

## Classification et Traitement de la thrombose induite par l'ablation thermique endoveineuse.

### *Endothermal Heat-Induced Thrombosis [EHIT]. Recommandations de l'American Venous Forum (AVF) et la Society for Vascular Surgery (SVS) [1].*

Milimo R.

#### Résumé

Ces recommandations sur la gestion de la thrombose induite par l'ablation thermique endoveineuse (Endothermal Heat-Induced Thrombosis [EHIT]) ont été proposées par l'American Venous Forum (AVF) et la Society for Vascular Surgery (SVS). Elles comprennent : la classification, les facteurs de risque, la prévention et le traitement de l'EHIT. Un des objectifs principaux de cette classification est d'homogénéiser la description de l'EHIT mais aussi de permettre une évaluation continue de l'EHIT en adéquation avec les dernières données de la littérature. Les classifications de Kabnick et de Lawrence sont maintenant regroupées dans une même classification de l'EHIT, celle de l'AVF. Ces recommandations codifient l'utilisation de l'écho-Doppler pour le diagnostic de l'EHIT. L'évaluation des facteurs de risque et les méthodes de prévention telles que la prophylaxie mécanique ou chimique, la distance d'ablation, sont discutées. Les recommandations de traitement ont été adaptées aux différents stades de la classification EHIT AVF (stade I, II, III et IV). Il est fait référence à la surveillance simple, l'utilisation des antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants, selon les indications. Enfin, la gestion de l'EHIT distingue la grande veine saphène et la petite veine saphène.

**Mots-clés :** Reflux veineux superficiel. Grande veine saphène (GVS). Jonction saphéno-fémorale (JSF), Petite veine saphène (PVS). Jonction saphéno-poplitée (JSP). Echo-Doppler. Ablation Thermique Endoveineuse. Laser endoveineux (Endovenous Laser Ablation [EVLA]). Radiofréquence (Radiofrequency Ablation [RFA]). Thrombose induite par l'ablation thermique endoveineuse (Endothermal Heat-Induced Thrombosis [EHIT]). Maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), Embolie pulmonaire (EP), Thrombose veineuse profonde (TVP). Antiagrégants plaquettaires. Traitement anticoagulant.

#### Abstract

*The American Venous Forum (AVF) and the Society for Vascular Surgery set forth these guidelines for the management of Endothermal Heat-Induced Thrombosis (EHIT).*

*The guidelines are divided into the following categories: classification of EHIT, risk factors and prevention, and treatment of EHIT.*

*The novel classification system affords standardization in reporting but also allows continued combined evaluation with the current body of literature.*

*The Kabnick and Lawrence classification systems are now combined into the AVF EHIT classification system.*

*Recommendations codify the use of duplex ultrasound for the diagnosis of EHIT.*

*Risk factor assessments and methods of prevention including mechanical prophylaxis, chemical prophylaxis, and ablation distance are discussed.*

*Treatment guidelines are tailored to the AVF EHIT class (i.e., I, II, III, IV). Reference is made to the use of surveillance, antiplatelet therapy, and anticoagulants as deemed indicated*

*Last, EHIT management as it relates to the great and small saphenous veins is discussed.*

**Keywords:** Superficial venous reflux. Great saphenous vein (GSV). Saphenofemoral junction, Small saphenous vein (SSV). Saphenopopliteal junction. Duplex Ultrasound. Endovenous Thermal Ablation. Endovenous Laser Ablation (EVLA). Radiofrequency Ablation (RFA). Endothermal Heat-Induced Thrombosis (EHIT). Venous Thromboembolism (VTE), Deep Vein Thrombosis (DVT). Antiplatelet therapy, Anticoagulant therapy.

## Classification et Traitement de la thrombose induite par l'ablation thermique endoveineuse.

### Introduction

L'ablation thermique (AT) endoveineuse a révolutionné le traitement de l'insuffisance veineuse chronique en rapport avec le reflux veineux superficiel cliniquement significatif.

Les techniques qui ont fait l'objet de l'évaluation la plus solide sont le Laser endoveineux (Endovenous Laser Ablation [EVLA]) et la Radiofréquence (Radiofrequency Ablation [RFA]) [2-3].

Ces outils ont bénéficié d'une meilleure évaluation par les essais cliniques.

Elles sont sûres, efficaces et durables. Les suites opératoires sont simples, avec un retour rapide à l'activité normale (contrairement au stripping).

En 2006, Kabnick est le premier à introduire le terme « EHIT », une extension du thrombus depuis la veine superficielle traitée vers la veine profonde contiguë.

### Caractéristiques de l'EHIT

L'EHIT est une entité propre, différente de la thrombose veineuse profonde (TVP).

Son aspect échographique est caractéristique, il s'agit d'un thrombus stable, hyperéchogène, incompressible, avec augmentation de taille de la jonction saphéno-fémorale (JSF) ou saphéno-poplitée (JSP) après l'ablation thermique de la grande veine saphène (GVS) ou petite veine saphène (PVS) [4].

Sa régression est spontanée après une surveillance simple ou une courte anticoagulation.

L'incidence de l'EHIT varie entre 0 % et 3 % dans la littérature (TVP après AT < 1 %) [5-6].

La majorité des EHIT est asymptomatique, de découverte fortuite sur l'échographie de contrôle. Cependant quelques rares cas d'embolie pulmonaire (EP) ont été décrits [7-8].

En général, l'EHIT est détecté par l'écho-Doppler veineux effectué entre 24 et 72 heures, et 1 à 2 semaines après l'intervention, selon le protocole local de surveillance échographique.

### Classification de l'EHIT (Endothermal Heat-Induced Thrombosis)

#### **Recommandation 1.1 : Le système de classification pour l'EHIT.**

Nous suggérons l'utilisation d'un système de classification pour standardiser le diagnostic, la déclaration et le traitement de l'EHIT. [CONSENSUS D'EXPERTS]

#### **Recommandation 1.2 : Système de Classification basé sur l'ultrasonographie.**

Nous suggérons que l'écho-Doppler veineux avec le patient en position debout, réalisé dans un délai d'1 semaine après la procédure, constitue la base pour le système de classification. [CONSENSUS D'EXPERTS]

#### **Diagnostic de l'EHIT**

L'échographie-Doppler est le « gold standard » pour évaluer l'anatomie veineuse périphérique, et c'est l'examen le plus facilement disponible <sup>(4)</sup>.

L'écho-Doppler diagnostique doit être réalisé dans la semaine qui suit la procédure endoveineuse. Les données suggèrent que la plupart des EHIT se développent dans les 72 heures, mais des échographies de surveillance post-procédure ont identifié des EHIT jusqu'à 4 semaines après l'AT endoveineuse [9, 10].

L'examen diagnostique par ultrasons peut être effectué en position couchée ou debout, bien qu'il y ait une plus grande incidence de faux positifs en position couchée.

Par conséquent, tous les cas d'EHIT identifiés doivent être confirmés en position debout ou couchée sur une table basculante, afin de s'assurer que le thrombus ne se rétracte pas secondairement dans la lumière de la veine superficielle, ce qui modifierait le diagnostic.

Les mesures devraient être prises à l'aide d'un curseur électronique en coupe transversale, axiale et orthogonale.

#### **Les classifications actuelles d'EHIT**

#### **Recommandation 1.3 : La classification de Kabnick.**

Nous suggérons d'envisager la classification de Kabnick pour déclarer l'EHIT à la jonction saphéno-fémorale (Grande Veine Saphène [GVS]) ou saphéno-poplitée (Petite Veine Saphène [PVS]). [CONSENSUS D'EXPERTS]

Stade	Définition
I	Thrombus étendu jusqu'à la jonction et incluant la jonction avec la veine profonde
II	Extension du thrombus dans la veine profonde adjacente occupant < 50 % de la lumière de la veine profonde
III	Extension du thrombus dans la veine profonde adjacente occupant > 50 % de la lumière de la veine profonde
IV	Occlusion de la veine profonde contiguë avec la veine superficielle traitée

**TABLEAU 1 : La classification EHIT de Kabnick. [11]**

**Recommandation 1.4 : La classification de Lawrence**

Nous suggérons d'envisager la classification de Lawrence pour déclarer l'EHIT à la jonction saphéno-fémorale (GVS) ou saphéno-poplitée (PVS). [CONSENSUS D'EXPERTS]

Stade	Définition
1	Extension du thrombus en amont de la veine épigastrique
2	Extension du thrombus en regard de l'ostium de la veine épigastrique
3	Extension du thrombus au contact avec la jonction saphéno-fémorale (JSF)
4	Thrombus faisant protrusion dans la veine fémorale commune (VFC)
5	Thrombus faisant protrusion dans la VFC et adhérent à la paroi de la VFC après la JSF
6	Thrombus faisant protrusion dans la VFC et correspondant à une TVP

**TABLEAU 2 : La classification EHIT de Lawrence. [12]**

Stade	Définition
A	Extension du thrombus en amont de la petite veine saphène
B	Extension du thrombus en amont de la jonction saphéno-poplitée
C	Thrombus faisant protrusion dans la veine poplitée, non occlusif
D	Thrombus occlusif dans la veine poplitée, TVP aiguë

**TABLEAU 3 : Tableau 3. La Classification EHIT de Harlander-Locke spécifique à la PVS. [13]**

**Classification unifiée AVF EHIT**

**Recommandation 1.5 : La classification EHIT de l'AVF**

Nous suggérons d'utiliser de préférence la classification unifiée EHIT de l'AVF pour standardiser les déclarations en cours étant donné qu'elle conserve l'essentiel de la classification de Kabnick et celle de Lawrence, reste reconnaissable, peut être utilisée pour les meta-analyses et revues systématiques en cours.

C'est une classification en 4 stades : I, la jonction ; II, < 50 % de la lumière ; III, > 50 % de la lumière ; IV, thrombose veineuse profonde occlusive. [CONSENSUS D'EXPERTS]

Stade	Définition
I	Thrombus sans extension à la veine profonde
	<b>Ia</b> - En amont de la veine superficielle épigastrique
	<b>Ib</b> - En regard de la veine superficielle épigastrique, jusqu'à et incluant la JSF
II	Extension du thrombus dans la veine profonde adjacente mais occupant < 50 % de la lumière de la veine profonde
III	Extension du thrombus dans la veine profonde adjacente mais occupant > 50 % de la lumière de la veine profonde
IV	Occlusion de la veine profonde contiguë avec la veine superficielle traitée

**TABLEAU 4 : La Classification AVF EHIT.**

**Facteurs de risque et prévention des EHIT**

**Facteurs de risque**

**Recommandation 2.1 : Les Facteurs de risque des EHIT :**

Certains facteurs prédictifs ou facteurs de risque sont possibles mais contradictoires, il s'agit d'un large diamètre de la GVS, ATCD de MTEV, le sexe masculin.

Ces facteurs devraient être pris en compte avant la procédure mais les preuves sont contradictoires. [GRADE - 2 ; NIVEAU DE PREUVE - C]

Les facteurs de risque impliqués dans l'EHIT ont été signalés de façon contradictoire, ce qui rend difficile les études sur les facteurs de prédisposition potentiels (**Tableau 5**) pouvant favoriser l'EHIT.

**Prévention**

**Recommandation 2.2 : La prévention médicamenteuse de l'EHIT.**

L'utilisation d'une prophylaxie chimique pour prévenir l'EHIT devrait être adaptée au patient après une évaluation des risques, des avantages et des alternatives.

[GRADE - 2 ; NIVEAU DE PREUVE - C]

Il n'a pas été clairement démontré qu'une méthode de prophylaxie utilisée avant ou après l'ablation thermique soit efficace pour prévenir l'EHIT ou la TVP.

Quelques études sur l'usage de la prophylaxie chimique ont été publiées. Les auteurs n'ont trouvé aucun protocole définitif ni aucune stratification des risques quant à la nécessité de recourir à la prophylaxie [7, 14-15].

**Classification et Traitement de la thrombose induite par l'ablation thermique endoveineuse.**

Références	Facteurs de risque d'EHIT
Benarroch-Gampel <i>et al.</i> , 2013	Augmentation du risque chez les patients avec ulcère veineux.
Chi <i>et al.</i> , 2011	Âge > 66 ans, sexe féminin, ATCD de TVS.
Haqqani <i>et al.</i> , 2011	Le diamètre de la veine et la position de l'extrémité du cathéter n'étaient pas en corrélation avec le risque d'EHIT.
Harlander-Locke <i>et al.</i> , 2013	ATCD de TVP et un diamètre de la GVS > 8 mm.
Harlander-Locke <i>et al.</i> , 2013	ATCD de TVP et un diamètre GVS > 6 mm.
Jacobs <i>et al.</i> , 2014	ATCD de TVP, tabagisme actif, la veine traitée (PVS > GVS), facteur V de Leiden, sexe masculine.
Kane <i>et al.</i> , 2014	Un diamètre GVS ou PVS ≥ 7.5 mm.
Knipp <i>et al.</i> , 2008	Phlébectomies concomitantes ou interruption de VP.
Lawrence <i>et al.</i> , 2010	ATCD de TVP et un diamètre GVS > 8 mm.
Lin <i>et al.</i> , 2012	Reflux valvulaire à la JSF, un diamètre GVS > 8 mm.
Lomazzi <i>et al.</i> , 2018	Longue distance entre la JSF et la VE, un large diamètre moyen et maximal de la GVS, et un large diamètre de la JSF.
Lurie and Kistner, 2013	Élévation des D-Dimères avec une CRP normale, un diamètre de la GVS > 7.3 mm.
Marsh <i>et al.</i> , 2010	RF sur la PVS concomitante avec l'occlusion de VP refluate.
Puggioni <i>et al.</i> , 2005	Patients âgés (> 50 ans).
Puggioni <i>et al.</i> , 2009	ATCD de TVS, diamètre de la GVS large (1.1 ± 0.39 cm), température de la fibre laser, chirurgie veineuse concomitante.
Rhee <i>et al.</i> , 2013	Sexe féminin, ATCD de TVP ou TVS, Score de Caprini moyen (6.9 ± 2.7).
Ryer <i>et al.</i> , 2016	Un diamètre GVS large (7.8 mm).
Sadek <i>et al.</i> , 2013	La position de l'extrémité du cathéter → 2.5 cm de la JSF.
Sermasathanasawadi <i>et al.</i> , 2016	Diamètre de la GVS → 10 mm, temps opératoire → 40 minutes.
Skeik <i>et al.</i> , 2013	Un ATCD de MTEV ou un terrain de thrombophilie n'étaient pas associés à l'EHIT.
Sufian <i>et al.</i> , 2013	Large diamètre de la veine (10 mm), sexe masculin, patients plus âgés, Phlébectomies multiples.
Zuniga <i>et al.</i> , 2012	Type de générateur ou cathéter RF (risque accru avec ClosurePlus, première génération, vs ClosureFast, deuxième génération).

**TABLEAU 5 : Facteurs de risque associés à l'EHIT signalés dans la littérature sélectionnée.**

CRP, C-Reactive Protein ; TVP, thrombose veineuse profonde ; VE veine épigastrique ; GVS, grande veine saphène ; VP, veine perforante ; RF, radiofréquence ; JSF, jonction saphéno-fémorale ; PVS, petite veine saphène ; TVS, thrombose veineuse superficielle ; MTEV, maladie thrombo-embolique veineuse ; ATCD, antécédent(s).

Cependant, il n'existe pas de données montrant des effets indésirables, tels que des saignements ou des ecchymoses, chez les patients qui ont reçu une prophylaxie chimique de la MTEV.

**Recommandation 2.3 : La prévention mécanique de l'EHIT.**

L'utilisation de la prophylaxie mécanique pour prévenir l'EHIT devrait être adaptée au patient après une évaluation des risques, des avantages et des alternatives.

[GRADE – 2 ; NIVEAU DE PREUVE – C]

L'utilisation de la compression élastiques a été décrite de manière aléatoire dans toute la littérature. La durée de la

compression peut varier de quelques jours à plusieurs semaines à partir de la procédure initiale.

La compression utilisée délivrait une pression de 20-30 mmHg et 30-40 mmHg.

Il n'y avait pas de corrélation protectrice entre la compression post-opératoire et la survenue d'EHIT.

**Recommandation 2.4 : La prévention de l'EHIT par augmentation de la distance d'ablation.**

On observe une tendance à la diminution de l'EHIT lorsque l'ablation est initiée > 2.5 cm en amont de la JSF ou JSF [16]. [GRADE – 2 ; NIVEAU DE PREUVE – C]

## Traitement des EHIT

La gestion de l'EHIT reste controversée à la lumière de son histoire naturelle présumée bénigne, en comparaison avec la TVP classique. Les patients sont souvent asymptomatiques, la progression vers une EP a été rarement rapportée.

La faible incidence de l'EHIT rend difficile la conduite d'essais randomisés prospectifs.

Les recommandations sur le traitement de l'EHIT se basent principalement sur des séries rétrospectives monocentriques, et sont guidées par la préférence du praticien et son expérience.

Une majorité des données a été produite avant l'usage courant des anticoagulants oraux directs (AOD). Cette évolution dans le traitement devrait aussi être pris en compte dans le consensus.

### **Recommandation 3.1 : Le système de classification**

Nous suggérons une stratification du traitement basée sur un système de classification acceptée. [CONSENSUS D'EXPERTS]

### **EHIT après ablation de la GVS**

#### **Recommandation 3.2 : Traitement pour l'EHIT I**

Nous suggérons de ne pas traiter ou une surveillance pour l'EHIT I.

[GRADE – 2 ; NIVEAU DE PREUVE – C]

#### **Recommandation 3.3 : Traitement pour l'EHIT II**

Nous suggérons de ne pas traiter l'EHIT II mais suggérons une surveillance hebdomadaire jusqu'à la résorption du thrombus.

Chez les patients à haut risque, on peut envisager un antiagrégant plaquettaire plutôt qu'un anticoagulant (dose prophylactique ou thérapeutique), avec une surveillance hebdomadaire.

Le traitement devrait être arrêté après résorption du thrombus ou rétraction à la jonction saphéno-fémorale (GVS) ou jonction saphéno-poplitée (PVS).

[GRADE – 2 ; NIVEAU DE PREUVE – C]

#### **Recommandation 3.4 : Traitement pour l'EHIT III**

Nous suggérons un traitement avec une anticoagulation thérapeutique pour l'EHIT III, une surveillance hebdomadaire, et l'arrêt du traitement après résorption du thrombus ou rétraction à la jonction saphéno-fémorale (GVS) ou saphéno-poplitée (PVS).

[GRADE – 1 ; NIVEAU DE PREUVE – B]

#### **Recommandation 3.5 : Traitement pour l'EHIT IV**

Nous suggérons que le traitement soit individualisé, en prenant en compte les risques et avantages pour le patient.

On devrait se référer aux recommandations en cours pour le traitement d'une TVP provoquée. [GRADE – 1 ; NIVEAU DE PREUVE – A]

### **EHIT après l'ablation de la PVS**

#### **Recommandation 4.1 : Gestion de l'EHIT pour la PVS.**

Nous suggérons que la gestion et le traitement de l'EHIT pour la PVS soient superposables à ceux de la GVS. [GRADE – 2 ; NIVEAU DE PREUVE – C]

## Conclusion

Ce document souligne le caractère singulier de l'EHIT par rapport à la TVP.

La classification de l'EHIT proposée par l'AVF permet un regroupement des classifications disponibles basé sur l'épidémiologie.

Elle permet une plus grande standardisation de la communication des données à des fins cliniques et de recherche.

Par ailleurs elle ouvre la voie à l'évolution de la définition pour inclure les entités non thermiques qui ont déjà été proposées.

De multiples études ont évalué les facteurs de risque, et par extension les modes de prévention de l'EHIT. En général, les preuves des facteurs de risque et des modes de prévention étaient limitées et manquaient de reproductibilité.

En ce qui concerne la prévention de l'EHIT, il n'y a pas de résultat significatif sur l'utilisation de la prophylaxie chimique, le recours à la compression ou la distance d'ablation par rapport à la jonction avec la veineuse profonde. Cependant, il a été observé une tendance à la baisse du taux d'EHIT lorsque le traitement était initié à plus de 2,5 cm de la jonction avec la veine profonde.

Le consensus du comité de rédaction des recommandations est que l'écho-Doppler de surveillance devrait être envisagée pour ces EHIT.

Le traitement doit être adapté au patient, en tenant compte des risques et des avantages.

La collecte de données continue à partir d'études prospectives et de registres permettra d'affiner le diagnostic et les protocoles de traitement.

## Bibliographie

1. Kabnick LS, Sadek M, Bjarnason H, Coleman DM, Dillavou ED, Hingorani AP, et al. Classification and treatment of endothermal heat-induced thrombosis: Recommendations from the American Venous Forum and the Society for Vascular

- Surgery. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* janv 2021;9(1):6-22.
- Hoggan BL, Cameron AL, Maddern GJ. Systematic review of endovenous laser therapy versus surgery for the treatment of saphenous varicose veins. *Ann Vasc Surg.* mars 2009;23(2):277-87.
  - Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVE Study). *J Vasc Surg.* août 2003;38(2):207-14.
  - Santin BJ, Lohr JM, Panke TW, Neville PM, Felinski MM, Kuhn BA, et al. Venous duplex and pathologic differences in thrombus characteristics between de novo deep vein thrombi and endovenous heat-induced thrombi. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* avr 2015;3(2):184-9.
  - Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Boyd CA, Riall TS, Killewich LA. Analysis of venous thromboembolic events after saphenous ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* janv 2013;1(1):26-32.
  - Sufian S, Arnez A, Labropoulos N, Lakhanpal S. Incidence, progression, and risk factors for endovenous heat-induced thrombosis after radiofrequency ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* avr 2013;1(2):159-64.
  - Marsh P, Price BA, Holdstock J, Harrison C, Whiteley MS. Deep vein thrombosis (DVT) after venous thermoablation techniques: rates of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT) and classical DVT after radiofrequency and endovenous laser ablation in a single centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* oct 2010;40(4):521-7.
  - Sufian S, Arnez A, Lakhanpal S. Case of the disappearing heat-induced thrombus causing pulmonary embolism during ultrasound evaluation. *J Vasc Surg.* févr 2012;55(2):529-31.
  - Suarez L, Tangney E, O'Donnell TF, Iafrati MD. Cost analysis and implications of routine deep venous thrombosis duplex ultrasound scanning after endovenous ablation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* janv 2017;5(1):126-33.
  - Ryer EJ, Elmore JR, Garvin RP, Cindric MC, Dove JT, Kekulawela S, et al. Value of delayed duplex ultrasound assessment after endothermal ablation of the great saphenous vein. *J Vasc Surg.* août 2016;64(2):446-451.e1.
  - Kabnick LS. Endovenous heat-induced thrombus (EHIT) at the superficial-deep venous junction: a new post-treatment clinical entity, classification, and potential treatment strategies. *Vascular.* 2006;14:S31-2.
  - Lawrence PF, Chandra A, Wu M, Rigberg D, DeRubertis B, Gelabert H, et al. Classification of proximal endovenous closure levels and treatment algorithm. *J Vasc Surg.* août 2010;52(2):388-93.
  - Harlander-Locke M, Jimenez JC, Lawrence PF, Derubertis BG, Rigberg DA, Gelabert HA, et al. Management of endovenous heat-induced thrombus using a classification system and treatment algorithm following segmental thermal ablation of the small saphenous vein. *J Vasc Surg.* août 2013;58(2):427-31.
  - Knipp BS, Blackburn SA, Bloom JR, Fellows E, Laforge W, Pfeifer JR, et al. Endovenous laser ablation: venous outcomes and thrombotic complications are independent of the presence of deep venous insufficiency. *J Vasc Surg.* déc 2008;48(6):1538-45.
  - Rhee SJ, Cantelmo NL, Conrad MF, Stoughton J. Factors influencing the incidence of endovenous heat-induced thrombosis (EHIT). *Vasc Endovascular Surg.* avr 2013;47(3):207-12.
  - Sadek M, Kabnick LS, Rockman CB, Berland TL, Zhou D, Chasin C, et al. Increasing ablation distance peripheral to the saphenofemoral junction may result in a diminished rate of endothermal heat-induced thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* juill 2013;1(3):257-62.
-