

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ (2014- 2017)

Đoàn Phước Thi¹, Nguyễn Văn Bằng¹, Trần Đình Hưng¹,
Đinh Thị Thương¹, Võ Thị Phương Hòa¹

TÓM TẮT

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho, với biểu hiện phức tạp về lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng bệnh.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm đại thể và vi thể của ULAKH. Áp dụng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ULAKH.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 219 bệnh nhân chẩn đoán là U lympho ác tính không Hodgkin tại Bệnh viện Trung ương Huế từ 2014 đến 2017. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Kết quả: Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ: 1,38/1. Tuổi mắc bệnh trung bình là 52,6; nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 59 tuổi (28,77%), ít gặp ở tuổi dưới 40. Bốn loại mô học thường gặp nhất là: WF7 (57,1%), WF6 (19,6%), WF1(7,3%) và WF5 (5,5%). Bệnh đa số gặp ở độ ác tính trung gian (77,6%), độ ác tính thấp (12,8%), độ ác tính cao (9,6%). ULAKH dòng tế bào B chiếm 79,5%, dòng tế bào T chiếm 17,8% (T/NK chiếm 0,9%), không xác định được dòng tế bào chiếm 2,7%.

Kết luận: Chẩn đoán và phân loại ULAKH giúp cho các nhà lâm sàng tiên đoán đáp ứng hóa trị liệu, là yếu tố chỉ định cho điều trị kháng thể đơn dòng.

Từ khóa: U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH).

ABSTRACT

RESEARCH CHARACTERISTICS HISTOPATHOLOGY AND IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF NON HODGKIN'S LYMPHOMA IN HUE CENTRAL HOSPITAL (2014 - 2017)

Doan Phuoc Thi, Nguyen Van Bang, Tran dinh hung, Dinh Thi Thuong, Vo Thi Phuong Hoa.

Non- Hodgkin's lymphoma is a group of malignant lymphocytic leukemia patients with complex clinical, histopathological and prognostic features.

Objective: Character evaluation macroscopically and microscopically of non- Hodgkin's lymphoma. Apply the expression of immunological markers to non- Hodgkin's lymphoma classification.

Matherial and Method: Through a study on 219 patients were diagnosed as non- Hodgkin's lymphoma at Hue Central Hospital from 2014 to 2017. Prospective, descriptive, cross- sectional study.

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 29/7/2018; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Đoàn Phước Thi.
- Email: doanphuocthi@yahoo.com.vn ĐT: 0983054136

Results: Non- Hodgkin's lymphoma (NHL) is more frequent in males than in females (1.38 / 1). Mean age of patients was 52.6; The highest frequency is in the people aged between 50- 59 (28.77%), rarely in the under 40. The four most frequent histological types are: WF7 (57.1%), WF6 (19.6%), WF1 (7.3%) and WF5 (5.5%). Most of tumors have grade 2 (77.6%), grade 1 (12.8%), Grade 3 (9.6%). The B cell non-Hodgkin's lymphoma accounted for 79.5%, T cell accounted for 17.8%.

Conclusion: The diagnosis and classification of Non- Hodgkin's lymphoma helps clinicians predict the response to chemotherapy, which is indicative of monoclonal antibody therapy.

Key words: U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho ác tính không Hodgkin (ULAKH) là nhóm bệnh tăng sinh ác tính dòng tế bào lympho, với biểu hiện phức tạp về lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng bệnh. Bệnh phát sinh và phát triển chủ yếu ở hệ thống hạch bạch huyết. Tế bào lympho phân bố ở khắp nơi trong cơ thể nên ULAKH có thể phát sinh ở ngoài hệ thống hạch và ngoài tổ chức bạch huyết như ở dạ dày, ruột, phổi, xương, vú, da, não... Theo ghi nhận của tổ chức nghiên cứu ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2012, IARC). Trên thế giới, nam giới có tỷ lệ mắc ULAKH chuẩn theo tuổi là 6,1/100.000 dân, ở nữ giới tỷ lệ là 4,2/100.000 dân. Bệnh đứng thứ 12 trong các loại ung thư ở cả hai giới [9], [10].

Ở Việt Nam, theo GLOBOCAN 2012 tỷ lệ mắc ULAKH chuẩn theo tuổi ở cả nam và nữ là 5,2/100.000 dân, đứng hàng thứ 7 trong các loại ung thư [1], [5], [6], [9], [10].

Những năm gần đây nhờ hiểu biết về hóa mô miễn dịch, sinh học tế bào và sinh học phân tử đã giúp cho phân loại chính xác hơn các dòng tế bào B, T và các thể mô học mới mà trước đây không phân loại được. Phân loại mô học của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2001 với rất nhiều tốp mô bệnh học mới. ULAKH là bệnh rất nhạy cảm với hoá trị và xạ trị. Tỷ lệ sống thêm 5 năm cho tất cả các giai đoạn, các thể mô học khoảng 40-45% [2]. Mục tiêu của các nhà khoa học là hy vọng chữa khỏi những bệnh nhân ULAKH ở giai đoạn sớm, kéo dài thời gian sống

thêm tối đa cho những bệnh nhân giai đoạn muộn và tái phát. Sự ra đời của điều trị đích trong ung thư là một bước đột phá lớn trong nền y học, mang lại niềm hy vọng cho nhiều bệnh nhân ung thư. Trong ULAKH có khoảng 90% là loại u lympho tế bào B, trong đó 95% tế bào lympho B có CD20 dương tính. Ở những bệnh nhân này có khả năng gắn được với kháng thể đơn dòng, khi đó các tế bào lympho B CD20 (+) sẽ dễ dàng bị nhận diện hơn bởi hệ thống miễn dịch [11], đã cho kết quả điều trị tốt với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ được cải thiện đáng kể [8].

Mục đích tìm hiểu và ứng dụng kỹ thuật mới trong chẩn đoán và điều trị bệnh ULAKH tại Bệnh viện TW Huế, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu sau:

1. Đánh giá đặc điểm đại thể và vi thể của ULAKH.

2. Áp dụng sự bộc lộ các dấu ấn miễn dịch để phân loại ULAKH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh ULAKH tại Bệnh viện TW Huế từ tháng 01/2014- 12/2017.

2.1.1: Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học là ULAKH tại hạch và ngoài hạch, có đầy đủ các thông tin khám lâm sàng và cận lâm sàng, không mắc bệnh ung thư khác kèm theo.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: ULAKH tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Chọn đối tượng nghiên cứu.
- Ghi nhận các dữ kiện hành chính, bệnh sử và dấu hiệu lâm sàng.
- Ghi nhận các đặc điểm đại thể, vi thể và phân loại mô bệnh học theo công thức thực hành (WF-1982) và WHO 2008.
- Ghi nhận các xét nghiệm hóa mô với các dấu ấn miễn dịch: LCA, CD3, CD20, CD45RO, CD79a, Ki67...

- Phân tích số liệu.

2.2.3. Các kỹ thuật nghiên cứu:

- Kỹ thuật nhuộm Hematoxylin- Eosin (H-E) thường quy.
- Kỹ thuật hóa mô miễn dịch: Kháng thể sử dụng: LCA, CD3, CD10, CD20, CD30, CD45RO, CD79a, CD99, CD138, Bcl2, tdt, Ki67.

2.2.4. Xử lý số liệu: Các số liệu được mã hóa, lưu trữ trên phần mềm SPSS 22.0. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0 và Microsoft Excel 2010.

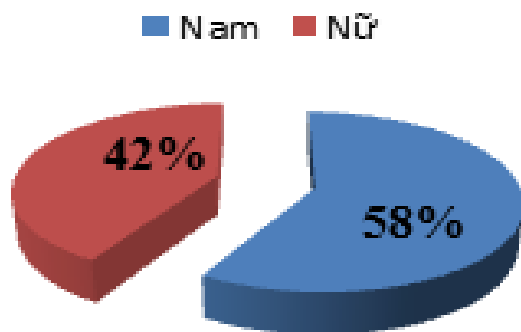
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Giới

Biểu đồ 3.1. Giới tính

Phân bố về giới



- Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam / nữ là 1,38/ 1.

3.1.2. Tuổi mắc bệnh

Bảng 3.1. Phân bố bệnh theo nhóm tuổi

Tuổi	n	%
< 10	5	2.28
10-19	11	5.02
20-29	15	6.85
30-39	17	7.76
40-49	27	12.33
50-59	63	28.77
60-69	39	17.81
70-79	29	13.24
80-89	13	5.94
Tổng	219	100.00

- Tuổi bệnh nhân mắc bệnh trẻ nhất là 2, tuổi lớn nhất là 86. Tuổi mắc bệnh trung bình là 52,58 ± 19,05. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 59 tuổi (28,77%).

- Sự khác biệt về phân bố bệnh theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.1.3. Phân bố bệnh theo vị trí tổn thương tại hạch và ngoài hạch

Bảng 3.2. Phân bố bệnh theo vị trí tổn thương tại hạch và ngoài hạch

Cơ quan	n	%
Hạch	110	50.23
Ngoài hạch	109	49.77
Tổng	219	100.00

Bảng 3.3. Phân bố bệnh theo vị trí tổn thương tại hạch

STT	Vị trí	n	%
1	Cổ	62	56.36
2	Bẹn	18	16.36
3	Nách	13	11.82
4	Góc hàm	5	4.55
5	Thượng đòn	4	3.64
6	Ổ bụng	3	2.73
7	Khác	5	4.55
	Tổng	110	100.00

Bảng trên cho thấy ULAKH tại hạch chiếm tỷ lệ 50%. Trong đó hạch vùng cổ chiếm tỷ lệ cao nhất (56,36%), tiếp đến hạch bẹn và hạch nách.

Bảng 3.4. Phân bố bệnh theo vị trí tổn thương ngoài hạch

STT	Cơ quan	n	%
1	Amydales	18	16.51
2	Da, mô mềm	15	13.76
3	Dạ dày	9	8.26
4	Đại- trực tràng	9	8.26
5	Ruột non	4	3.67
6	Ổ bụng	7	6.42
7	Mắt	8	7.34
8	Vòm mũi họng	7	6.42
9	Trung thất	5	4.59
10	Tuyến Giáp	3	2.75
11	Tuyến Nước bọt	3	2.75
12	Xương	6	5.50
13	Vú	2	1.83

14	Phổi	2	1.83
15	Lách	2	1.83
16	Thận, sau PM	4	3.67
17	Não	1	0.92
18	Khác	4	3.67
	Tổng	109	100.00

ULAKH ngoài hạch phân bố như sau: Amydales (16,5%), Da và mô mềm (13,76%), Dạ dày (8,26%), Đại- trực tràng (8,26%), các vị trí khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.

3.2. Phân loại mô học

3.2.1. Phân loại mô học theo công thức thực hành (WF)

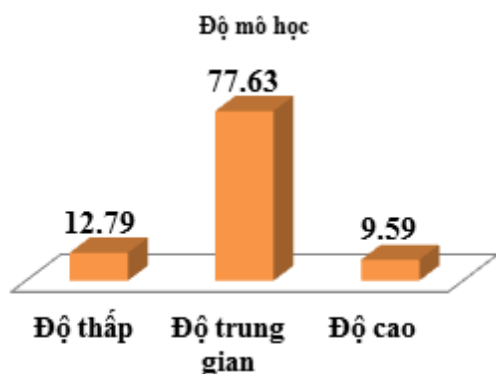
Bảng 3.5. Phân loại ULAKH theo WF

WF	n	%
WF1	16	7.31
WF2	3	1.37
WF3	4	1.83
WF4	3	1.37
WF5	12	5.48
WF6	43	19.63
WF7	125	57.08
WF8	3	1.37
WF9	9	4.11
WF10	1	0.46
Tổng	219	100.00

Trong phân loại này, thể bệnh WF7 chiếm tỷ lệ cao nhất (57,08%), Tiếp đến WF6 (19,63%), WF1 (7,31%) và WF5 (5,48%). Các thể bệnh khác chiếm tỷ lệ thấp.

3.2.2. Phân độ mô học

Biểu đồ 3.2. Phân độ mô học



- Độ ác tính trung gian chiếm tỷ lệ cao (77,63%), độ ác tính thấp và cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 12,79% và 9,59%.

Bảng 3.6. Phân độ mô học ULAKH tại hạch

Độ mô học	n	%
Độ thấp	11	10.00
Độ trung gian	84	76.36
Độ cao	15	13.64
Tổng	110	100.00

Tại hạch chúng tôi ghi nhận: Độ ác tính trung gian chiếm tỷ lệ cao nhất (76,36%), độ ác tính thấp và cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 10% và 13,64%.

Bảng 3.7. Phân độ mô học ULAKH ngoài hạch

Độ mô học	n	%
Độ thấp	22	20.18
Độ trung gian	75	68.81
Độ cao	12	11.01
Tổng	109	100.00

Ngoài hạch chúng tôi cũng ghi nhận: Độ ác tính trung gian chiếm tỷ lệ cao (68.81%), độ ác tính thấp và cao chiếm tỷ lệ lần lượt là 20,18% và 11%.

3.2.3. Kích thước tế bào

Bảng 3.8. Phân loại về kích thước tế bào

Týp tế bào	n	%
Tế bào nhỏ	36	16.44
Tế bào trung bình	34	15.53
Tế bào lớn	149	68.04
Tổng	219	100.00

Trong phân loại này, týp tế bào lớn chiếm tỷ lệ cao nhất: 68%, tế bào nhỏ chiếm 16,5% và tế bào trung gian chiếm 15,5%.

3.3. Kết quả bậc lộ hóa mô miễn dịch

3.3.1. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào

Bảng 3.9. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào

Dòng tế bào	n	%
B	174	79.45
T	37	16.89
T/NK	2	0.91
chưa xác định	6	2.74
Tổng	219	100.00

Kết quả nghiên cứu cho thấy ULAKH tế bào B chiếm ưu thế (79,45%), tế bào T chiếm tỷ lệ ít hơn: 17,18% (T/NK: 0,91%).

Không xác định được dòng chiếm tỷ lệ 2,74%.

3.3.2. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào tại hạch

Bảng 3.10. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào tại hạch

Dòng tế bào	n	%
B	87	79.09
T	20	18.18
T/NK	1	0.91
chưa xác định	2	1.82
Tổng	110	100.00

Tại hạch chúng tôi ghi nhận: ULAKH tế bào B chiếm tỷ lệ cao 79,09%), tế bào T chiếm tỷ lệ thấp hơn: 19,09% (T/NK: 0,91%).

3.3.3. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào ngoài hạch

Bảng 3.8. Phân loại ULAKH theo dòng tế bào ngoài hạch

Dòng tế bào	n	%
B	87	79.82
T	17	15.60
T/NK	1	0.92
chưa xác định	4	3.67
Tổng	109	100.00

Ngoài hạch chúng tôi ghi nhận tương tự: ULAKH tế bào B chiếm tỷ lệ cao 79,82%, tế bào T chiếm tỷ lệ ít hơn: 16,52% (T/NK: 0,92%).

- Không xác định được dòng chiếm tỷ lệ 3,67%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

- Về giới: Qua nghiên cứu 219 trường hợp ULAKH chúng tôi thấy tỷ lệ Nam/ Nữ là 1,38/1. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của Phạm Xuân Dũng 2003, Nguyễn Phi Hùng 2006; cao hơn Nguyễn Văn Mão 2017 [3], [5], [6].

- Về tuổi: Chúng tôi thấy bệnh gặp ở tất cả các độ tuổi (Bảng 3.2). Trong đó hay gặp nhất ở độ tuổi 50-59 chiếm 29% , 60 tuổi trở lên chiếm 37%, kế đến là 40- 49 tuổi (12,3%). Phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước như Nguyễn Phi Hùng 2006, Phạm

Xuân Dũng 2012, Nguyễn Văn Mão 2017, Ferley và cộng sự 2014 [4], [5], [6], [9].

- Về vị trí: Theo ghi nhận của chúng tôi, ULAKH gặp tại hạch chiếm tỷ lệ 50,2%, ngoài hạch 49,8%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Mão (ngoài hạch chiếm tỷ lệ 48,3%), Shome DK 2004 (ngoài hạch chiếm tỷ lệ 41,7%), cao hơn Phạm Xuân Dũng (ngoài hạch 12,3%) [3], [6], [13].

Ngoài hạch thường gặp nhất ở Amydale (16,5%), Da và mô mềm (13,8%), Dạ dày (8,3%) và Đại tràng (8,3%). Ở hạch mắt gặp 8 trường hợp chiếm 7,4%, các vị trí khác ít gặp hơn.

4.2. Kết quả vi thể

Qua nghiên cứu phân loại mô học theo công thức thực hành, chúng tôi gặp tất cả các thể bệnh khác nhau; trong đó ULAKH thể lan tỏa tế bào lớn-WF7 chiếm tỷ lệ cao nhất 57,1%, tiếp đến là tủy hỗn hợp tế bào lớn và nhỏ- WF6 (19,6%) và thể lan tỏa tế bào nhỏ nhân khía- WF5 (5,5%), ULAKH tế bào nhỏ- WF1 chiếm tỷ lệ 7,3%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của tác giả trong nước như Phạm Xuân Dũng 2003, Nguyễn Phi Hùng 2006 và Nguyễn Văn Mão 2017.

- Về phân độ mô học ULAKH: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ ác tính thấp (WF1 đến WF3), độ trung gian (WF4 đến WF7), độ ác tính cao (WF8 đến WF10) lần lượt là: 12,8%; 77,6%; 9,6%. Kết quả này tương đương với một số tác giả trong và ngoài nước (Bảng 4.1) [3], [5], [6] [7], [12].

Bảng 4.1. Kết quả phân độ ác tính của các tác giả

Tác giả	Độ ác tính (%)		
	Thấp	Trung gian	Cao
Phạm Xuân Dũng- 2003	6,1	64,6	19,3
Isikdogan A- 2004	14,5	69,8	8,7
Nguyễn Phi Hùng- 2006	33,6	55,7	10,7
Phạm Thế Vĩnh- 2008	25,0	71,6	3,3
Nguyễn Văn Mão- 2017	8,3	85,0	6,7
Nghiên cứu này- 2018	12,8	77,6	9,6

- Chúng tôi gặp ULAKH có độ ác tính thấp ngoài hạch cao hơn tại hạch: 20,2% so với 10%. Độ ác tính cao chiếm tỷ lệ tương đương nhau: 11,0% và 13,6%. Phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Mão (2017).

- Phân loại ULAKH theo dòng tế bào: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ULAKH tế bào B chiếm tỷ lệ cao 79,5%, dòng tế bào T chiếm 17,8% (T/NK chiếm 0,9%), không xác định được dòng tế bào chiếm 2,7%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Isikdogan A (lympho B chiếm 78%), Nguyễn Phi Hùng (77,1%), thấp hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Mão (85%).

- ULAKH tế bào B tại hạch và ngoài hạch có tỷ lệ tương đương nhau (79,1 và 79,8%).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 219 trường hợp ULAKH tại bệnh viện TW Huế, chúng tôi rút ra kết luận:

Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ: 1,38/1. Tuổi mắc bệnh trung bình là 52,58; nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất từ 50- 59 tuổi (28,77%), ít gặp ở tuổi dưới 40; tại hạch và ngoài hạch chiếm tye lệ tương đương nhau (50%).

ULAKH WF7 chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%), tiếp đến WF6 (19,6%), WF1(7,3%) và WF5 (5,5%), các typ còn lại đều gặp với tỷ lệ thấp. Đa số gặp ở độ ác tính trung gian (Độ 2) chiếm tỷ lệ 77,6%, độ ác tính thấp chiếm 12,8%, độ cao chiếm 9,6%. ULAKH dòng tế bào B chiếm đa số 79,5%, dòng tế bào T chiếm 17,8% (T/NK chiếm 0,9%), không xác định được dòng tế bào chiếm 2,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2007). “U lympho ác tính không Hodgkin” *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 408-416.
2. Nguyễn Bá Đức (2013). “U lympho ác tính không Hodgkin” *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 175-190.
3. Phạm Xuân Dũng và cộng sự (2003). “Lympho không Hodgkin ở người lớn Dịch tễ- Chẩn đoán- Điều trị. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh 7(4), tr. 519-527.
4. Phạm Xuân Dũng (2012). Đánh giá kết quả điều trị u lympho không Hodgkin ở người lớn. Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
5. Nguyễn Phi Hùng (2006). *Nghiên cứu mô bệnh học, hóa mô miễn dịch u lympho không Hodgkin tại hạch*. Luận án Phó tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Văn Mão và cs (2017). *Nghiên cứu mô bệnh học và sự bộc lộ một số dấu ấn miễn dịch để chẩn đoán và phân loại u lympho ác tính*. Đề tài khoa học cấp Đại học Huế- 2017.
7. Phạm Thế Vĩnh (2008). *Nghiên cứu phân loại mô học, giai đoạn lâm sàng và đáp ứng điều trị với phác đồ CHOP ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin*. Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
8. Coiffier B, Feugier P, Mounier N et al (2007). Long- term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B cell. *J Clinical Oncology*; 25: 443s.
9. Ferley J., Shin H.R., Bray F., et al. (2014). “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methode and major pattiens in GLOBOCAN 2012”. *International Journal of cancer*, UICC, 136, E359- E386.
10. GLOBOCAN, IARC (International Agency for Research on Cancer) (2008). Estimates of worldwide cancer 2008.
11. Griffin P Rodger (2010). *The bethesda handbook of clinical hematology*. Second Edition.
12. Isikdogan A., Ayyildiz O., et al. (2004). “Non-Hodgkin’s lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic feature of 490 cases”. *Ann Hematol*, 83, pp. 265-269.
13. Shome DK., George S.M., et al (2004). “Spectrum of malignant lymphomas in Bahrain Leitmortif of a regional pattiern”, *Saudi Med J*, 25(2), pp. 164-167.