

Quimioterapia y supervivencia en el carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: ¿está justificado el nihilismo de los neumólogos?

José Antonio Gullón Blanco, Isabel Suárez Toste, Ramón Fernández Álvarez, Gemma Rubinos Cuadrado, Agustín Medina González, Rosa Galindo Morales e Isidro Jesús González Martín

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

OBJETIVO: Pocas series han valorado si el beneficio que en los ensayos clínicos muestra la quimioterapia en el carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados es trasladable a la actividad asistencial habitual, lo que podría explicar el escepticismo de gran parte de los neumólogos. En este contexto, el objetivo de nuestro trabajo es analizar factores pronósticos relacionados con la supervivencia y si el tratamiento citostático influye de manera independiente.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se incluyó a pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico en estadios IV y IIIB con afectación pleural o N2-N3 y grado de actividad, según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), menor o igual a 2. Se relacionaron con la supervivencia las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidad, pérdida de peso, parámetros analíticos, tipo histológico, ECOG, TNM y tratamiento. Para el análisis estadístico se emplearon las pruebas de la *t* de Student, de la χ^2 , el método de Kaplan-Meier, el test de rangos logarítmicos y el modelo de regresión de Cox.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 190 enfermos (157 varones y 33 mujeres), con una edad media (\pm desviación estándar) de $61,75 \pm 10,85$ años (rango: 33-85), de los cuales 144 recibieron tratamiento citostático y 46 paliativo. La mediana de supervivencia fue de 31 semanas y se relacionó con: ausencia de pérdida de peso (razón de probabilidad [HR] = 1,73; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,26-2,39; $p = 0,001$), tratamiento citostático (HR = 1,85; IC del 95%, 1,25-2,76; $p = 0,002$) y ECOG 0-1 (HR = 2,84; IC del 95%, 1,62-5,00; $p = 0,0001$). En el grupo ECOG 0-1 mostraban significado pronóstico la pérdida de peso y el tratamiento. La supervivencia en ECOG 2 fue de 15 semanas en los pacientes con tratamiento citostático y de 11 semanas en aquellos con tratamiento sintomático.

CONCLUSIONES: En la práctica clínica habitual la quimioterapia prolonga la supervivencia significativamente en los pacientes con grado de actividad inferior a 2 y esta ganancia es mayor si no existe pérdida de peso asociada. Por tanto, creemos que la opinión poco favorable que muestra gran parte de los neumólogos acerca de este tratamiento no parece plenamente justificada.

Palabras clave: Carcinoma de pulmón no microcítico. Estadios avanzados. Quimioterapia. Supervivencia.

Correspondencia: Dr. J.A. Gullón Blanco.
La Marina, 49, 4.º izqda. Edificio Gaviota C. 38001 Santa Cruz de Tenerife. España.
Correo electrónico: jose993@separ.es

Recibido: 26-9-2005; aceptado para su publicación: 15-11-2005.

Chemotherapy and Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: Is Pneumologists' Skepticism Justified?

OBJECTIVE: Few studies have assessed whether the advantage chemotherapy has been shown to have in treating advanced non-small lung carcinoma in clinical trials is transferrable to normal health care activity. This could explain the skepticism of a large number of pneumologists towards this treatment. The objective of our study was to analyze prognostic factors related to survival and to see whether cytostatic treatment was an independent predictor.

PATIENTS AND METHODS: Patients enrolled in the study had been diagnosed with non-small cell carcinoma in stages IV or IIIB with pleural or N2-N3 involvement and with a performance status of 2 or below according to the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Survival was analyzed with regard to the following variables: age, sex, comorbidity, weight loss, laboratory test results, histological type, ECOG score, TNM staging, and treatment. The Student *t* test, the χ^2 test, the Kaplan-Meier method, the log-rank test, and Cox regression analysis were used in the statistical analysis.

RESULTS: We enrolled 190 patients (157 men and 33 women) with a mean (SD) age of 61.75 (10.85) years (range, 33-85 years). Of these patients, 144 received cytostatic treatment and 46 palliative treatment. The median survival was 31 weeks and was related to absence of weight loss (hazard ratio [HR], 1.73; 95% confidence interval [CI], 1.26-2.39; $P = .001$), cytostatic treatment (HR, 1.85; 95% CI, 1.25-2.76; $P = .002$), and ECOG score of 0 to 1 (HR, 2.84; 95% CI, 1.62-5.00; $P = .0001$). In patients with ECOG scores of 0 to 1, weight loss and treatment were significant prognostic factors. Survival in the ECOG 2 group was 15 weeks for patients undergoing cytostatic treatment and 11 weeks for patients with symptomatic treatment.

CONCLUSIONS: In normal clinical practice, chemotherapy significantly prolongs survival in patients with performance status of less than 2, more time being gained if there is no associated weight loss. We conclude that the reluctance shown by many pneumologists toward using this treatment is not entirely justified.

Key words: Non-small lung carcinoma. Advanced stages. Chemotherapy. Survival.

Introducción

El carcinoma broncogénico representa la neoplasia más frecuente en países desarrollados y el 80% de los casos se engloban dentro del grupo carcinoma de células no pequeñas, dos tercios de los cuales en el momento del diagnóstico se encuentran en estadios avanzados, que se consideran irreseccables. En esta situación, diversos ensayos clínicos han evidenciado que la administración de quimioterapia prolonga la supervivencia con respecto al tratamiento exclusivamente paliativo¹, por lo que diversas sociedades científicas recomiendan su empleo en pacientes con buen grado de actividad –Karnofsky > 70%; grado de actividad, según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ≤ 2–. Sin embargo, la ganancia es modesta y ésta se mantiene hasta el sexto mes; a partir de ese momento no existen diferencias con respecto al tratamiento sintomático^{2,3}. Debido a esta limitación, algunos autores cuestionan su empleo fuera de los ensayos clínicos⁴, lo que justificaría el pesimismo mostrado por los neumólogos acerca de los beneficios de este tratamiento, aunque pocas series han evaluado su repercusión en la actividad asistencial diaria^{5,6}.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, hemos diseñado un estudio observacional de todos los pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados que han sido tratados en nuestro hospital, con el objetivo de analizar los factores pronósticos relacionados con la supervivencia y determinar si el tratamiento citostático influye en ella de manera independiente.

Pacientes y métodos

Se analizó de manera retrospectiva a todos los pacientes con diagnóstico citohistológico de carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados, definidos como aquellos en estadios IV y IIIb con derrame pleural o afectación ganglionar N2-N3, de acuerdo con el sistema TNM de estadiación tumoral⁷. El período de estudio abarcó desde enero de 1997 hasta diciembre de 2004.

El Comité Oncológico de nuestro centro (compuesto por facultativos de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía Torácica y Neumología) valoró a todos los pacientes para decidir el tratamiento más adecuado. Los que recibieron tratamiento exclusivamente sintomático fue porque el propio enfermo desestimó las medidas terapéuticas propuestas o bien por decisión de dicho comité, que empleó como criterios la presencia de comorbilidad significativa (2 o más procesos asociados) y la edad avanzada.

Se excluyó del estudio a los pacientes con grado de actividad según ECOG mayor de 2, con estadio IV y metástasis única que fueron intervenidos quirúrgicamente y los que fallecieron durante el proceso diagnóstico o por causas ajenas a la enfermedad neoplásica.

Se recogieron de manera protocolizada las siguientes variables: edad, sexo, tabaquismo, comorbilidad, datos clínicos, parámetros de laboratorio, técnicas de imagen, grado de actividad según la escala ECOG, estadio TNM y tratamiento recibido.

Se establecieron las siguientes definiciones: pérdida de peso, como reducción ponderal mayor del 5% con respecto al peso habitual en los últimos 6 meses; tratamiento citostático, cuando el paciente recibía al menos 2 ciclos de quimioterapia con o sin radioterapia asociada; tratamiento sintomático, considerado como aquel que incluía medidas farmacológicas y

radioterapia con intención paliativa, así como técnicas de re-permeabilización endobronquial con láser o prótesis, y supervivencia, como tiempo transcurrido, en semanas, desde el momento del diagnóstico hasta la última revisión o fallecimiento, estableciéndose el censor a fecha de 30 de abril de 2005.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresan en medias ± desviación estándar. Las variables cualitativas se recogieron de forma dicotómica. Para la comparación de medias independientes se utilizó la prueba de la t de Student, y la distribución χ^2 se empleó para las variables cualitativas. Se relacionaron con la supervivencia las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidad, pérdida de peso, hemoglobina, cifra total de linfocitos, albúmina sérica, lactatodeshidrogenasa, calcio, tipo histológico, ECOG, TNM y tratamiento.

La mediana de supervivencia se calculó por el método de Kaplan-Meier y la comparación de curvas de supervivencia se realizó mediante el test de los rangos logarítmicos. Las variables con significación estadística se incluyeron en modelo de regresión de Cox de estimación de riesgo proporcional para identificar factores pronósticos relacionados con la supervivencia.

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Datos generales

Durante el período de estudio se diagnosticó a 235 pacientes, de los cuales 45 cumplían alguno de los criterios de exclusión: 28 con ECOG mayor de 2; 12 en estadio IV con metástasis única e intervenidos quirúrgicamente y 5 fallecidos. Así pues, la muestra final la constituían 190 enfermos (157 varones y 33 mujeres), con una edad media (± desviación estándar) de 61,75 ± 10,85 años (rango: 33-85). En 170 (89%) se recogieron antecedentes de tabaquismo y 93 (49%) presentaban comorbilidad asociada. Las estirpes histológicas se distribuían de la siguiente manera: carcinoma epidermoide en 79 casos, adenocarcinoma en 70 y carcinoma indiferenciado de células grandes en 41. De acuerdo con el sistema TNM, 65 pacientes se clasificaron en estadio IIIb y 125 como estadio IV.

Recibieron tratamiento citostático 144 enfermos (76%). Los 46 restantes recibieron tratamiento con intenciones exclusivamente paliativas, en 4 casos porque los pacientes rechazaron las medidas terapéuticas propuestas y en 42 por decisión del Comité Oncológico, que en 16 casos lo consideró oportuno debido a la edad avanzada de los pacientes –media de 78,16 años (rango: 73-87)– y en 26 por comorbilidad (las enfermedades involucradas fueron: cardiovasculares en 16 enfermos, nefropatía en 9, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 7, enfermedad neurológica en 5 y hepatopatía en 3). En la tabla I se muestran las características de los pacientes según el tratamiento administrado.

Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia fue de 31 semanas (rango: 26-38): 38 semanas con quimioterapia y 17 semanas con tratamiento paliativo ($p = 0,0001$). En el estudio univariado las siguientes variables prolongaban significati-

TABLA I
Características generales según tratamiento

	Citostático (n = 144)	Sintomático (n = 46)
Edad media ± DE (años)	59,79 ± 10,46	67,89 ± 8,43*
Sexo		
Varón	116 (81%)	41 (89%)
Mujer	28 (19%)	5 (11%)
Comorbilidad	60 (42%)	33 (72%)*
ECOG		
0-1	137 (96%)	33 (72%)
2	7 (4%)	13 (28%)*
Pérdida de peso	59 (41%)	20 (43%)
Hemoglobina (g/dl)		
< 11	15 (8%)	9 (20%)*
> 11	129 (92%)	37 (80%)
Linfocitos totales		
< 1.500/μl	49 (33%)	16 (35%)
> 1.500/μl	95 (67%)	30 (65%)
Albúmina (g/l)		
< 3,5	64 (44%)	18 (38%)
> 3,5	80 (56%)	28 (62%)
Lactatodeshidrogenasa (U/l)		
< 460	109 (77%)	34 (76%)
> 460	35 (23%)	12 (24%)
TNM		
IIIb	55 (38%)	10 (22%)
IV	89 (62%)	36 (78%)

DE: desviación estándar.
*p < 0,05.

TABLA II
Modelos de regresión de Cox en el grupo general

Variable	HR	IC del 95%	p
Pérdida de peso	1,73	1,26-2,39	0,001
Tratamiento	1,85	1,25-2,76	0,002
ECOG	2,84	1,62-5,00	0,0001

HR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza.

TABLA III
Modelos de regresión de Cox en el grupo de pacientes con grado de actividad 0-1

Variable	HR	IC del 95%	p
Pérdida de peso	1,55	1,11-2,20	0,01
Tratamiento	1,85	1,19-2,87	0,006

HR: razón de probabilidad; IC: intervalo de confianza.

vamente la supervivencia: ECOG de 0-1 (p = 0,00001), tratamiento citostático (p = 0,0001), ausencia de pérdida de peso (p = 0,001), cifra de linfocitos totales mayor de 1.500/μl (p = 0,02) y valor de lactatodeshidrogenasa inferior a 460 U/l (p = 0,02). Al introducir dichas variables en el modelo de regresión de Cox, mantenían su implicación la ausencia de pérdida de peso, el tratamiento citostático y ECOG de 0-1 (tabla II).

En la figura 1 se muestra la curva de supervivencia, según el tratamiento administrado, en los pacientes con ECOG de 0-1; en el caso de los que recibieron quimioterapia fue de 40 semanas, y en los de tratamiento sintomático de 21 semanas (p = 0,002). En ECOG 2, la supervivencia con quimioterapia fue de 15 semanas y con tratamiento sintomático de 11 semanas.

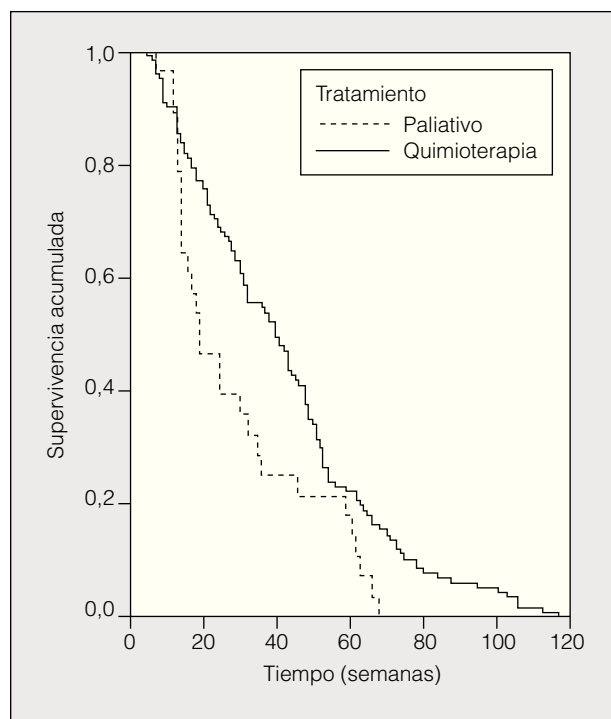


Fig. 1. Curva de supervivencia en ECOG 0-1 según el tratamiento administrado.

En el grupo de pacientes con grado de actividad 0-1, en el análisis univariado, una ECOG de 0 y el resto de variables mencionadas se asociaron significativamente con la supervivencia, y de ellas sólo el tratamiento y la pérdida de peso se vincularon de manera independiente en el modelo de regresión de Cox (tabla III). En la figura 2 se muestra la curva de supervivencia en pacientes con tratamiento citostático, según pérdida de peso; en los que estaba presente fue de 30 semanas, y en los que no, fue de 46 semanas (p = 0,02).

Discusión

Desde los primeros ensayos clínicos que demostraron que la administración de quimioterapia aumentaba la supervivencia en el carcinoma broncogénico en estadios avanzados, este tratamiento se ha venido aplicando en la actividad asistencial diaria sin que existan muchas series que hayan analizado sus posibles beneficios en este escenario. En nuestro caso hemos diseñado un estudio de factores pronósticos, en el que apreciamos que el tratamiento citostático, conjuntamente con el grado de actividad y la pérdida de peso, se relacionaban con la supervivencia. Similares conclusiones se obtuvieron ya en 2 amplias muestras en 1980⁸ y 1991⁹, que incluían a 5.138 y 2.531 pacientes, respectivamente, en las que se observó que estas variables se asociaban con la supervivencia. Pese a ello, el presente estudio muestra una serie de aspectos que estimamos interesantes:

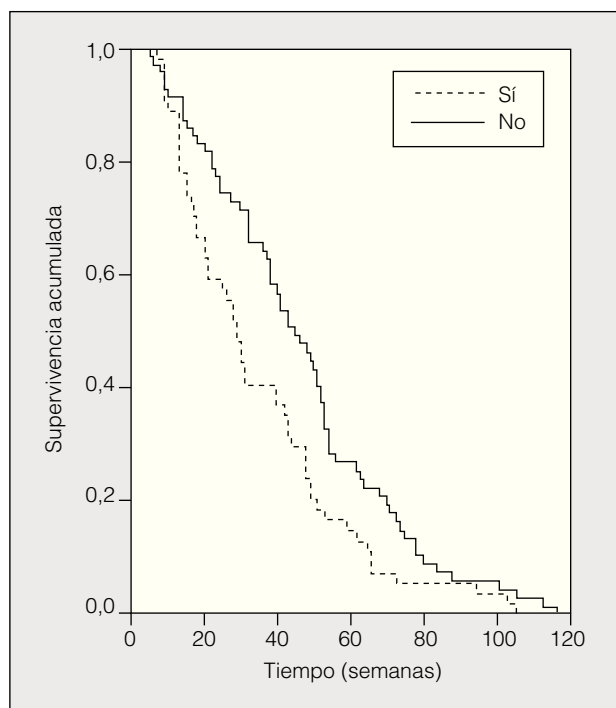


Fig. 2. Curva de supervivencia en ECOG 0-1 con tratamiento citostático, según pérdida de peso.

1. El tratamiento citostático consigue prolongar la supervivencia mediana en aproximadamente 5 meses, lo que es llamativamente superior a los 2 meses obtenidos en diferentes metaanálisis^{1,3} y en un ensayo clínico publicado recientemente¹⁰, en el que no supera los 3 meses. Esto podría estar condicionado por el diseño no aleatorizado, como ya discutiremos más adelante, aunque otro aspecto a considerar es que el estudio se llevó a cabo durante un período muy amplio, de 8 años, en el cual se han desarrollando nuevos fármacos y han mejorado las medidas paliativas, lo que podría influir en la supervivencia, como han apreciado otros autores¹¹.

2. El beneficio de la quimioterapia se circunscribe a los pacientes con grado de actividad 0 o 1, como ya se ha demostrado recientemente^{12,13}, pese a que Spiro et al¹⁰ no encuentran diferencias llamativas con respecto al grado 2. Dadas estas discrepancias, parece lógico intentar identificar adecuadamente a los grupos de pacientes que podrían beneficiarse en mayor grado, por lo que en la práctica clínica diaria sería conveniente no incluir a los sujetos con grado de actividad superior a 1; en este punto, nuestros resultados deben interpretarse con cautela, dado el escaso número de pacientes con grado 2 incluidos en la muestra. De acuerdo con ello, resultaría interesante determinar qué aspectos influyen en los sujetos con grado de actividad 0-1, en los que, en nuestra experiencia, la ausencia de pérdida de peso condiciona una mejor respuesta a la quimioterapia, por lo que creemos que, si bien no limitante, podría ser un aspecto a considerar en presencia de otros factores que condicionaran un pronóstico peor, como ya se ha planteado^{14,15}.

3. Parece evidente que los resultados mostrados por la quimioterapia en los ensayos clínicos son trasladables a la actividad asistencial habitual. Pese a ello, Schroen et al¹⁶ observaron que sólo un tercio de los neumólogos creía en los beneficios de la quimioterapia; en el mismo sentido, en un estudio más reciente que analizaba la opinión de diferentes médicos especialistas, Jennens et al¹⁷ apreciaron que únicamente el 16% de los neumólogos se mostraban optimistas sobre el papel del tratamiento citostático en pacientes en estadio IV, a pesar de que un 56% de ellos (porcentaje sólo superado por oncólogos y radioterapeutas) tenían un buen conocimiento acerca de la respuesta y supervivencia con y sin quimioterapia; esta actitud no parece estar justificada a tenor de nuestros resultados. No obstante, debemos tener en cuenta que el aumento de la supervivencia es modesto, y cabe preguntarse si sería suficiente; sin duda, la respuesta a esta cuestión está mediatizada por la situación personal del paciente, que es la que más influencia ejerce en la percepción de este beneficio¹⁸.

Por tanto, debemos recomendar dicho tratamiento a nuestros pacientes con una información precisa que conjugue los beneficios que puede aportar con las expectativas del enfermo, para que la decisión final de éste sea la más adecuada.

Es necesario tener en cuenta que, al tratarse de una muestra no aleatorizada y de diseño retrospectivo, existe la posibilidad de un sesgo de selección, como parece intuirse de los datos de la tabla I, en la que se observa que los pacientes que reciben tratamiento paliativo son de edad más avanzada y presentan mayor comorbilidad. Este sesgo resulta difícil de eliminar teniendo en cuenta que ambos aspectos representan los criterios, consensuados por todos los miembros del Comité Oncológico de nuestro hospital, empleados para asignar la opción terapéutica, dada la tendencia a no administrar citostáticos a estos enfermos^{19,20}, aunque no existan evidencias firmes acerca del significado pronóstico negativo de dichas variables, como también se demuestra en el presente estudio. Es preciso remarcar que el grupo con grado de actividad 0-1 es más homogéneo y que se mantiene la diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento, lo que pensamos que refuerza la validez de nuestros resultados.

Otra limitación es que no hemos analizado la calidad de vida, que es, conjuntamente con la supervivencia, un factor para definir el éxito de un tratamiento; no obstante, queremos recordar que el objetivo primordial de nuestra serie es reflejar un proceso asistencial e intentar debatir sobre cuestiones que se nos plantean en la labor diaria, lo que creemos sí queda reflejado en nuestro trabajo.

Concluimos que en la práctica clínica habitual la quimioterapia prolonga la supervivencia significativamente, aunque este beneficio se limita a los pacientes con grado de actividad inferior a 2 y es mayor si no existe pérdida de peso asociada, aspectos que deben tenerse en cuenta en el momento de informar al enfermo para decidir el tratamiento más adecuado para él. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, creemos que el pesimismo mostrado por los neumólogos ante esta terapéutica no parece justificado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. Grilli R, Oxman AD, Julian JM. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: how much benefit is enough? *J Clin Oncol*. 1993;11:1866-72.
3. Souquet P, Chauvin F, Boissel P, Cellerino R, Cormier PA, Ganz S, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet*. 1993;342:19-21.
4. Metha MP. Role of chemotherapy and radiation therapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. En: Shiller JH, editor. *Updates in advanced non-small cell lung cancer*. Basilea: Kragel; 1997. p. 35-55.
5. Cadenas S, Budiño TG, Escudero C, Alonso M, Panizo AG, López F, et al. Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico estadio IV. *Arch Bronconeumol*. 2005;41 Espec Congr:109.
6. Kuo S-S, Yang C-H, Yu C-J, Hsu C, Cheng A-L, Yang P-C. Survival of stage IIIB/IV non-small cell lung cancer patients who received chemotherapy but did not participate in clinical trials. *Lung Cancer*. 2005;48:275-80.
7. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;111:1710-1.
8. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65:25-32.
9. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive non-small-cell lung cancer. The Southwest Oncology Group Experience. *J Clin Oncol*. 1991;9:1618-26.
10. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gover NH, et al. On behalf of all the Big Lung Trial participants. Chemotherapy versus supportive care in advanced non small-cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*. 2004;59:828-36.
11. Waetchter F, Passweg J, Tamn M, Brutsche M, Hermann R, Pless M. Significant progress in palliative treatment of non-small cell lung cancer in the past decade. *Chest*. 2005;127:738-47.
12. Soria JC, Brisgand D, Le Chevalier T. Do all patients with advanced non-small cell lung cancer benefit from cisplatin-based combination therapy? *Ann Oncol*. 2001;12:1667-70.
13. Billingham LJ, Cullen MH. The benefits of chemotherapy in patient subgroups with unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2001;12:1671-5.
14. Gullón JA, Fernández R, Rubinos G, Medina A, Suárez I, González IJ. Carcinoma broncogénico no microcítico en estadios avanzados: influencia pronóstica de la pérdida de peso e implicaciones clínicas. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:477-81.
15. Johnson DH. Evolution of cisplatin-based chemotherapy in non-small cell lung cancer. A historical perspective and the Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Chest*. 2000;117:S133-S7.
16. Schroen AT, Detterbeck FC, Crawford R, Rivera P, Socinski M. Beliefs among pulmonologists and thoracic surgeons in the therapeutic approach to non-small cell lung cancer. *Chest*. 2000;118:129-37.
17. Jennens RR, De Boer R, Irving L, Ball DL, Rosenthal MA. A survey of knowledge and bias among clinicians regarding the role of chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Chest*. 2004;126:1985-93.
18. Silvestri G. Chemotherapy for advanced lung cancer: is the glass half full or half empty? *Thorax*. 2004;59:821.
19. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341:2061-7.
20. Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco J, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:268-74.