

ANATOMIA PATOLOGICA DEL CANCER GASTRICO Y DE SUS LESIONES PRECANCEROSAS EN CHILENOS *

ROBERTO ZALDÍVAR ‡

Se presentan datos anatomopatológicos sobre el cáncer gástrico y se hace una revisión bibliográfica crítica de sus lesiones precancerosas en pacientes chilenos.

Se revisaron los protocolos de autopsias y preparaciones microscópicas de 91 casos (65 hombres, 26 mujeres) con cáncer gástrico primario, y sus metástasis cuando estuvieron presentes. La edad promedio para hombres con carcinoma gástri-

co fue 58.8 años y 56.2 años para las mujeres. Los decenios que mostraron la mayor acumulación de los 91 casos, en ambos sexos combinados, fueron 50-60 y 60-70 años. Hubo 89 casos con carcinomas, uno con leiomiomasarcoma y un linfosarcoma. De los 89 casos con carcinomas, 71 casos (79.8 por ciento) presentaron metástasis. Carcinomas de grado I, II, III y IV (clasificación de Broders), mostraron metástasis en 14.2, 85.0, 81.2 y 90.0 por ciento, respectivamente.

Con respecto a las lesiones precancerosas del estómago en chilenos, se revisó la literatura. Estudios epidemiológicos y anatomopatológicos indicarían que la transformación maligna de la úlcera gástrica se produce con baja frecuencia (3-5 por ciento) en casos con gastrectomía. El estudio de la gastritis crónica en pacientes autopsiados, sin úlcera ni tumor, mostró que su frecuencia aumenta con la edad, estando totalmente ausente en niños hasta de 15

* Parte de esta investigación fue financiada por un Research Grant otorgado al autor por la Anaconda Company, New York City, cuando trabajó como patólogo asociado en Fairleigh Dickinson University, Madison, New Jersey. Una parte de este trabajo fue presentada al Décimo Congreso Internacional del Cáncer celebrado en mayo 22-29, 1970 en Houston, Texas.

‡ Instituto de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios y Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Radium, ambos de Santiago (Chile).

El autor agradece al doctor B. Highman, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., y al doctor L. B. Thomas, Pathologic Anatomy Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, por la revisión constructiva de recientes versiones del manuscrito.

años de edad. El proceso inflamatorio siempre se localizó en el antro pilórico. Se observó metaplasia de la mucosa especialmente en casos con más de 30 años de edad. Se encontró gastritis crónica en 60 por ciento de los casos, generalmente localizada en la curvatura menor y antro pilórico. (Gac. Méd. Méx. 102:511, 1971).

CHILE ocupa el primer puesto para mujeres y el segundo para hombres, entre cuarenta y una naciones con estadísticas vitales confiables, en tasas de mortalidad ajustadas a la edad por 100 000 habitantes por cáncer gástrico.¹⁵

Zaldívar²⁰ ha encontrado que las tasas de mortalidad específicas para la edad por 100 000 habitantes para cáncer del estómago, en cada sexo en Chile, cubriendo un periodo de veinte y cuatro años (1941-1964) no ha variado significativamente en ningún grupo de edad. Por el contrario, se ha comunicado que en los Estados Unidos de América,⁵ un país mostrando comparativamente muy bajas tasas de mortalidad ajustadas a la edad por cáncer gástrico, tales tasas han exhibido una declinación continua en cada sexo desde 1930 hasta 1955. Además, Segi y Kurihara¹⁴ demostraron que países tales como Finlandia, Alemania Occidental, Suiza, Holanda, Dinamarca, Suecia, Noruega, Nueva Zelandia, Australia, Francia y Canadá desde 1950-1951 a 1962-1963, han mostrado disminucio-

nes en las tasas de mortalidad por cáncer gástrico en cada sexo.

Una de las más probables hipótesis de trabajo para explicar la estabilidad de la mortalidad por este tipo de cáncer en Chile es que, aunque es difícil negar algunos cambios en los procedimientos de diagnóstico y certificación médica durante 1941-1964, puede considerarse que los carcinógenos dietarios han continuado actuando sobre los chilenos con aproximadamente la misma intensidad. De la misma forma, la disminución de las tasas de mortalidad por cáncer gástrico en los doce países arriba mencionados, indicaría que los carcinógenos dietarios han sido ingeridos en cantidades significativamente menores.

En vista de las elevadísimas tasas para este tipo de cáncer en Chile, el autor estudió las posibles variaciones geográficas en las veinticinco Provincias chilenas, durante los años 1960, 1962 y 1964. Se encontró que Provincias centrales tales como Curicó, Talca y Ñuble y sureñas como Concepción y Malleco presentaron altas tasas de mortalidad ajustadas a la edad por 100 000 habitantes. En cambio, la Provincia de Santiago, entre otras, presentó bajas tasas.²⁰

Ya que no se conocen estudios sistemáticos en Chile sobre la anatomía patológica del cáncer gástrico y sus lesiones precancerosas, se estudió en la ciudad de Santiago, con más de 3 000 000 de habitantes, una serie de casos autopsiados, con el objeto de conocer la anatomía e histología patológica de este tipo de tumor en el chi-

leno. Debido a que está ahora bien establecido que existen variaciones en la anatomía patológica, especialmente en la patogénesis del cáncer gástrico en diversos países, y que ya no se puede ingenuamente extrapolar hallazgos anatómopatológicos por ejemplo, de pacientes norteamericanos a pacientes japoneses la publicación de este trabajo, basado en datos obtenidos en pacientes chilenos, está plenamente justificada.

Material y métodos

Esta investigación se basó en noventa y un casos de chilenos autopsiados con diagnóstico de tumor maligno del estómago. Sesenta y cinco hombres y 26 mujeres fueron incluidas. El autor obtuvo tal material patológico a fines del año 1968 del Instituto de Anatomía Patológica, Hospital San Juan de Dios y del Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Radium, ambos de la ciudad de Santiago, revisando los protocolos de autopsias tanto como las preparaciones microscópicas de los 91 casos con cáncer primitivo del estómago y también de sus respectivas metástasis, cuando estuvieron presentes. Las autopsias estudiadas en el Hospital San Juan de Dios, un hospital general de enseñanza con elevado número de camas, fueron realizadas entre los años 1954 y 1968, y en el Instituto Nacional del Radium, un hospital oncológico de enseñanza con más bien reducido número de camas, entre los años 1951 y 1966. Los pacientes autopsiados en ambos hospi-

tales eran de un nivel socioeconómico bajo.

La clasificación de los tipos macroscópicos del cáncer gástrico usada en esta investigación fue la siguiente: a) polipoide, b) ulcerativo, c) difuso o escirroso, y d) medular.

Con respecto al sistema de gradación histopatológica, se empleó la clasificación de Broders^{2,3} en un intento para relacionar grado de diferenciación de las células tumorales y presencia de diseminación metastática. El método de Broders fue aplicado por primera vez al diagnóstico de carcinomas epidermoides, donde la queratinización provee un índice fácilmente determinable para el grado de diferenciación. Después se aplicó al diagnóstico de gran variedad de tumores malignos. Cánceres que mostraban diferenciación celular del 100 al 75 por ciento se consideran de grado I (adenocarcinoma bien diferenciado); cánceres con diferenciación del 75 al 50 por ciento se consideran de grado II (adenocarcinoma moderadamente diferenciado); cánceres con diferenciación del 50 al 25 por ciento pertenecen al grado III (adenocarcinoma pobremente diferenciado); y cánceres con diferenciación del 25 al 0 por ciento se incluyen en el grado IV (carcinoma indiferenciado o anaplástico), siendo éstos los más malignos.

Los tejidos que fueron fijados para el estudio histológico, en ambos laboratorios patológicos, se incluyeron en parafina, se cortaron y se tiñeron con hematoxilina-eosina y con el método de Van Gieson.

TABLE I
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE 91 CASOS CON CANCER GASTRICO

<i>Grupos de edad</i>	<i>Hombres</i>		<i>Mujeres</i>		<i>Ambos sexos</i>	
	<i>No.</i>	<i>%</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>	<i>No.</i>	<i>%</i>
0 - 10	0	0.0	0	0.0	0	0.0
10 - 20	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20 - 30	1	1.5	1	3.8	2	2.2
30 - 40	7	10.7	3	11.6	10	11.0
40 - 50	9	13.8	3	11.6	12	13.3
50 - 60	17	26.2	8	30.7	25	27.4
60 - 70	17	26.2	9	34.6	26	28.5
70 - 80	12	18.5	2	7.7	14	15.4
80 - 90	2	3.1	0	0.0	2	2.2
Total	65	100.0	26	100.0	91	100.0

Resultados

La tabla I muestra la distribución por sexo y grupos de edades de los 91 casos con tumores malignos del estómago. Sesenta y cinco casos fueron hombres (71.4 por ciento) y 26 fueron mujeres (28.6 por ciento). Los decenios que exhibieron la mayor acumulación de tales neoplasmas para ambos sexos combinados fueron 60-70 (28.5 por ciento) y 50-60 años (27.4 por ciento).

La edad promedio para pacientes de sexo masculino con carcinoma gástrico fue 58.8 años; para pacientes de sexo femenino fue 56.2 años.

Algunos casos fueron sometidos a gastrectomía parcial o total; en otros, la intervención se limitó a la parotomía exploratoria.

La tabla II presenta datos sobre los tipos macroscópicos del carcinoma gástrico. El tipo ulcerativo fue el más frecuente (30.3 por ciento), seguido por el tipo escirroso (22.5 por ciento). El tipo medular (7.9 por ciento) y polipoide (6.7 por ciento) presentaron una frecuencia relativamente baja. Como de costumbre, el tipo inespecífico mostró una alta frecuencia (32.6 por ciento). Con respecto a las metástasis en cada uno de estos tipos macroscópicos, el medular (100.0 por ciento)

TABLE II
TIPOS MACROSCOPICOS EN 89 CASOS CON CARCINOMA DEL ESTOMAGO

<i>Tipo macroscópico</i>	<i>No. de casos</i>	<i>Frecuencia %</i>	<i>No. de casos con metástasis</i>	<i>Frecuencia de casos con metástasis %</i>
Ulcerativo	27	30.3	20	74.1
Difuso	20	22.5	17	85.0
Medular	7	7.9	7	100.0
Polipoide	6	6.7	3	50.0
Tipo no especificado	29	32.6	24	82.7
Total	89	100.0	71	—

TABLA III
LOCALIZACION ANATOMICA
DEL CARCINOMA GASTRICO
EN 89 CASOS

Región anatómica	No. de casos	Frecuencia (%)
Antro pilórico	28	31.5
Curvatura menor	25	28.1
Cardias	9	10.1
Todo el órgano	6	6.7
Curvatura mayor	3	3.4
Pared posterior	3	3.4
Pared anterior	2	2.2
Región no especificada	13	14.6
Total	89	100.0

y escurroso (85.0 por ciento) fueron los más malignos.

La localización de los casos con carcinoma gástrico aparece en la tabla III. La región del antro pilórico (31.5 por ciento) y la curvatura menor (28.1 por ciento) fueron los más frecuentes.

Los sitios anatómicos de las metástasis (tabla IV) indican que el orden de la frecuencia es como sigue: *primero*, ganglios linfáticos regionales (28.4 por ciento); *segundo*, hígado (18.7 por ciento); *tercero*, pulmones y pleuras (7.4 por ciento); *cuarto*, ganglios linfáticos mesentéricos tanto como carcinomatosis peritoneal (6.8 por ciento); *quinto*, ganglios linfáticos pancreático-duodenales (5.7 por ciento); *sexto*, páncreas (4.0 por ciento), siendo los ganglios linfáticos inguinales, adrenales, pericardio y meninges los menos frecuentes (0.6 por ciento).

La tabla V muestra los tipos histológicos del cáncer gástrico. Se diagnosticaron 32 casos de carcinoma con grado III (35.1 por ciento), 30 casos

con grado IV (33.0 por ciento), 20 con grado II (22.0 por ciento) y 7 con grado I (7.7 por ciento).

En la tabla VI se menciona un caso de úlcera con transformación maligna. Esta lesión, un espécimen resectado, se presentó como una úlcera crónica penetrante y profunda con todas las ca-

TABLA IV
LOCALIZACION ANATOMICA
DE LAS METASTASIS EN 89 CASOS
CON CARCINOMA PRIMITIVO
DEL ESTOMAGO

Localización anatómica	No. total en cada región	Frecuencia en cada región (%)
Ganglios linfáticos regionales *	50	28.4
Hígado	33	18.7
Pulmones y pleuras	13	7.4
Ganglios linfáticos mesentéricos	12	6.8
Carcinomatosis peritoneal	12	6.8
Ganglios linfáticos pancreático-duodenales	10	5.7
Páncreas	7	4.0
Ganglios linfáticos lumbó-aórticos	6	3.4
Huesos	6	3.4
Ganglios linfáticos mediastínicos (no especificados)	6	3.4
Ganglios linfáticos del epiplón gastro-hepático	5	2.8
Ganglios linfáticos celíacos	4	2.3
Ganglios linfáticos peri-aórticos	3	1.7
Ganglios linfáticos supraclaviculares	3	1.7
Ovarios (tumores de Krukenberg)	2	1.1
Ganglios linfáticos inguinales	1	0.6
Adrenales	1	0.6
Pericardio	1	0.6
Meninges	1	0.6
Total	176	100.0

* Curvatura mayor o menor del estómago.

TABLA V
 TIPOS HISTOLOGICOS DE CANCER
 GASTRICO EN 91 AUTOPSIAS

<i>Tipo microscópico</i>	<i>No. de casos</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
<i>Adenocarcinoma</i>		
Grado I *	7	7.7
Grado II †	20	22.0
Grado III	32	35.1
Grado IV	30	33.0
<i>Sarcoma</i>		
Leiomiocarcinoma	1	1.1
<i>Linfoma maligno</i>		
Linfosarcoma	1	1.1
Total	91	100.0

* Incluyendo un caso de úlcera con transformación maligna y un caso de cistoadenocarcinoma papilífero.

† Incluyó un caso con metaplasia escamosa (adenocarcinoma), y otro caso de cistoadenocarcinoma.

racterísticas de una úlcera péptica benigna y mostró infiltración cancerosa a lo largo de sólo un margen del borde, sin compromiso de la base. En algunas áreas, sin embargo, se detectaron algunas glándulas con monstruosidades nucleares y/o hiperchromatismo tanto como nucleolos prominentes. La estructura glandular en tales áreas estuvo completamente ausente. En general, sin embargo, las glándulas se mostraron bien diferenciadas, algunas de ellas aumentadas de tamaño o quísticas; algunos focos conteniendo linfocitos también estuvieron presentes.

La distribución por sexo y grupos de edad en los casos con carcinoma, con respecto a grado histológico y metástasis, aparece en la tabla VI. De los 89 casos con carcinoma, 71 (79.8 por

TABLA VI
 DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE 89 CASOS CON CARCINOMA GASTRICO
 PRIMITIVO * CON RESPECTO A GRADO HISTOLOGICO Y METASTASIS

<i>Grupos de edad</i>	<i>Grado histológico de malignidad</i>								<i>Metástasis</i>			
	<i>I</i>		<i>II</i>		<i>III</i>		<i>IV</i>		<i>Presente</i>		<i>Ausente</i>	
	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>F</i>
0 - 10												
10 - 20												
20 - 30			1						1	1	1	
30 - 40					3	2	4		1	5	3	2
40 - 50	1			1	2	1	5		1	6	3	2
50 - 60	2		1	4	8	2	6		1	14	5	3
60 - 70	2	1	6	2	4	5	5	1	1	14	8	3
70 - 80	1‡		3	1	4	1	4			8	1	4
80 - 90			1				1			2		
Totales	6	1	12	8	21	11	25	5		50	21	14
	1(14.2)†		17(85.0)†		26(81.2)†		27(90.0)†		79.8%		20.2%	

* Los otros dos casos fueron un leiomiocarcinoma primitivo (mujer, 55 años de edad), y un linfosarcoma primitivo (hombre, 44 años).

‡ Úlcera con transformación maligna.

† Número de casos con metástasis; porcentaje está en paréntesis.

ciento) presentaron diseminación metastática. Hubo una relación inversa entre grado de diferenciación celular y frecuencia de metástasis.

Algunos casos de *linitis plastica* se observaron, con grado IV de Broders. Sin embargo, en estos casos, el mayor número de células presentó similitud morfológica marcada con el linfocito pequeño de los linfomas malignos.

En los casos con grado III y IV, núcleos gigantes y nucleolos prominentes o múltiples fueron frecuentemente detectados. En algunos casos, células gigantes multinucleadas se observaron en abundante cantidad.

Discusión

Carcinoma gástrico. Las investigaciones de Versé,¹⁹ y las clásicas contribuciones de Borrmann¹ y Konjetzny,⁷ iniciaron los estudios anatomopatológicos sobre el carcinoma del estómago. Problemas tales como: a) la clasificación de los tipos macroscópicos en relación con el pronóstico de la conducta biológica del tumor, b) el carcinoma *in situ*, c) las relaciones entre gastritis crónica y carcinoma, d) úlcera gástrica crónica y carcinoma, e) pólipos adenomatosos del estómago y carcinoma, f) conducta biológica del tumor, y g) histogénesis del carcinoma, han sido investigados intensamente. Recientes estudios incluyen los de Stout,^{17, 18} Ringertz,¹³ Montenegro,¹⁰ y uno preliminar de Zaldívar.²¹

Los resultados obtenidos en la presente investigación de 91 casos de autopsiados de Santiago, muestran como

rasgo sobresaliente una relación inversa entre el grado de diferenciación celular y la frecuencia de metástasis; en el grado I hubo un 14.2 por ciento de metástasis y en el grado IV hubo un 90.0 por ciento de metástasis.

Lesiones gástricas precancerosas. De los tres precursores del cáncer gástrico, es decir, úlcera con transformación maligna, gastritis crónica y pólipos adenomatosos, discutiremos sólo los dos primeros ya que sobre el tercero hay, al parecer, una falta total de información en la literatura patológica chilena.

En Chile las tasas de mortalidad por 100 000 hombres para 1954-1955 por úlcera gástrica y por cáncer gástrico fueron 8.15 y 69.17, respectivamente; en Japón tales tasas de mortalidad fueron 27.17 y 68.30, respectivamente.⁶ Murakami¹¹ en 1968 comunicó que por medio de una encuesta clínica en grandes cantidades de personas, la incidencia de úlcera gástrica benigna en japoneses es de aproximadamente 10 por ciento. En Chile, desafortunadamente, tales encuestas clínicas no se han realizado aún.

Con respecto a la frecuencia, en material patológico de la úlcera gástrica con transformación maligna, ya hemos mencionado que en la presente investigación, sólo un caso de gastrectomía mostró los típicos caracteres de esta lesión. Entre los 89 casos con carcinomas estudiados, la frecuencia (1.12 por ciento) es muy baja y no tiene significado alguno, ya que la casi totalidad de los casos estudiados histológicamente fueron especímenes de autopsias; es bien sabido que cuando el paciente ha

fallecido como consecuencia de cáncer gástrico, generalmente la lesión ha progresado de tal forma que cualquier úlcera preexistente ha sido totalmente cubierta por el carcinoma. Debido a esto, para estudiar la frecuencia de úlcera gástrica maligna se deben utilizar especímenes de biopsia.

En Valparaíso, Silva Risopatrón¹⁰ hizo una investigación sobre la asociación entre úlcera y carcinoma gástrico en especímenes de gastrectomía. Este autor encontró ulceración en 30 por ciento de todos los casos con cáncer gástrico. En el estudio en Santiago, se encontró una frecuencia de 30.3 por ciento (tabla II). Además, Silva Risopatrón hizo un diagnóstico de úlcera gástrica con degeneración maligna en 3 por ciento de los casos resecados por úlcera y en 5 por ciento de aquellos casos resecados por cáncer. Esta es una frecuencia relativamente baja para los chilenos.

Stout¹⁸ entre 470 estómagos resecados por carcinoma en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, encontró 34 casos (7.2 por ciento) con úlceras de tipo penetrante; pero detectó sólo 28 casos (6 por ciento) con una úlcera benigna profunda presentando carcinoma en el margen o rodeando totalmente el borde de ella. Los datos de úlcera gástrica con transformación maligna son similares en las series de Silva Risopatrón y Stout, pero son sin duda relativamente bajas si se comparan con la serie de Koszewski⁸ de Zurich que encontró carcinoma en 15 por ciento de los casos de úlceras gástricas resecadas.

Por último debemos señalar los hallazgos en Tokio. Entre todos los casos resecados con carcinoma gástrico en japoneses alrededor de 20 por ciento presentan carcinoma gástrico inicial (focos cancerosos localizados sólo en la mucosa); los pacientes con cáncer gástrico inicial tienen una sobrevivencia (5 años) superior al 90 por ciento. Oota¹² entre 240 casos con carcinoma gástrico inicial, encontró aproximadamente un 40 por ciento con úlcera gástrica con transformación maligna. Oota describió estas lesiones minuciosamente y encontró que el carcinoma frecuentemente se desarrolla después del establecimiento de una úlcera péptica cicatrizada.

Aparece importante la distinta frecuencia de esta lesión entre chilenos (3-5 por ciento) y japoneses (40 por ciento).

La gastritis crónica presenta numerosas alteraciones estructurales en la mucosa, las cuales pueden ser principalmente atróficas o hipertróficas, o como es más frecuente, una combinación de ambas.

Estudios sistemáticos sobre la asociación entre la gastritis crónica y el carcinoma gástrico en chilenos no han sido realizados aún. Sin embargo, Burdach⁴ en el Instituto Patológico de la Universidad de Concepción investigó la evolución histopatológica de la gastritis crónica en pacientes autopsiados de nivel socioeconómico bajo. Durante la autopsia, 61 estómagos frescos fueron fijados para su respectivo estudio histológico; no presentaban úlceras ni tumores. Este autor estudió cuantitati-

vamente cuadros histológicos muy precoces de gastritis crónica, no detectables macroscópicamente, y demostró que las alteraciones gástricas aumentan con la edad y además que en los niños (hasta 15 años de edad) no se encontró gastritis de ningún grado. El proceso inflamatorio siempre se localizó en el antro pilórico; también metaplasia de la mucosa se observó especialmente en casos con más de 30 años de edad. En estos casos, el número de linfocitos, células plasmáticas, y folículos linfáticos estuvo aumentado considerablemente. En sus 61 casos, Burdach encontró gastritis crónica en un 60 por ciento de los casos, generalmente localizado en el antro pilórico y en la curvatura menor, que como se sabe son las regiones anatómicas con más frecuente localización del carcinoma gástrico (tabla III).

Antes de terminar de discutir el problema de la gastritis es necesario decir que son bien conocidas las marcadas alteraciones histológicas de la mucosa, que fácilmente pueden interpretarse, en casi cada caso de cáncer gástrico, como lesiones precancerosas. Más aún, estos hallazgos histopatológicos presentan una singular dificultad para su interpretación, pues en una serie control compuesta por *estómagos sin carcinoma, del mismo grupo de edad*, las mismas o similares alteraciones gástricas de los casos con cáncer gástrico son detectadas en la serie control. Estos hechos llevarían a pensar que todos los casos con carcinoma del estómago son precedidos por una gastritis crónica, lo cual aún carece de base estadística.

Puede considerarse en la mucosa gástrica como evidencia segura de malignidad cuando se observa: a) marcada actividad mitótica y anaplasia, b) desorganización del tipo glandular, y c) perforación de *muscularis mucosae* (invasión).

Lucchini⁹ realizó un minucioso y excelente estudio histológico sobre la mucosa gástrica en chilenos de Santiago.

Resulta obvio mencionar aquí la urgente necesidad de realizar estudios patológicos sistemáticos, en considerable número de casos, como un intento para resolver con precisión el problema de los precursores del carcinoma del estómago en el chileno.

REFERENCIAS

1. Borrmann, R.: *Geschwülste des Magens und Duodenums*. En: Henke, F. y Lubarsch, O. (Eds.) *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Band IV, Teil 1, Berlin, Julius Springer, 1926, p. 812.
2. Broders, A. C.: *Squamous-cell epithelioma of the skin. A study of 256 cases*. Ann. Surg. 73:141, 1921.
3. Broders, A. C.; Hargrave, R. y Meyerding, H. W.: *Pathologic features of soft tissue fibrosarcoma, with special reference to the grading of its malignancy*. Surg. Gynec. & Obst. 69:267, 1939.
4. Burdach, R.: *Contribución al estudio anatómo-patológico de la gastritis crónica*. Bol. Soc. Biol. Concepción (Chile). 20: 21, 1945.
5. Haenszel, W.: *Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States*. J. Nat. Cancer Inst. 21:213, 1958.
6. Hueper, W. C. y Conway, W. D.: *Chemical Carcinogenesis and Cancers*. Springfield, Charles C. Thomas. 1964, p. 161.
7. Konjetzny, G. E.: *Der Magenkrebs*. Stuttgart, Ferdinand Enke, 1938.
8. Koszewski, Z. J.: *Zur Frage der Häufigkeit des Ulcuskarzinoms des Magens*.

- Inaugural Dissertation, Universität Zürich. Basel, Karger, 1946.
9. Lucchini, A.: *Contribución al estudio de la mucosa gástrica humana*. Tesis para optar al título de médico-cirujano. Universidad de Chile, Santiago, 1943.
 10. Montenegro, M. R.: *Cancer of the gastrointestinal canal in São Paulo, Brazil*. En: National Cancer Institute Monogr. 25:249, 1967.
 11. Murakami, T.: *Significance of ulcers*. En: *Epidemiological, Experimental, and Clinical Studies on Gastric Cancer*. Kinoshita, R.; Nagayo, T. y Tanaka, T. (Eds.). Tokyo, Maruzen Co. Ltd., 1968, p. 157.
 12. Oota, K.: *On the nature of the ulcerative changes in early carcinoma of the stomach*. En: *Epidemiological, Experimental, and Clinical Studies on Gastric Cancer*. Kinoshita, R.; Nagayo, T. y Tanaka, T. (Eds.) Tokyo, Maruzen Co., Ltd., 1968, p. 141.
 13. Ringertz, N.: *The pathology of gastric carcinoma*. En: National Cancer Institute Monogr. 25:275, 1967.
 14. Segi, M. y Kurihara, M.: *Cancer mortality for selected sites in 24 countries*. No. 4 (1962-1963). Dept. of Public Health, Tohoku University School of Medicine, Sendai, 1966.
 15. Segi, M. y Kurihara, M.: *Cancer mortality for selected sites in 24 countries*. No. 5 (1964-1965). Dept. of Public Health, Tohoku University School of Medicine. 1969.
 16. Silva Risopatrón, L.: *Relaciones entre úlcera gástrica y cáncer*. Bol. Hosp. Viña del Mar. 18:102, 1962.
 17. Stout, A. P.: *Pathology of carcinoma of the stomach*. Arch. Surg. 46:807, 1943.
 18. Stout, A. P.: *Tumors of the stomach*. En: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1953.
 19. Versé, M. A.: *Ueber die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Polypen, Adenome und Karzinome des Magen-Darmkanals (Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Leipzig Universität)*. Leipzig, S. Hirzel, 1908, tomo 1, cap. 5.
 20. Zaldivar, R.: *Geographic pathology of oral, esophageal gastric, and intestinal cancer in Chile*. Z. Krebsforsch. 75:1, 1970.
 21. Zaldivar, R.: *Pathologic anatomy of stomach cancer in Santiago, Chile: review of gross and histologic findings in 91 autopsy cases*. Tenth Internat. Cancer Congress, Houston, 1970, p. 613.