

VALOR DE LA PUNCIÓN-ASPIRACION CON AGUJA FINA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER MAMARIO I.O.L.R.

CIT. EVELYN NARVAEZ R.*; DRA. MARTA DE CORONADO**; CIT. LUCY CROES***; DR. RICARDO PAREDES****

RESUMEN: La punción aspiración con aguja fina se ha convertido en un método fundamental en el diagnóstico del cáncer mamario, debido a las numerosas ventajas que ofrece ya que es un procedimiento simple, rápido, confiable, de bajo costo y con alta sensibilidad. Para evaluar de manera prospectiva, la eficacia de la misma frente a otros métodos de diagnóstico como son la citología por impronta y la biopsia extemporánea se estudiaron entre los meses de octubre de 1994 y julio de 1995, 46 pacientes que consultaron al servicio de patología mamaria del Instituto de Oncología "Luis Razetti", con diagnóstico clínico de carcinoma mamario.

Se le practicó mamografía, citología por punción aspiración con aguja fina con reporte inmediato de los resultados y citología por impronta de la muestra para biopsia extemporánea. Los resultados citológicos obtenidos, fueron comparados con los de la biopsia extemporánea y el diagnóstico definitivo de anatomía patológica.

La sensibilidad fue del 100% para todos los métodos. La especificidad para la biopsia extemporánea fue de 83,35, 66,6% para la citología por impronta y 42,8% para la punción aspiración con aguja fina. El valor predictivo positivo para biopsia extemporánea fue de 96,5%, 93,7% para la citología por impronta y 90% para la punción aspiración. Junto al valor predictivo negativo fue del 100% para todos los métodos.

En conclusión la punción aspiración con aguja fina es un método excelente con muy alta sensibilidad comparable a todos los métodos incluyendo la histología definitiva; pero que nuestra experiencia tiene una baja especificidad; en la actualidad no podemos tomar decisiones radicales o definitiva, solamente con el diagnóstico de la punción aspiración y seguimos ameritando de la biopsia extemporánea para definir la conducta terapéutica en carcinoma de mama.

INTRODUCCIÓN

El valor de la citología como método de diagnóstico es una realidad, como lo es el creciente interés que ha ido despertando la compleja patología mamaria y los esfuerzos encaminados a lograr un diagnóstico temprano de las lesiones malignas. Como consecuencia de esto, han surgido técnicas de investigación y ayuda a la clínica, entre las que

destacan, la mamografía, ecosonografía y la punción aspiración con aguja fina. Los resultados obtenidos con la aplicación de estos métodos anteriormente citados, han sido repetidamente expuestos por numerosos autores acreditando el valor de su empleo simultáneo^(9, 15, 17).

El uso y el crédito de la punción aspiración con aguja fina, ha experimentado altibajos desde sus orígenes, cuando Reclus, en 1909 efectuó la punción de quistes macroscópicos⁽⁵⁾. En 1914, Natan describe el primer caso de carcinoma de mama diagnosticado mediante la secreción contenida por el pezón.

* Citotecnólogo

** Médico Anatomopatológico, Jefe del laboratorio de Citopatología, IOLR

*** Citotecnólogo, IOLR

**** Médico adjunto del Servicio de Patología Mamaria, IOLR

Young, en 1930, comienza a practicar punciones – biopsias con estudio histológico del material obtenido⁽¹⁸⁾. En 1946 Jackson y Severance describen los criterios citológicos de malignidad. A partir de 1954 Fagher efectúa estudios citológicos, de los tumores, a través de los frotis obtenidos por punción con aguja fina y es a partir de este momento cuando comienzan a aparecer trabajos sobre esta nueva técnica para el estudio de las lesiones mamarias, los cuales han ido contribuyendo en diferentes medidas a su estado actual.

La alta incidencia de cáncer de mama en nuestro país, los intentos de hacer su diagnóstico en fases iniciales, unidos a una mayor sensibilización de la población a través de los programas de salud, han convertido a la citología por punción aspiración con aguja fina en un método imprescindible que desempeña un papel fundamental en el diagnóstico del cáncer mamario. Destacándose como indicaciones clínicas de punción: los nódulos palpables, las zonas aisladas con aumento de densidad y las imágenes mamográficas tumorales o sospechosas. Igualmente es útil en la búsqueda de metástasis ganglionares axilares, supraclaviculares o a distancia y en los nódulos aparecidos en las zonas cicatriciales de mastectomía⁽¹²⁾.

En vista de las numerosas ventajas que ofrece este método, ya que es un procedimiento simple, rápido, confiable, de bajo costo y con una alta sensibilidad^(15, 17, 22), se hace necesario un conocimiento profundo de la misma para reducir al mínimo los falsos positivos y negativos^(10, 14, 17, 22).

El propósito de este estudio prospectivo, es mostrar la eficacia de la punción aspiración con aguja fina, en el diagnóstico de cáncer mamario, frente a otros métodos de diagnóstico como la impronta^(8, 12, 20) y la biopsia extemporánea⁽¹⁹⁾.

MATERIALES Y METODOS

Nuestro material de estudio lo constituyen 46 pacientes que consultaron al servicio de

patología mamaria del Instituto de Oncología "Luis Razetti", entre los meses de octubre de 1994 y julio de 1995 con el diagnóstico clínico de cáncer de mama.

A cuarenta y tres pacientes (93,4%) del total, se les realizó mamografía y a todas las pacientes se les practicó citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF), con reporte inmediato de los resultados⁽⁹⁾. Para la misma se emplearon inyectoras desechables de 10 cc ó 20 cc con aguja calibre 21 ó 22 de diámetro, el material extraído se extendía en 2 ó 4 laminas.

En los casos donde se obtuvo una muestra líquida se le aplicó técnica de concentración celular (centrifuga) para la realización de los entendidos. La fijación de las muestras se realizó con fijador aerosol y alcohol etílico de 95° y fueron coloreadas con la tinción de Pap-mart y Hematoxilina – eosina⁽⁸⁾.

A todas las pacientes se les hizo seguimiento, a cuatro pacientes del total (8,6%) se les realizó biopsia por Trucut^(10, 12) y sólo a dos (4,3%) biopsia incisional. A la cuarenta y un pacientes restantes (89,9%) se le practicó en el acto operatorio biopsia extemporánea y solo a 38 (82,6%) de éstas se les pudo realizar citología por impronta^(8, 20) de la muestra para biopsia extemporánea.

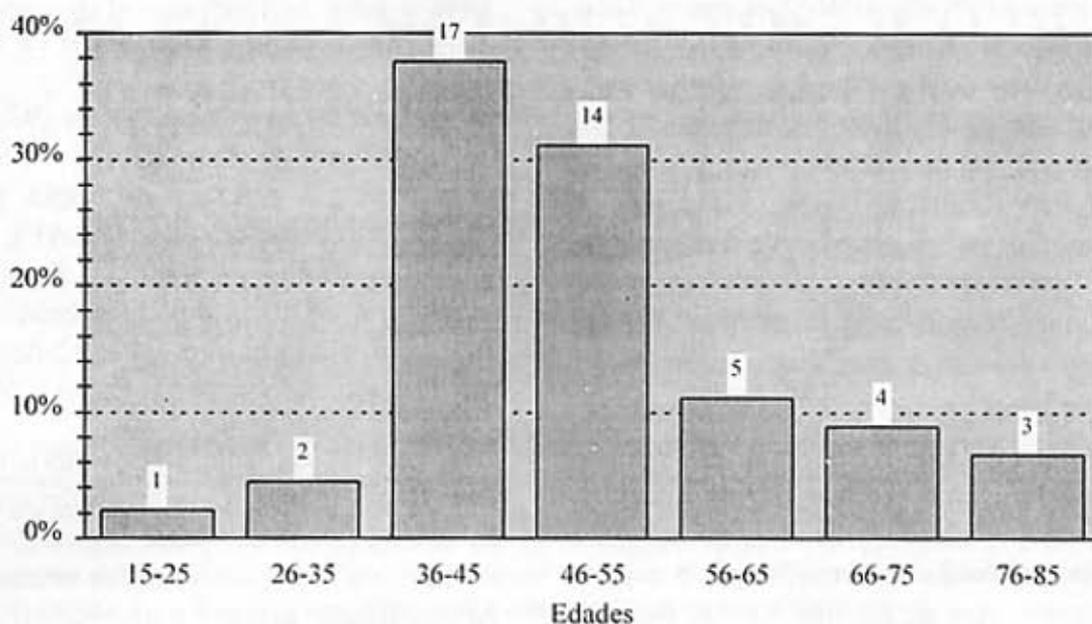
Los resultados citológicos obtenidos fueron comparados con los de la biopsia extemporánea y con el diagnóstico definitivo de anatomía patológica.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante la realización de este estudio fueron los siguientes:

El mayor porcentaje de pacientes estuvo comprendido entre la cuarta y sexta década de la vida, aunque es de resaltar el hecho de que se encontró una paciente con menos de 25 años (Gráfico 1).

Gráfico N° 1
Distribución porcentual de pacientes por edades (46 Casos)



Los factores de riesgo como los son antecedentes familiares, glándula mamaria y cuadrantes afectados no fueron significativos.

De las 43 pacientes a quienes se les realizó

el estudio mamográfico, este reveló los siguientes resultados: 25 (54,3%) lesiones sospechosa, 10 (21,8%) lesiones positivas y 7 (15,2%) lesiones negativas (Gráfico 2).

Gráfico N° 2
Distribución porcentual de Lesiones Mamográficas (46 Casos)

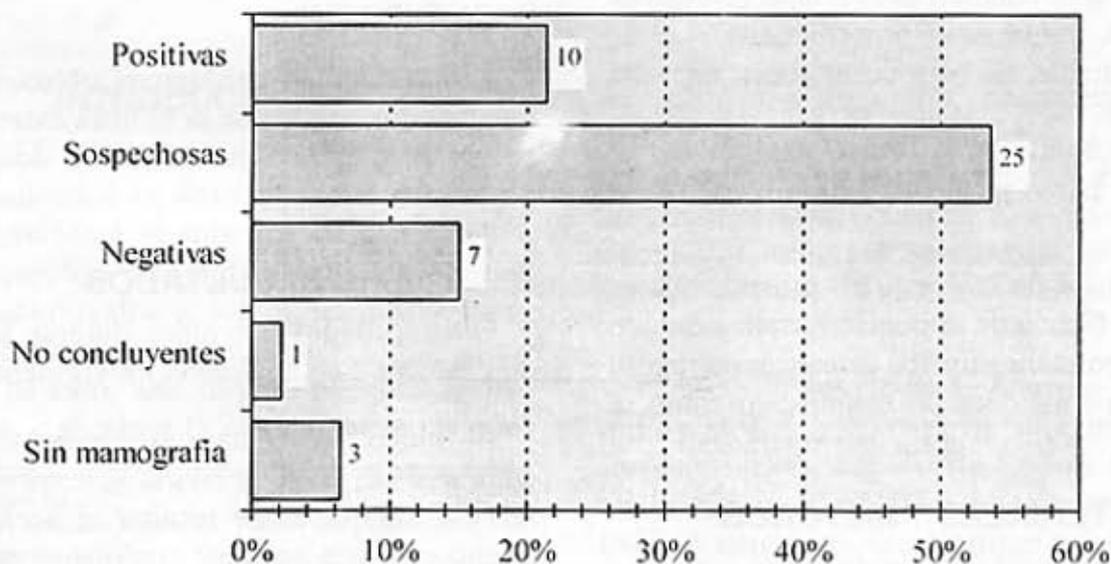
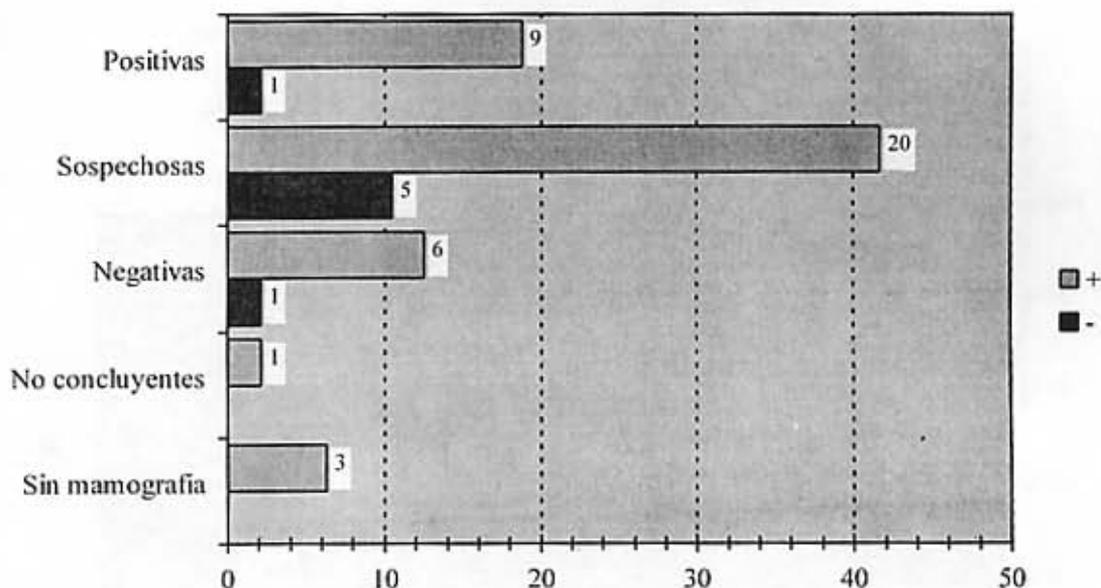


Gráfico Nº 3
Correlación porcentual Mamografía - Histología (46 casos)

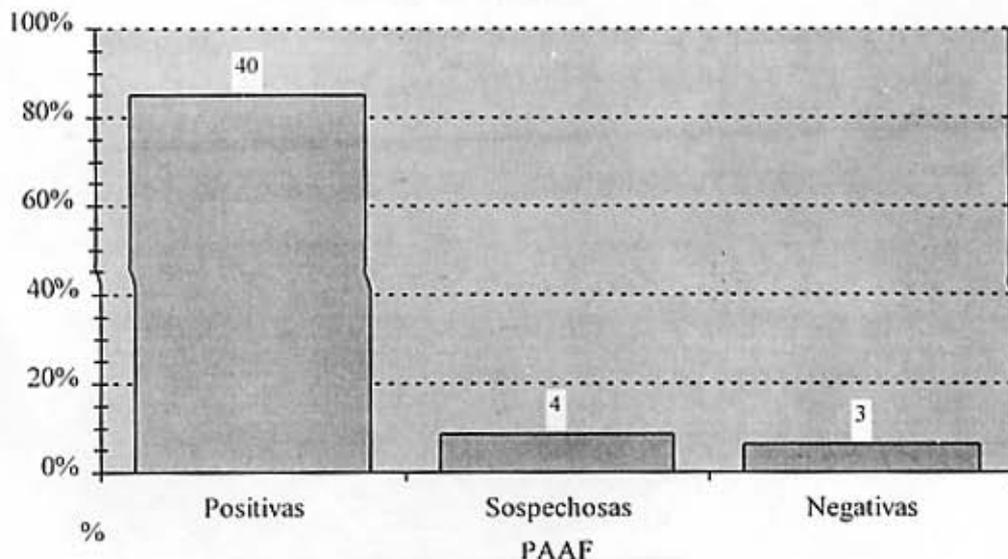


Correlacionando los hallazgos mamográficos con el diagnóstico histológico se obtuvo que 9 (19,6%) de los pacientes considerados positivo (del total de la muestra) fueron verdaderos positivos y uno (2,1%) fue falso positivo. De los 25 casos sospechosos 20 (43,6%) fueron positivos y 5 (10,9%) fueron negativos. Los 7 casos reportados como negativos 6 (13%) re-

sultaron falsos negativos y 1 (2,1%) fue verdadero negativo.

Se realizaron 47 punciones aspiraciones con aguja fina ya que a una paciente se le realizaron 2 tomas de muestra, lográndose los siguientes resultados: 40 (85,1%) fueron informados como positivos, 4 (8,6%) sospechosos y 3 (6,3%) negativos (Gráfico Nº 4).

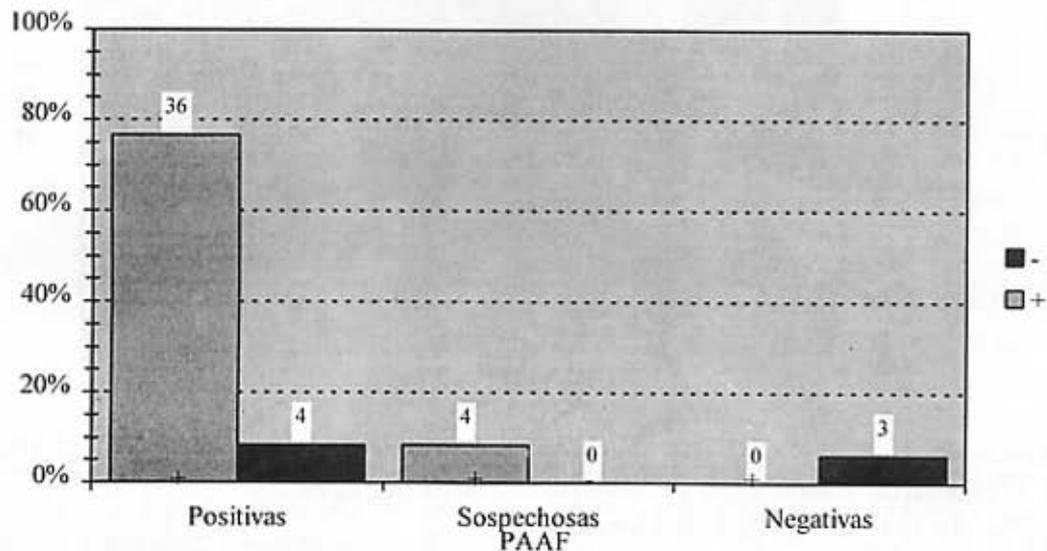
Gráfico Nº 4
Distribución porcentual de las PAAF (47 casos)



Al realizar la correlación con la histología (36,76%) fueron verdaderos positivos y 4(8,6%) fueron falsos positivos. Los 4 casos

sospechosos fueron positivos y los 3 negativos fueron verdaderos negativos (Gráfico N° 5).

Gráfico N° 5
Correlación PAAF - Histología (47 casos)



Entre los casos positivos se incluye un linfoma primario de mama y una metástasis de melanoma. (Fotos N° 1). El caso de la sensibilidad para la punción aspiración con aguja fina

dio como resultado un 100%; la especificidad 42,8%, el valor predictivo positivo 90% y el valor predictivo negativo 100%. (Cuadro N° 1)

Cuadro N° 1

Pruebas del Valor Diagnóstico - PAAF

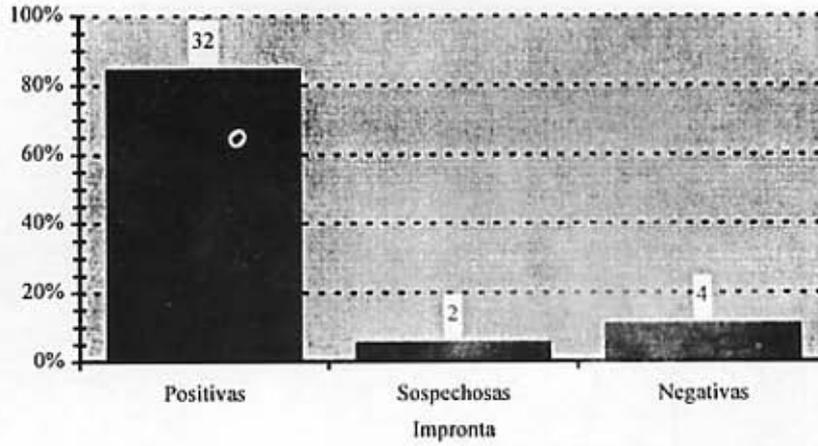
Sensibilidad 100%

Especificidad 42,8%

V. P. Positivo 90%

V. P. Negativo 100%

Gráfico Nº 6
Distribución porcentual de la Citología por Impronta (38 casos)



Fotos Nº 1

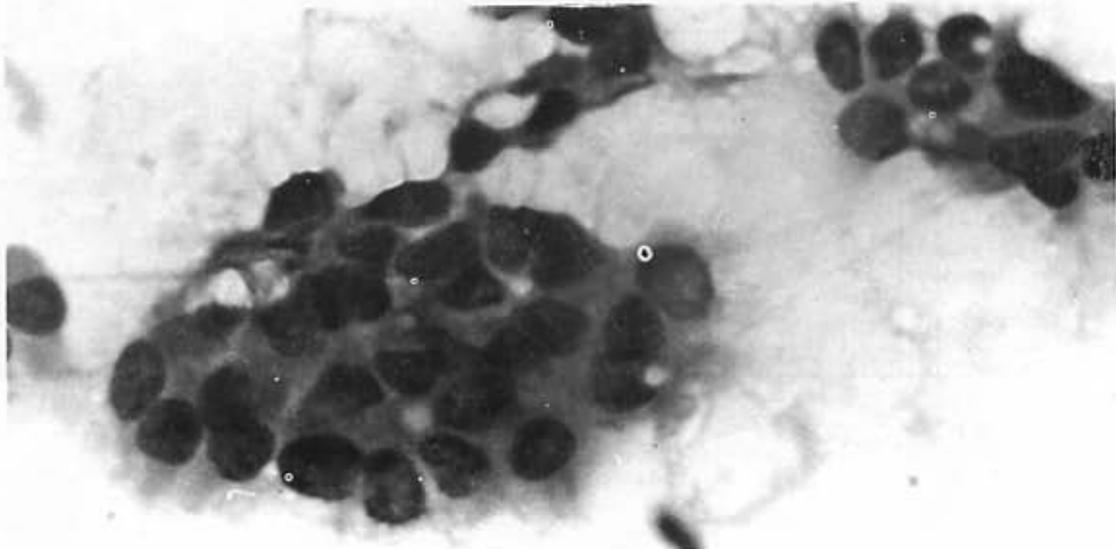
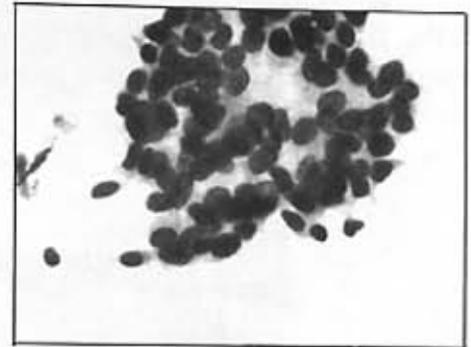
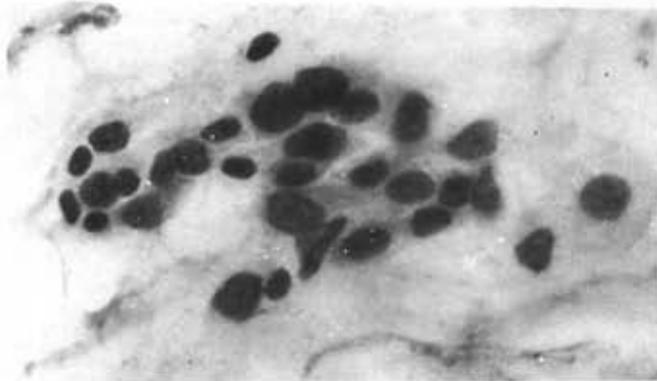
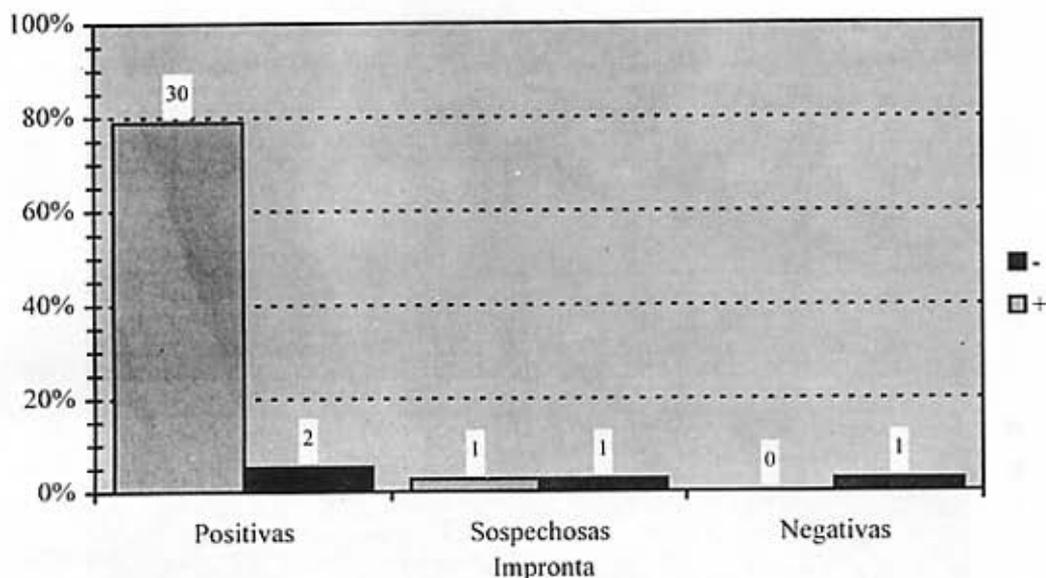


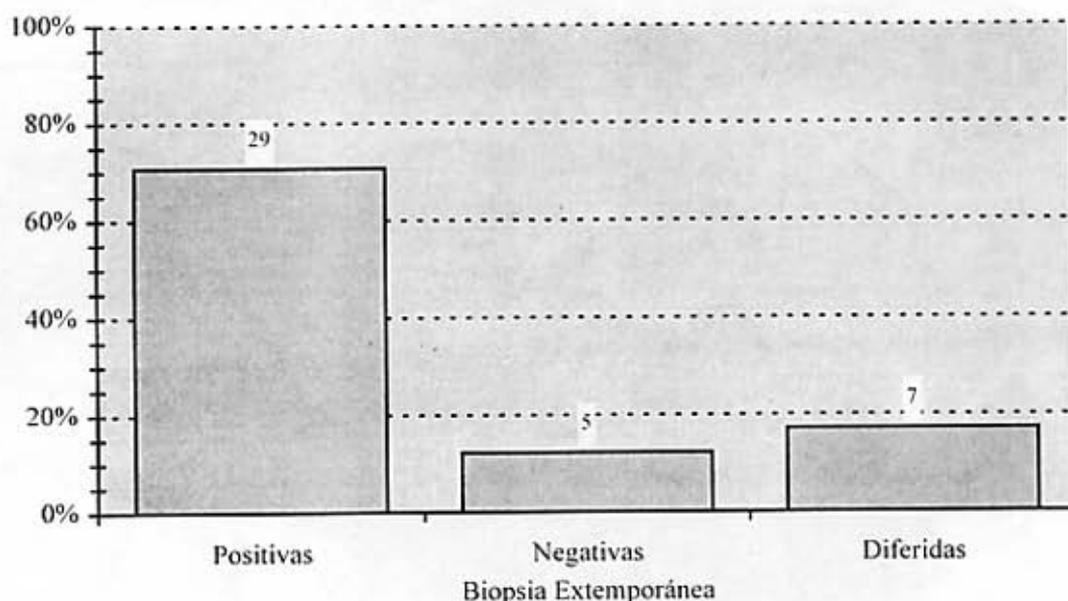
Gráfico N° 7
Correlación porcentual Impronta – Histología (38 casos)



La sensibilidad para éste método fue del 100%, la especificidad 66,6%, el valor predictivo positivo 93,7% y el valor predictivo negativo 100%. (Cuadro N° 2).

En el gráfico N° 8 se observan los hallazgos de la biopsia extemporánea: 29 (70,8%) fueron reportados como positivos, 5 (12,1%) negativos y 7 (17,1%) fueron diferidos para diagnóstico definitivo. (Gráfico N° 8).

Gráfico N° 8
Distribución porcentual de las Biopsias Extemporáneas (41 casos)



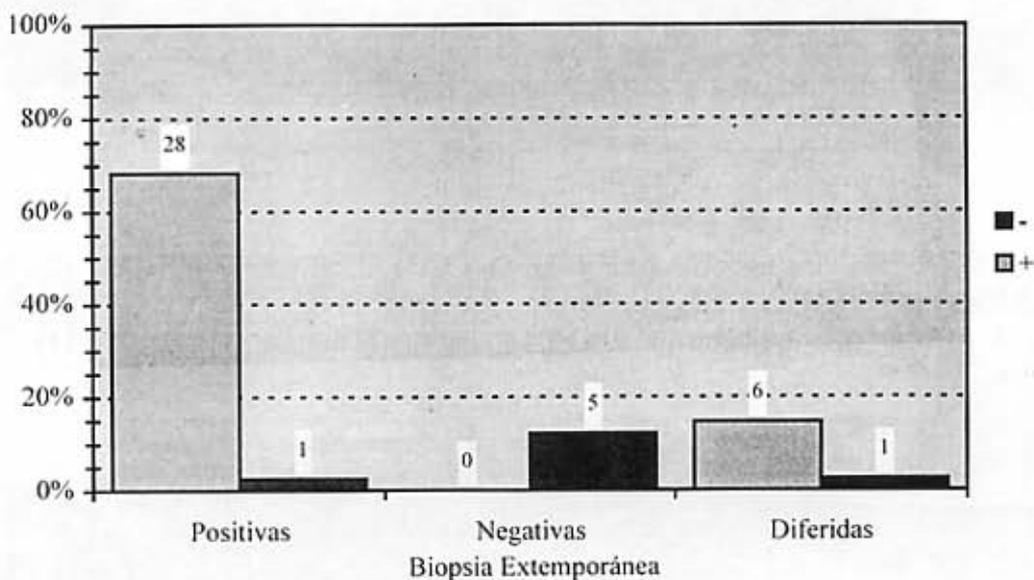
Cuadro Nº 2
Pruebas del Valor Diagnóstico - Impronta

Sensibilidad	100%
Especificidad	66,6%
V. P. Positivo	93,7%
V. P. Negativo	100%

Al realizar la correlación de la biopsia extemporánea con la histología definitiva 28 (68,3%) fueron verdaderos positivos y 1 (2,4%) fue falso positivo. Los 5 casos negativos fueron

verdaderos negativos. De los casos diferidos 6 (14,7%) fueron positivos y 1 (2,4%) fue negativo. (Gráfico Nº 9)

Gráfico Nº 9
Correlación Biopsia Extemporánea – Histología (41 casos)



Este método logró una sensibilidad del 100%, una especificidad de 83,3% un valor

predictivo positivo de 96,5% y un valor predictivo negativo del 100%. (Cuadro Nº 3).

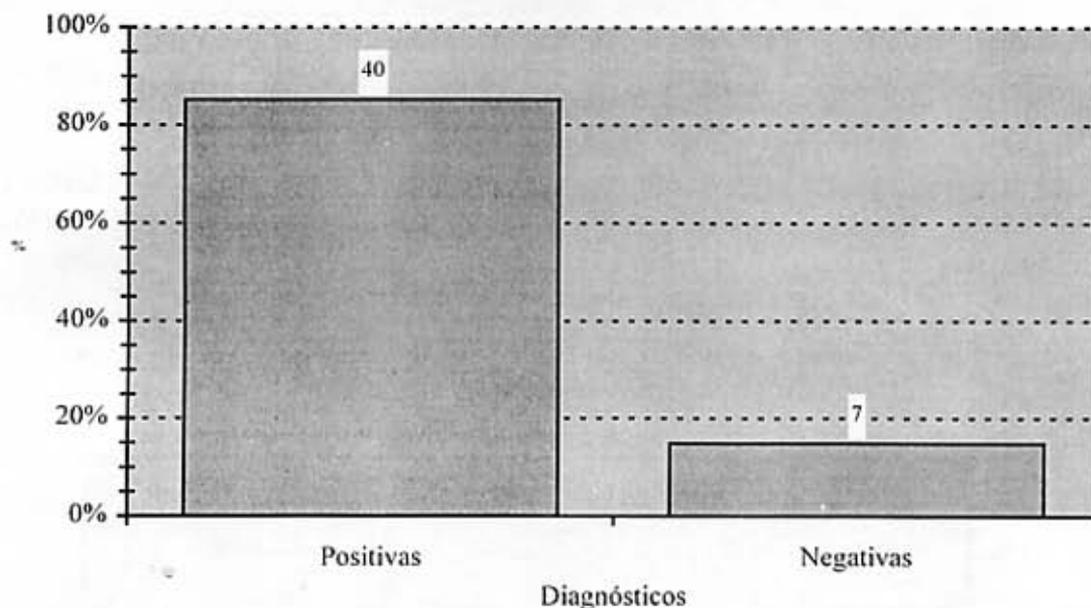
Cuadro Nº 3
Pruebas del Valor Diagnóstico – Biopsia Extemporánea

Sensibilidad	100%
Especificidad	83,3%
V. P. Positivo	96,5%
V. P. Negativo	100%

El diagnóstico de anatomía patológica reportó 40 (85,1%) positivos y 7 (14,9%) negati-

vo. (Gráfico N° 10)

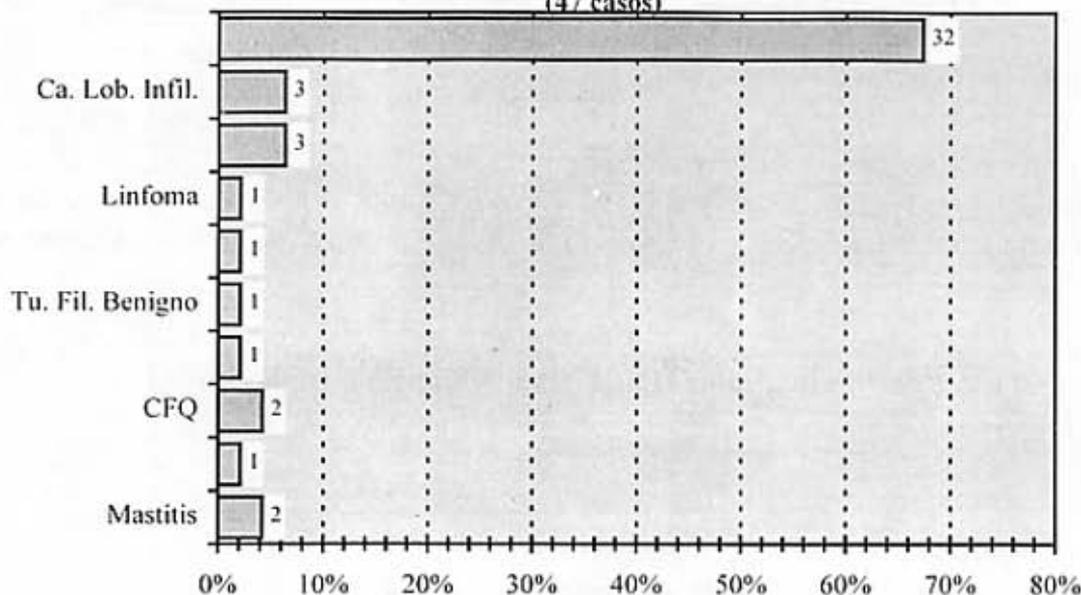
Gráfico N° 10
Distribución porcentual de los Diagnósticos Histológicos (47 casos)



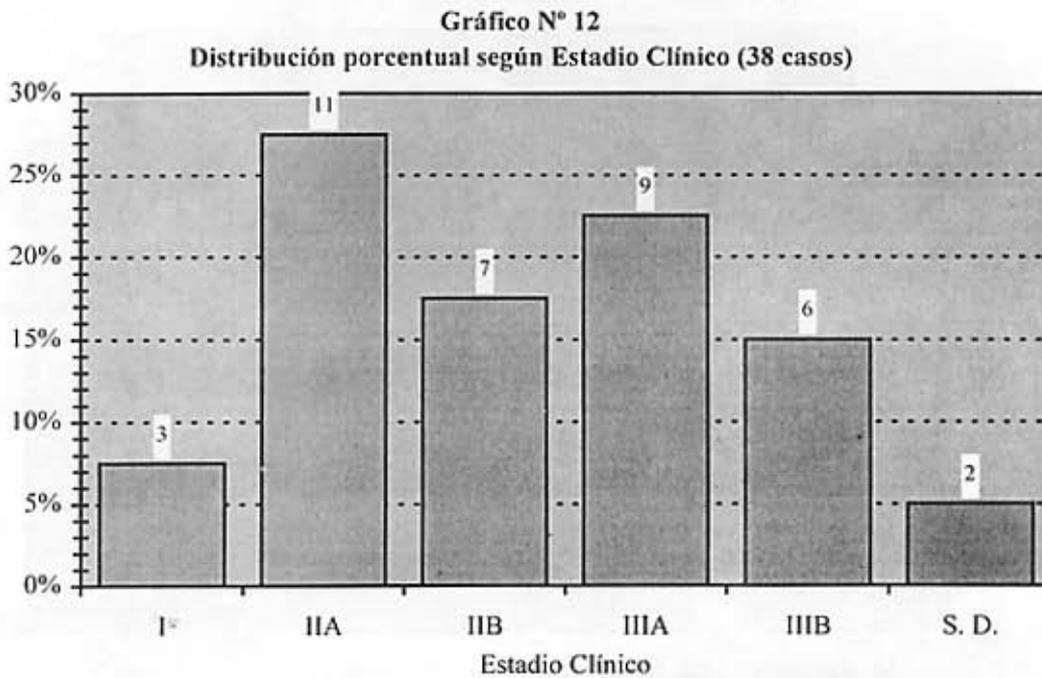
El 32 (68,1%) fueron clasificados como Ca. ductales infiltrantes, 3 (6,4%) Ca. lobulillares infiltrantes, 3 (6,4%) Ca. ductales in situ, 1

(2,1%) Linfoma primario, 1 (2,1%) metástasis de melanoma y el resto, 7 (14,9%) fueron lesiones benignas. (Gráfico N° 11)

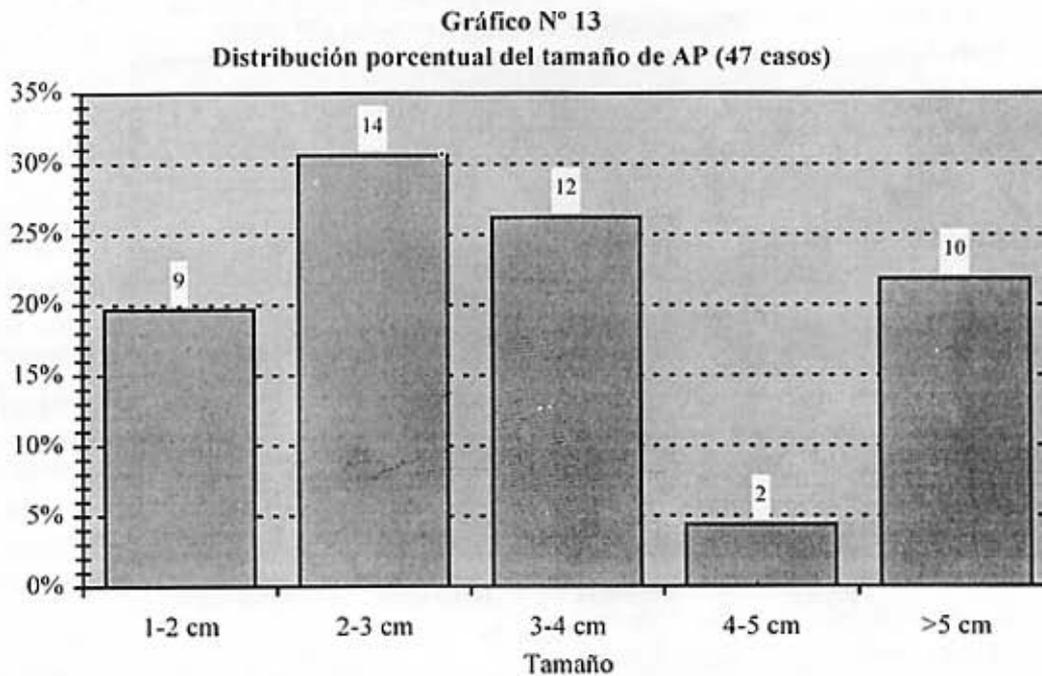
Gráfico N° 11
Distribución porcentual de las Lesiones Anatomopatológicas (47 casos)



El mayor porcentaje se clasificó como esta- dio II. (Gráfico Nº 12)



En lo referente al tamaño tumoral 14 (25,6%) entre 3 y 4 cm. (Gráfico Nº 13) (29,8%) se encontraban entre 2 y 3 cm y 12



A 21 (55,2%) de los pacientes con cáncer les fue practicada Mastectomía radical Modifi-

cada y a 10 (26,3%) Cirugía preservadora. (Gráfico N° 14)

Gráfico N° 14
Distribución porcentual del Tratamiento Quirúrgico (38 casos)

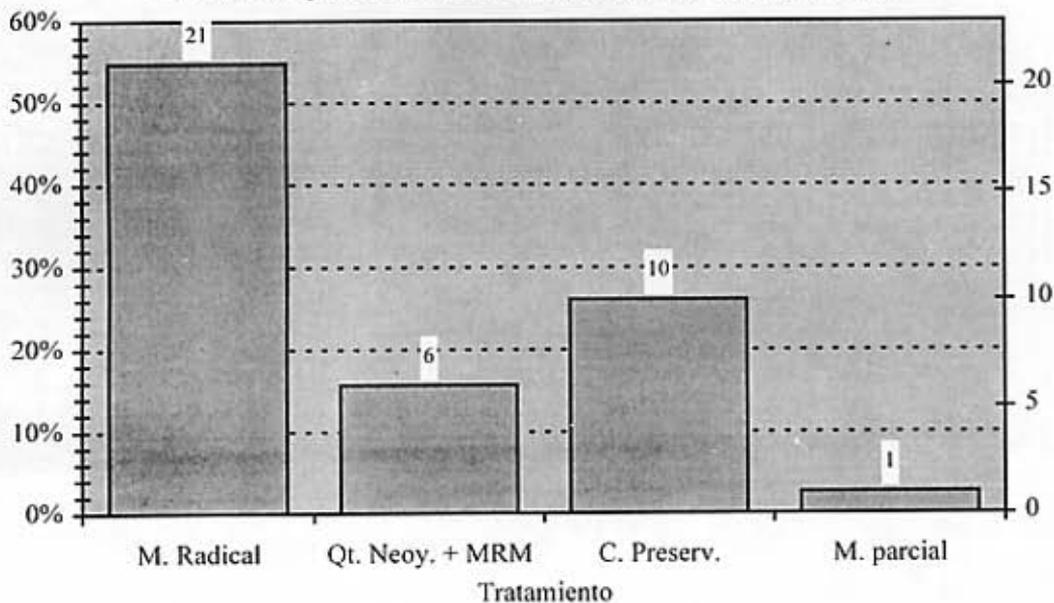


Gráfico N° 15
Correlación de los cuatro métodos (38 casos)

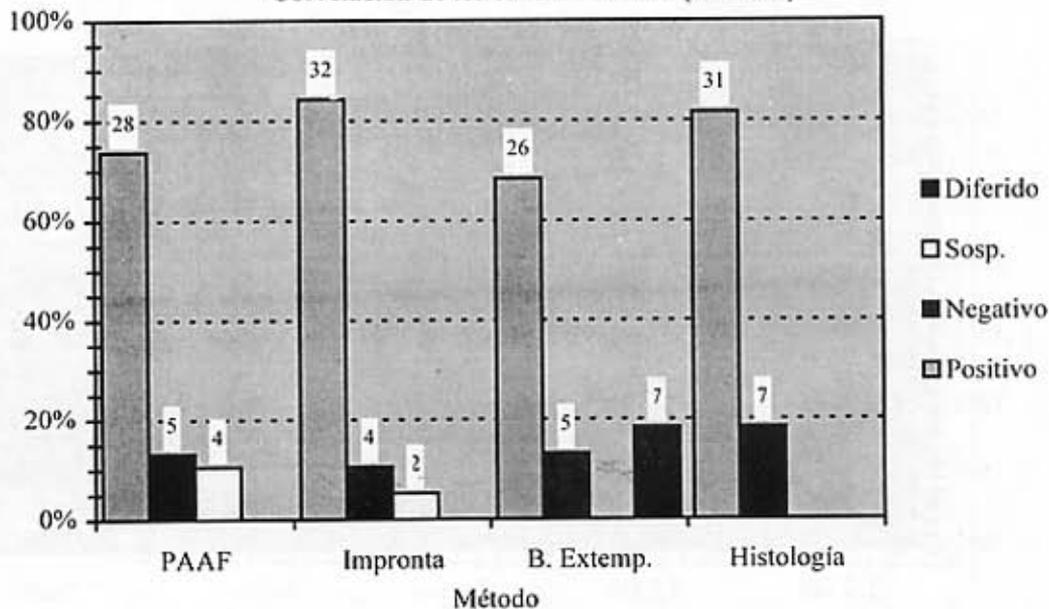
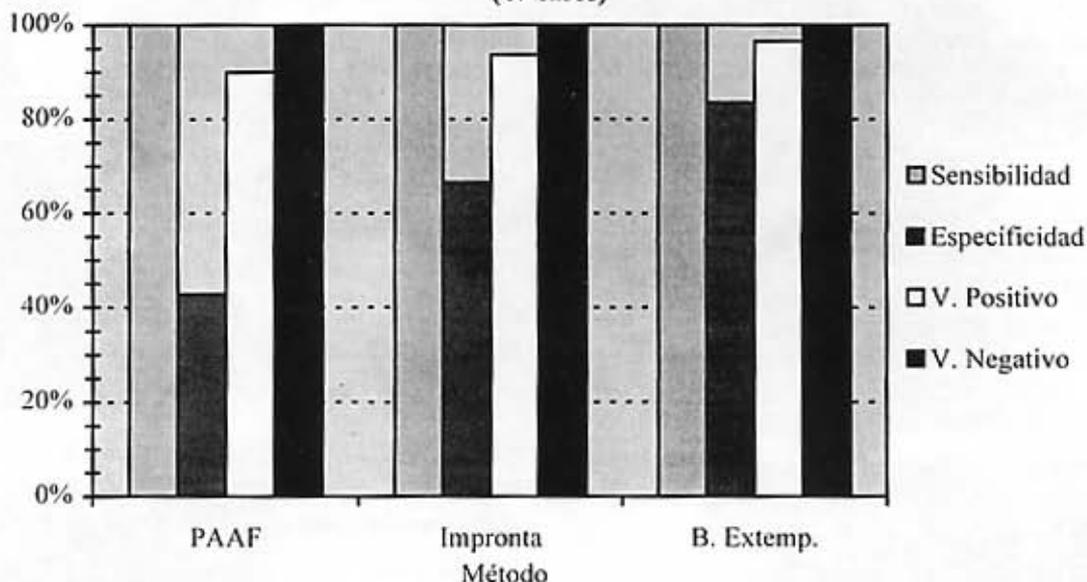


Gráfico N° 16
Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo
(47 casos)



DISCUSION

Para evaluar la precisión diagnóstica de la citología por punción aspiración con aguja fina emprendimos este estudio prospectivo, en pacientes portadoras de una lesión positiva o altamente sospechosa de carcinoma, encontrando durante su realización que la misma posee una gran ventaja como es la rapidez de su diagnóstico, su reporte puede hacerse en aproximadamente 30 minutos sin que exista diferencia entre estos resultados y los realizados en mayor tiempo⁽⁹⁾.

La sensibilidad para el método en estudio fue de 100% ya que no hubo resultados falsos negativos lo que indica que éste posee una gran capacidad para identificar los casos positivos. La especificidad fue 42.8% debido a que nuestro trabajo se encontraron 4 (8.5%) falsos positivos, lo cual indica que existió dificultad para identificar los casos negativos^(10, 11, 14) a diferencia del trabajo de Zajdela y cols.⁽²²⁾ quienes presentan un mayor porcentaje de falsos negativos.

Al analizar los falsos positivos encontramos que el primer caso fue una paciente de 74

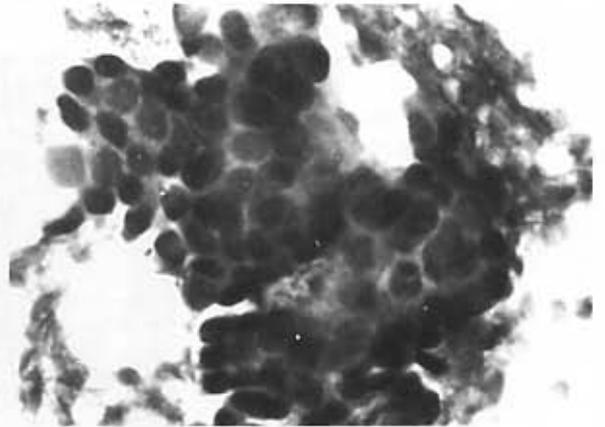
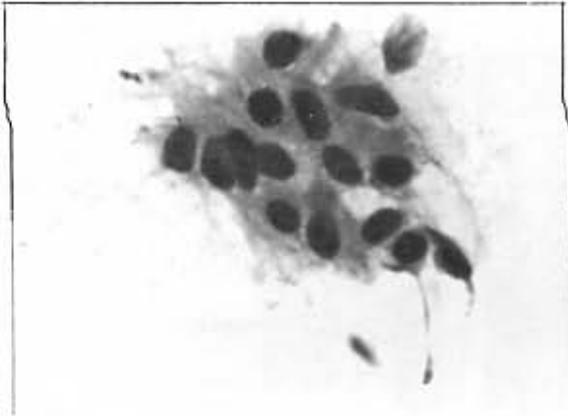
años, clasificada como un estadio clínico IV. Mamografía: C.F.Q., pero la PAAF de una lesión supraclavicular reportó metástasis de adenocarcinoma.

En la PAAF, de la mama derecha se observó células ductales en placas con pérdida de la cohesión, leve pleomorfismo, cromatina granular, nucleolos y ausencia de núcleos bipolares, esto unido al diagnóstico clínico y a la PAAF supraclavicular que nos orientó hacia un proceso maligno. (Fotos N° 2).

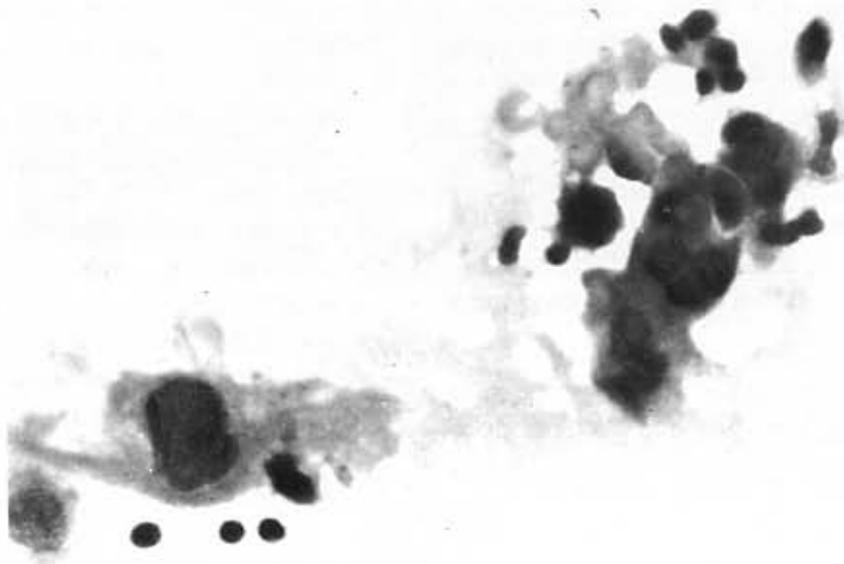
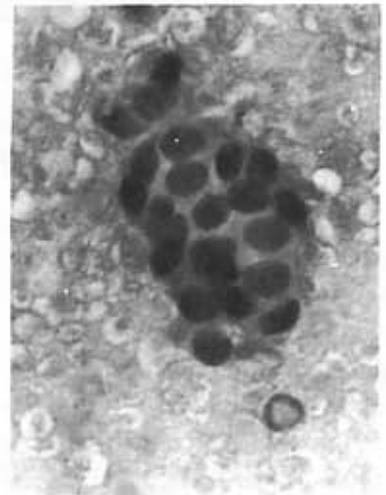
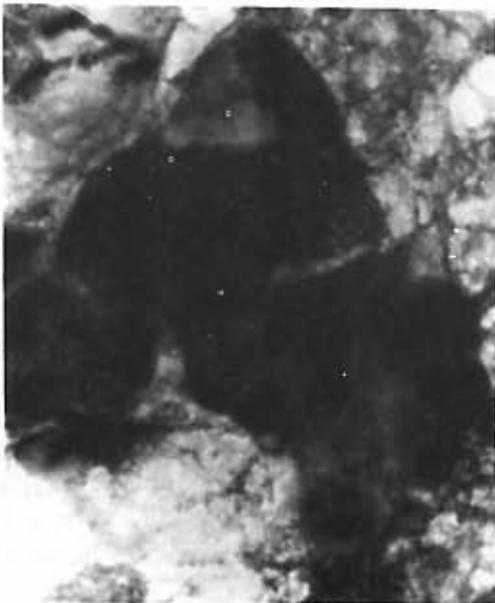
El Dx. Histológico informó fibroadenoma con hialinosis acentuada: La lesión supraclavicular fue un proceso granulomatoso.

Segundo caso: Paciente de 39 años, clasificada como un estadio clínico IIA. Mamografía: sospechosa. La PAAF de la mama derecha: Carcinoma. Se le palpa nódulo axilar derecho sospechoso. Se realiza PAAF reportando: abundante células ductales atípicas, no se observaron criterios citológicos para el diagnóstico de ganglio. Carcinoma ductal. Probable cola de mama. (Fotos N° 3).

Fotos N° 2



Fotos N° 3



Biopsia extemporánea de la mama derecha: positivo.

Biopsia extemporánea de la axila derecha: positivo = mama supernumeraria infiltrada por tumor.

Dx. Histológico mama derecha: Carcinoma papilar.

Axila derecha: Mama supernumeraria con tumor filoides benigno.

Tercer caso: Paciente de 62 años clasificada como un estadio clínico IIIA. Mamografía: sospechosa. Tumor quístico.

En el extendido se observa un fondo hemorrágico células ductales aisladas y agrupadas formando papilas, superposición, pleomorfismo, cromatina granular, éstas con alteraciones se interpretaron como malignas. (Anexo Nº 3).

Biopsia extemporánea: diferida por ser una lesión papilar.

Dx. Histológico: Papiloma intraquístico. C.F.Q., con foco de hiperplasia.

Cuarto caso: Paciente de 31 años con Dx. Clínico de Ca. de mama VS mastitis. Mamografía: sospechosa. PAAF de la mama izquierda: extendido constituido por abundantes elementos inflamatorios, células ductales aisladas con alteraciones por inflamación que fueron interpretadas como malignas. Fondo necrótico (Anexo Nº 4).

Dx. Histológico: Mastitis crónica con necrosis grasa.

De lo antes expuesto se puede concluir, que los falsos positivos se debieron a errores de interpretación de las alteraciones presentadas por las células en los diversos extendidos.

El valor predictivo positivo fue del 90% lo

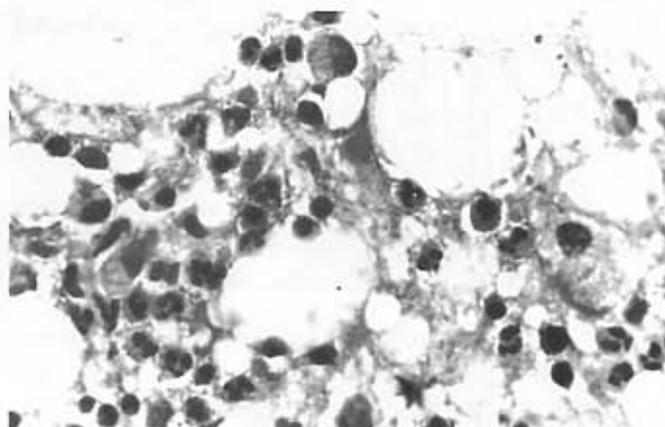
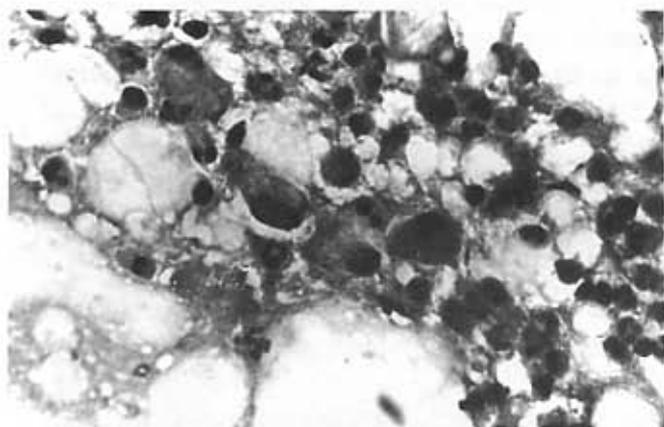
que indica la proporción de pacientes correctamente reconocidos con la enfermedad. 100% resultó el valor predictivo negativo, éste muestra la proporción de pacientes con prueba negativa que no padecen la enfermedad.

La punción aspiración puede identificarse o clasificar el tipo de tumor^(1, 10) como es el caso de un linfoma primario de mama y una metástasis hallados durante la realización de este trabajo. Igualmente determina el carcinoma de mama, pero su clasificación histológica se hace más difícil y esto depende de la experiencia del observador.

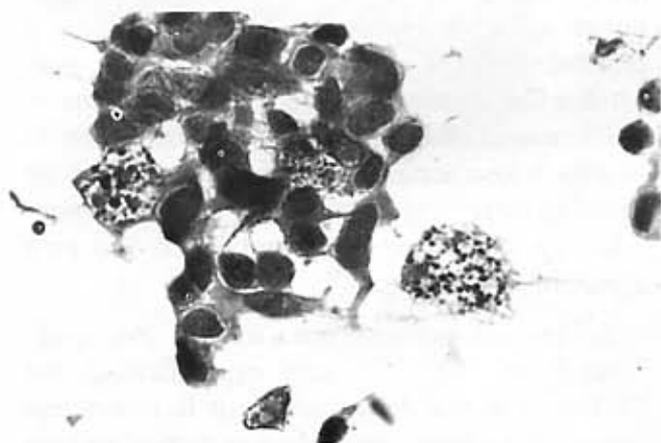
La citología por impronta nos reportó una sensibilidad igual a la punción 100%, no fue reportado ningún caso falso negativo. Hallazgos similares son señalados por Shabaik A. y cols.⁽²⁰⁾, la especificidad fue de 66,6% más alta que la alcanzada por la punción reportando solamente 2 (5,2%) falsos positivos. Shabaik y cols.⁽²⁰⁾ no reportaron ningún caso falso positivo, estos recomiendan el uso de la citología por impronta en el diagnóstico intraoperatorio de lesiones muy pequeñas en las cuales la biopsia extemporánea representa pérdida de tejido que serviría para el diagnóstico definitivo. La citología por impronta es complementaria y permitirá al patólogo conducir el diagnóstico y pronóstico del estudio de los tejidos⁽²⁰⁾. Fernández Cid y cols. afirman que esta técnica es útil como diagnóstico complementario con la biopsia extemporánea ofreciendo una serie de ventajas como son la sencillez y rapidez, además permite obtener un material muy útil para aprendizaje y docencia⁽⁸⁾.

La biopsia extemporánea mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 83,3%, la mayor del estudio, por lo cual sigue siendo un método confiable con menor margen de error.

Fotos N° 4



Fotos N° 5



7 (17%) casos fueron diferidos para diagnóstico diferido; 3 por ser lesiones pequeñas (Cáncer in situ), las cuales no deben ser expuestas a la biopsia extemporánea por el posible margen de error y la pérdida de tejido^(3, 7, 12). Dos fueron lesiones papilares en las cuales es prudente esperar el diagnóstico definitivo para un estudio minucioso de numerosos detalles que conducen al diagnóstico^(16, 20). Los otros 2 casos fueron Ca. lobulillar y un Ca. cribiforme difíciles de identificar. Es de hacer notar que los casos diferidos fueron diagnosticados como positivos por la punción, teniendo un falso positivo.

El diagnóstico falso positivo de la biopsia extemporánea fue realizado en un tumor localizado en una mama supramamaria⁽⁶⁾ y no alteró la conducta quirúrgica.

El mayor porcentaje de casos se encontró en lesiones palpables con estadios más avanzados; siendo este un hospital de referencia y con campaña de pesquisa mamaria no tan exitosa, lamentablemente, el 86,5% de nuestros pacientes se encuentran entre los estadios II y III. A pesar de esto fueron diagnosticados 3 Ca. ductales in situ y se les realizó a 10 (26,3%) de los pacientes cirugía preservadora.

CONCLUSIONES

1. Es necesaria la comunicación interdisciplinaria entre los clínicos, citotecnólogos y patólogos para así realizar un buen diagnóstico.
2. La experiencia del clínico en la aplicación de la técnica de toma de muestra, unido a una buena realización del extendido y procesamiento del mismo, disminuye los casos inadecuados e insuficientes.
3. La buena obtención de la muestra, la realización del extendido y la fijación adecuada del mismo, sumado a la experiencia en la

interpretación. Representa un papel fundamental en el diagnóstico.

4. El diagnóstico de carcinoma se debe efectuar en extendidos con una población celular abundante y bien conservada. Debe evitarse dar un diagnóstico en los que no reúnan estas condiciones.
5. La correlación entre los resultados en la punción aspiración con aguja fina punción aspiración con aguja fina, los hallazgos mamográficos y el examen clínico reducen los falsos negativos.
6. Cuando el resultado de una PAAF, es sospechoso, existe una alta probabilidad de que esta paciente tenga cáncer.
7. El procedimiento obtuvo una especificidad baja (42,8%) esto no es motivo para descalificar el método ya que la muestra fue pequeña. En la actualidad no podemos someter a una paciente a un tratamiento radical guiado por el diagnóstico de la punción aspiración y seguimos ameritando de la biopsia extemporánea para definir la conducta terapéutica.
8. La punción aspiración con aguja fina es un método excelente, con una muy alta sensibilidad, comparable a todos los métodos incluyendo la histología definitiva.

RECOMENDACIONES

1. Realizar la correlación citohistológica de todos los casos y reevaluar los errores diagnósticos.
2. Hacer énfasis en el entrenamiento de los citotecnólogos y patólogos para lograr una mayor experiencia en el área de la citología mamaria.
3. Realizar una campaña educativa que conduzca al diagnóstico precoz del cáncer mamario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Betancourt, L.; Lunar, M.; Esteves, J.A.: Linfomas de la mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 1990.;2:82-85.
2. Briceño, W.; Maccarone, B.; Vera, A.; Continho R.; Miranda R.: Tratamiento preservador del cáncer mamario. *Acta Oncológica Venezolana*. 21:94-103, 1988.
3. Snijder L.; Perfeccti W.; Rivero D.: Carcinoma ductal in situ de la mama. *Acta Oncológica Venezolana*. 21:20-26, 1988.
4. Dabbs D.; Grenko R.; Silverman J.: Fine needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Acta Cytology*. 38:923-926, 1994.
5. De Azua J.: Citología por punción aspiración con aguja fina. *Salva Editores*. 131 - 219, 1987.
6. Dey P.; Karmakar T.: Fine needle aspiration cytology of accessory axillary breast and their lesions. *Acta cytology*. 38: 915 -916, 1994.
7. Di Giampetro L.; Moreno L.; Natasi A. y cols.: Carcinoma mamario in situ. *Revista Venezolana de Oncología*. 6:20-27, 1994.
8. Fernández Cid - Lopez Marin.: *Citopatología Ginecológica y mamaria*. I Salvat Editores. 24, 103-106, 1983.
9. Giard R.; Hermans J.: Fine needle aspiration cytology the breast with immediate reporting of the results. *Acta Cytology*. 37:358-360, 1993.
10. González Merlo y Cols.: *Oncología Ginecológica*. Salvat editores. 446-454, 1991.
11. Haagensen.: *Enfermedades de la mama*. Editorial Panamericana. 658, 1991.
12. Jiménez Ayala.; Villaplana y Cols.: *Citopatología Ginecológica*. Editorial Científica Médica. 481-532, 1985.
13. Koss L.; Woyke S.; Olszewski W.: *Biopsia por aspiración*. Editorial Panamericana. 69-134, 1988.
14. Linsk J.; Franzen S.: *Breast aspiration. Clinical aspiration cytology* Lippincot company. Cap. 6: 111-140, 1989.
15. Markovic M.; Boban D.; Sucic M. y cols.: Significance of proliferative epithelial changes in breast fine needle aspiration. *Cancer*. 70:781-783, 1992.
16. Montes A.; Romero G.; Vega C.: Carcinoma papilar de mama. *Revista Venezolana de Oncología*. 2:63-67, 1990.
17. Mulford D.; Dawson A.: Atipia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. *Acta Cytology*. 38: 9-16, 1994.
18. Osorio S.; González R. y Cols.: Citología por punción aspiración en nódulos mamarios en el Hospital de Chiquiquirá de Maracaibo. *Revista Venezolana de Oncología*. -:155-161, 1994.
19. Ruiz A.: *Biopsia preoperatoria o Corte Congelado en patología quirúrgica y oncología*. Boletín Sociedad Médica Bernardo Guzmán Blanco. 1:2, 1992.
20. Shabaik A.; Cox c. Clark R. y cols.: *Imprint Cytology of needle localized breast lesions*. *Acta Cytology*. 37: 10-15, 1993.
21. Vera R.; Palacios L.; Urdaneta D.: *Cancer al Día*. II Edición: 414-417, 1982.
22. Zajdela A.; Ghossein A.; Pilleron M.D. y cols.: The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: Experience at the foundation Curie. *Cancer*. 35: 499-506, 1975.