

Praca poglądowa/Review paper

Ocena weryfikacji geometrycznej w celu określenia marginesu niepewności w ułożeniu pacjentów z nowotworem płuc

Assessment of geometric verification to determine the setup uncertainty margin in lung cancer patients

Zuzanna Didjurgeit¹, Iga Sienkiewicz¹, Justyna Kosmowska², Maria Radomiak², Zuzanna Wróblewicz², Paulina Jasiewicz², Wiktoria Sońska², Agnieszka Skrobała^{2,3}

¹ Wydział Fizyki, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

² Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii

³ Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Celem badania była ocena wyników weryfikacji geometrycznej poprzez określenie błędów systematycznych i losowych w celu wyznaczenia marginesów ustawienia (SM) uwzględniających niepewność pozycjonowania pacjentów w grupie chorych na raka płuca.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the results of geometric verification by determining systematic and random errors to establish the setup margins (SM) for patient positioning uncertainty in a group of lung cancer patients.

Słowa kluczowe: weryfikacja geometryczna, margines bezpieczeństwa, płuco, błędy systemowe, błędy przypadkowe, ułożenie pacjenta

Keywords: Carotid artery stenosis, duplex ultrasound, digital subtraction angiography, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography

Wstęp

Nowotwór płuc jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce oraz główną przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Wybór metody leczenia pacjenta z nowotworem płuca zależy od stadium zaawansowania choroby oraz stanu ogólnego pacjenta. W przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do operacji chirurgicznej w I stadium nowotworu zaleca się zastosowanie radioterapii stereotaktycznej [1,2]. Celem radioterapii jest dostarczenie zadanej dawki do planowanej objętości leczonej, przy jednoczesnym oszczędzaniu zdrowych tkanek. Radioterapia nowotworu płuca jest problematyczna ze względu na ruchomość guza, związaną z oddychaniem, dlatego do obszarów leczonych dodawany jest większy margines uwzględniający tę ruchomość. Aby zmniejszyć ten margines, wykonuje się czterowymiarową tomografię komputerową 4DCT, która umożliwia kontrolowanie ruchów oddechowych guza za pomocą systemu RPM podczas sesji terapeutycznych. Przed każdą sesją wykonuje się również weryfikujące ułożenie pacjenta za pomocą obrazowania 4DCT. Codzienną weryfikację pozycji pacjenta przed sesją terapeutyczną zapewnia radioterapia kontrolowana obrazem IGRT (ang. Image-Guided Radiation Therapy), która polega na wykonaniu dwuwymiarowego obrazu kilowoltowego (kV) lub trójwymiarowego obrazowania wiązką stożkową CBCT. Zastosowanie techniki IGRT przed sesją terapeutyczną umożliwia weryfikację ułożenia guza oraz śledzenie zmian anatomii pacjenta [3].

Do oceny błędów geometrycznych stosuje się obrazowanie dwu- lub trójwymiarowe, które umożliwia ocenę położenia struktur kostnych lub tkanek miękkich w celu weryfikacji ułożenia pacjenta. Błędy systematyczne i przypadkowe odgrywają kluczową rolę w radioterapii, ponieważ wpływają na precyzję oraz dokładność dostarczania dawki terapeutycznej.

- **Błędy systematyczne** to stałe odchylenia, które występują w podobny sposób podczas każdej frakcji napromieniania. Mogą one wynikać z niewłaściwej kalibracji sprzętu, problemów z protokołami obrazowania lub utrzymujących się nieprawidłowości w ułożeniu pacjenta. Ponieważ błędy te mają charakter kumulatywny, ich identyfikacja i korekta na wczesnym etapie radioterapii są kluczowe dla zapewnienia precyzyjnego dostarczenia dawki.
- **Błędy przypadkowe** to codzienne zmiany spowodowane takimi czynnikami jak ruchy pacjenta, oddychanie czy zmiany anatomiczne. W odróżnieniu od błędów systematycznych, błędy przypadkowe są nieprzewidywalne i różnią się zarówno wielkością, jak i kierunkiem.
- **Błędy grube** – są to przemieszczenia geometryczne względem pierwotnie wyznaczonego punktu referencyjnego określonego w planie leczenia, które charakteryzują się wyraźnymi różnicami, takimi jak niewłaściwy kierunek ułożenia pacjenta, zastosowanie niewłaściwego rozmiaru pola napromieniania lub nieprawidłowa orientacja wiązki terapeutycznej. Przykładem takiego błędu może być również napromienienie obszarów leczonych niezaplanowaną lub zbyt wysoką dawką [4].

W praktyce klinicznej redukcja błędów systematycznych wymaga dokładnej kalibracji sprzętu, precyzji podczas całego procesu planowania i realizacji radioterapii oraz stosowania procedur kontroli jakości. Zarządzanie błędami przypadkowymi polega na wykorzystaniu technik obrazowania w czasie rzeczywistym, takich jak radioterapia sterowana obrazem (IGRT), która pozwala na weryfikację i korektę pozycji pacjenta bezpośrednio przed podaniem dawki

Materiał i metoda

Przygotowanie pacjenta

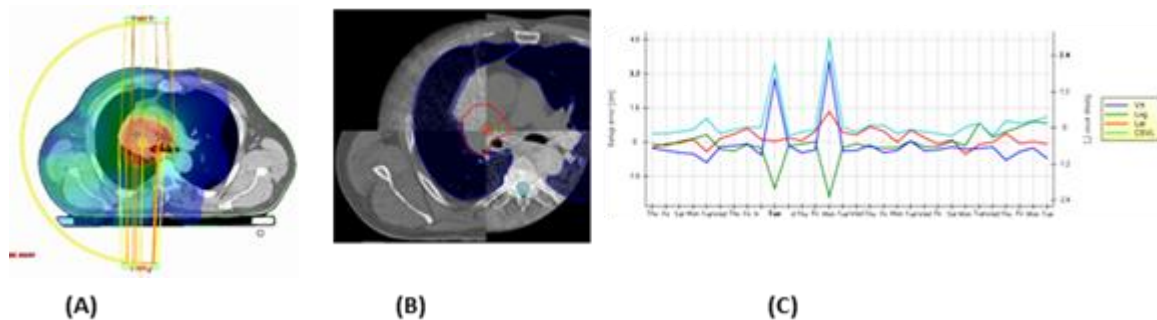
Jednym z najważniejszych aspektów radioterapii jest odtworzenie pozycji pacjenta na stole terapeutycznym, tak jak podczas wykonywania skanów TK do radioterapii. Dlatego też wykorzystuje się unieruchomienia stabilizujące pozycję pacjenta, na których pacjent znajduje się w pozycji na plecach, z rękoma uniesionymi nad głowę, w jakiej wykonywane są skany. U każdego pacjenta wykonano czterowymiarową tomografię komputerową (4DCT, ang. *Four-Dimensional Computed Tomography*), która polega na rejestracji skanów zsynchronizowanych z fazami oddechowymi pacjenta. Badanie 4DCT przeprowadzono z wykorzystaniem systemu RPM (ang. *Real-Time Positioning Management*), który umożliwia obrazowanie tomograficzne w różnych fazach cyklu oddechowego. W jego trakcie wykonano serię skanów odpowiadających poszczególnym fazom oddechowym. Na podstawie wybranych faz oddechowych utworzono uśrednione obrazy tomograficzne (ang. *Average CT*). Na tak przygotowanej tomografii wyznaczono narządy krytyczne (OAR, ang. *Organs at Risk*) oraz objętości leczone, takie jak kliniczna objętość leczona (CTV, ang. *Clinical Target Volume*) i planowana objętość leczona (PTV, ang. *Planning Target Volume*). Dla tak przygotowanych pacjentów zaplanowano leczenie techniką obrotową o zmiennej intensywności dawki (VMAT, ang. *Volumetric Modulated*

Arc Therapy) z zastosowaniem bramkowania oddechowego. Dawka całkowita wynosiła 60 Gy, podana w 30 frakcjach [5,6].

Badaniem objęto 20 pacjentów poddanych leczeniu techniką VMAT z bramkowaniem oddechowym. Średnia objętość planowanej objętości leczonej (PTV) wynosiła 247,62 cm³, w zakresie od 62,10 cm³ do 562,10 cm³. PTV obejmował objętość uwzględniającą ruchomość guza wynikającą z cyklu oddechowego (ITV, ang. Internal Target Volume), wyznaczoną na podstawie tomografii 4DCT, z uwzględnieniem wybranych faz oddechowych odpowiadających wdechowi $\pm 20\%$ cyklu oddechowego, oraz dodatkowego marginesu bezpieczeństwa (MB) wynoszącego 0,5 cm.

Weryfikacja geometryczna ułożenia pacjenta

Zgodność pozycji pacjenta na stole terapeutycznym z zaplanowanym ułożeniem z tomografii komputerowej (TK) do planowania leczenia weryfikowano za pomocą laserów umieszczonych w pomieszczeniu terapeutycznym, ustawionych na punkty odniesienia zlokalizowane na ciele pacjenta. Podczas każdej sesji terapeutycznej wykonywano preweryfikację ułożenia guza z wykorzystaniem tomografii komputerowej z wiązką stożkową (CBCT, ang. Cone Beam Computed Tomography). Technika CBCT to metoda obrazowania radiograficznego, która umożliwia trójwymiarowe przedstawienie struktur tkanek miękkich. CBCT polega na wykorzystaniu rozbieżnego promieniowania rentgenowskiego w kształcie stożka. Źródło promieniowania kV oraz panel detekcyjny są względem siebie ustawione pod kątem 180 stopni i umocowane bezpośrednio do ramienia akceleratora liniowego. Przed wykonaniem akwizycji należy wybrać odpowiednie parametry detekcji obrazu, takie jak: szerokość pola widzenia (FOV) lampy rentgenowskiej, obecność filtra łukowego, a także zakres i prędkość ruchu ramienia. Ważnym elementem jest również dobór struktur anatomicznych, które będą brane pod uwagę przy dopasowywaniu obrazów lokalizacyjnych do referencyjnych, ponieważ uzyskanie obrazu o lepszej rozdzielczości tkanek miękkich wymaga zastosowania innych parametrów niż w przypadku obrazowania struktur kostnych. Jakość obrazu uzyskanego za pomocą kV CBCT ma szczególne znaczenie w sytuacjach, gdy analiza przesunięć pacjenta na aparacie terapeutycznym odbywa się w oparciu o obraz tkanek miękkich, a nie struktur kostnych. Szczególnie niekorzystny wpływ na jakość obrazu ma promieniowanie rozproszone, powstające w ciele pacjenta podczas akwizycji obrazów. Zrekonstruowany obraz lokalizacyjny porównuje się z obrazem referencyjnym z systemu planowania leczenia przy użyciu różnych metod. Rejestracja obrazów może odbywać się automatycznie (porównanie struktur kostnych lub tkanek miękkich) lub ręcznie. Ważne jest, aby uwzględniając sytuację kliniczną, wyznaczyć obszar, w którym dopasowanie struktur anatomicznych było najbardziej precyzyjne. Technika CBCT zapewnia wolumetryczne obrazy anatomii pacjenta o wysokiej rozdzielczości, co umożliwia dokładną lokalizację obszaru poddawanego leczeniu. Zaletami CBCT są: możliwość uzyskania trójwymiarowego obrazu w jednym obrocie głowicy oraz monitorowanie zmian anatomicznych w trakcie leczenia. CBCT pozwala optymalizować plan leczenia, zapewniać precyzyjne pozycjonowanie pacjenta oraz wprowadzać niezbędne korekty w oparciu o dane obrazowe w czasie rzeczywistym, dlatego też stało się podstawowym narzędziem weryfikacji obrazowej w radioterapii. W trakcie każdej frakcji pozycjonowanie pacjenta odbywało się na podstawie obrazów 4D CBCT [7-9]. Na rycinie 1 przedstawiono rozkład dawki na przekroju poprzecznym dla przykładowego pacjenta, pozycjonowanie pacjenta przed sesją terapeutyczną z użyciem 4D CBCT oraz wykres przedstawiający przesunięcia w osi czaszkowo-ogonowej po zakończeniu leczenia.



Rycina 1. Wizualizacja (A) rozkładu dawki na przekroju poprzecznym, (B) pozycjonowania pacjenta na podstawie obrazów 4D CBCT oraz (C) wykresu przesunięć w osi czaszkowo-ogonowej pacjenta (Lng, longitudinal)-zielony, przednio-tylnej (Ver, vertical)-niebieski i bocznej (Lat, lateral)-czerwony dla przykładowego pacjenta.

Metodyka oceny wyników weryfikacji geometrycznej

Wektor przesunięcia zdefiniowano jako pierwiastek sumy kwadratów przesunięć w trzech kierunkach przestrzennych. Wyrażono go za pomocą następującego wzoru [11,12]:
gdzie:

$$V = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}, \quad (1)$$

x – przemieszczenia w osi lewo-prawo (L-R),

y – przemieszczenia w osi czaszkowo-ogonowej (C-C),

z – przemieszczenia w kierunku przednio-tylnym (A-P).

Całkowitą liczbę frakcji zmierzonych dla danego pacjenta oznaczono jako N, co opisuje wzór (2) [11,12]:

$$N = \sum_{p=1}^P F_p. \quad (2)$$

gdzie:

Grupa badawcza składała się z P pacjentów, z których dla każdego pacjenta „p” zmierzono

F_p liczbę frakcji.

Pomiar średniego przemieszczenia pacjenta „p” podczas danej frakcji „f” wzdłuż jednej z osi głównych oznaczono jako x_{pf} . W związku z tym, ogólna średnia wszystkich pomiarów, M, może być wyrażona wzorem (3) [11,12]:

$$M = \frac{1}{N} \sum_{p=1}^P \sum_{f=1}^{F_p} x_{pf}. \quad (3)$$

Pierwszą składową wielkości przesunięcia stanowi błąd przypadkowy (σ), który określono za pomocą następującego wzoru (4) [11,12]:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N - P} \sum_{p=1}^P \sum_{f=1}^{F_p} (x_{pf} - m_p)^2}. \quad (4)$$

gdzie

m_p – wartość średniego przesunięcia przypadająca na pacjenta została zdefiniowana za pomocą wzoru (5):

$$m_p = \frac{1}{F_p} \sum_{f=1}^{F_p} x_{pf}. \quad (5)$$

Drugą składową wielkości przesunięcia stanowi błąd systematyczny (Σ), który określono za pomocą wzoru (6) [11,12]:

$$\Sigma = \sqrt{\frac{P}{N(P-1)} \sum_{p=1}^P F_p(m_p - M)^2} \quad (6)$$

Zgodnie z ustaleniami van Herka i wsp., margines bezpieczeństwa (SM, ang. setup margin), który należy uwzględnić podczas planowania leczenia, oblicza się za pomocą następującego wzoru [11,12]:

$$\text{PTV margines} = 2,5\Sigma + 0,7\sigma \quad (7)$$

gdzie:

Σ – pierwiastek sumy kwadratów odchyłeń standardowych (SD) wszystkich błędów systematycznych,

σ – pierwiastek sumy kwadratów odchyłeń standardowych (SD) wszystkich błędów przypadkowych.

W oparciu o powyższe wzory wykonano obliczenia błędów systematycznych oraz przypadkowych dla grupy 20 pacjentów z nowotworem płuca, leczonych techniką VMAT z bramkowaniem oddechowym. Dodatkowo, przeprowadzono podstawowe analizy statystyczne, obejmujące średnią arytmetyczną oraz odchylenie standardowe.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonych pomiarów zebrano 600 wyników przesunięć geometrycznych, które przeanalizowano w trzech osiach: czaszkowo–ogonowej (Lng, longitudinal), przednio–tylnej (Ver, vertical) oraz prawo–lewo (Lat, lateral). Analiza wykazała, że średnie wartości przesunięć oraz odpowiadające im odchylenia standardowe w osiach Lng, Ver i Lat wynosiły odpowiednio: $0,192 \pm 0,241$ cm, $0,047 \pm 0,234$ cm, $0,020 \pm 0,239$ cm.

Wartość wektora przesunięcia (V) wynosiła $0,425 \pm 0,169$ cm, co wskazuje na istotne zróżnicowanie przesunięć geometrycznych w trakcie leczenia. Dalszej analizie poddano błędy systematyczne (Σ) i przypadkowe (σ), które mają kluczowe znaczenie dla dokładności terapii. Wartości błędów systematycznych w poszczególnych osiach wynosiły odpowiednio: 0,134 cm (Lng), 0,139 cm (Ver), 0,136 cm (Lat). Największy błąd systematyczny odnotowano w osi przednio–tylnej (Ver), co może wynikać z większej wrażliwości na zmiany pozycjonowania w tym kierunku. Z kolei błędy przypadkowe wynosiły: 0,236 cm w osi Lng, 0,220 cm w osi Ver oraz 0,233 cm w osi Lat.

Nieco wyższe wartości błędów przypadkowych w osiach czaszkowo–ogonowej (Lng) oraz prawo–lewo (Lat) wskazują na większą zmienność przesunięć w tych kierunkach. Na podstawie obliczonych błędów systematycznych i przypadkowych, przy użyciu wzoru van Herka $\text{PTV margines} = 2,5\Sigma + 0,7\sigma$, wyznaczono margines bezpieczeństwa (SM), który został uwzględniony podczas planowania leczenia. Margines SM wynosił odpowiednio 0,499 cm w osi Lng (longitudinal), 0,500 cm w osi Ver (vertical) oraz 0,502 cm w osi Lat (lateral). Wartości te wskazują na konieczność zapewnienia odpowiedniego marginesu bezpieczeństwa w celu kompensacji potencjalnych przesunięć narządu w trakcie leczenia, szczególnie w kierunku osi czaszkowo–ogonowej. W Tabeli 1 przedstawiono wartości średnich przesunięć w poszczególnych osiach (Lng, Ver i Lat), obliczony wektor przesunięcia, a także wyznaczone błędy systematyczne i przypadkowe oraz końcowy margines bezpieczeństwa, który obrazuje niepewność ułożenia pacjenta.

	LNG [cm]	VER [cm]	LAT [cm]	V [cm]
Wartość średnia	-0.192	-0.020	0.047	0.425
SD	0.241	0.239	0.234	0.168
Błąd systematyczny	0.134	0.136	0.139	
Błąd randomowy	0.235	0.233	0.220	
SM	0.499	0.502	0.500	

Tabela 1 przedstawia wartości średnie $\pm$ odchylenie standardowe (SD) dla przesunięć geometrycznych w poszczególnych osiach: czaszkowo–ogonowej (Lng, longitudinal), przednio–tylnej (Ver, vertical) oraz prawo–lewo (Lat, lateral), wraz z obliczonym wektorem przesunięcia. Uwzględniono również wartości błędów systematycznych i przypadkowych, a także obliczony margines bezpieczeństwa, który odzwierciedla niepewność ułożenia pacjenta podczas leczenia.

Dyskusja

Większość dostępnych publikacji dotyczących ruchomości guzów w obrębie płuc opiera się na danych zebranych przy użyciu technik wolumetrycznych, w których marginesy wyznaczano na podstawie objętościowych analiz. Przykładem takiego podejścia jest badanie przeprowadzone przez Yoon K. i współpracowników w 2018 roku [13], którego celem była ocena dokładności bramkowania oddechowego w warunkach symulujących rzeczywiste środowisko kliniczne. W badaniu zastosowano fantom 3D wyposażony w urządzenie odtwarzające ruchy oddechowe, polegające na rytmicznym rozszerzaniu i kurczeniu się „płuc”. Dozymetryczną analizę przeprowadzono na planach leczenia sześciu pacjentów, zarówno z wykorzystaniem bramkowania w przedziale 30–70% cyklu oddechowego, jak i bez niego, przy użyciu techniki VMAT. Uzyskane wyniki potwierdziły skuteczność oraz poprawność działania fantomu, podkreślając jednocześnie konieczność uwzględniania marginesów bezpieczeństwa podczas leczenia nowotworów płuc z użyciem bramkowania oddechu.

Warto zaznaczyć, że bramkowanie oddechowe znajduje zastosowanie nie tylko w terapii raka płuca. Przykładem jest badanie przeprowadzone przez Wagmana R. i współpracowników w 2003 roku [14], w którym technikę tę wykorzystano w leczeniu nowotworów wątroby. Zespół zebrał 177 pomiarów od 8 pacjentów, wykazując, że dzięki bramkowaniu średnia amplituda ruchu przepony uległa redukcji z 22,70 mm do 5,10 mm. Pomimo wydłużenia czasu pojedynczego zabiegu napromieniania maksymalnie o 10 minut, zastosowanie bramkowania umożliwiło zarówno zmniejszenie marginesu objętości guza, jak i zwiększenie dawki terapeutycznej.

Analizę przesunięć wykonano również u pacjentek z nowotworem piersi w badaniu Wróbel D. i współpracowników z 2014 roku [15]. Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od objętości klinicznej objętości leczonej (CTV). Badanie wykazało, że błędy geometryczne korelują z wielkością CTV, co wskazuje na konieczność indywidualizacji marginesów bezpieczeństwa w procesie planowania leczenia [15].

Wnioski

Na podstawie otrzymanych wyników weryfikacji geometrycznej stwierdzono, że dla stosowanej metody pozycjonowania pacjentów z nowotworem płuca, leczonych techniką VMAT z bramkowaniem oddechowym, przyjęty margines niepewności ułożenia pacjenta wynoszący 0,5 cm jest zgodny z wartościami wyznaczonymi na podstawie przeanalizowanych danych.

Zidentyfikowane błędy systematyczne i przypadkowe, a także obliczone marginesy bezpieczeństwa, odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu skuteczności radioterapii oraz w ograniczeniu ryzyka napromieniania zdrowych tkanek.

Wyniki te podkreślają również konieczność indywidualizacji planowania leczenia, z uwzględnieniem specyfiki ruchomości narządów u każdego pacjenta.

Bibliografia:

- [1.] Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory płuca i opłucnej – leczenie. [Internet]. [cyt. 2025 maj 8]. Dostępne na: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwory-pluca-i-oplucnej-leczenie#page-main-image>
- [2.] Chorostowska-Wynimko J, Krenke R, Antczak A, et al. Kompleksowa diagnostyka raka płuca: koncepcja i model funkcjonalny. *Pneumonol Alergol Pol.* 2020;1(1):85–92.
- [3.] Bertholet J, Knopf A, Eiben B, et al. Real-time intrafraction motion monitoring in external beam radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2019;64(15). doi: 10.1088/1361-6560/ab2ba8
- [4.] Hoskin P, Gaze M, Greener T. On Target: Ensuring Geometric Accuracy in Radiotherapy. The Royal College of Radiologists; London: 2008. p. 11–13.
- [5.] Wolthaus JWH. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1229–38. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.042
- [6.] AAPM Task Group 76. The management of respiratory motion in radiation oncology. *Med Phys.* 2006 Jul;33(7):3874–900.
- [7.] Kumar M, Shanavas S, Sidappa A, et al. Cone Beam Computed Tomography – Know its secrets. *J Int Oral Health.* 2015;7(2):64–8.
- [8.] Sajja S, Lee Y, Ericsson M, et al. Technical principles of dual-energy cone beam computed tomography and clinical applications for radiation therapy. *Adv Radiat Oncol.* 2019;5(1):1–16.
- [9.] Iliopoulos P, Simopoulou S, Simopoulos A, et al. Review on cone beam computed tomography (CBCT) dose in patients undergoing image-guided radiotherapy (IGRT). In: *Advances in Dosimetry and New Trends in Radiopharmaceuticals*; 2023.
- [10.] Topczewska-Bruns J, Filipowski T, Chrzanowicz R, et al. Zastosowanie radioterapii sterowanej obrazem (IGRT) za pomocą kilowoltowej stożkowej tomografii komputerowej (kV CBCT) w codziennej praktyce klinicznej.
- [11.] Wróbel D, Skrobała A, Piotrowski T. Analiza wyników weryfikacji geometrycznej obrazów megawoltowych u pacjentek napromienianych w obszarze lewego gruczołu piersiowego. *Zesz Nauk WCO. Letters in Oncology Science.* 2014;11:53–60.
- [12.] van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1121–35.
- [13.] Yoon K, Jeong C, Kim SW, Cho B, et al. Dosimetric evaluation of respiratory gated volumetric modulated arc therapy for lung stereotactic body radiation therapy using 3D printing technology. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208685. doi: 10.1371/journal.pone.0208685
- [14.] Wagman R, Yorke E, Ford E, Giraud P, et al. Respiratory gating for liver tumors: use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(3):659–68. doi: 10.1016/S0360-3016(02)03941-X
- [15.] Didkowska J, Barańska K, Miklewska MJ, et al. Cancer incidence and mortality in Poland in 2023. *Nowotwory J Oncol.* 2024;74(2):75–93.