LUMEN ET VIRTUS

Carcinoma espinocelular de assoalho de língua: Revisão de literatura e relato de caso

https://doi.org/10.56238/levv15n39-188

Gabrielly Lorayne Fernandes de Farias
Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário UNIGOYAZES, Trindade-GO
E-mail: gabrielly.lfarias@unigy.edu.br

Vanessa Xavier da Silva Fernandes
Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário UNIGOYAZES, Trindade-GO
E-mail: vanessa.fernandes@unigy.edu.br

Geovanna Souza Araújo
Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário UNIGOYAZES, Trindade-GO
E-mail: geovanna.araujo@unigy.edu.com

Elisa Terezinha Crestani
Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário UNIGOYAZES, Trindade-GO
E-mail: elisa.crestini@unigy.edu.br

Cláudio Maranhão Pereira
Doutor em Estomatopatologia, UNICAMP/SP
Professor titular do curso de Odontologia PUC-Goiás e UNIGOYAZES-GO
E-mail: claudiopereira@pucgoias.edu.br

RESUMO

O carcinoma espinocelular da língua à semelhança de outros tumores malignos orais é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino com idade superior a 45 anos, no entanto, esta razão (homem/mulher) tende a ser cada vez menos pronunciada e mais documentada em adultos jovens. A língua apresenta-se como o local preferencialmente afetado por este tipo de neoplasia, representando cerca de 50% dos carcinomas orais. O carcinoma espinocelular pode apresentar-se sob diversas formas clínicas, nomeadamente: exofítica, endofítica, leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica. Os doentes devem evitar a exposição aos fatores de risco mais comuns: tabaco e álcool, mas, outros fatores podem propiciar o aparecimento de lesões potencialmente malignas: infecções víricas, líquen plano oral, deficiências em ferro, imunossupressão, alimentos a temperaturas extremas e agentes traumatizantes. O carcinoma espinocelular é frequentemente precedido de lesões pré-malignas, clinicamente detectáveis, mas maioritariamente assintomáticas. Estas lesões apresentam-se sob a forma de leucoplasias, eritroplasias ou eritroleucoplasias e sempre que são identificadas, uma biópsia incisional deve ser realizada para a obtenção de um diagnóstico histopatológico definitivo.

Palavras-chave: Carcinoma Espinocelular, Língua, Fatores de Risco, Lesões Pré-Malignas, Diagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

O termo câncer de boca engloba um conjunto de neoplasias que acometem a cavidade bucal em suas mais variadas etiologias e aspectos histopatológicos. O carcinoma espinocelular (CEC) ou epidermoide de boca corresponde entre 90% a 95% dos casos de câncer na boca. Por esse aspecto, para muitos autores, o termo câncer bucal refere-se especificamente ao carcinoma epidermoide[12].

Fatores sociais e ambientais assim como o aumento da expectativa de vida têm contribuído para o aumento das doenças crônico-degenerativas como também seus diferentes padrões de ocorrência em distintas regiões do país[11].

A exposição a fatores de risco ambientais relacionados com o processo de industrialização, além de outros fatores relacionados com as disparidades sociais contribuem para a distribuição epidemiológica dos diversos tipos de câncer no Brasil. O tabaco e o álcool, associados à predisposição genética, têm sido relatados na literatura[2].

O papiloma vírus humano (HPV) também pode comportar-se como mais um carcinógeno para o câncer de cavidade oral, assim como a radiação solar para carcinomas de lábio. Há também evidências de que hábitos alimentares com baixos padrões nutricionais associados a estilo de vida podem ser fatores coadjuvantes na etiologia do câncer bucal[3].

O carcinoma espinocelular oral é uma neoplasia maligna de origem epitelial e causa multifatorial, sendo considerados os principais fatores de risco o tabagismo e o etilismo. Seu diagnóstico diferencial pode ser realizado através do exame clínico, contudo, o diagnóstico definitivo ocorre por meio de biópsia com análise histopatológica. O tratamento pode ser cirúrgico ou por quimioterapia e/ou radioterapia dependendo de cada caso[1].

Andreotti *et al.,* 2007 relataram que trabalhadores de oficinas mecânicas se configuram como uma situação de risco para esse tipo de tumor, independente da idade e do consumo de álcool e tabaco, assim como pintores, provavelmente devido à exposição a diversos produtos (vapores, ácidos e solventes) decorrentes do seu processo de trabalho.

A incidência do câncer de boca tem sido crescente nas últimas décadas, acompanhando o aumento no consumo de tabaco e álcool, com uma tendência de aumento de fumantes em toda a América Latina, principalmente entre mulheres. O câncer da cavidade oral está entre os dez tipos de neoplasias mais frequentes na população brasileira, incluindo os carcinomas de orofaringe. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), esse tipo de carcinoma é o quinto mais incidente em homens e o sétimo tipo de neoplasia mais incidente em mulheres[22].

A estimativa do Ministério da Saúde (MS) para o Brasil em 2008 foi de 14.160 novos casos de câncer na cavidade oral, sendo 10.380 novos casos em homens e 3.780 em mulheres. Informações do registro hospitalar de câncer do Hospital do Câncer I (HCI) do INCA, para o período de 1994 a 1998,

demonstram que mais de 70% dos pacientes atendidos com diagnóstico de câncer de boca encontravam-se em estágios avançados, prejudicando a sobrevida desses pacientes[23].

Considerando a mortalidade, o câncer da cavidade oral ocupa o nono lugar entre os outros tumores malignos, correspondendo a 2,8% das mortes por câncer no Brasil. Essas neoplasias apresentam-se como o quarto tumor mais incidente entre homens e o sexto tipo mais incidente entre mulheres[21].

O objetivo deste estudo é descrever um caso clínico do paciente J. N. C, sexo masculino, 56 anos, tabagista por 30 anos e etilista, o qual apresentava uma lesão nodular de superfície esbranquiçada não raspável.

2 REVISÃO DA LITERATURA

O ministério da saúde define o câncer como um grupo de doenças caracterizado pela perda de controle da divisão celular e pela capacidade de invadir estruturas orgânicas. Este continua tendo alta incidência no Brasil, sendo registrado 337.539 novos casos em 2015, dentre os quais 171.640 casos em mulheres (50,58%) e 165.895 (49,15%) em homens, com 122.600 óbitos[13].

O câncer oral acomete cerca de 7% da população mundial, onde o Brasil ocupa o 4° lugar em incidência no mundo, estimando-se cerca de 10% dos tumores malignos em brasileiros localizam-se na boca. Atinge mais homens do que mulheres, ambos com idade acima dos 60 anos. Entretanto de acordo com Moore *et al.,* (2011) esses dados se alteraram nos últimos anos em função de mudanças de hábitos, observando-se também aumento da incidência em pessoas mais jovens, abaixo de 45 anos[4].

O carcinoma espinocelular também chamado de carcinoma epidermóide oral, carcinoma de células escamosas representa a neoplasia maligna mais frequente na cavidade oral e é uma doença multifatorial com diversos elementos envolvidos na sua ocorrência[9].

Fatores intrínsecos como alterações genéticas, deficiências nutricionais e imunossupressão; fatores extrínsecos como radiação solar, tabaco, álcool e alguns vírus, têm sido apontados dentre os agentes relacionados a sua etiopatogenia. Influências genéticas familiares também tem papel importante para o desenvolvimento de carcinomas de cabeça e pescoço[8].

O fumo e o álcool representam fatores mais significativos na etiologia do câncer oral, no que diz respeito aos fatores intrínsecos a literatura referência os hormônios, imunossupressão, deficiências nutricionais e mutações genéticas[5].

O câncer oral tem apresentação clínica variada, incluindo as formas ulceradas, leucoplásicas e leucoeritroplásicas, de crescimento exofítico ou endofítico, podendo ou não desenvolver metástases para linfonodos regionais ou á distâncias[7].

O carcinoma espinocelular ocorre principalmente na língua e lábios, podendo acometer outros sítios como assoalho, mucosa jugal, gengiva e palato. Dentre estes sítios anatômicos, o carcinoma de

língua geralmente apresenta pobre diferenciação histológica, avançado estágio clínico, evolução rápida e maior probabilidade de desenvolvimento de metástase à distância, sendo assim uma lesão de prognóstico reservado, quando comparado ao carcinoma epidermóide de outros sítios anatômicos orais[6].

Alguns estudos apontam fatores que influenciam no prognóstico e sobrevida dos pacientes portadores desta neoplasia, destacando-se: gradação histológica de malignidade, tamanho e localização do tumor primário, comprometimento de linfonodos regionais e presença de metástases à distância reportaram que a espessura do tumor é o principal parâmetro que influencia na sobrevida de pacientes portadores de câncer de língua Okada *et al.,* afirmaram que a presença de metástase em linfonodos cervicais é considerada como indicador de pobre prognóstico em pacientes portadores desta neoplasia[24].

O carcinoma espinocelular da língua à semelhança de outros tumores malignos orais é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino com idade superior a 45 anos, no entanto, esta razão (homem/mulher) tende a ser cada vez menos pronunciada e mais documentada em adultos jovens[28].

A língua apresenta-se como o local preferencialmente afetada por este tipo de neoplasia, representando cerca de 50% dos carcinomas orais. O carcinoma espinocelular pode apresentar-se sob diversas formas clínicas, nomeadamente: exofítica, endofítica, leucoplásica, eritroplásica ou eritroleucoplásica[25].

Os doentes devem evitar a exposição aos fatores de risco mais comuns: tabaco e o álcool, mas, outros fatores podem propiciar o aparecimento de lesões potencialmente malignas: infecções víricas, líquen plano oral, deficiências em ferro, imunossupressão, alimentos a temperaturas extremas e agentes traumatizantes[27].

O carcinoma espinocelular é frequentemente precedido de lesões pré-malignas, clinicamente detectáveis, mas maioritariamente assintomáticas. Estas lesões apresentam-se sob a forma de leucoplasias, eritroplasias ou eritroleucoplasias e sempre que são identificadas, uma biópsia incisional deve ser realizada para a obtenção de um diagnóstico histopatológico definitivo[30].

As técnicas de diagnóstico e tratamento dessa doença têm mostrado avanços desde que o câncer começou a ser investigado[26].

A cirurgia, como um dos principais meios de tratamento, tem auxiliado os pacientes com câncer bucal, restabelecendo a saúde e aumentando a sobrevida. Porém, essa conduta pode resultar em um tratamento mutilador, comprometendo a função de estruturas anatômicas em vários graus, causando assimetrias faciais, disfunções na fala ou na deglutição, dores neurológicas locais. Isso provoca profundas mudanças no relacionamento social e familiar, que poderão acarretar problemas psicológicos e sociais no paciente[29].

Precedente à cirurgia, a radioterapia também é utilizada no tratamento do câncer. Segundo Sonis *et al.,* (2001), o objetivo principal da radiação pré-operatória numa neoplasia é o de tornar a lesão operável, induzindo a contração marginal suficiente para removê-Ia e auxiliando na redução das recidivas locais, nas metástases a distância. Esse tratamento é mais eficiente em lesões neoplásicas superficiais, capazes de oferecer maior exposição à radiação; assim, as neoplasias invasivas, profundas, mostram-se radiorresistentes[15].

Normalmente, é aplicada de forma fracionada para permitir a recuperação dos tecidos normais adjacentes[17].

O tratamento radioterápico também possui efeitos indesejáveis. Vários tecidos normais (pele, mucosas, medula óssea, sistema linfóide) podem exibir toxicidade precoce ou tardia à radioterapia e limitar a sua dosagem[18].

Sobre outras estruturas bucais, como glândulas salivares, mucosa bucal, músculos e osso alveolar, essa terapia pode provocar diretamente xerostomia, mucosites, osteorradionecrose, dermatites, trismo; indiretamente, pode causar extensas cáries de colo dentário, diminuição da gustação e infecções, além de aplasia medular[19].

O cirurgião-dentista desempenha papel importante no tratamento do câncer de boca, não só no diagnóstico da lesão, mas na avaliação e tratamento dentário prévio ao tratamento do carcinoma. Essa conduta tem objetivo de minimizar os efeitos colaterais do tratamento oncológico, como, por exemplo, a osteorradionecrose[20].

Figuras 1 e 2 - Aspecto intra-bucal da lesão. Observe lesão nodular, ulcerada de superfície irregular.

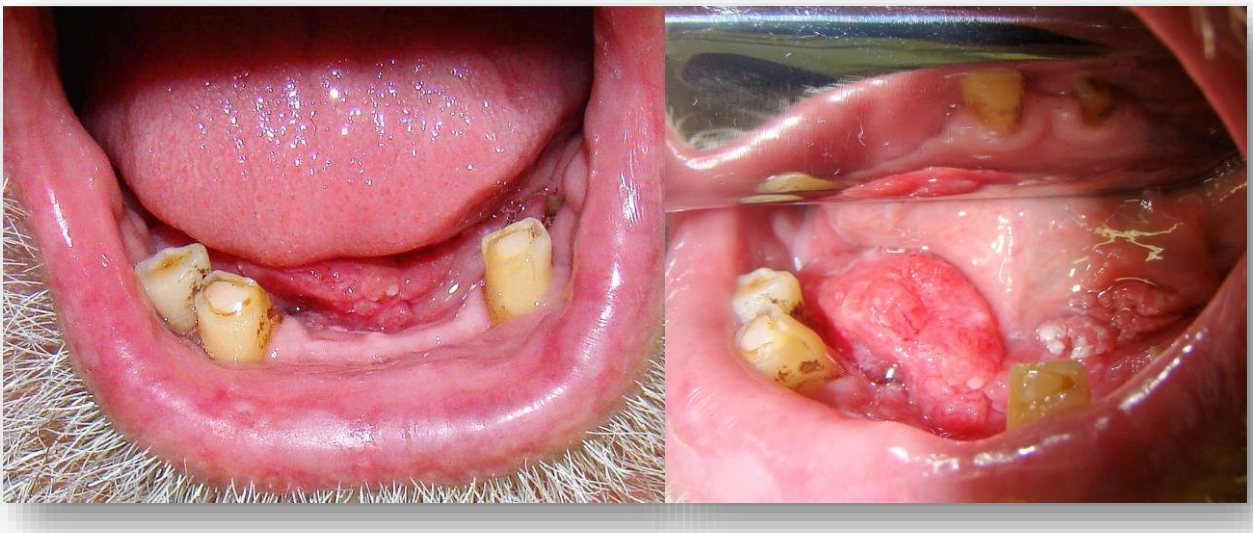


Figura 3 – Aspecto radiográfico panorâmico inicial do paciente (antes da remoção cirúrgica da lesão).



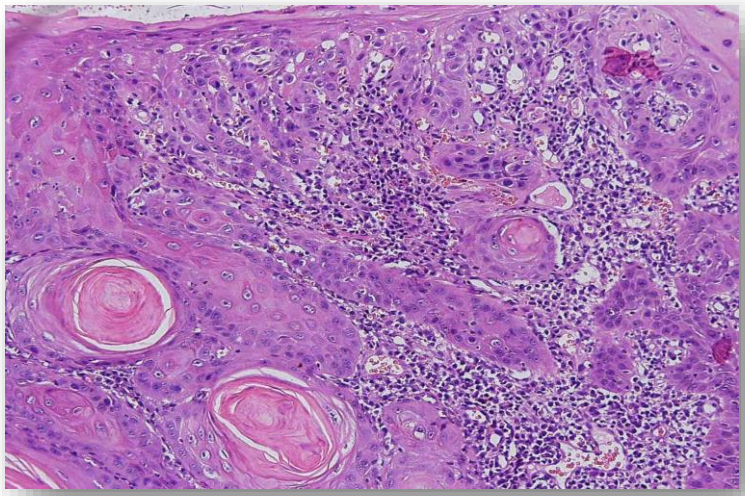
3 RELATO DE CASO

Paciente J.N.C.L D, gênero masculino de 63 anos, leucoderma, compareceu a clínica de estomatologia da Universidade Paulista com queixa principal de lesão de aspecto esbranquiçado no assoalho de língua há 5 meses. Durante a anamnese paciente relatou que a alteração era sintomática principalmente quando se alimentava. Paciente relatou que era fumante por mais de 40 anos e que tinha parado há 6 meses.Em exame físico intrabucal foi possível observar lesão ulcerada de superfície irregular, eritematosa, em região anterior esquerda de assoalho de boca (Fig. 1 e 2). Foi solicitado radiografia panorâmica onde foi possível constatar que a alteração não tinha envolvimento ósseo (Fig. 3).

Com as hipóteses de diagnostico foram de carcinoma espinocelular e de infeção fúngica, a conduta inicial foi optado pela realização de uma biopsia incisional, obtendo um fragmento irregular, pardacento e macio com medidas 1,5 x 0,7 x 0,6 cm que foi encaminhado para o laboratório do exame histopatológico para análise macroscópica e microscópica.

Após análise microscópica foi possível observar mucosa escamosa exibindo neoplasia epitelial invasivo com padrão de crescimento expansivo, composto por blocos de células escamosas com queratinização associado a presença de moderado/acentuado infiltrado inflamatório linfohistotiocitário no córion com focos de reação gigantocelular tipo corpo estranho (Fig. 4).

Figura 4 - Aspecto microscópico da lesão. Nota-se epitélio contendo células anaplásicas infiltrando conjuntivo subjascente.



As pesquisas com colorações especificas para fungos (Grocot e PAS) e Leishmânia resultaram negativa. Com base nos achados microscópicos foi possível definir o diagnóstico como carcinoma escamoso queratinizante, moderadamente diferenciado e invasivo. Paciente foi orientado e encaminhado para hospital Araújo Jorge onde foi submetido a remoção cirúrgica como terapia oncológica.

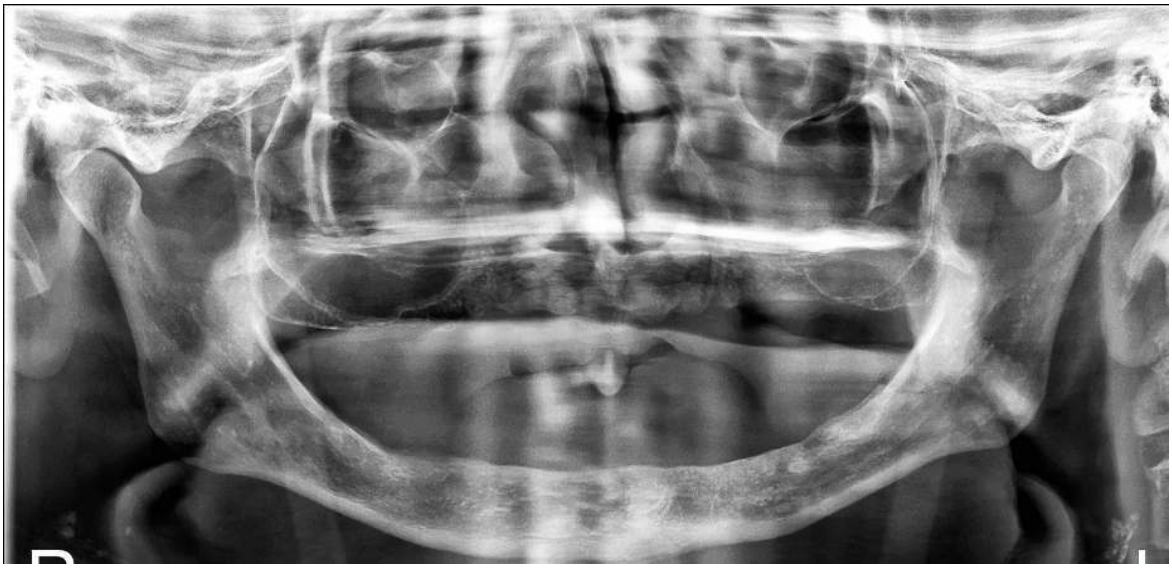
Paciente encontra-se em acompanhamento clínico e, após 3 meses da realização da cirurgia paciente encontra-se em recuperação e feito exame clínico onde não se observa recidiva da lesão (Fig. 5 e 6).

O mesmo está realizando fisioterapia e suas funções estomatognáticas estão reestabelecendo. Solicitado novo exame de radiografia panorâmica onde não apresentou nenhuma alteração (Fig. 7).

Figura 5 e 6 – Aspecto intra-bucal pós cirurgia de remoção do carcinoma. Nota-se alteração da inserção e mobilidade da língua.



Figura 7 – Aspecto radiográfico panorâmico do paciente após três meses de remoção cirúrgica da lesão. Nota-se osso próximo da região preservado e sem sinais de infiltração



4 DISCUSSÃO

Bell 2017, relata que o carcinoma espinocelular de língua corresponde a cerca de 50% dos casos de carcinoma na cavidade oral e que este tipo de tumor maligno ocorre frequentemente no bordo lateral posterior da língua e na sua face ventral[9].

Segundo Martorell, 2009 o bordo lateral da língua juntamente com o pavimento da boca corresponde aos dois locais de maior risco para a carcinogênese, o que pode ser explicado por dois motivos: qualquer agente carcinogênico mistura-se com a saliva que é depositada no pavimento da boca e que fica em contato constante com a língua; e estas localizações são cobertas por uma mucosa fina, não queratinizada. A queratina funciona como uma barreira protetora que uma vez ausente, torna estes locais mais vulneráveis à ação do agente carcinogênico[2].

O carcinoma espinocelular numa fase inicial/intermédia, comumente, apresenta-se assintomático, de aspecto sútil, não alarmante, na qual o doente apenas refere a presença de uma úlcera que não cura. Numa fase avançada apresenta sintomatologia, nomeadamente: dor, hemorragia, perda dentária, disfagia, odinofagia, desenvolvimento de gânglios palpáveis e invasão óssea[8].

Relatos de Gandolfo, 2011 que o carcinoma espinocelular pode apresentar-se sob diversas formas: massas exofíticas, lesões endofíticas, leucoplásicas, eritroplásicas ou eritroleucoplásicas. A lesão endofítica apresenta-se como uma área central caracterizada por uma depressão, de forma irregular, ulcerada e envolvida por uma mucosa de cor branca ou vermelha com bordos elevados[4].

Os exemplos de carcinomas espinocelulares leucoplásicos, eritroplásicos e eritroleucoplásicos correspondem aos casos mais precoces em que ainda não se produziu nem uma massa exofítica nem ulcerada, sendo por isso, estes exemplos de neoplasias consequentes das lesões pré-malignas correspondentes[5].

Segundo Zini, Czerninski e Sgan-Cohen, no que diz respeito à distribuição desta neoplasia na língua, 75% dos casos localizam-se nos bordos laterais posteriores da língua, 20% nos bordos laterais anteriores e face ventral e cerca de 5% ocorrem na face dorsal da língua[3].

No contexto mundial, a proporção de prevalência de carcinoma espinocelular da língua entre homens e mulheres tem vindo a diminuir, com um visível aumento de novos casos desta neoplasia entre o sexo feminino a partir do final da década de 80. Segundo Neville e Day (2011) tal situação é explicada devido ao fato de mulheres passarem a associar, mais abundantemente, os hábitos etílicos aos hábitos tabágicos[3].

As doentes que apresentam carcinoma espinocelular de língua são predominantemente de etnia branca e com idade superior a 55 anos[7].

5 CONCLUSÃO

O carcinoma espinocelular de assoalho de língua, por vezes, assume extensões signicativas e a realização de biópsia incisional seguida do exame histopatológico é imprescindível para que se encaminhe o paciente ao tratamento adequado. Chama-se também atenção para o exame de possível enfartamento ganglionar do paciente. Conclui-se que o exame clínico bucal cuidadoso é importante em todas as consultas, mesmo que a queixa principal não se concentre nesta topografia. Nos indivíduos de maior risco o exame deve ser sistemático e indivíduos com lesões suspeitas devem ser encaminhados à consulta especializada. O cirurgião-dentista apresenta enorme responsabilidade no reconhecimento das desordens com potencial de malignização, na eliminação dos fatores locais traumáticos, bem como na orientação para a redução à exposição de fatores carcinogênicos ambientais.

REFERÊNCIAS

Amneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand Dent Res. 2011;1(8):229-249.

Alves PM. *et al*., Significance of galectins and in the progression of squamous cell carcinoma of the tongue. Pathol Res Pract. 2011;27(4):236-40.

Araújo JRF, Costa ALL, Ramos CF. Parâmetros clínico e patológicos como indicadores de prognóstico em carcinoma epidermoide oral. Pesq Bras Odontoped Clin Integrada. *João Pessoa*, 2002;6(2):125-30.

Bànkfalvi A, Piffkò J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front. J Oral Pathol Med. 2000;29(7):291-8.

Barros SSLV. Expressão imuno-histoquímica de metaloproteinases em carcinoma epidermóide de lábio inferior e língua. Natal, 2006. Tese (Doutorado em Patologia Oral) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Bell RB. *et al.,* Tongue cancer: is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg. 2007;5(2):229-36.

Bettendorf O, Piffkò J, Bànkfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? Oral Oncol. 2004;4(2):110-9.

Bryne, M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? Oral Dis. 2013;11(2):70-7.

Costa ALL, Araújo JRF, Ramos CCF. Correlation between TNM classification and malignancy histological feature of oral squamous cell carcinoma. Rev Bras Otorrinolaringol. 2005;7(1):181- 7.

Garavello W. *et al.,* Prognostic influence of gender in patients with oral tongue cancer. Otolaryngol He,ad Neck Surg. 2008;1(8):68-71.

Kurokawa H. *et al*., The high prognostic value of the histologic grade at the deep invasive front of tongue squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med. 2005;4(6):29-33.

Lindenblatt RCR. *et al*., Oral squamous cell carcinoma grading systems analysis of the best survival predictor. J Oral Pathol Med.2012;1(4):34-9.

Miranda JL. Expressão de proteínas da matriz extracelular em carcinoma epidermóide de língua e lábio inferior. Natal, 2002. Tese (Doutorado em Patologia Oral) − Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Neville BW. *et al*., Patologia oral & maxilofacial. 3ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

Noguchi M. *et al*., Invasive front in oral squamous cell carcinoma: image and flow cytometric analysis with clinicopathologic correlation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. Oral Radiol Endod. 2002;9(3):82-7.

Oldstein DP. *et al.,* Outcomes of squamous cell cancer of the oral tongue managed at the Princess Margaret Hospital. Head Neck. 2013;3(5):32-41.

Rodrigues PC. *et al*., Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;4(3):95-98.

Silveira EJD. *et al*., Correlation of clinical, histological and cytokeratin profiles of squamous cell carcinoma of the tongue with prognosis. Int J Surg Pathol. 2007;15(4):376-83.

Suslu N. *et al*., Carcinoma of the oral tongue: a case series analysis of prognostic factors and surgical outcomes. J Oral Maxillofac Surg. 2013;7(1):83-90.

Thiagarajan S. *et al*., Predictors of prognosis for squamous cell carcinoma of oral tongue. J Surg Oncol. 2014;9(7):39-44.

Wang X. *et al*., Intratumor genomic heterogeneity correlates with histological grade of dvanced oral squamous cell carcinoma. Oral Oncol. 2006;13(7):40-4.

Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. Head Neck. 2011;2(3):63-82.

Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. Oral Oncol. 2001;37(12):11-18.

Oliver RJ, Dearing J, Hindle I. Oral Cancer in young adults: report of three cases and review of the literature. Br Dent J. 2000;18(8):62-5.

Burzynski NJ, Flynn MB, Faller NM, Ragsdale TL. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in patients 40 years of age and younger. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;7(4):44-8.

Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in Young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. Head Neck. 1994;1(6):107-11.

Torossian JM, Baziat JL, Philip T, Bejui FT. Squamous cell carcinoma of the tongue in a 13-years-old boy. J Oral Maxillofac Surg. 2000;5(10):7-10.

Schantz SP, Byers RM, Goepfert H, Shallenberger RC, Beddingfield N. The implication of tobacco use in the young adult with head and neck cancer. Cancer stud. 1988;6(2):374-80.

Howaldt HP, Kainz M, Euler B, Vorast H. Proposal for modification of the TNM staging classification for cancer of the oral cavity. J Craniomaxillofac Surg. 1999;2(7):275-88.

Olasoji HO, Pindiga UH, Adeosun OO. African oral histoplasmosis mimicking lip carcinoma: case report, East Afr Med J. 1999;7(6):75-6.

Brabyn PJ, Naval L, Zylberberg I, MuñozGuerra MF. Oral squamous cell carcinoma after dental implant treatment. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2018; 40(4):176-86.

Martins de Castro RF, Dezotti MSG, Azevedo LR, Aquilante AG, Xavier CRG. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes,durante e depois do tratamento antineoplásico. Rev Odontol UNICID. 2002;14(1):63-74