

DCCG's historie

Af professor, dr.med. Ole Kronborg, Odense

Organisation og aktiviteter

Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) blev et permanent udvalg under Dansk Kirurgisk Selskab (DKS) i år 2000 efter at have været et *ad hoc*-udvalg i tre år. Indtil da havde det været en interessegruppe, som mødtes første gang i 1993 på initiativ af en række kirurgiske gastroenterologer (John Christiansen, Finn Hanberg, Henrik Harling, Henrik Kehlet, Ole Kronborg og Tove Nilsson). Initialt kom udvalget til at bestå af kirurger, en patolog udpeget af Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi (DSPAC), og to onkologer udpeget af Dansk selskab for Onkologi (DSO) og Dansk Selskab for Medicinsk Onkologi (DMO), hvortil kom en statistisk kyndig læge.

Kirurgerne repræsenterede såvel universitetsafdelinger som centralsygehuse.

Det første udvalg bestod af: Steffen Bülow, Flemming Burcharth, John Christiansen, Per Gandrup, Finn Hanberg, Henrik Harling, Ole Kronborg (formand), Peter Christian Rasmussen – alle fra DKS – samt Anders Jakobsen (DSO), Johannes Mejer (DMO), Claus Fenger (DSPAC), og Søren Bentzen (statistik).

Ole Kronborg, som var formand 1997–2003, afløstes i denne funktion af Steffen Bülow. I 2002 blev udvalget suppleret med en repræsentant for Dansk Radiologisk Selskab – Søren Rafaelsen. Hertil kom en række udskiftninger med tiden, idet Torben Skovsgaard (DMO) afløste Johannes Mejer allerede i 1998, og senere kom DKS-medlemmerne Søren Laurberg, Mogens Rørbæk Madsen og Per Wille-Jørgensen til, mens Finn Hanberg, John Christiansen og Ole Kronborg gik ud.

Udvalgets kommissorium blev:

- Koordination af behandling for kolorektal cancer, baseret på ensartet diagnostik og stadielinddeling.
- Initiativtagen til etablering og vurdering af nye diagnostiske metoder, behandlingsprincipper, undervisning og deraf følgende kvalitetssikring.
- Planlægning af nationale og internationale videnskabelige undersøgelser i forbindelse med kolorektal cancer (KRC)

DCCG'S første indsats

Den første indsats blev oprettelse af en landsdækkende database for cancer recti (CR) i 1994 med Henrik Harling som leder og Søren Bentzen (Institut for eksperimentel klinisk onkologi, Århus) som programmør. Basen blev i 2001 afløst af en samlet database for cancer i rectum og colon.

Den store interesse for behandlingen af CR blev åbenbar efter besøg af den engelske kirurg Bill Heald fra Basingstoke i 1994. Mødet satte skub i DCCG og flere ledende artikler [1, 2] i Ugeskrift for Læger påpegede nødvendigheden af centralisering af behandlingen af CR.

En omfattende mødeindsats prioriterede retningslinjer for diagnostik og behandling af KRC meget højt, da det var klart, at Danmark ikke kunne fremvise så gode resultater som de lande, vi plejer at sammenligne os med. Dødeligheden af KRC var på det tidspunkt den højeste i Europa. Første udgave udkom i 1998 som en selvstændig publikation, men

også som en klaringsrapport i Ugeskrift for Læger [3], og næsten alle landets læger fik dermed lejlighed til at læse disse publikationer. Fra 2002 placeredes retningslinjerne også på DKS's hjemmeside [4].

De givne anbefalinger tilstræbte at beskrive standard for god klinisk praksis med henblik på at mindske hyppigheden af uacceptable behandlingsprincipper. Der blev foretaget en litteraturgennemgang, og videnskabelig evidens vurderedes på samme måde som i de engelske retningslinjer fra 1996, dvs. seks grader af evidens, som udmundede i tre styrker af anbefalingerne. Når der ikke forelå entydig dokumentation, opnåedes konsensus baseret på publikationer af højest mulige kvalitet og udvalgets ekspertise. I første udgave af anbefalingerne indgik syv afsnit: 1) Undersøgelingsprogram, 2) Patologisk anatomi og stadieinddeling, 3) Den præoperative patient, 4) Kirurgisk behandling, 5) Ikke-kirurgisk behandling (radioterapi og kemoterapi), 6) Opfølgning, kirurgisk behandling af recidiv og fjernspredning og endelig 7) Den landsdækkende database for KRC. I senere reviderede udgaver i 2002 og 2005 suppleredes med afsnit om billeddiagnostik og organisation af behandling af KRC.

Det viste sig nødvendigt at revidere retningslinjerne med få års mellemrum på grund af de mange fremskridt inden for både diagnostik og behandling. I den seneste udgave blev der – ud over de allerede repræsenterede specialer – trukket på et større antal forfattere med ekspertise inden for genetik, tumormarkører, epidemiologi, laparoskopisk- og endoskopisk kirurgi, almen praksis og sygepleje. Retningslinjerne blev dermed både multidisciplinære og tværfaglige og opfyldte nu betingelserne for anerkendelse af DCCG som en dansk multidisciplinær cancergruppe (DMCG). Disse grupper var planlagt i en rapport fra udvalget vedrørende kræftplan og forskning (KOF-udvalg, Kræftplan II 2005) nedsat af Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd med henblik på bedre muligheder for klinisk kræftforskning.

I den forbindelse ændrede DCCG sammensætning og organisation i 2005 og indgik i samarbejde med samtlige andre nationale kræftgrupper i organisationen DMCG.dk. DCCG blev udbygget til at omfatte en bestyrelse med seks kirurger (formand), lederen af databasen, seks medlemmer af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) (næstformand), to radiologer, to patologer og flere *ad hoc*-medlemmer. De fire videnskabelige selskaber skulle herefter foretage udpegning af bestyrelsesmedlemmerne og DCCG's opgaver blev herefter:

- At sikre en kontinuerlig kvalitetskontrol af diagnostik, behandling og kontrol via KRC-databasen.
- At koordinere udarbejdelsen af retningslinjer for diagnostik, behandling og kontrol af KRC.
- At assistere de respektive videnskabelige selskaber vedrørende rådgivning af offentlige myndigheder i spørgsmål om diagnostik, behandling og kontrol af KRC.
- At udpege medlemmer af det videnskabelige udvalg.

Der blev oprettet et forretningsudvalg (fem personer) og ovennævnte videnskabelige udvalg (ni personer med Søren Laurberg som formand) samt et nationalt kontaktforum for alle medlemmer i de fire specialer. Et tidligere tumorbiologisk udvalg (Hans Jørgen

Nielsen) erstattedes af en biobankarbejdsgruppe med reference til det videnskabelige udvalg. Desuden nedsattes en permanent onkologisk arbejdsgruppe.

I år 2000 udførtes en spørgeskemaundersøgelse for at få et indtryk af, i hvor høj grad DCCG's retningslinjer blev fulgt. Resultaterne demonstrerede nødvendigheden af bedre kvalitetssikring på flere punkter. Blandt andet udførtes der for mange abdomino-perineale resektioner for CR og for få kolonoskopier perioperativt, og desuden manglede der for ofte præoperative biopsier og stråleterapi.

MTV-rapport 2001

I år 2001 medvirkede fem af DCCG's medlemmer (Steffen Bülow, Henrik Harling, Ole Kronborg, Søren Laurberg og Søren Rafaelsen) i en MTV-rapport om diagnostik og screening for KRC, som blev udgivet af Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering [5]. Det konkluderedes bl.a., at rektoskopi var en forældet undersøgelse, som burde erstattes af fleksibel sigmoideoskopi, ligesom røntgenundersøgelse af colon kun skulle anvendes som supplement til en inkomplet kolonoskopi og i alle tilfælde forudgås af en sigmoideoskopi. Det blev fremhævet, at afføringsprøver for blod skulle anvendes i forbindelse med sigmoideoskopi i udredning af patienter med ændrede afføringsmønstre som eneste symptom. Kolonoskopi blev anbefalet som initial undersøgelse hos højrisikopatienter, dvs. patienter, som tidligere havde haft KRC, adenomer eller »Inflammatory Bowel Disease« (IBD), og/eller patienter hos hvem, der blandt førstegradsslægtninge under 50 år var forekommet KRC, adenomer eller endometriecancer. Den nyere billeddiagnostik blev gennemgået af Søren Rafaelsen. Endoskopiforbruget forudsås at beløbe sig til 53.000 sigmoideoskopier og 17.000 kolonoskopier per år i Danmark, og dermed ville der være behov for yderligere 17–18 speciallæger og 25 specialuddannede sygeplejersker. De sundhedsøkonomiske konsekvenser blev gennemgået og rapporten sluttede af med et kapitel om screening for KRC hos personer med aldersbetinget risiko, og det konkluderedes, at der burde udføres gennemførlighedsundersøgelser i mindst to amter, før der blev truffet beslutning om landsdækkende screening. De to amter blev Københavns og Vejle Amter.

Database for kolorektal cancer

I 2001 blev den landsdækkende database for KRC oprettet med Henrik Harling som klinisk ansvarlig overlæge i samarbejde med Center for Sygdomsforebyggelse, Københavns Amts Sygehus i Glostrup (nu København Amts Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed (FCFS)). Den daglige drift varetoges af informationsteknologi (it)-medarbejdere fra FCFS i samarbejde med kirurg og blev fulgt af en styregruppe sammensat af kirurger, onkologer, patolog, radiolog og en repræsentant for FCFS (Jan Utzon). Datasætlistens brugbarhed var først blevet vurderet i en seks måneders pilotfase med deltagelse af to centralsygehuse og to universitetsafdelinger. Med henblik på overvågning af kvalitet af diagnostik og behandling blev ti indikatorer og mål (standarder) med tilhørende rapporteringsfrekvenser fastlagt. De ti indikatorer var:

- Tid fra diagnose af KRC til operation
- Tid fra operation til evt. henvisning til adjuverende kemoterapi
- Stadietinddeling af KRC

- Præoperativ ultralydsundersøgelse af endetarm, hvor lokal kirurgisk behandling påtænkes
- Præoperativ stråleterapi ved fikseret CR uden fjernspredning
- Undgåelse af varig stomi ved høj CR
- Anastomoselæk ved kurativ behandling af CR
- Mortalitet efter kurativ kirurgi
- Lokalt recidiv af CR
- Morbiditet ved KRC

Initialt fravalgte man indberetning via internettet, og man skannede papirschemaer ind i databasen, som placeredes på FCFS. Driften blev sikret ved udviklingsstøtte fra Sundhedsstyrelsen og en fællesbevilling på 1 mio. kroner fra Fyns og Københavns Amter samt Hovedstadens Sygehusfællesskab. Senere er det offentlige tilskud beklageligvis dalet til 500.000 pr. år, det maksimale beløb, som kan opnås.

I 2005 påbegyndtes direkte indtastning af data på web-basis på alle afdelinger. Den afdelingsansvarlige overlæge fik adgang til analyseportal med mulighed for løbende kontrol og analyse af data og behandlingskvalitet. Registreringen foregik i Klinisk Måle System (KMS) og alle papirbaserede data fra foregående år skulle overføres til analyseportalen (AP). Et årsrapport modul blev programmeret i AP, så alle tabeller og figurer automatisk kunne opdateres, og fra 2005 blev det muligt at producere valide femårsoverlevelsesdata. Basen indeholder et begrænset antal patologisk anatomiske data, da det ikke viste sig muligt at sammenkøre detaljerede resultater fra de patologisk-anatomiske institutter og databasen.

Resultater fra databasen

Der har været udgivet årsrapporter fra databasen siden 2001. Dækningsgraden har været omkring 92%. De resterende 8% udgøres af patienter, som ikke henvises til kirurgisk afdeling eller patienter, hvis diagnose af KRC først stilles ved obduktion. I 2004 konkluderedes det, at behandlingskvaliteten på de fleste områder levede op til de fastsatte mål, og kun enkelte afdelinger opfyldte ikke standarden for en indikator. Beklageligvis viste det sig vanskeligt at få en fyldestgørende registrering af patienternes komorbiditet samt alkohol og tobaksforbrug, og American Society of Anesthesiology (ASA)-score viste sig ubrugeligt, hvorfor man ikke kunne foretage en risikojustering. Internationale sammenligninger af behandlingsresultater er derfor usikre.

Ventetidsgarantien blev opfyldt hos omkring 80%. Et stigende antal patienter blev opereret af speciallæger, og dette sikrede en bedre overlevelse efter akut kirurgi. Overlevelsen efter radikal kirurgi for CR forbedredes. Antallet af patienter, som fik fjernet et tilstrækkeligt antal regionale lymfeknuder, steg, men målet blev dog ikke nået. Alt i alt blev det fastslået, at der manglede betydelige ressourcer i alle faser (forundersøgelseskapalet, billeddiagnostik, onkologisk forbehandling og operationskapalet), for at man kunne overholde ventetidsgarantierne.

Flere nationale undersøgelser og et ph.d.-studium er afsluttede med udgangspunkt i den etablerede database. I 2003 publiceredes resultater af anvendelse af total mesorektal ekscision (TME) for CR [6,7], udført på 12 afdelinger 1996–1998 af de såkaldte certificerede TME-kirurger, som havde været superviseret af et fåtal kirurger, som

havde lært teknikken i udlandet. I alt blev 311 patienter opereret med kurativt sigte, og 246 patienter opereret konventionelt i 1991–1993 fungerede som kontrolgruppe. Der opnåedes en treårs lokalrecidivrate på 3% mod 11% efter konventionel kirurgi, og den kumulative 3-års overlevelse var 77% mod 62% i kontrolgruppen. Det konkluderedes, at TME herefter måtte være den gyldne standard. Desuden viste en undersøgelse af de to samme patientgrupper, at det mediane blodtab i forbindelse med TME (550 ml) var betydeligt mindre end ved konventionel kirurgi (1.000 ml) og transfusionsbehovet dermed mindre [8].

Resultater fra den tidligere CR-database og nogle nyere erfaringer

Resultater fra den tidligere CR-database, baseret på perioden 1994–1999, havde været forstemmende, idet kun 70% kunne opereres med kurativt sigte, 45% fik en permanent kolostomi, 13% fik anastomoselæk og 7% døde inden for 30 dage postoperativt. Den relative femårsoverlevelse efter kurativ kirurgi var 55% hos mænd og 63% hos kvinder [9,10] – resultater, som var dårligere end i de øvrige nordiske lande og adskillige andre europæiske lande. En forbedring begyndte dog at vise sig fra 1996. CR-databasen, som omfattede 5.021 patienter, demonstrerede at risikoen for permanent kolostomi aftog med stigende patientvolumen for de enkelte afdelinger [11]. En senere gennemgang af udenlandske erfaringer [12] kom til samme resultat, ligesom langtidsoverlevelsen blev bedre med både stigende patientvolumen og den enkelte kirurges erfaring.

I en statusartikel i 2002 konkluderedes, at risikoen for lokalt recidiv var mindst efter præoperativ stråleterapi + TME, og ved fikseret CR burde der gives langvarig præoperativ stråleterapi [13].

I 2005 publiceredes et skandinavisk multicenterstudie af værdien af adjuverende kemoterapi ved KRC med deltagelse af flere danske kirurgiske afdelinger og med Anders Jacobsen og Søren Bentzen som repræsentanter for DCCG [14]. En lille overlevelsesgevinst blev påvist ved cancer coli, Dukes' type C.

I et forsøg på at reducere risikoen for anastomoselæk ved rectumresektion foretoges en randomiseret undersøgelse af værdien af en transanal stent på 11 afdelinger i 2000–2003 [15]. Undersøgelsen måtte afbrydes, da interimresultater ikke viste nogen beskyttende virkning.

En spørgeskemaundersøgelse afslørede i 2005, at kontrol efter kurativ kirurgi for KRC på ingen måde lå i faste rammer i Danmark [16] og bekræftede nødvendigheden af en multicenterundersøgelse for at råde bod på den utilstrækkelige videnskabelige evidens for betydningen af disse kontrolundersøgelser. Et dansk initieret internationalt studie påbegyndtes i 2004, forankret i Cochraneinstituttet i København. Samme år blev problemerne vedrørende diagnostik og behandling af KRC gennemgået i to numre af Ugeskrift for Læger, hvor mange af DCCG's medlemmer bidrog med statusartikler.

Ph.d.-studium inden for DCCG

DCCG's første ph.d.-studerende, Thomas Nickelsen, blev en succes og en nødvendighed for at få udbytte af databasen for KRC [17]. Studiet gennemførtes med stor privat støtte. Selve afhandlingen var baseret på fire videnskabelige arbejder. Det første omhandlede dækningsgrad og datakvalitet, som begge fandtes tilfredsstillende [18]. Det andet arbejde drejede sig om den postoperative dødelighed blandt 5.187 patienter med KRC opereret fra 2001 til 2002 [19]. Fire afdelinger havde højere dødelighed end gennemsnittet på

9,9%, og der fandtes en signifikant forskel i variationen mellem de 44 afdelinger uanset radikalitet af operation. En mulig forbindelse mellem livsstil og komplikationer til kirurgi for KRC diskuteredes i et tredje arbejde [20]. Risikoen øgedes med stigende kropsvægt, rygning og manglende fysisk form. Alkohol øgede risikoen for sårinfektion og anastomoselækage. Det konkluderedes, at livsstilsfaktorer bør inkluderes i vurderingen af resultater af kirurgi for KRC. Det sidste studie omhandlede mulig indflydelse af strukturelle faktorer på komplikationer til kirurgi og postoperativ død. Diverse faktorer fandtes af begrænset værdi, men den enkelte kirurgs antal operationer var af betydning for resultatet af operation for CR.

MTV-rapport 2006

Med udgangspunkt i databasen for KRC blev der sat fokus på patienters og sundhedspersonales oplevelse i forbindelse med operation i en MTV-rapport i 2006 [21]. Torben Jørgensen var projektleder og Henrik Harling repræsenterede DCCG. I alt 21 mave-tarm-kirurgiske afdelinger deltog. Patienter opereret for KRC og de fagfolk, som behandlede dem, udgjorde materialet. Metoden var baseret på spørgeskemaer. Der fandtes nogenlunde god overensstemmelse mellem svarene på forholdsvis faktuelle spørgsmål, men det var ikke tilfældet for mere subjektive spørgsmål. Skemaerne konstrueredes på basis af patientinterviews i København, Odense og Aalborg og de allerede eksisterende besvarede skemaer i DCCG-databasen. Indsamling af og sammenholdelse af flere typer informationer fandtes nødvendig, hvis der skulle opnås et komplet billede af kvaliteten i sundhedsvæsenet.

Andre aktiviteter

DCCG har været rådgivende for kræftstyregruppen nedsat af Sundhedsministeriet og Sundhedsstyrelsen, og formanden for DCCG har deltaget i arbejdsgruppe med henblik på implementering af »Kræftplan 2000« på det kolorektale område, og i 2004 udkom den såkaldte »Tarmkræftrapport« [22] med forslag om 10–15 multidisciplinære kolorektale enheder. Efter år 2000 opnåedes en bedre overlevelse for CR et år efter operationen [23]. I år 2003 har DCCG deltaget i en arbejdsgruppe vedrørende etablering af en kolorektal sektion i DKS (formand Peter C. Rasmussen) og medvirket til beskrivelse af fagområdet omfattende både maligne og benigne sygdomme, samt krav til uddannelsen. I 2007 afholdes det første efteruddannelseskursus (Søren Laurberg) for deltagere i de multidisciplinære teams med en lang række internationale lærerkræfter i Region Nord- og Midtjylland.

En *ad hoc*-gruppe opnåede i 2006 national konsensus om indikationer og dosering af stråleterapi og kemoterapi ved CR.

Fra 2003 har DCCG udsendt nyhedsbreve til alle afdelingsrepræsentanter, og de har kunnet læses på DKS' hjemmeside. Fra samme år har der været holdt et årligt heldagsmøde (»Colorectal Day«) på århusiansk initiativ med flere internationale gæsteforelæsere i DCCG's regi.

Slutord

DCCG har indtil nu spillet en væsentlig rolle for diagnostik og behandling af kolorektal cancer i Danmark. Den oprindelige organisation har gennemgået en udvidelse til at blive et multidisciplinært team med deraf følgende optimale betingelser for fremtiden. DCCG

har været aktiv videnskabeligt og forventes at få afgørende betydning for uddannelsen på det kolorektale område.

Professor, dr.med. Ole Kronborg
Linde Allé 32
5230 Odense M
E-mail: ole.kronborg@dadlnet.dk

LITTERATUR

1. Kronborg O. Kolorektal cancer. Ugeskr Læger 1997; 159: 1064–5.
2. Kronborg O. Behandling af cancer recti – centralisering er nødvendig. Ugeskr Læger 1998;160: 3189.
3. Dansk Kirurgisk Selskab. Retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Ugeskr Læger 1998; 160 (suppl. 4).
4. Retningslinier for diagnostik og behandling af kolorektal cancer. Danish Colorectal Cancer Group Dansk Kirurgisk Selskab, 2005.
5. Statens institut for Medicinsk Teknologivurdering. Kræft i tyktarm og endetarm. Diagnostik og screening. Medicinsk Teknologivurdering 2001; 3 (1).
6. Bülow S, Christensen IJ, Harling H et al. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. A prospective study with matched historic controls. Br J Surg 2003; 90:974–80.
7. Bülow S, Christensen IJ, Harling H et al. Lokalrecidiv og overlevelse efter mesorektal ekscision for rectumcancer – sekundærpublikation. Ugeskr Læger2005; 167: 401–3.
8. Mynster T, Nielsen HJ, Harling H et al. Blood loss and transfusion after total mesorectal excision and conventional rectal cancer surgery. Colorectal Disease 2004; 6: 452–7.
9. Harling H, Bülow S, Kronborg O et al. Behandling af cancer recti i Danmark 1994–1999. Ugeskr Læger 2004; 166: 368–71.
10. Harling H, Bülow S, Kronborg O et al. Survival of rectal cancer patients in Denmark during 1994–99. Colorectal Disease 2004; 6: 153–7.
11. Harling H, Bülow S, Møller LN et al. Hospital volume and outcome of rectal cancer surgery in Denmark 1994–99. Colorectal Disease 2005; 7: 90–5.
12. Iversen LH, Harling H, Laurberg S et al. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 2: Long-term outcome. Colorectal Disease 2006; 9: 38–46.
13. Kronborg O, Jakobsen AKM. Cancer recti. Ugeskr Læger 2002; 164: 3046–8.
14. Glimelius B, Dahl O, Cedermark B et al. Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: A joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. Acta Oncologica 2005; 44: 904–12.
15. Bülow S, Bulut O, Christensen IJ et al. Transanal stent in anterior resection does not prevent anastomotic leakage. Colorectal disease 2006; 8: 494–6.
16. Rørbæk Madsen M, Harling H & Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Kontrol af patienter efter radikal operation for kolorektal cancer. Ugeskr Læger 2005; 167: 503–5.

17. Harling H, Nickelsen T. Dansk Kolorektal Cancer Database. Ugeskr Læger 2005; 167:4187–9.
18. Nickelsen T, Harling H, Kronborg O et al. Dækningsgrad og datakvalitet af Danish Colorectal Cancer groups kliniske database for kolorektal cancer. Ugeskr Læger 2004; 166:3092–5.
19. Nickelsen T, Jørgensen T, Kronborg O. Thirty-day mortality after surgery for colorectal cancer in Denmark. Colorectal Disease 2005; 7: 500–6.
20. Nickelsen T, Jørgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. Acta Oncologica 2005; 44: 218–23.
21. Sundhedsstyrelsen. Patienters og sundhedsprofessionelles oplevelser af behandling og pleje – en analyse baseret på patienter behandlet for tyk- og endetarmskræft. Medicinsk Teknologivurdering 2006; 8 (1).
22. Hansen OH, Laurberg S, Iversen P et al. Behandling af tarmkræft i Danmark med fokus på den kirurgiske behandling. Sundhedsstyrelsen, 2004. www.sst.dk.
23. Iversen LH, Nørgaard M, Jepsen P et al. Trends in colorectal cancer survival in northern Denmark:1985–2004. Colorectal Disease 2006; 9: 210–7.