

## Exploring the Effect of PSA Density and Prostate Size on Concordance of TRUS Biopsy Result with Radical Prostatectomy

Shahryar Zeighami<sup>1</sup>, Rokhsareh Karimi<sup>2</sup>, Ali Ariafar<sup>3</sup>, Zahra Jahanabadi<sup>4\*</sup>

1. Assistant Professor, Department of Urology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2. Urologist, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3. Associate Professor, Department of Urology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4. Assistant Professor, Department of Urology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

### Article Information

#### Article History

Received: 2020/06/11

Accepted: 2020/08/20

Available online: 2020/08/31

JUR 2020; 4(1):33-38

DOI: [10.30699/acadpub.jru.4.1.33](https://doi.org/10.30699/acadpub.jru.4.1.33)

Use your device to scan  
and read the article online



#### Corresponding Author

Zahra Jahanabadi,

Department of Urology, Shiraz  
University of Medical Sciences,  
Shiraz, Iran

Email:

[z\\_jahanabadi@yahoo.com](mailto:z_jahanabadi@yahoo.com)

### Abstract

**Background and Objective:** Today's, the Gleason grading system is well known as the world's most commonly used histological system for prostate cancer. It provides significant information about the prognosis. This prospective paper assessed the correlation of transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy and radical prostatectomy specimens in terms of Gleason scores. In this matter, the effect of PSA density (PSAD) and prostate size on the Gleason scores were explored.

**Methods:** This paper is conducted as a prospective study in which the medical records, comprised the pathology reports, of 68 patients with prostate cancer who underwent radical retropubic prostatectomy. Then, the preoperative Gleason score was compared to the Gleason score of the prostatectomy specimen.

**Results:** Patients age ranged from 59 to 79 years, in which the median was 64 years. The comparison of the Gleason scores from the biopsy and radical prostatectomy specimens revealed that it was only identical in 24 out of 68 (35.3%) cases. On the other hand, the mean Gleason score obtained from the TRUS biopsy was 6.4, compared with a mean score of 7.1 on the radical prostatectomy specimens. Meanwhile, there was a significant difference between Gleason scores ( $P < 0.001$ ). The experimental results confirmed that PSAD in 0.195, 0.22, 0.23, 0.25 cut of points had both high specificity and sensitivity for concordance of TRUS biopsy result using the Radical prostatectomy.

**Conclusion:** This study provides evidence that the Gleason scores of the needle prostate biopsies and those of the radical prostatectomy specimens were concordant in some cut off points of PSAD especially between 0.195 -0.28. Therefore, it has seemed that PSAD can be a proper scale to determine the concordance of TRUS biopsy result using the Radical prostatectomy.

**Keywords:** Prostate cancer, PSA, Gleason scores, Needle biopsy

### How to cite this article:

Zeyghami S, karimi R, Ariafar A, Jahanabadi Z. Exploring the Effect of PSA Density and Prostate Size on Concordance of TRUS Biopsy Result with Radical Prostatectomy. J Res Urol. 2020; 4 (1) :33-38

## بررسی اثر دانسیته آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSAD) و حجم پروستات روی تطابق بین نمونه برداری سوزنی (TRUS) و نمونه نهایی بعد از پروستاتکتومی رادیکال

شهریار ضیغمی<sup>۱</sup>، رخساره کریمی<sup>۲</sup>، علی آریافر<sup>۳</sup>، زهرا جهان آبادی<sup>۴\*</sup>

۱. استادیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۲. ارولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳. دانشیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۴. استادیار، گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۱۵

پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۱۵

انتشار آنلاین: ۱۳۹۹/۰۷/۱۰

JUR 2020; 4(1):33-38

برای دانلود این مقاله، کد زیر را با موبایل خود اسکن کنید.



**زمینه و هدف:** در حال حاضر، امتیازبندی گلیسون متداولترین و کاربردیترین روش در بافت‌شناسی سرطان پروستات است که اطلاعات گسترده‌ای در مورد پیش‌آگهی بیماران در اختیار پزشکان می‌گذارد و پایه اصلی در انتخاب روش درمان بیماران است. این مطالعه به منظور بررسی اثر دانسیته آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSAD) و حجم پروستات روی تطابق بین نمونه‌برداری سوزنی پروستات و نمونه نهایی بعد از رادیکال پروستاتکتومی طراحی گردیده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت آینده‌نگر، به بررسی نتایج پاتولوژی مربوط به ۶۸ بیمار که تحت درمان رادیکال پروستاتکتومی قرار گرفته بودند، پرداخته است. امتیاز گلیسون بیماران قبل و بعد از عمل مقایسه گردیده است. همچنین، تأثیر PSAD وسایل پروستات بر میزان تطابق دو نمونه بررسی شد.

**یافته‌ها:** محدوده سنی افراد شرکت‌کننده ۷۹-۵۹ سال با میانگین سنی ۶۴ سال بود. مقایسه نمره گلیسون نشان داد که فقط در ۲۴ نفر از ۶۸ نفر شرکت‌کنندگان تطابق وجود دارد. میانگین امتیاز گلیسون در نمونه‌برداری سوزنی ۶/۴ و در پروستاتکتومی رادیکال ۷/۱ بود که تفاوت آماری این دو معنادار بود. نتایج حاصله از مطالعه نشان داد که PSAD در نقاط ۰/۲۵ و ۰/۲۳ و ۰/۱۹۵ و ۰/۲۲ بیش‌ترین میزان حساسیت و ویژگی را در تمایز گروه با تطابق از گروه غیر مطابق دارا می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که تطابق قابل‌توجهی بین درجه گلیسون نمونه‌برداری سوزنی پروستات و درجه گلیسون نمونه نهایی بافت حاصل از پروستاتکتومی پروستات، در محدوده PSAD بین ۰/۱۹۵ و ۰/۲۸ وجود دارد. به همین دلیل PSAD و درجه گلیسون متغیرهای قابل‌اعتمادی برای پیش‌بینی موارد عدم تطابق به حساب می‌آیند.

**کلمات کلیدی:** سرطان پروستات، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، درجه گلیسون، نمونه‌برداری سوزنی

نویسنده مسئول: زهرا جهان آبادی، استادیار، گروه اورولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

ایمیل: z\_jahanabadi@yahoo.com

### مقدمه

می‌گذارد و پایه اصلی در انتخاب روش درمان است. روش گلیسون برمبنای درجه‌بندی الگوهای ساختمانی غدد سرطانی در بزرگنمایی نسبتاً پایین طراحی شده است. الگوهای ساختاری غدد امتیازی از ۱ تا ۵ می‌گیرند امتیاز ۱ تمایز یافته‌ترین و ۵

یکی از سرطان‌های شایع در میان مردان سرطان پروستات است [۱]. در حال حاضر، امتیازبندی گلیسون، متداولترین و کاربردیترین روش در بافت‌شناسی این عارضه است که اطلاعات گسترده‌ای در مورد پیش‌آگهی بیماران در اختیار پزشکان

بررسی‌های آماری توسط گروه آمار دانشگاه شیراز با بهره‌گیری از آزمون‌های T-test و U-test به همراه محاسبه P-value صورت گرفت.

### یافته‌ها

گسترده‌گی سنی بیماران بین ۵۹ تا ۷۹ سال، همراه با میانه سنی ۶۴ سال بود. مقایسه بین نتایج درجه گلیسون قبل از عمل و نیز نمونه نهایی بعد از رادیکال پروستاتکتومی، نشان داد که در ۲۴ نفر از ۶۸ نفر یعنی در ۳۵/۳ درصد از بیماران، نتایج هر دو نمونه یکسان بوده است. بنابراین، بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه یک: آن‌هایی که نتایج یکسان دارند (Correlation Group) یا همان مطابق‌ها

گروه دو: آن‌هایی که نتایج غیر یکسان دارند (Non-Correlation Group) یا بی‌تطابق‌ها

بایستی اشاره کرد که میانگین درجه گلیسون در نمونه‌برداری سوزنی ۶/۴ بود. درحالی‌که میانگین گلیسون امتیاز در نمونه نهایی پس از پروستاتکتومی رادیکال، ۷/۱ بود که این بیانگر تفاوت کاملاً معنی دار بود ( $P < 0.001$ ).

به عبارت دیگر، گسترده‌گی (Range) و انحراف معیار (Standard Deviation) درجه گلیسون‌ها در نمونه‌های بیوپسی سوزنی به ترتیب برابر ۹-۴ و ۱ بود، در حالی‌که در نمونه‌های پروستاتکتومی، برابر رادیکال ۹-۶ و ۰/۵ بود. میانگین درجه گلیسون که از نمونه‌برداری سوزنی بدست آمده بود، در گروه مطابق‌ها برابر ۷ گزارش گردید، درحالی‌که در گروه بی‌تطابق‌ها برابر ۷/۲ بود. از طرف دیگر، میانگین حجم پروستات در گروه مطابق‌ها برابر ۳۴/۲ و در گروه بی‌تطابق‌ها برابر ۳۱ بود. لذا، تفاوت معنی داری در حجم پروستات دو گروه مشاهده نشد. همچنین میانگین PSAD در گروه مطابق‌ها برابر ۰/۲۵ و در گروه بی‌تطابق‌ها برابر ۰/۴۵ بود که این تفاوت کاملاً معنی دار بود ( $P = 0.001$ ). بر پایه سطح PSAD، نمودار راک ترسیم شد که سطح زیر نمودار برابر ۰/۷۸۵ محاسبه شد (شکل ۱). یافته‌ها مشخص کردند که PSAD در نقاط ۰/۲۵ و ۰/۲۳ و ۰/۲۲ به خصوص در نقطه  $PSAD = 0.195$  بیش‌ترین حساسیت و ویژگی را در تمایز دو گروه دارد. نتایج بدست آمده در جدول ۱ خلاصه شده‌اند:

تمایزنیافته‌ترین آن‌هاست. از سال ۱۹۶۶ که اولین بار روش درجه‌بندی گلیسون توسط دکتر دونالد گلیسون معرفی شد، تاکنون چندین بار این روش دچار تغییر شده که آخرین آن در سال ۲۰۰۵ بوده است [۲، ۳]. از آنجایی که اصلی‌ترین مبنای تصمیم‌گیری درمان سرطان پروستات، درجه گلیسون نمونه‌برداری سوزنی است، بر همین اساس، تطابق بافت‌شناسی نمونه‌برداری با نمونه نهایی به دست آمده از پروستاتکتومی رادیکال اهمیت شایانی دارد [۴]. در همین راستا، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر دانسیته آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSAD: PSA Density) و حجم پروستات روی تطابق بین نمونه‌برداری سوزنی پروستات و نمونه نهایی بعد از پروستاتکتومی رادیکال طراحی گردید.

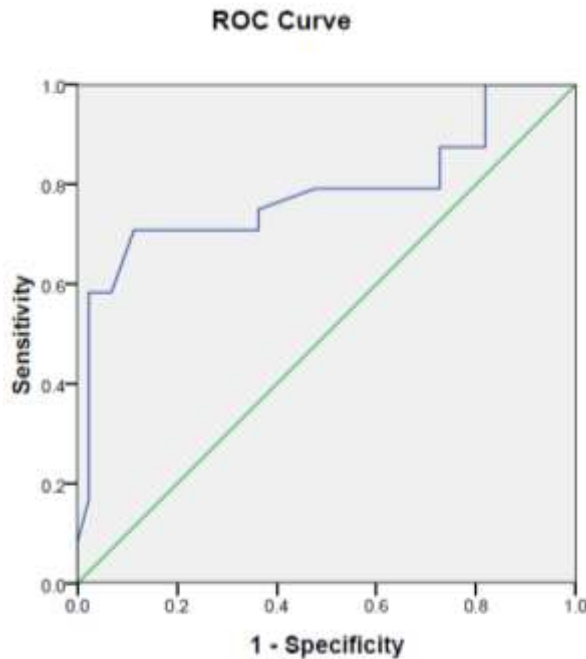
### مواد و روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه آینده‌نگر بود که به بررسی نتایج درمان پروستاتکتومی رادیکال مربوط به ۶۸ بیمار که در بیمارستان حضرت علی‌اصغر، از بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی شیراز (شیراز، ایران)، پرداخته است. برای بررسی، گلیسون امتیاز بیماران بعد از بیوپسی و بعد از عمل مقایسه گردید تا تأثیر سایز پروستات و PSAD در تفاوت بافت‌شناسی دو نمونه بررسی شود. همگی این بیماران قبلاً از طریق نمونه‌برداری از راه مقعد به عنوان آدنوکارسینومای پروستات شناسایی شده بودند. نمونه‌ای که از آنها گرفته شد شامل ۱۴ core در هفت منطقه (zone) در هر سمت پروستات بود که توسط سوزن تروکات با هدایت سونوگرافی انجام گرفته بود.

اطلاعات بیماران دستکاری شده یعنی آن‌هایی که عمل جراحی پروستات شده بودند و یا هورمون درمانی و پرتودرمانی انجام داده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. درجه گلیسون نمونه‌های بیوپسی سوزنی با درجه گلیسون نمونه نهایی بعد از پروستاتکتومی رادیکال مقایسه گردید و سپس اثر PSAD و سایز پروستات بر میزان تفاوت درجه گلیسون دو نمونه مطالعه شد. بررسی‌های پاتولوژی توسط دو تن از با تجربه‌ترین پاتولوژیست‌های دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام گرفت. بایستی اشاره کرد که این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شیراز تأیید شد.

جدول ۱. حساسیت و اختصاصیت در سطوح مختلف PSAD

PSAD	حساسیت %	اختصاصیت %
۰/۱۹۵	۸۹	۷۱
۰/۲۲	۸۶	۷۰
۰/۲۳	۸۲	۷۰
۰/۲۵	۸۰	۷۰
۰/۲۸	۷۷	۷۰



شکل ۱. نمودار راک جهت تعیین میزان حساسیت و اختصاصیت سطوح مختلف PSAD در تمایز دو گروه با درجه بدخیمی بالا و پایین

### بحث

گلیسون در نمونه پروستاتکتومی رادیکال در مقایسه با نمونه بدست آمده از نمونه برداری سوزنی در ۲۷ تا ۵۷ درصد موارد را ذکر کرده اند [۷-۹]. Cecchi و همکاران [۷] در مطالعه‌ای تطابق را ۴۷ درصد گزارش کردند. از سوی دیگر، Carlson و همکاران [۲] این تطابق را در ۶۸ درصد موارد گزارش کردند. Cookson و همکاران [۸] در مطالعه‌ای بزرگ که روی ۲۲۶ بیمار انجام داده بودند، به این نتایج رسیدند که در ۳۱ درصد موارد، نتایج نمونه برداری سوزنی با پاتولوژی نهایی یکسان است درحالیکه در ۵۴ درصد موارد، درجه گلیسون نمونه سوزنی در مقایسه با بافت شناسی نمونه نهایی پایین تر، و در ۱۵ درصد موارد بالاتر از نمونه پروستاتکتومی رادیکال است.

سرطان پروستات، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در مردان است [۱]. بافت شناسی یکی از بهترین فاکتورهای پیش‌بینی کننده در این سرطان می‌باشد [۵]. سیستم امتیاز بندی گلیسون که از نمونه برداری سوزنی پروستات به دست می‌آید که نقش مهمی در تصمیم گیری‌های درمانی ایفا می‌کند. گلیسون اسکوری که از نمونه نهایی بعد از پروستاتکتومی رادیکال حاصل می‌شود، عامل اصلی پیشگویی کننده میزان بقا و امکان عود مجدد بیماری می‌باشد [۶]. ولی متأسفانه درجه گلیسون نمونه برداری سوزنی با درجه گلیسون حاصل از پروستاتکتومی رادیکال، ممکن است مطابقت نداشته باشد. در مطالعات پیشین هم به این عدم تطابق‌ها اشاره شده است. تعدادی از مقالات، افزایش درجه

بین سطح PSA PSAD با میزان تطابق نمونه برداری سوزنی و نمونه پروستاتکتومی رادیکال پرداخته‌اند. بر خلاف اغلب مطالعات که به ارتباط بین سطح سرمی PSA با میزان تطابق نمونه‌ها پرداخته بودند، در این مطالعه نشان دادیم که تطابق زیادی بین درجه گلیسون نمونه برداری سوزنی و درجه گلیسون نمونه نهایی بافت حاصل از پروستاتکتومی رادیکال در نقطه  $PSAD=0/195$  با حساسیت ۷۱ درصد و ویژگی ۸۹ درصد مشاهده می‌شود و عملاً استفاده از PSAD، فاکتور بهتری برای پیش بینی میزان تطابق نمونه‌ها است، مخصوصاً در PSAD های پایین‌تر. در مطالعه Carlson و همکاران این نکته گزارش شد که در مقادیر PSA های بالاتر تطابق کمتر می‌شود [۸]. مثلاً در PSA حدود ۱۱ نانوگرم در میلی لیتر تطابق کمتر و در PSA حدود ۵ نانوگرم در میلی لیتر تطابق بیشتری بین نمونه‌ها وجود دارد.

### نتیجه گیری

درجه گلیسون در نمونه برداری سوزنی و بافت شناسی نهایی بعد از پروستاتکتومی رادیکال در بسیاری موارد متفاوت است. از آنجایی که این عدم تطابق بر انتخاب روش درمان مؤثر است، یافتن فاکتورهایی که به ما در یافتن موارد عدم تطابق پیش از انتخاب روش درمان کمک کند، اهمیت فراوانی دارد. این مطالعه نشان داد که PSAD و درجه گلیسون متغیرهای قابل اعتمادی برای پیش بینی موارد عدم تطابق هستند و درجه گلیسون در بیوپسی سوزنی و نمونه نهایی بافت بعد از پروستاتکتومی رادیکال در محدوده خاصی از PSAD بیشترین تطابق را با هم دارند.

### منابع مالی

منابع مالی این مطالعه توسط نویسندگان تامین شده است.

### تعارض منافع

بین نویسندگان، هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

در همین راستا، در این مطالعه، گلیسون اسکور تنها در ۳۵/۳ درصد موارد مطابق بود. عدم تطابق به این واقعیت مربوط است که سرطان پروستات چند کانونی است یعنی چند منطقه را با سلول‌های توموری غیر همسان درگیر می‌کند. این امر می‌تواند باعث شود که در نمونه برداری سوزنی از یک منطقه با گرید بالا نمونه برداری نشود و از منطقه با درجه پایین‌تر نمونه گرفته شود. در حالیکه نمونه نهایی بافت درگیری دو طرفه را نشان می‌دهد به علت حجم کم منطقه درگیر در لوب سمت مقابل نمونه برداری سوزنی به صورت درگیری یک طرفه گزارش شود [۱۰]. یافته‌های این پژوهش نشان داد که در تومورهای با درجه پایین، تطابق بین درجه گلیسون بیوپسی و نمونه نهایی جراحی بیشتر از تومورهای با درجه بالا می‌باشد. این یافته در مطالعات پیشین هم دیده شده است. Fernandes و همکاران نشان دادند که تطابق در تومورهای با درجه گلیسون بالا فقط در ۲۰/۷ درصد وجود دارد که این عدد به ۷۴/۶ درصد موارد در تومورهای تمایز یافته می‌رسد [۱۱]. به عبارت دیگر، فتومورهایی که در نمونه برداری سوزنی یافت شده بودند، در درجه گلیسون ۵-۷ در ۷۶ درصد موارد و در درجه گلیسون ۱۰-۸ در ۶۵ درصد موارد مطابقت داشتند. Cookson و همکاران نشان دادند که بیوپسی در ۳۱ درصد موارد مطابق با نمونه نهایی است و در ۲۶ درصد آنها نتیجه حداقل ۲ درجه بالاتر بوده و در ۵۴ درصد از نمونه برداری‌های سوزنی، درجه پایین‌تری نسبت به گزارش نهایی پروستاتکتومی رادیکال گزارش می‌شوند [۹].

در مطالعه Epstein و همکاران عکس این مطلب گزارش شد [۱۲]. بدین صورت که ۶۹ درصد تطابق میان نمونه‌ها وجود داشت و بیمارانی که در نمونه برداری سوزنی تومور با درجه بالا داشتند (درجه ۷ گلیسون یا بیشتر) در ۸۷/۵ درصد موارد با نمونه بافتی پروستاتکتومی رادیکال تطابق داشتند و همچنین آنهایی که تومور تمایز یافته تری داشتند در ۶۴ درصد موارد مطابقت داشتند. مطالعات متعددی، گزارش مشابهی در تومورهای تمایز یافته گزارش کردند ولی مقالات کمی به ارتباط

## References

1. Malvezzi M, Arfe A, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2012. *Ann Oncol.* 2012;23(4):1044-52, [DOI:10.1093/annonc/mds024] [PMID]
2. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):125-8

3. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42. [[DOI:10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1](https://doi.org/10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1)] [[PMID](#)]
4. Montie JE. Current prognostic factors for prostate carcinoma. *Cancer.* 1996;78(2):341-4. [[DOI:10.1002/\(SICI\)10970142\(19960715\)78:23.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)10970142(19960715)78:23.0.CO;2-V)]
5. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC, Giovannucci E, Mucci LA. Correlation pathological findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer.* 1993;71(11):3582-93. [[DOI:10.1002/1097-0142\(19930601\)71:113.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930601)71:113.0.CO;2-Y)]
6. Humphrey PA, Frazier HA, Vollmer RT, Paulson DF. Stratification of pathologic features in radical prostatectomy specimens that are predictive of elevated initial postoperative serum prostate specific antigen levels. *Cancer.* 1993;71:1821-7. [[DOI:10.1002/1097-0142\(19930301\)71:53.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930301)71:53.0.CO;2-O)]
7. Cecchi M, Minervini R, Sepich CA, Ippolito C, Pagni GL, Summonti D, et al. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy tissue. *Int Urol Nephrol.* 1998;30(5):575-80. [[DOI:10.1007/BF02550548](https://doi.org/10.1007/BF02550548)] [[PMID](#)]
8. Carlson GD, Calvanese CB, Kahane H, Epstein JI. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: Use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urol.* 1998;51(4):525-9. [[DOI:10.1016/S0090-4295\(98\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(98)00002-8)]
9. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: Accuracy and clinical implications. *J Urol.* 1997;157(2):559-62. [[DOI:10.1016/S0022-5347\(01\)65201-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)65201-7)]
10. Kojima M, Troncoso P, Babaian RJ. Use of prostate-specific antigen and tumor volume in predicting needle biopsy grading error. *Urology* 1995;45(5):807-12, [[DOI:10.1016/S0090-4295\(99\)80088-0](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(99)80088-0)]
11. Fernandes ET, Sundaram CP, Long R, Soltani M, Ercole CJ. Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? *Br J Urol.* 1997;79(4):615-7. [[DOI:10.1046/j.1464-410X.1997.00126.x](https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.1997.00126.x)] [[PMID](#)]
12. Epstein JI. The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens. *Cancer.* 1996;78(2):350-6. [[DOI:10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960715\)78:23.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960715)78:23.0.CO;2-U)]