

11201
2 ej. 4



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores

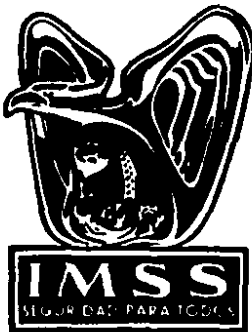
CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL ESTUDIO ANATOMOCLINICO DE 19 CASOS

TEMA DE TESIS RECEPCIONAL

Para el Curso de Postgrado de la U.N.A.M.
en la Especialidad de

ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
1982



Presentado por:
DR. PABLO HERNANDEZ HERNANDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL

INTRODUCCION

El carcinoide es la neoplasia más común del apéndice cecal 9,
20,22,26 y es en este órgano de la economía donde asienta con ma--
2,9,10,11,28 14,
yor frecuencia , aunque en opinión de algunos autores
22
ocupa el segundo lugar después del fíleon.

Merling, en 1838, fue el primero en informar un carcinoide del
9,22,
apéndice vermiforme . En 1888, Lubarsh demostró, por medio de
cortes seriados, que el carcinoide del intestino se iniciaba en las
11,14,
criptas de Lieberkühn y lo definió como una entidad patológica
15
. Cuarenta años después, mediante técnicas histoquímicas de im--
pregnación argéntica, Masson demostró su origen a partir de las cé-
2,8,15
lulas enterocromafines descritas por Kultschitzky en 1897 .---
Oberndorfer, en 1907, acuñó el término carcinoide para destacar que
estas neoplasias remedan en su morfología a los carcinomas y para -
hacer alusión a su conducta biológica, inicialmente malinterpretada
2,11,22
como benigna . No obstante que desde 1890 se advirtió en la
literatura médica sobre la existencia de casos de carcinoide con --
14
metástasis , se le siguió considerando como una curiosidad anatomo
23
patológica sin significado clínico, hasta que Thorson y col , en -
1954, describieron el síndrome carcinoide.

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio fueron determinar la frecuencia del carcinoide del apéndice cecal, conocer sus manifestaciones clínicas y su aspecto morfológico.

MATERIAL Y METODOS

Se examinaron 8,950 apéndices cecales, de un total de 122,908 estudios quirúrgicos del archivo de Patología Quirúrgica del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Centro Médico Nacional, del Instituto Mexicano del Seguro Social, observados del 16 de marzo de 1963 al 31 de diciembre de 1980, con el fin de obtener los casos de carcinoide del apéndice cecal. Se encontraron 19 carcinoides; en 13 se dispuso del expediente clínico del que se recabó: sexo, edad, cuadro clínico y exámenes de laboratorio y gabinete. Se revisaron la descripción macroscópica de los informes originales y las fotografías de los especímenes. En todos los casos se contó con las laminillas originales teñidas con hematoxilina y eosina; además, en 14 casos se practicaron tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS), azul alciano (AA), ácido peryódico de Schiff-azul alciano (PAS-AA), Fontana-Masson (F-M), Grimelius (G) y en 7 la técnica de inmunoperoxidasa para inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina A secretora (IgA-S).

RESULTADOS

En 122,908 especímenes quirúrgicos estudiados en casi 18 años, 8,950 correspondieron a apéndices cecales (7.28%). Se obtuvieron 19 carcinoides que representan el 0.015% del total de estudios quirúrgicos y el 0.21% de los apéndices cecales.

Once casos se presentaron en hombres y ocho en mujeres. En 18 pacientes la edad varió de 16 a 66 años, con un promedio de 30.8 años, estos 18 casos se muestran en la Figura 1.

Las manifestaciones clínicas aparecen en el Cuadro 1. Ningún carcinóide se diagnosticó clínicamente. El diagnóstico preoperatorio más común fue apendicitis aguda (73.6%); tres apendicectomías fueron incidentales durante laparotomías exploradoras, dos de ellas por salpingooforitis (Cuadro 2). Solo un tumor fue reconocido por el cirujano durante el procedimiento quirúrgico.

En 11 pacientes se efectuó biometría hemática, en 9 hubo leucocitosis, que varió de 12,300 a 19,100; en 6 enfermos fue secundaria a apendicitis aguda y en dos a salpingooforitis, en el restante no se determinó la etiología de la leucocitosis.

En 10 pacientes se realizaron radiografías simples del abdo--

CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

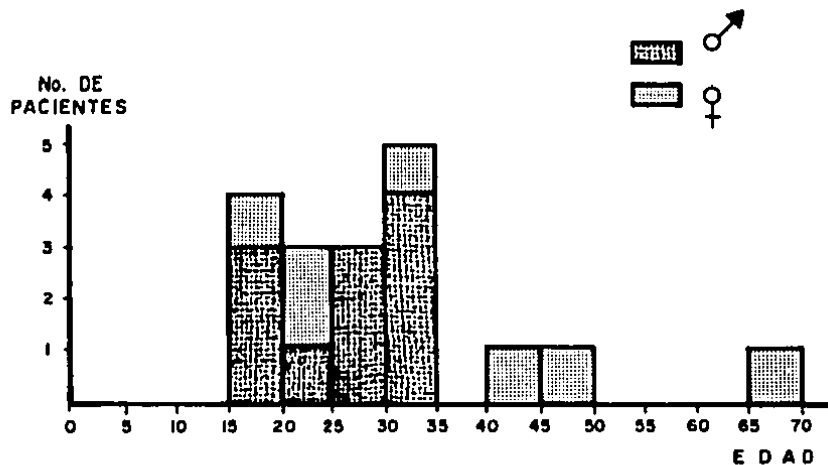


FIGURA I

C U A D R O 1

CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL

*

MANIFESTACIONES CLINICAS

S I N T O M A S	N U M E R O D E C A S O S
DOLOR ABDOMINAL	12
VOMITO	9
NAUSEA	7
FIEBRE	6
DIARREA	3
S I G N O S	
HIPERBARALGESIA	13
IRRITACION PERITONEAL	10
TACTO RECTAL O VAGINAL DOLOROSOS	6
HIPERTERMIA	5

*EN TRECE CASOS

C U A D R O 2
CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL
DIAGNOSTICO CLINICO

DIAGNOSTICO CLINICO	NUMERO DE CASOS
APENDICITIS AGUDA	14
APENDICECTOMIA INCIDENTAL	3
APENDICITIS CRONICA	1
MUCOCELE	1

men, todas mostraron íleo paralítico segmentario, 9 en la fosa ilíaca derecha y una en el meso y epigástrico.

El patólogo identificó macroscópicamente la lesión en 7 casos; ésta fue amarilla en 4 (Fig 2) y en uno se extendió al mesoapéndice. En el caso 10 coexistieron un carcinóide y un cistadenoma mucinoso (Fig 3). El diámetro de la neoplasia osciló de 0,1 a 1,8 cm, con promedio de 0,76 cm (Cuadro 3). En 8 casos se determinó la localización del carcinóide, 6 estuvieron en el tercio distal y 2 en el proximal. El caso 5, situado en el tercio proximal, presentó lesión en el límite quirúrgico.

En cinco casos (26.5%) el carcinóide pasó inadvertido microscópicamente para el patólogo que estudió originalmente el apéndice.

Se identificaron tres patrones histológicos de carcinóide: - el clásico o común, el adenocarcinóide tubular, y el mixto (Cuadro 4). El patrón clásico se observó en 14 casos, se caracterizó por nidos sólidos y cordones celulares de tamaño variable. Dos casos mostraron variantes de este componente, uno presentó áreas cribiformes (caso 7) y otro tuvo formación de pseudorosetas (caso 4). Las células fueron en su mayoría ovaladas o redondas, con

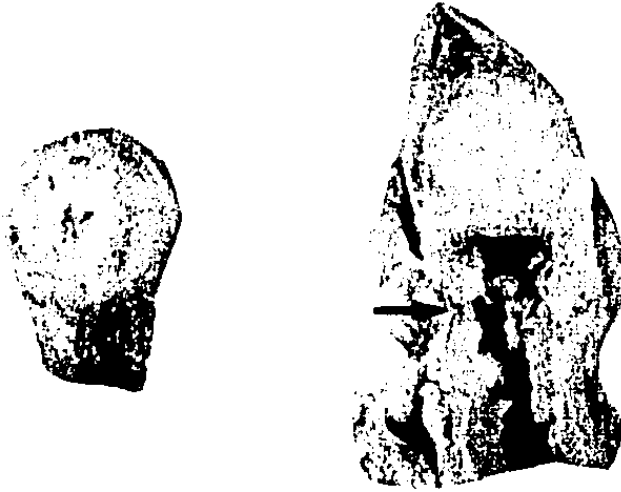


Fig 2. Carcinoide de 0.4 cm de diámetro, localizado en la punta. Además se observa apendicitis aguda perforada (flecha).



Fig 3. Cistadenoma mucinoso de la mitad proximal del apéndice cecal. El carcinoide se encontró en la punta y no aparece en la fotografía.

C U A D R O 3
CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL
T A M A Ñ O

DIAMETRO EN CENTIMETROS	NUMERO DE CASOS
0 - 0.5	7
0.6 - 1.0	7
1.1 - 1.5	3
1.6 - 2.0	2

C U A D R O 4
 CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL
 VARIEDADES HISTOLOGICAS

TIPO HISTOLOGICO	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
CLASICO O COMUN	14	73,6
ADENOCARCINOIDE TUBULAR	4	21,0
MIXTO	1	5,2
T O T A L	19	99,8

límites imprecisos y formación ocasional de empalizadas; su núcleo fue redondo, central y con cromatina fina; el citoplasma fue escaso, eosinófilo o anfófilo (Fig 4). El caso 10 exhibió vacuolas intracitoplásmicas e intranucleares.

El adenocarcinoide de tipo tubular se presentó en 4 casos, que tuvieron estructuras semejantes a glándulas, con luz patente, y cordones celulares (Fig 5). Las células fueron columnares o cúbicas, no estratificadas y con citoplasma eosinófilo y homogéneo. El caso 19 reveló células de Paneth en la neoplasia.

El caso 8 mostró patrón mixto (carcinoide y adenocarcinoide).

También las reacciones histoquímicas permitieron identificar tres grupos de carcinoides (Cuadro 5). Los carcinoides clásicos presentaron abundantes gránulos argirófilos intracitoplásmicos -- (Fig 6) y escasos gránulos argentafines (Fig 7). Las tinciones -- de PAS, AA y PAS-AA resultaron positivas en un caso con patrón -- cribiforme (caso 7). La IgA y la IgA-S se practicaron en 4 casos, solamente el caso 4 resultó positivo para la última, en el citoplasma cercano al polo vascular de las pseudorosetas (Fig 8).

En los adenocarcinoides tubulares no se demostraron gránulos--

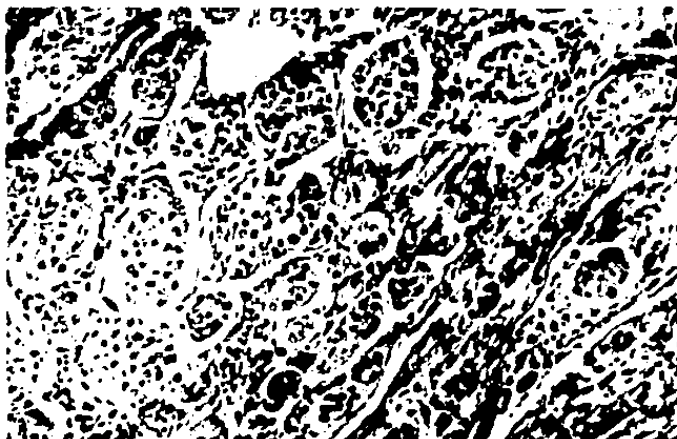


Fig 4. Aspecto típico de un carcinoides clásico (caso 10). Hematoxilina-eosina, 160X.



Fig 5. Estructuras tubulares en un caso de adenocarcinoides. Hematoxilina-eosina, 160X.

C U A D R O 5
 CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL
 HISTOQUIMICA

NUMERO DE CASO	G	F-M	PAS	AA	PAS-AA	IgA	IgA-S
CARCINOIDE CLASICO							
4	+	+	-	-	-	-	+
6	+	+	-	-	-	-	-
7	+	-	+	+	+	-	-
9	+	+	-	-	-	-	-
10	+	+	-	-	-	-	-
12	+	+	-	-	-	-	-
13	+	+	-	-	-	-	-
15	+	+	-	-	-	-	-
17	+	+	-	-	-	-	-
18	+	+	-	-	-	-	-
ADENOCARCINOIDE							
1	-	-	+	+	+	+	+
3	-	-	+	+	+	-	+
11	-	-	+	+	+	-	-
PATRON MIXTO							
8	+	+	-	-	-	-	-

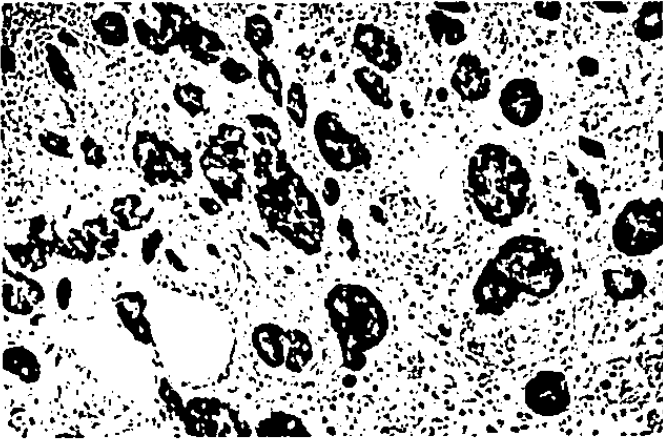


Fig 6. Carcinoide clásico con abundantes gránulos argirófilos.
Grimelius, 160 X.

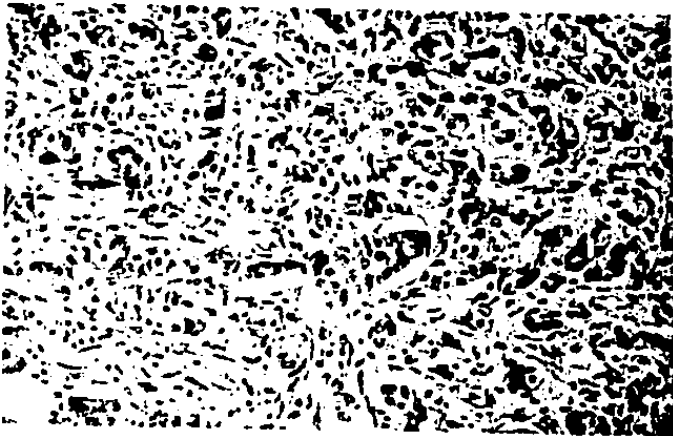


Fig 7. Argentafinidad débilmente positiva en carcinoide clásico (flechas). Fontana-Masson, 160X.

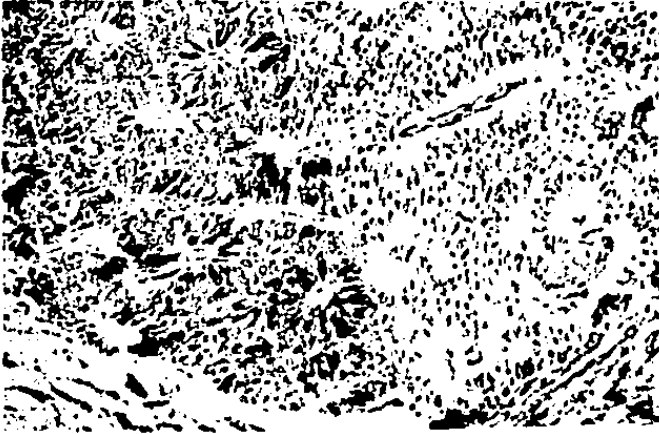


Fig 8. Variante de carcinóide clásico con pseudorosetas. La mitad izquierda está teñida con hematoxilina-eosina y la derecha muestra positividad para IgA-S. Inmunoperoxidasa, 160 X.

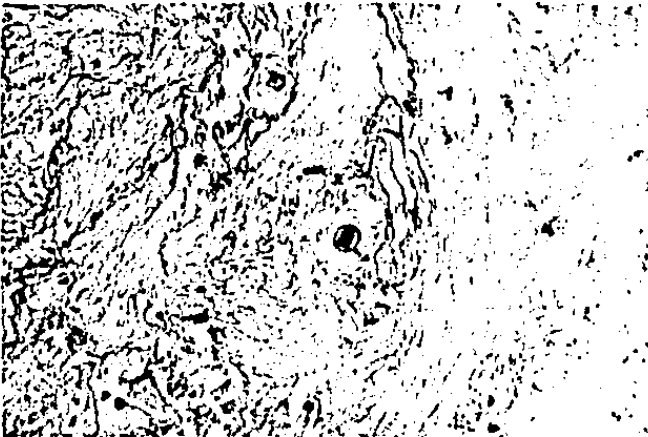


Fig 9. Adenocarcinóide tubular que exhibe reacción tintorial positiva en la luz y borde libre de las células. PAS-AA, 160 X.

los argentafiles y argirófilos, pero en forma constante presentaron, en el borde luminal de las células neoplásicas y en la luz de los túbulos, material PAS, AA y PAS-AA positivo, predominando el AA (Fig 9). En dos casos se efectuó la técnica de inmunoperoxidasa, fue positiva para IgA-S en ambos y para IgA en uno; las inmunoglobulinas se observaron en la misma localización que las tinciones anteriores (Fig 10).

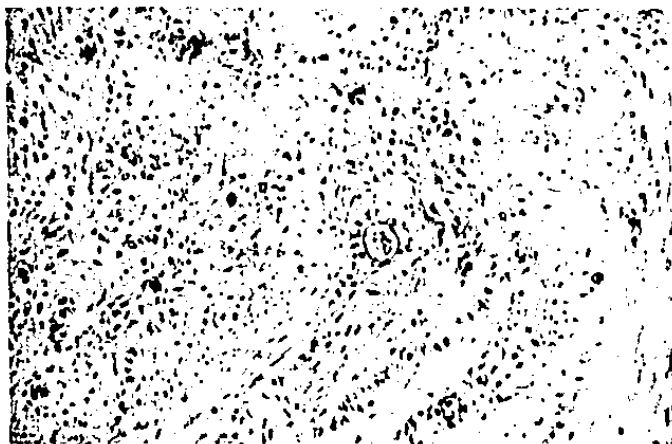


Fig 10. IgA-S presente en túbulos de adenocarcinoide. Inmunoperoxidasa, 160 X.

En el caso 8, con patrón mixto, se apreciaron gránulos argirófilos y argentafiles, el resto de las tinciones fue negativo.

El carcinoide afectó diversas estructuras histológicas del --

apéndice cecal (Cuadro 6). En ningún caso existió participación del epitelio superficial.

En 17 casos se apreciaron alteraciones histopatológicas apendiculares asociadas al carcinoma; la más frecuente fue apendicitis aguda (Cuadro 7); el 10.5% de los casos exhibieron células de Paneth.

El tratamiento en todos los casos fue apendicectomía. El tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria en 13 pacientes fue de 22.8 días en promedio y estuvo en relación con la patología asociada; no se tuvo control posterior de los pacientes en este hospital, porque fueron remitidos a sus clínicas de adscripción. Una paciente falleció 3 meses después de la apendicectomía; la autopsia reveló un adenocarcinoma poco diferenciado del estómago; no se encontró evidencia de carcinoma.

DISCUSION

La frecuencia del carcinoma del apéndice cecal varía del 0.03¹ al 1.3%⁷ de los especímenes de apendicectomía, esto depende de la acuciosidad con que se busquen. En Estados Unidos de América se observa un carcinoma por cada 145 a 200 apéndices reseca¹⁴dos^{4,9}. - En el presente trabajo se encontró un carcinoma por cada 471 apéndices extirpados.

C U A D R O 6

CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL

L O C A L I Z A C I O N

L O C A L I Z A C I O N	N U M E R O D E C A S O S
TRANSMURAL	5
SUBMUCOSA, MUSCULAR Y SEROSA	3
SUBMUCOSA	2
SUBMUCOSA Y MUSCULAR	2
MUCOSA, SUBMUCOSA Y MUSCULAR	2
MUSCULAR	2
MUSCULAR Y SEROSA	2
TRANSMURAL Y MESOAPENDICE	1

C U A D R O 7

CARCINOIDE DEL APENDICE CECAL

PATOLOGIA APENDICULAR ASOCIADA

D I A G N O S T I C O	NUMERO DE CASOS
APENDICITIS AGUDA	10
ECTASIA	6
PERIAPENDICITIS	4
FECALITO	2
DIVERTICULOSIS ADQUIRIDA	2
CELULAS DE PANETH	2
CISTADENOMA MUCINOSO	1
MELANOSIS	1
DUPLICACION	1

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

El carcinoide apendicular se considera una patología de adultos jóvenes, el promedio de edad varía de 26 a 49 años, rango en el que se encuentran los pacientes de esta serie (Fig 1).

Por causa desconocida las neoplasias predominaron ligeramente en varones 11:8, en contraste con otras publicaciones que informan una frecuencia mayor en el sexo femenino, 2:1 en la población adulta y 3:1 en la infantil. La mayor afección en mujeres ha sido erróneamente interpretada como artificiosa, por el hecho de que gran número de estas neoplasias son hallazgos incidentales en apéndices extirpados durante intervenciones quirúrgicas ginecológicas, factor que se excluye en la población infantil.

Comúnmente el carcinoide del apéndice cecal es un hallazgo anatomopatológico en casos de apendicitis aguda o en productos de apendicectomía profiláctica, los casos de este estudio no fueron la excepción (Cuadro 2). El síndrome carcinoide rara vez es secundario a un carcinoide del apéndice cecal, hasta 1981 solo había 6 casos informados.

Se ha señalado el tamaño del carcinoide como un factor importante para determinar el pronóstico; la mayor parte de los autores

8,14,15,17,21,26

opinan que lesiones mayores de 2 cm de diámetro son las que tienen un comportamiento agresivo, en una serie las ⁹ metástasis se observaron en el 8.8%. Se puede suponer que el pronóstico de los pacientes de la presente revisión haya sido - bueno, puesto que la lesión mayor midió 1.8 cm de diámetro.

Cerca de las tres cuartas partes de los carcinoides asien--
tan en el tercio distal del apéndice ^{8,9,14,17}; en este estudio -
el 75.9% de las neoplasias se presentaron en esta localización.

El 21% de los casos correspondieron a la variedad tubular -
de adenocarcinoide. Esta es la variante más rara de adenocarci-
noide ²⁴. No se identificaron casos de tipo mucinoso ¹³ o de célula
^{20,24} las caliciformes. El adenocarcinoide mucinoso tiene peor -
comportamiento que el tubular y éste se presenta en individuos -
mas jóvenes ²⁴. El propósito de distinguir al carcinoide clásico
del adenocarcinoide radica en su conducta biológica; el adenocar-
cinoide tiene una agresividad intermedia entre el carcinoide clá-
sico y el adenocarcinoma del apéndice; independientemente de su
tamaño ²⁴. Se ha propuesto que los adenocarcinoides se generan -
a partir de una "célula tronco" que da lugar a células caliciformes
y neuroendócrinas ^{3,25}. Sin embargo, otros investigadores a-
firman que estos dos tipos celulares tienen origen independiente

5,13,24

. Los hallazgos de histoquímica e inmunohistológicos -
12
apoyan la idea de Isaacson en el sentido de que los adenocarcinoides provienen de células de la cripta, a diferencia del -
carcinoide común cuya génesis se cree radica en células de la
16,27
cresta neural o en células endócrinas derivadas del endo-
19
dermo . Una observación más a favor del concepto de Isaacson
ha sido el descubrimiento de células de Paneth en los adenocarcinoides
5,12,20,24,25

La gran tendencia de esta neoplasia de afectar la submucosa
3,6,7,9,13,17,18,
(Cuadro 6) fue similar a la observada por otros
20,24,

. La invasión profunda de la pared apendicular carece de -
importancia pronóstica, en contraste con lo que sucede en otros
11,28
segmentos del tubo digestivo .

El carcinoide con gran frecuencia se asocia a apendicitis -
6,13,24
aguda . Esta neoplasia no excluye la presencia de otras -
alteraciones apendiculares (Cuadro 7). También se ha mencionado
6,10,14,15
que del 10 al 28% de los carcinoides apendiculares co-
existen con neoplasias malignas de otro órgano. Un caso de esta
serie presentó un adenocarcinoma gástrico (5.2%).

La apendicectomía es el tratamiento de elección en carcinoi-

des menores de 2 cm, sin importar la variedad histológica. Si son mayores de 2 cm o existe neoplasia fuera del apéndice se debe practicar hemicolectomía derecha ^{3,8,13,14,15,17,20,21}. --
²⁴ Warkel y col sugieren que en los adenocarcinoides, con anaplasia focal o mas de 2 mitosis por 10 campos a seco fuerte, también se efectúa hemicolectomía derecha.

La sobrevida a 5 años del carcinoma clásico es del 99% ¹⁰ -
al 100% ¹⁵ ; la del adenocarcinoide de 79.8% ²⁴ . En este trabajo no es posible obtener conclusiones respecto al tratamiento y sus resultados por carecer de información clínica a largo plazo.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia y la edad de presentación del carcinoma del apéndice cecal fueron similares a las descritas en la literatura.
2. Se encontró mayor afeción de hombres, en contraste con lo informado previamente. Se desconoce la razón de este hecho.
3. Los carcinoides fueron hallazgos anatomopatológicos.
4. Se identificaron dos variedades de carcinoma con características histológicas, histoquímicas e inmunohistológicas defi-

nidas y un grupo intermedio. No se encontraron casos de adenocarcinoide mucinoso.

5. La histogénesis del carcinoide permanece sin aclararse.
6. Es muy frecuente que el carcinoide coexista con otras alteraciones del apéndice cecal (89.4%).
7. El 26.5% de las neoplasias pasó inadvertida para el patólogo que estudió originalmente el espécimen.
8. El carcinoide del apéndice cecal puede ser tan pequeño que solo un cuidadoso examen del órgano permitirá su identificación. Se sugiere practicar secciones longitudinales y el estudio histológico de toda una mitad y de cualquier zona sospechosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Ariel, I.M. : Argentaffin (carcinoid) tumors of the small intestine. Report of 11 cases and review of the literature. Arch. Pathol. 27:25, 1939. Citado por Moertel, C.G.
2. Beaton, H., Homan, W., Dineen, P. : Gastrointestinal carcinoids and the malignant carcinoid syndrome. Surg. --- Gynecol. Obstet. 152: 268, 1981.
3. Chen, V., Qizilbash, A.H. : Goblet cell carcinoid tumor - of the appendix. Arch. Pathol. Lab. Med. 103: 180, 1979.
4. Collins, D.C. : 71,000 human appendix specimens. A final report, summarizing 40 years' study. Amer. J. Proctol. --- 14: 365, 1963.
5. Cooper, P.H., Warkel, R.L. : Ultrastructure of the goblet - cell type of adenocarcinoid of the appendix. Cancer 42: -- 2687, 1978.
6. Dent, T.L., Batsakis, J.G., Lindenauer, S.M. : Carcinoid tu mors of the appendix. Surgery 73: 828, 1973.
7. Dische, F.E. : Argentaffin and non-argentaffin carcinoid tu mors of the appendix. J. Clin. Pathol. 21: 60, 1968.

8. Farringer, J.L., Tarasidis, G. : Carcinoid of the appendix.
Arch. Surg. 88: 354, 1964.
9. Glasser, C.M., Bhagavan, B.S. : Carcinoid tumors of the appendix. Arch. Pathol. Lab. Med. 104: 272, 1980.
10. Godwin, J.D. : Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases.-
Cancer 36: 560, 1975.
11. Hajdu, S.I., Winawer, S.J., Myers, W.P.L.: Carcinoid tumors.-
A study of 204 cases. Amer. J. Clin. Pathol. 61: 521, 1974.
12. Isaacson, P.: Crypt cell carcinoma of the appendix (so-called adenocarcinoid tumor). Amer. J. Surg. Pathol. 5: 213, 1981.
13. Klein, H.Z.: Mucinous carcinoid tumor of the vermiform appendix. Cancer 33: 770, 1974.
14. Moertel, C.G., Dockerty, M.B., Judd, E.S.: Carcinoid tumors of the vermiform appendix. Cancer 21: 270, 1968.
15. Morgan, J.G., Marks, C.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Ann. Surg. 180: 720, 1974.

16. Pearse, A.G.E., Takor, T.T.: Embryology of the diffuse - neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. Federation Proc. 38: 2288, 1979.
17. Ponka, J.L.: Carcinoid tumors of the appendix. Report of 35 cases. Amer. J. Surg. 126: 77, 1973.
18. Ryden, S.E., Drake, R.M., Franciosi, R.A.: Carcinoid tumors of the appendix in children. Cancer 36: 1538, 1975.
19. Sidhu, G.S.: The endodermal origin of the digestive and - respiratory tract APUD cells. Histopathologic evidence and a review of the literature. Amer. J. Pathol. 96:5, 1979.
20. Subbuswamy, S.G., Gibbs, N.M., Ross, C.F., Morson, B.C.: - Goblet cell carcinoid of the appendix. Cancer 34:338, 1974.
21. Svendsen, L.B., Bülow, S.: Carcinoid tumours of the appendix in young patients. Acta Chir. Scand. 146:137, 1980.
22. Swensen, S.R., Snow, E., Galsford, W.D.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Amer. J. Surg. 126:818, 1973.
23. Thorson, A., Biörk, G., Björkmann, G., Waldenström, J.: -

Malignant carcinoid of the small intestine with metastasis to liver, valvular disease of the right side of the heart pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without --- septal defects), peripheral vasomotor symptoms, broncho--- constriction, and an unusual type of cyanosis. Amer. Heart J. 47: 795, 1954.

24. Warkel, R.L., Cooper, P.H., Helwig, E.B.: Adenocarcinoid, - a mucin-producing carcinoid tumor of the appendix. A study of 39 cases. Cancer 42: 2871, 1978.
25. Warner, T.F.C.S., Seo, I.S.: Goblet cell carcinoid of the - appendix. Ultrastructural features and histogenetic aspects. Cancer 44: 1700, 1979.
26. Welch, J.P., Malt, R.A.: Management of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Surg. Gynecol. Obstet. 145: 223, 1977.
27. Whitwam, J.G.: APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology. Anaesthesia 32: 879, 1977.
28. Zakariaei, Y.M., Quan, S.H.Q., Hajdu, S.I.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Cancer 35: 588, 1975.