

ارتباط هیپرپلازی آندومتر با برخی از عوامل خطر

رویا فرجی^{۱*}، نادر اسماعیل پور^۱، بهناز بهفر^۲

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی گیلان

۲- متخصص کلینیکال پاتولوژی

دریافت: ۸۷/۵/۱۵، اصلاح: ۸۷/۹/۱۳، پذیرش: ۸۷/۱۱/۳۰

خلاصه

سابقه و هدف: هیپرپلازی آندومتر مقدمه سرطان آندومتر می‌باشد که شایعترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان است. خونریزی غیرطبیعی رحمی شایعترین نشانه هیپرپلازی آندومتر می‌باشد. جهت تشخیصی هیپرپلازی آندومتر در زنان دارای خونریزی غیرطبیعی رحمی کورتاژ تشخیصی انجام می‌شود. این مطالعه به منظور شناسایی ارتباط هیپرپلازی آندومتر با برخی از عوامل همراه انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰۴ نمونه کورتاژ تشخیصی از مهرماه ۱۳۸۴ تا اسفند ماه ۱۳۸۵ در بیمارستان الزهرا (س) رشت انجام شد، نمونه‌ها براساس هیپرپلازی آندومتر و عدم وجود هیپرپلازی آندومتر به دو گروه تقسیم شدند. سپس متغیرهایی چون سن، الگوی قاعدگی، سابقه فشار خون، دیابت، روش پیشگیری از بارداری، سابقه نازایی در آنها بررسی و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه ۶۱ مورد (۱۲/۱٪) هیپرپلازی اعم از ساده، کمپلکس (با یا بدون آتپیی) مشاهده شد. عوامل مستقل همراه با هیپرپلازی آندومتر شامل دیابت ۲۴/۶٪ در مقابل ۱۱/۱٪ ($p < ۰/۰۰۳$)، فشارخون ۲۷/۹٪ در مقابل ۱۶٪ ($p < ۰/۰۲$) و الیگومنوره ۳۲/۸٪ در مقابل ۱۳/۵٪ ($p = ۰/۰۰۱$) ارتباط آماری معنی‌داری با هیپرپلازی آندومتر داشت اما سن بالای ۴۵ سال، نولی پاریته، قرص ضدبارداری و سابقه نازایی با هیپرپلازی آندومتر رابطه معنی‌داری نداشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، زنانی که سابقه دیابت، فشارخون و الگوی قاعدگی الیگومنوره دارند، در معرض خطر بالاتر هیپرپلازی و سرطان آندومتر هستند و باید با روشهای تشخیصی مناسب از جمله کورتاژ تشخیصی تحت بررسی قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: هیپرپلازی آندومتر، عوامل خطر، خونریزی غیر طبیعی رحمی.

مقدمه

سرطان آندومتر شایعترین بدخیمی دستگاه تناسلی زنان است و تقریباً نیمی از کل موارد سرطانهای مربوط به زنان را در ایالات متحده تشکیل می‌دهد (۵-۱). سرطان آندومتر چهارمین سرطان شایع پس از سرطانهای پستان، ریه و روده و هشتمین علت اصلی مرگ ناشی از بدخیمی در زنان است (۷ و ۶). ضایعات پیش سرطانی آندومتر شامل هیپرپلازی آندومتر با شیوع ۱۰-۲٪ در سنین پیش از یائسگی و تا ۲۰٪ پس از یائسگی می‌باشد. می‌توان پیش بینی کرد که در سنین پس از یائسگی تا ۱۰٪ زنان بدون داشتن علائم هیپرپلازی آندومتر داشته باشند (۸). اهمیت هیپرپلازی آندومتر در پیشرفت و تبدیل به کارسینوم آندومتر است. هیپرپلازیهای آتپیک (ناچور) تا ۲۹٪ موارد بسمت کارسینوم می‌روند، در ۵۰-۲۰٪ زنانی که هیپرپلازی آتپیک قابل توجه دارند همزمان سرطان آندومتر هم وجود دارد (۱۳-۹). فاکتورهای خطر سرطان و هیپرپلازی آندومتر، دیابت، چاقی، افزایش فشارخون، الیگومنوره، درمان با تاموکسیفن، عدم تحرک، عدم ورزش، عاداتهای

غذایی خاص، هورمون درمانی، نولی پاریتی و مصرف قرصهای ضدبارداری می‌باشد (۱۷-۱۴). شایعترین نشانه نئوپلازی و هیپرپلازی آندومتر خونریزی غیرطبیعی است، از این رو برای تمام زنان در سنین یائسگی اقدامهای تشخیصی انجام می‌شود، ولی باتوجه به هزینه‌ها، ناراحتیهای آزمونهای تشخیصی، عوامل دموگرافیک و بالینی اگر فقط برای زنان در معرض خطر این آزمونها انجام شود، نتایج بهتری به دست خواهد آمد، با توجه به اینکه تست غربالگری مناسب جهت بیمارانی که با کارسینوم آندومتر و یا خونریزی غیرطبیعی مراجعه می‌کنند وجود ندارد (۱۹ و ۱۸). بر آن شدیم با توجه به فاکتورهای خطر مثل افزایش سن، ناباروری، چاقی، اولیگومنوره، پرفشاری خون، دیابت، مصرف داروهای استروژنی یا تاموکسی فن، بروز قاعدگی در سن پایین، یائسگی دیررس، سابقه خانوادگی یا ابتلای قبلی به سرطان پستان، کولون و یا آندومتر الگوهای تشخیصی مناسبی را جهت شناسایی زنان پرخطر ایجاد کنیم.

* مسئول مقاله:

آدرس: رشت، خیابان نامجو، مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س)

e-mail: Sharbatdaran@yahoo.com

مواد و روشها

جدول شماره ۱. توزیع فراوانی هیپرپلازی آندومتر در زنان با خونریزی غیرطبیعی رحمی برحسب الیگومنوره، سابقه دیابت و پرفشاری خون

هیپرپلازی	دارد تعداد(%)	ندارد تعداد(%)
الیگومنوره		
دارد	۳۰ (۳۲/۸)	۶۰ (۱۳/۵)
ندارد	۴۱ (۶۷/۲)	۳۸۳ (۸۶/۵)
دیابت		
دارد	۱۵ (۲۴/۶)	۴۹ (۱۱/۱)
ندارد	۴۶ (۷۵/۴)	۳۹۴ (۸۸/۹)
فشارخون		
دارد	۱۷ (۲۷/۹)	۷۱ (۱۶)
ندارد	۴۴ (۷۲/۱)	۳۷۲ (۸۴)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ۶۱ زن ۱۲/۱٪ از ۵۰۴ زن دچار خونریزی غیر طبیعی رحمی مبتلا به نوعی هیپرپلازی اعم از ساده یا کمپلکس، با یا بدون آتیبی بودند، در مطالعه Anastasiadis و همکاران این نسبت ۲۰٪ و در مطالعه Wasson و همکاران ۵٪ و همچنین در مطالعه Farquhar و همکاران ۴/۵٪ گزارش شده است (۲۱ و ۸۰). کم بودن نسبت مبتلایان مطالعه Farquhar، Wasson ناشی از محاسبه نکردن موارد هیپرپلازی ساده و زیادتیر بودن نسبت مذکور در مطالعه Anastasiadis به علت گنجانیدن زنان فاقد AUB در مطالعه بوده است. با این ترتیب یافته‌های مطالعه ما را می‌توان مشابه مطالعه‌های دیگران دانست. در این مطالعه سن بیش از ۴۵ سال با هیپرپلازی از لحاظ آماری تفاوت معنی دار نشان نداد که مشابه نتیجه مطالعه Wasson و همکاران است ولی با مطالعه Farquhar و همکاران متفاوت است (۲۱ و ۲۰). در این مطالعه همبستگی قوی بین وجود هیپرپلازی آندومتر و الگوی قاعدگی اولیگومنوره وجود داشت (p<۰/۰۰۱). Ryan نیز اولیگومنوره را به عنوان فاکتور خطر هیپرپلازی آندومتر معرفی نموده است (۲۲). Hardiman و Balen گزارش کردند که عملکرد آندومتر در زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک، که درصد زیادی از آنها سیکل‌های اولیگومنوره دارند با افراد نرمال متفاوت بوده و بروز بیشتر هیپرپلازی و سرطان آندومتر در این افراد مشاهده می‌شود (۲۴ و ۲۳). در مطالعه Cheung نیز اشاره شده که سرطان آندومتر عموماً دنبال هیپرپلازی آندومتر ایجاد می‌شود در حقیقت ۳۵/۷٪ از زنان با سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار هیپرپلازی آندومتر می‌شوند (۲۵) اگرچه Villavicencio و همکاران گزارش کردند که داده‌های اپیدمیولوژی به نفع افزایش ریسک سرطان آندومتر در افراد با سندرم تخمدان پلی کیستیک نیست ولی شواهد نشان دهنده شیوع بالای هیپرپلازی آندومتر و کارسینوم در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به علت تأثیر دائم استروژن بر نسوج آندومتر بدون وجود پروژسترون می‌باشد (۲۶).

یافته‌ها

سن افراد مورد مطالعه از ۲۳ تا ۷۲ سال و تعداد زایمان از صفر تا ۱۲ متغیر بوده است. میانگین دفعات زایمان در زنان بارور $4/6 \pm 2/1$ و در کل جمعیت مورد مطالعه $4/4 \pm 2/2$ بوده است. در این مطالعه ۸۰ نفر از زنان (۱۵/۹٪) دارای الیگومنوره، ۲۸۶ نفر (۵۶/۷٪) دارای الگوی قاعدگی عادی، ۱۳۸ نفر (۲۷/۴٪) دارای الگوی غیر عادی قاعدگی بجز الیگومنوره بودند. همچنین ۱۲۱ نفر (۲۴٪) از زنان از هیچ روش پیشگیری از بارداری استفاده نمی‌کردند، ۱۳۶ نفر (۳۵/۵٪) آمیزش منقطع، ۶۵ نفر (۱۳/۵٪) از قرصهای جلوگیری از بارداری و ۱۵۹ نفر (۳۱/۵٪) از سایر روشهای پیشگیری از بارداری استفاده می‌کردند. ۲۱ نفر (۴/۲٪) از افراد مورد مطالعه نابارور و فراوانی دیابت (۱۲/۷٪) و فشار خون (۱۷/۵٪) بوده است. ۶۱ نفر (۱۲/۱٪) از زنان دچار انواع هیپرپلازی آندومتر (ساده، کمپلکس یا بدون آتیبی) و ۴۴۳ نفر (۸۷/۹٪) عاری از هیپرپلازی تشخیص داده شدند. که در گروه فاقد هیپرپلازی، آندومتر نرمال و یا اختلالات پرولیفراسیون آندومتر مشاهده شد. ۳۱ نفر (۵۰/۸٪) از زنان مبتلا به هیپرپلازی آندومتر و ۱۷۷ نفر (۴۰٪) از زنان فاقد هیپرپلازی آندومتر، سن بالای ۴۵ سال داشتند که این ارتباط معنی دار نبود.

همچنین ۷ نفر (۱۱/۵٪) از زنان مبتلا به هیپرپلازی و ۵۸ نفر (۱۳/۱٪) از زنان غیر مبتلا به هیپرپلازی آندومتر، سابقه مصرف قرص ضدبارداری داشتند. ۵ نفر (۸/۲٪) زنان مبتلا و ۱۸ نفر (۴/۱٪) زنان غیرمبتلا به هیپرپلازی نولی پار هستند. همچنین یک نفر (۱/۷٪) از زنان مبتلا به هیپرپلازی و ۲۰ نفر (۴/۵٪) از زنان غیر مبتلا سابقه نازایی داشتند. بین هیپرپلازی آندومتر و متغیرهایی چون سن بالای ۴۵ سال، مصرف قرص ضدبارداری، نولی پاریتی و نازایی در جمعیت مورد مطالعه ارتباط آماری معنی دار مشاهده نشد. اما بین هیپرپلازی آندومتر با سیکل‌های الیگومنوره ($p<۰/۰۰۱$)، دیابت ($p<۰/۰۰۳$) و فشارخون ($p<۰/۰۰۲$) ارتباط آماری معنی دار مشاهده شد (جدول شماره ۱).

معرض استروژن تنها با وجود جزء پروژسترونی پیشگیری می کنند، می توانند سبب کاهش هیپرپلازی و در نتیجه کاهش سرطان آندومتر شوند. در این مطالعه بین هیپرپلازی آندومتر با ناباروری ارتباطی مشاهده نشد. در حالی که در مطالعه Farquhar سابقه نازایی به عنوان یک عامل خطر از عوامل خطر هیپرپلازی آندومتر گزارش شده است (۲۱) که البته علت این عدم هماهنگی مربوط به تعداد کم زنان نازا می باشد. Speroff عنوان نموده که ۱۵٪ از زنان نازا سیکل های الیگومنوره (عدم تخمک گذاری) دارند (۲۷) که خود الیگومنوره در مطالعه ما و بسیاری از مطالعات دیگر به عنوان یک عامل خطر مستقل در ایجاد هیپرپلازی و سرطان آندومتر شناخته شده است. با توجه به نتایج این مطالعه که ابتلا به دیابت، پرفشاری خون و الگوی قاعدگی الیگومنوره همبستگی آماری معنی داری با هیپرپلازی آندومتر داشته، ولی بیشتر بودن سن (۴۵ سال و بیشتر)، عدم زایمان، ناباروری و مصرف قرص ضدبارداری با هیپرپلازی آندومتر همبستگی نداشت می توان افراد در معرض خطر را با روشهای تشخیصی مناسب از جمله کورتاژ تشخیصی شناسایی و هر چه زودتر تحت درمان قرار داد. توصیه می شود مطالعه ای آینده نگر بر روی همه متغیرهای دخیل در هیپرپلازی آندومتر خصوصا نوع ناچور انجام شود تا نتایج معتبرتر بدست آید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از خانم دکتر میلانی و خانم دکتر رجبی نیا و کلیه همکاران پاتولوژیست شهرستان رشت که در انجام این تحقیق ما را یاری نموده اند تشکر و قدردانی می شود.

یافته های این مطالعه نیز تائید کننده تاثیر اولیگومنوره بر هیپرپلازی آندومتر می باشد. در این مطالعه بین وجود هیپرپلازی و پرفشاری خون همبستگی آماری معنی دار مشاهده شد. مطالعات دیگر نیز پرفشاری خون را به عنوان یک عامل خطر برای هیپرپلازی آندومتر مطرح کرده اند (۸ و ۱۸). در مطالعه Weber بین دیابت و هیپرپلازی آندومتر ارتباط آماری معنی داری مشاهده شد (۱۸) که با یافته های این مطالعه همخوانی دارد. افراد دیابتی خصوصا انواع غیر وابسته به انسولین چاق هستند که چاقی می تواند سبب افزایش استروژن درون زاد و نهایتا هیپرپلازی آندومتر شود. از طرفی بیماران دیابتی به علت گرفتاری عروقی ممکن است مبتلا به پرفشاری خون باشند که خود پرفشاری خون در بسیاری از مطالعات به تنهایی به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای هیپرپلازی آندومتر مطرح است (۸ و ۱۸) از طرفی دیابت می تواند سبب عدم تخمک گذاری و اختلالات قاعدگی و نهایتا هیپرپلازی آندومتر شود (۱۳).

در این مطالعه بین وجود هیپرپلازی و عدم زایمان (نولی پاریتی) همبستگی آماری معنی دار مشاهده نشد که با مطالعه Weber همخوانی دارد (۱۸) ولی در مطالعه Farquhar بین عدم زایمان و هیپرپلازی آندومتر همبستگی نشان داده شد (۲۱) که به احتمال زیاد این عدم تشابهها مربوط به تفاوت های قومی و زیست محیطی جوامع مختلف می باشد. در مطالعه ما بین وجود هیپرپلازی آندومتر با مصرف قرص ضدبارداری ارتباطی مشاهده نشد در حالی که احتمال می رود که این تفاوت ها به علت کمتر بودن مصرف کنندگان قرص ضدبارداری در این مطالعه باشد. در ضمن تعداد زیادی از زنان در این مطالعه از آمیزش منقطع استفاده می کرده اند و در تعدادی نیز توبکتومی (بستن لوله رحم) انجام شده بود. از طرفی چون قرصهای ضدبارداری از قرارگیری آندومتر در

Association of Endometrial Hyperplasia with Some Risk Factors

R. Faraji (MD)^{1*}, N. Esmailpour (MD)², B. Behfar (MD)³

1. Assistant Professor of Gynecology & Obstetrics, Gilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2. Assistant Professor of Gynecology & Obstetrics, Gilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3. Specialist in Clinical Pathology

Received: August 5th 2008, Revised: December 3rd 2008, Accepted: February 18th 2009.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Endometrial cancer is one of the most common invasive gynecologic malignancies. Abnormal uterine bleeding (AUB) is the most common symptom in endometrial hyperplasia. Women with AUB are examined with dilation and curettage (D&C) to rule out any endometrial lesions including endometrial hyperplasia and carcinomas. This study was performed to determine the associated factors with endometrial hyperplasia.

METHODS: This cross-sectional study was performed on 504 cases of D&C in Al Zahra teaching hospital, Rasht in 2005-2006. Cases were divided into two groups based on endometrial hyperplasia and absence of endometrial hyperplasia. Variables included: age of patients, menstrual pattern, high blood pressure, history of diabetes mellitus, contraceptive method used, nulliparity and infertility history were studied and compared.

FINDINGS: There were 61 cases (12.1%) of endometrial hyperplasia including simple and complex (atypical and non-atypical). Independent factors associated with endometrial hyperplasia were diabetes mellitus (24.6% vs. 11.1%) ($p<0.003$), hypertension (27.9% vs. 16%) ($p<0.02$), and oligomenorrhea (32.8 vs. 13.5%) that had a statistically significant relationship with endometrial hyperplasia ($p=0.0001$). No significant relation was found between the age over 45 years, nulliparity, taking OCP and infertility history with endometrial hyperplasia.

CONCLUSION: According to the results of this study, women with history of diabetes mellitus, high blood pressure, menstrual pattern and oligomenorrhea are high-risk group for endometrial hyperplasia and carcinoma. They should be examined by proper diagnostic procedures such as D&C.

KEY WORDS: Endometrial hyperplasia, Risk factors, Abnormal uterine bleeding

References

1. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF. Practical gynecologic oncology, 3rd ed, Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins 2000; pp: 407-21.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. CA Cancer J Clin 2000; 50(1): 7-33.
3. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 2004; 59(5): 368-78.

*Corresponding Author;

Address: Al Zahra Educational & Therapy Center, Namjoo St., Rasht, Iran

E-mail: royafaraji1371@yahoo.com

4. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(1): 10-30.
5. Canaani J, Ilan N, Back S, Gutman G, Vlodavsky I, Grisaru D. Heparanase expression increases throughout the endometrial hyperplasia-cancer sequence. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101(2): 166-71.
6. Berek JS. Novak's gynecology oncology, Endometriosis, 14th ed, Philadelphia, Wolters Kluwer 2007; pp: 1143-8.
7. Tinelli A, Vergara D, Martignago R, Leo G, Malvasi A, Tinelli R. Hormonal carcinogenesis and socio-biological development factors in endometrial cancer: a clinical review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(11): 1101-13.
8. Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynecol* 2002; 21(2): 131-4.
9. Miller G, Bidus MA, Pulcini JP, Maxwell GL, Cosin JA, Rose GS. The ability of endometrial biopsies with atypical complex hyperplasia to guide surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(1): 1-4.
10. Horn LC, Schnurbusch U, Bilk K, et al. Risk of progression in complex and a typical endometrial hyperplasia: clinico pathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2): 348-53.
11. Bilgin T, Ozuysal S, Ozan H, Atakan T. Coexisting endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30(3): 205-9.
12. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a gynecologic oncology group study. *Cancer* 2006; 106(4): 812-9.
13. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecology and endocrinology and infertility, 7th ed, menopause and the perimenopausal transition. Philadelphia, Wolters Kluwer 2007; pp: 637-40.
14. Ivanov S, Batashki I. Screening methods for precancer and cancer of the endometrium. *Akush Ginekol (Sofia)* 2007; 46(9): 40-2.
15. Ivanov S. Early finding of endometrial precancer and cancer in women with combined risk factors. *Akush Ginekol (Sofia)* 2006; 45(6): 45.
16. Linkov F, Edwards R, Balk J, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer* 2008; 44(12): 1632-44.
17. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008; 168(6): 563-70; discussion: 571-6.
18. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR. Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among woman with abnormal bleeding. *Obstet Gynecol* 1999; 93(4): 594-98.
19. Gouveia DA, Bahamondes L, Aldrighi JM, Tamanaha S, Ribeiro AL, Aoki T. Prevalence of endometrial injury in asymptomatic obese women. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(4): 344-8.
20. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules: application and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313(13): 793-9.
21. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3): 525-9.
22. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbirer RL. The uterine corpus, Kistner's gynecology & woman health, The uterine corpus, 7th ed, Mosby 1999; pp: 131-3.
23. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361(9371): 1810-2.
24. Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7(6): 522-5.
25. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001; 98(2): 325-31.

26. Villavicencio A, Bacallao K, Avellaria C, Gabler F, Fuentes A, Vega M. Androgen and estrogen receptors and co-regulators levels in endometria from patients with polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 307-14.
27. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecology and endocrinology and infertility*, 7th ed, Anovulation and the polycystic ovary. Philadelphia, Wolters Kluwer 2007; pp: 465-91.