). O intuito desse trabalho é mostrar um relato de caso de um paciente portador de carcinoma de células escamosas na cavidade bucal, procurando ressaltar a importância do diagnóstico precoce.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando que o câncer bucal é uma lesão bastante agressiva e que se for diagnosticada tardiamente o prognóstico é sombrio, sendo que muitas vezes o paciente acometido vai a óbito, ou fica mutilado permanentemente. Daí a prevenção e o diagnóstico precoce constitui a abordagem mais racional dessa morbidade. Ademais, o cirurgião dentista tem seu campo de atuação na região bucal, por esse motivo, constitui obrigação moral examinar com cuidado toda a mucosa bucal, no sentido de detectar alterações bucais compatíveis com câncer.

3. OBJETIVO

O objetivo desta pesquisa é mostrar um relato de caso de um paciente da Policlínica Getúlio Vargas da Universidade de Uberaba (UNIUBE), que apresentava uma lesão no lábio inferior diagnosticada como carcinoma de células escamosas. Procurando discutir suas características, tendo como base a literatura científica.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

RELATO DE CASO CLÍNICO:

PRONTUÁRIO: 1133503

Paciente J.N.F.N, do sexo masculino, 64 anos de idade, leucoderma oriundo da zona rural de Uberaba-MG, procurou a clínica de Estomatologia da UNIUBE tendo como queixa principal uma “ferida no lábio que não cicatrizava”. Conforme seu relato percebeu a lesão há cerca de 12 meses, no início era apenas uma mancha branca e depois se transformou em úlcera, mas que não incomodava, pois não doía. A história médica dados significativos e o exame físico geral e extra bucal não mostrou alterações digno de nota. O exame intrabucal mostrou uma lesão ulcerada no lábio inferior, que media aproximadamente 1,5 cm em seu maior diâmetro. A lesão apresentava as bordas nítidas e levemente elevadas e a base da lesão à palpação se mostrou endurecida. Diante das características clínicas a hipótese diagnóstica do caso foi de carcinoma de células escamosas, sendo então realizada biópsia incisional e material obtido encaminhado para o laboratório de patologia que confirmou o diagnóstico clínico. Posteriormente, o paciente foi encaminhado para o Hospital Hélio Angotti para tratamento oncológico. Após o término do tratamento está sendo feita a proervação cirúrgica do paciente.

O referido paciente assinou de livre e espontânea vontade o termo de consentimento onde autorizou o uso de imagens e depoimentos obtidos diante o exame clínico, como também a realização da biópsia (em anexo o termo de consentimento).

5. ILUSTRAÇÕES

Figura 1: lesão ulcerada em rebordo do lábio inferior.
biopsia.



Figura 2: Fragmento após biopsia.



Figura 3: Sutura após a biopsia

HISTOLÓGICO

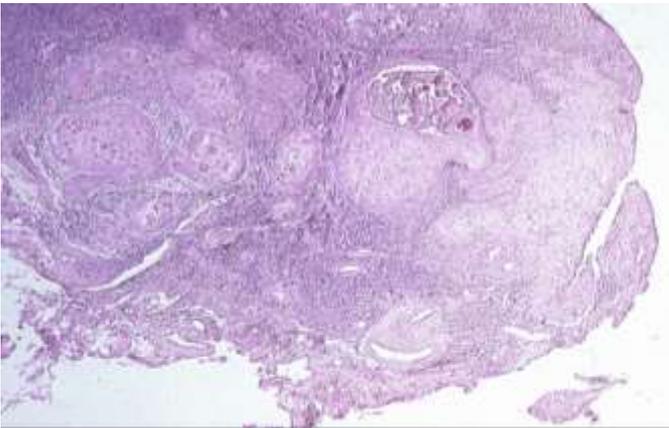


FIGURA 1: Os cortes histológicos revelaram fragmentos de mucosa oral, com neoplasia maligna de células epiteliais. O epitélio é do tipo pavimentoso estratificado, paraqueratinizado que exibe exocitose, atrofia, degeneração hidrópica e áreas focais com displasia grave. O tecido conjuntivo é denso, representado por lâmina própria que apresenta numerosas ilhas e cordões de células epiteliais malignas.

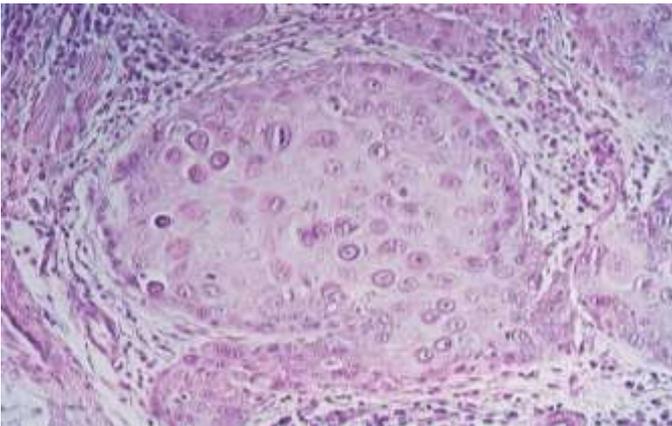


FIGURA 2: ilhas e cordões de células epiteliais malignas e vasos sanguíneos e Intenso infiltrado inflamatório mononuclear.

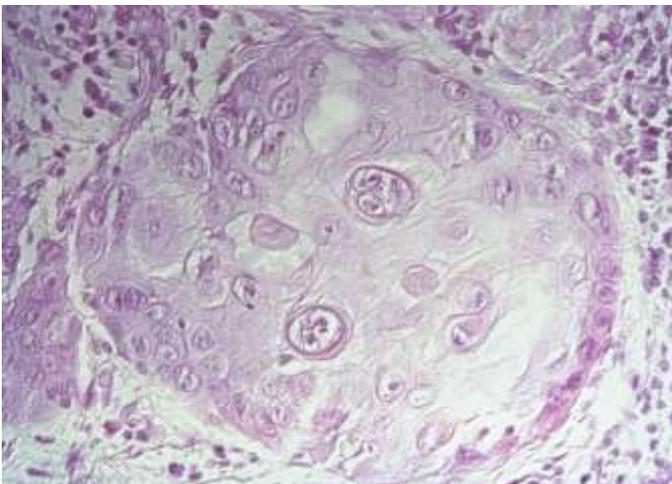


FIGURA 3: Células epiteliais malignas exibem intenso pleomorfismo celular e nuclear, hiper cromatismo nuclear, nucléolos proeminentes e binucleação

Proservação do paciente após tratamento oncológico.



6. TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE IMAGEM E DEPOIMENTOS

Eu José Nilton Fonseca Narciso,

Depois de conhecer e entender os objetivos e procedimentos metodológicos do relato de caso, bem como de estar ciente da necessidade do uso da imagem e/ou depoimentos, especificados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE), autorizo, através do presente termo, os acadêmicos Guilherme Manso de Oliveira e Jacqueline C. Ferreira Colatino, sob orientação do Professor Paulo Roberto Henrique a realizar as fotos que se façam necessárias e/ou a colher meu depoimento sem quaisquer ônus financeiro a nenhuma das partes.

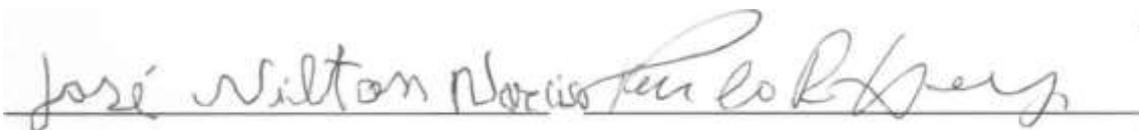
Ao mesmo tempo, libero a utilização destas fotos e/ou depoimentos para fins científicos e de estudos (livros, artigos, slides e transparências), em favor dos acadêmicos acima especificados, obedecendo ao que está previsto nas leis que resguardam os direitos das crianças e adolescentes (Estatuto da Criança e do Adolescente-ECA, Lei Nº 8.069/1990), dos idosos (Estatuto do Idoso, Lei N.º 10.741/2003) e das pessoas com deficiência (Decreto Nº 3.298/1999, alterado pelo Decreto Nº 5.296/2004).



Participante da pesquisa



Participante da pesquisa



Paciente

Pesquisador responsável pelo projeto

7. DISCUSSÃO

A maioria dos tumores malignos da boca é representada por CCE, sendo mais comum em homens com idade superior a 45 anos. (SASSI, et al., 2010). De acordo com Abreu et. al, foram encontrados em seus estudos que o carcinoma de células escamosas do lábio é mais frequente nos indivíduos da cor de pele branca. O presente caso mostra o relato de um paciente do sexo masculino, 64 anos de idade, leucoderma diagnosticado com CCE.

As diversas lesões bucais de acordo com AQUINO, et. al, 2010 localizam-se na mucosa jugal e gengiva, menos frequente, no fundo de vestibulo, enquanto SILVA et. al 2011, encontraram maior frequência das lesões na mucosa jugal e lábio inferior. Este estudo apresenta um caso clínico de CCE no lábio inferior, coincidindo com os resultados de SILVA et. al 2011.

Conforme descrito por SASSI, et. al, 2010, as características das lesões de CCE é constituída por ulcera persistente com endurecimento, podendo ou não estar associada a manchas avermelhadas ou esbranquiçadas. Ora apresentamos no relato de caso que o paciente tinha como queixa principal uma ferida que não cicatrizava, apresentava vermelhidão no lábio, lesão ulcerada com bordas brancas e endurecida.

A hipótese diagnostica de carcinoma de células escamosas foi confirmada através do exame histopatológico.

O cirurgião dentista desempenha um papel de grande importância na equipe de saúde, pois é através dele que pode ser feito o diagnóstico precoce da doença, sendo assim podendo ser encaminhado para a equipe de oncologia ou cirurgião cabeça e pescoço. (PEDRON, et.al., 2006) Como o que aconteceu no caso em que apresentamos, o paciente procurou o cirurgião dentista por ter uma ferida que não cicatrizava e através de exames clínicos e histopatológico, foi feito o diagnóstico precoce da doença.

O exame clínico é bastante relevante na prevenção e no diagnóstico precoce das lesões malignas da boca, sendo papel do cirurgião dentista, observar a mucosa bucal do paciente, afim de identificar possíveis lesões malignas e pré-malignas da

boca, possibilitando assim, evitar o surgimento de uma eventual malignidade. Como também, propiciar um prognóstico mais favorável, nos casos de malignidade. (ABDO, et.al, 2002).

8. CONCLUSÃO

Conclui-se que o cirurgião dentista deve estar preparado para conhecer e diagnosticar as características clínicas iniciais de uma lesão cancerosa, pois é através dele que pode ser feito o diagnóstico precoce da doença, sendo então encaminhado o paciente para o médico especialista para seu devido tratamento. Garantindo assim maior taxa de sobrevida e promovendo qualidade de vida ao paciente diagnosticado. Por isso é de grande importância e papel do cirurgião dentista orientar visitas frequentes e regulares ao consultório, buscando a prevenção e diagnóstico precoce.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAÚJO FILHO VJF, De Carlucci JD, Sasaki SU. **Perfil da incidência do câncer oral em um hospital geral em São Paulo**. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1998;55(3):110-13.
2. AQUINO SN, Martelli DRB, BorgesSP, Bonan PRF, Martelli Júnior H. **Concordância entre diagnóstico clínico e histopatológico de lesões bucais**. Rev Gaucha odontol 2010 jul./set; 58(3): 345-9.
3. ABDO EM, Garrocho AA, Aguiar MCF. **Perfil do paciente portador de carcinoma epidermóide da cavidade bucal, em tratamento no hospital Mário Pena em Belo Horizonte**. Revista Bras brasileira de cancerologia 2002; 48(3): 357-62.
4. CORREIA -Velez I, Clavarino A, Barnett AG, **Complementary and alternative medicine and quality of life: changes at the end of life**. Palliat med. 2003;17(8): 695-703.
5. DEDIVITIS, Rogério A. et al. **Características clinicoepidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe**. Rev Bras. Otorrinolaringol. V.70, n.1, 35-40, Jan./fev.2004.
6. GASSEN, Humberto T. et al. **Carcinoma epidermóide da cavidade bucal**. Revista médica ano XVII, n.36, Jan./Jun. 2005.
7. Instituto Nacional de Câncer (INCA/MS) [homepage na Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(1): 63-69 **Carcinoma de células escamosas bucal** 68 internet]. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil. [acesso em Ago. 2018]. Disponível em:<http://www.inca.gov.br>

8. HAMADA GS, Bos AJ, Kasuga H, Hirayama T. **Comparative epidemiology of oral cancer in Brazil and in India. Tokai J Exp Clin Med.** 1991;16(1):63-72.
9. GERVÁSIO OLAS, Dutra RA, Tartaglia SMA, Vasconcelos WA, Barbosa AA, Aguiar MCF. **Oral squamous cell carcinoma: A retrospective study of 740 cases in a Brazilian Population.** Braz Dent J. 2001;12(1):57-61.
10. MARTINS HMA, FERREIRA FILHO JL. **Estudo clínico e microscópico de lesões orais potencialmente malignas.** Mostra científica do curso de odontologia. Centro universitário católico de Quixadá, 2017.
11. SASSI, Laurindo Moacir; OLIVEIRA, Benedito Valdecir de; PEDRUZZI, Paola A. G.; RAMO, Gyl H. A.; STRAMANDINOLI, Roberta Targa; GUGELMIN, Giovana; SALOMÃO, Flávia Soares. **Carcinoma espinocelular de boca em paciente jovem: relato de caso e avaliação dos fatores de risco.** Rev Sul-Bras Odontol. 2010 Mar;7(1):105-
12. SOARES, L. H. **Manual de Câncer Bucal.** 1. Ed.
13. DAMM, Douglas D.; NEVILLE, Brad W.. **Patologia oral e maxilofacial.** 3. Ed. Editora Elsevier, 2009.
14. INCA. **O que é o câncer?** Disponível em: < http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322> Acesso em: 20 de Set. 2018.

15. BRENER, sylvie et al. **Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto.** Revista Brasileira de Cancerologia 53(1): 63-69,2007.
16. PEREZ, Ricardo Salinas et al. **Estudo Epidemiológico do carcinoma espinocelular da boca e orofaringe.** Arq. Int. Otorrinolaringol. / Intl. Arch. Otorrinolaringol., 271 São Paulo, v.11, n.3, p. 271-277, 2007.
17. INCA. **Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto.** Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_53/v01/pdf/revisao4.pdf> **Acesso em: 06 de Fev. 2019.**
18. INCA. **Carcinoma de Células Escamosas da Boca: Concordância Diagnóstica em Exames Realizados no Laboratório de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Alfenas.** Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_58/v04/pdf/11-artigo-carcinoma-celulas-escamosas-boca-concordancia-diagnostica-exames-realizados-laboratorio-anatomia-patologica-universidade-federal-alfenas.pdf> **Acesso em : 06 de Fev. 2019.**
19. PEDRON, IG et al. **Carcinoma epidermóide: diagnóstico e condutas imediatas.** Revista instituto ciências da saúde; São Paulo. v.24, n.3, p-237-241 Jul./Set.2006.
20. SCIELO. **Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.** Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v70n1/a06v70n1>> **Acesso em: 06 de Fev. 2019.**

21. SCIELO. **Carcinoma espinocelular do lábio: avaliação de fatores prognósticos.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992004000600010> **Acesso em: 06 de Fev. 2019.**
22. SCIELO. **Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de cavidade oral.** Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000600008> **Acesso em: 12 de Mar. 2019.**
23. REVODONTO. **Carcinoma espinocelular de boca em paciente jovem: relato de caso e avaliação dos fatores de risco.** Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-56852010000100016&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt> **Acesso em: 12 de Mar. 2019.**
24. RESEARCHGATE. **Classificações histopatológicas para o carcinoma de células escamosas da cavidade oral: Revisão de sistemas propostos.** Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Danielle_Camisasca/publication/285764819_Classificacoes_histopatologicas_para_o_carcinoma_de_celulas_escamosas_da_cavidade_oral_Revisao_de_sistemas_propostos/links/57a8937f08aed76703f7c945.pdf> **Acesso em: 12 de Mar. 2019.**
25. RESEARCHGATE. **Perfil do paciente portador de carcinoma epidermóide da cavidade bucal, em tratamento no Hospital Mário Penna em Belo Horizonte. The profile of patients with oral squamous cell carcinoma under treatment in Mário Penna Hospital in Belo Horizonte, Brazil.** Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Evandro_Abdo/publication/242413>

480_Perfil_do_paciente_portador_de_carcinoma_epidermoide_da_cavidade_bucal_em_tratamento_no_Hospital_Mario_Penna_em_Belo_Horizonte_The_profile_of_patients_with_oral_squamous_cell_carcinoma_under_treatment/links/0c960534b0d7db31c0000000.pdf> **Acesso em: 12 de Mar. 2019.**

26. SILVA Jr. JA, Bernardo VG, Balassiano KZ, Soares FD, Fonseca EC, Silva LE, et al. **Análise comparativa da imunexpressão da proteína p53 (clones DO-7 e PAb-240) em carcinomas de células escamosas intrabucais e labiais.** J Bras Patol Med Lab 2011; 45(4): 335-42.