

Importancia de la clasificación de Laurén del cáncer gástrico. Revisión de una serie de 295 casos

SANZ ANQUELA, J. M.*; RUIZ LISO, J. M.*; RODRÍGUEZ MANZANILLA, L.**; ALFARO TORRES, J.*; ALMAJANO MARTÍNEZ, C.*; CUERVAS-MONS FINAT, M.***, y MORTÉ GARCÍA, L.***

Abstract

SIGNIFICANCE OF LAURÉN GASTRIC CANCER CLASSIFICATION. REVISION OF 295 CASES FROM A HIGH RISK AREA

We have studied age and sex ratio from 295 patients with gastric cancer, and their histopathological features following Laurén classification. The high intestinal-type / diffuse-type ratio (I/D ratio = 5,4) of our study is the best indicator of the high environmental gastric cancer risk in Soria. The smaller I/D ratio = 2 among early tumours, which reach the 17,7% of the whole, means that the current environmental risk in Soria is lesser than it was in the past. Other findings prove a differential behaviour of the development of gastric cancer between men and women: While women have got lower incidence of stomach cancer than men ($p < 0,01$), and their diagnosis average age is higher than men ($p < 0,05$), paradoxically the women exposure to environmental risk factors (I/D ratio = 6,5) in Soria can be higher than men exposure (I/D ratio = 4,9). This is likely to mean that the stomach women has got better repair mechanisms to neutralise the cellular injury from dietary or other environmental carcinogens.

KEY WORDS: Gastric cancer, histology, incidence, environmental risk.

PATOLOGIA, 22, 156-161, 1989

INTRODUCCION

El cáncer gástrico (CG) es una enfermedad de personas adultas y preseniles (1), siendo entre 1,5 y 3 veces más frecuentes en hombres que en mujeres (2, 3). En estudios realizados en distintos países, la relación hombre/mujer (H/M) se acerca a uno en los grupos más jóvenes, alcanza los valores máximos entre los cincuenta y sesenta y cuatro años, y vuelve a declinar ligeramente en edades más avanzadas (4). La explicación de estas variaciones en las relaciones edad/sexo parecen fundamentarse en la existencia de al menos dos enfermedades distintas dentro del CG, perfectamente definidas en la clasificación de Laurén-Järvi (5, 6), el tipo histológico intestinal (CGI), directamente asociado con factores ambientales, de predominio en hombres y propio de edades avanzadas; y el tipo histológico difuso (CGD), con un sustrato endógeno de predisposición, de frecuencia semejante en ambos sexos, o acaso superior en mujeres, y de

aparición más temprana y de peor pronóstico (7, 9). La incidencia del CGD parece ser constante en distintos países, siendo responsable únicamente el CGI de las elevadas tasas de CG en las áreas geográficas de alto riesgo en las que se supone existen determinados factores ambientales fundamentalmente de índole dietético (7-11). Por esta razón en países de alto riesgo de CG el índice intestinal/difuso (I/D), o cociente entre el número de casos de CGI y CGD, supera la unidad (12, 13). De este modo, aplicando los conceptos de la clasificación de Laurén-Järvi (5, 6) a cualquier serie de CG, puede extraerse una información válida del riesgo ambiental de CG en el área de la que proceda la serie. El índice I/D se convierte así en un valioso parámetro que cuantifica el riesgo ambiental de CG.

Muchas de las series de CG publicadas pueden presentar sesgos de distintas coberturas hospitalarias dentro de una misma área y, por tanto, no ser del todo expresivas de la frecuencia y características del CG en esa área. Pero la serie que presentamos a continuación representa a la totalidad de los casos con diagnóstico anatomopatológico de CG de la provincia de Soria durante un reciente período de siete años, por lo que el resultado de su análisis es fiel reflejo de la situación de esta enfermedad en nuestra provincia.

* Servicio Anatomía Patológica, Hospital del INSALUD, Soria.
** Centro de Salud Soria Norte, Soria. *** Servicio Anatomía Patológica, Colegio Universitaria, Soria.

Correspondencia: Dr. Sanz Anquela, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General del INSALUD de Soria, paseo Santa Bárbara, sin número, 42002 Soria. Teléfono (975) 22 10 00. Ext. 24.

MATERIAL Y METODOS

La asistencia sanitaria en la provincia de Soria está centralizada en el Hospital General del INSALUD, en cuyo Servicio de Anatomía Patológica se ha practicado esta revisión. Existe un segundo laboratorio en el Colegio Universitario, donde se analiza el material procedente del Hospital Institucional, así como el procedente de la "práctica privada", quedando cubierta por estos dos únicos laboratorios de anatomía patológica la totalidad de la actividad médica asistencial pública y privada de la provincia de Soria.

Desde el 1 de enero de 1981 al 31 de diciembre de 1987 hemos diagnosticado un total de 295 pacientes con CG, cuyos cortes histológicos han sido revisados en su totalidad, reclasificando los casos según los criterios de Laurén-Järvi (5, 6). De los 295 casos objeto de estudio, 280 corresponden al Hospital del INSALUD y 15 al Laboratorio del Colegio Universitario. De prácticamente la mitad de los casos (148 pacientes), el diagnóstico se realizó en material procedente de microbiopsias gástricas por vía endoscópica. En los 147 casos restantes tuvimos oportunidad de realizar estudio de piezas quirúrgicas. Se incluyeron de éstas entre cuatro y ocho bloques de tejido tumoral. En los casos precoces, el tumor fue incluido en su práctica totalidad (hasta 20 y 30 bloques en los carcinomas superficiales más extensos) para descartar eventuales focos de invasión.

De todos los casos se recogió información de la edad y sexo del paciente, que fue relacionada con el tipo histológico. En los 147 casos estudiados en pieza quirúrgica fue además valorado el nivel de invasión y la talla del tumor, parámetros que se relacionaron con el tipo histológico y la edad y sexo del paciente.

Todas las variables fueron informatizadas en una base de datos convencional en lenguaje basic, en un ordenador de 256 K de memoria RAM. Se practicaron los cálculos estadísticos de chi-cuadrado con corrección de Yates, y test de Fisher con estudio a dos colas para las variables cualitativas, y la distribución T de Student, y cálculos de correlación lineal de Pearson para las cuantitativas, por medio de programas incorporados a la referida base de datos.

RESULTADOS

De los 295 pacientes que constituyen la serie, 189 son hombres y 106 mujeres, lo que supone una relación de sexos o cociente hombre/mujer (H/M) de 1,78. El número de casos diagnosticados en cada uno de los años del período de estudio, así como la distribución en ambos sexos, y cocientes (H/M) se resumen en la tabla 1. La asociación de una mayor incidencia de CG con el sexo masculino, respecto del femenino, presenta en el conjunto de la serie diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

En cuanto a la edad de los pacientes, es desconocida en 15 de ellos, quedando distribuidos los casos conocidos por décadas en el gráfico de la figura 1. La edad media de la serie es de 68 ± 12 , siendo más elevada la edad media de aparición del tumor en las mujeres (70 ± 13) que en los hombres (67 ± 12), con diferencias entre ambos sexos estadísticamente significativas ($p < 0,05 / T = 2,02$). La proporción de sexos difiere según la edad, siendo máxima en el intervalo

TABLA I

DISTRIBUCION EN LOS SIETE AÑOS DE ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CANCER GASTRICO DE LA PROVINCIA DE SORIA

Años	Hombres	Mujeres	Total	(H/M)
1981	27	9	36	3
1982	25	13	38	1,9
1983	24	15	39	1,6
1984	24	23	47	1,04
1985	27	13	40	2,1
1986	31	15	46	2,1
1987	31	18	49	1,72
Total	189	106	295	1,78

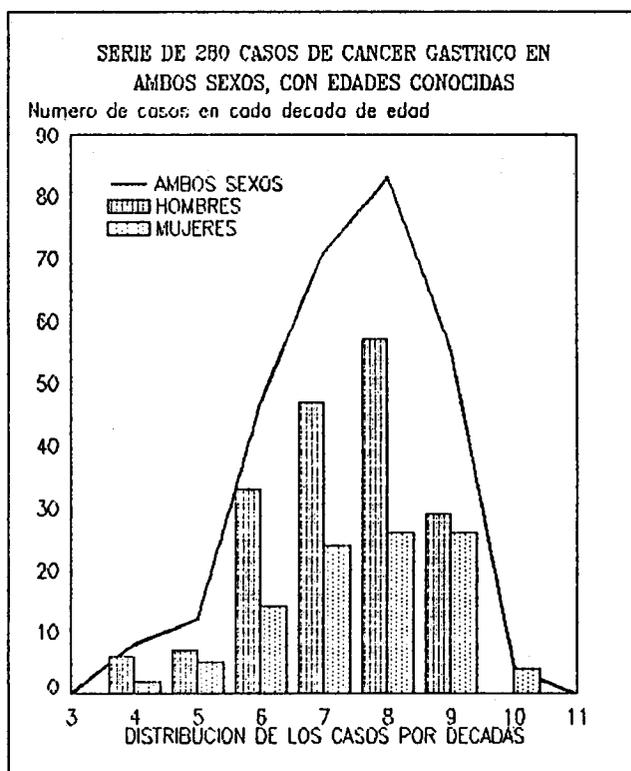


FIG. 1.—Número de pacientes con cáncer gástrico de cada sexo, en cada década de edad.

cinquenta y uno/ sesenta y cuatro años, en el que el cociente H/M se eleva a 2,95 (fig. 3), mientras que por debajo de cincuenta años el cociente es de 1,5 y por encima de sesenta y cinco años de 1,48.

La distribución por tipos histológicos, según la clasificación de Laurén, de los 295 tumores queda reflejada en la figura 2. De la misma se desprende que el cociente intestinal/difuso, o índice I/D, es de 5,41. Este índice I/D sufre importantes variaciones con la edad (fig. 3). Mientras que por debajo de los cincuenta años la proporción de tumores difusos es superior a la de intestinales en mujeres ($I/D = 0,67$), a medida que se eleva la edad de las mujeres la proporción de tumores intestinales es gradualmente superior, alcanzado el índice I/D el valor de 14 por encima de los sesenta y cinco años. El crecimiento del índice I/D en hombres es paralelo, aunque con valores por debajo de las mujeres.

En ambos sexos la edad media de aparición del tumor fue más elevada para el CGI que para el CGD,

PROPORCION DE TIPOS HISTOLOGICOS DE CANCER GASTRICO (SERIE DE 295 CASOS)

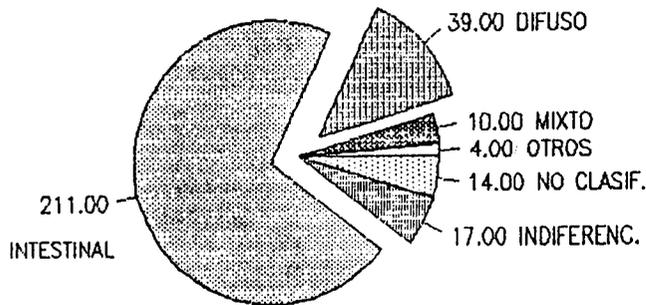


FIG. 2.—Distribución de los casos de cáncer gástrico en tipos histológicos según la clasificación de Laurén-Järvi.

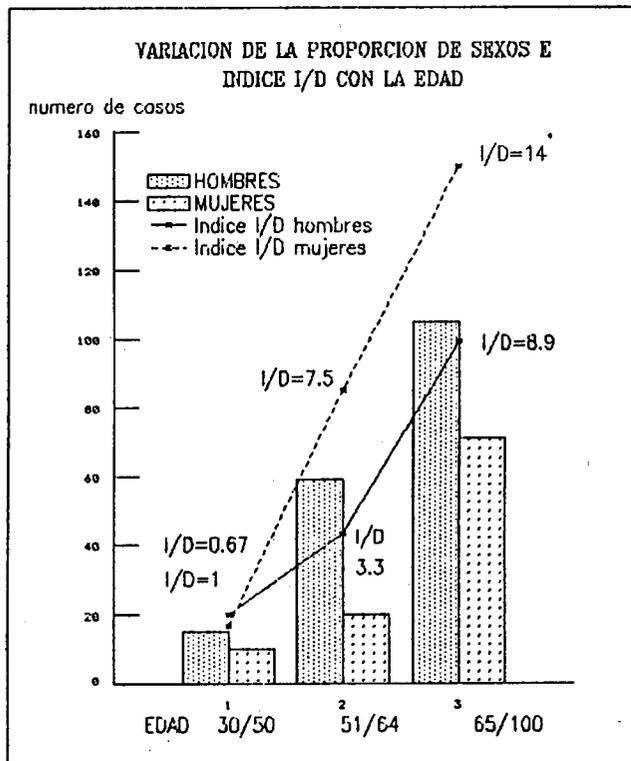


FIG. 3.—Correlación entre la histología, edad y sexo: la proporción del CGD es superior a la del CGI en mujeres por debajo de los cincuenta años. A partir de esta edad, la proporción del CGI crece súbitamente en ambos sexos.

con diferencias estadísticamente significativas. La tabla 2 recoge estas diferencias, y lógicamente en la misma no se han incluido 11 tumores intestinales (siete en hombres y cuatro en mujeres); dos mixtos (uno en hombre y uno en mujer), y uno indiferenciado en mujer, cuyas edades desconocemos.

De las 147 piezas estudiadas por nosotros, 26 casos correspondieron a carcinomas precoces, dos de ellos con pequeñas metástasis ganglionares, lo que supone un 17,69 por 100 del material quirúrgico. En una pieza quirúrgica reseada fuera de la provincia, y con diagnóstico endoscópico biopsico nuestro, el tumor presentaba también un estadio precoz. Valorando el sexo y tipo histológico de estos 27 CG precoces conocidos, 18 son de patrón intestinal (12 hombres y seis mujeres) y nueve de patrón difuso (siete hombres y dos mujeres). Es decir, el índice I/D en el CG precoz es de dos, mientras que el índice I/D en los

TABLA 2

EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES CON DISTINTOS TIPOS HISTOLOGICOS DE CANCER GASTRICO

Tipo histológico	Edad media	Desv. estand.	Núm. casos
Ambos sexos:			
Intestinal *	70	11	200
Difuso *	58	14	39
Mixto	65	13	8
Indiferenciado	73	11	16
Hombres:			
Intestinal **	69	11	126
Difuso **	59	12	27
Mixto	66	15	6
Indiferenciado	71	11	11
Mujeres:			
Intestinal ***	71	11	74
Difuso ***	58	17	12
Mixto	62	5	2
Indiferenciado	78	10	5

* p < 0,001 T=4,85.

** p < 0,001 T=4,15.

*** p < 0,05 T=2,55.

CG invasores estudiados en pieza quirúrgica es de cinco (55 CGI y 11 CGD). De los 18 CGI precoces, siete no llegaron a sobrepasar la *muscularis mucosae*, mientras que 11 presentaron un nivel infiltrativo submucoso. De los nueve CGD, ocho estuvieron confinados a la lámina propia y tan sólo uno infiltró submucosa. La asociación del CGD precoz con un nivel infiltrativo menor, respecto del CGI precoz, presentó diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05). Además, si comparamos tan sólo el grupo de CG precoces que no infiltran submucosa (siete intestinales y ocho difusos) con los CG invasores detenidos en el seno de la pared muscular (17 intestinales y uno difuso), las diferencias entre la proporción de difusos detenidos por la *muscularis* respecto de los detenidos por la pared muscular, también son estadísticamente significativas (p < 0,01). Las tablas 3 y 4 muestran la relación de la edad de los pacientes con el nivel de invasión tumoral.

El tamaño del tumor aumenta con la edad de los hombres, pero en mujeres no guarda correlación li-

TABLA 3

EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA GASTRICO PRECOZ E INVASOR

Carcinomas gástricos	Edad media	Desv. estand.	Núm. casos
Ambos sexos:			
Invasores	66	12	114
Precoces	63	10	24
Hombres:			
Invasores	64	11	72
Precoces	62	10	17
Mujeres:			
Invasores	68	12	42
Precoces	65	8	7

TABLA 4

EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES CON CANCER GASTRICO, SEGUN LOS DIFERENTES NIVELES MAXIMOS INFILTRATIVOS

Nivel de invasión	Edad media	Desv. estand.	Núm. casos
Ambos sexos:			
Mucosa/submucosa	64	10	22
Pared muscular	68	13	17
Subserosa/serosa	66	10	39
Ganglios linfáticos	65	12	60
Hombres:			
Mucosa/submucosa	62	10	17
Pared muscular	66	13	10
Subserosa/serosa *	63	7	23
Ganglios linfáticos	65	12	39
Mujeres:			
Mucosa/submucosa	69	7	5
Pared muscular	71	12	7
Subserosa/serosa *	70	12	16
Ganglios linfáticos	66	11	21

* p < 0,05 T=2,2.

neal. La tabla 5 presenta los tumores agrupados según su talla, y puede observarse cómo la edad media de los hombres se eleva gradualmente a medida que se incrementa la talla tumoral. En el supuesto que consideráramos representativos de cada grupo de tamaños tumorales, los valores medios de 1,5, 3,5, 7,5 y 12,5 cm, respectivamente, el coeficiente de correlación lineal "R" adquiriría el valor de 0,9 (p < 0,05) y la ecuación de la recta de regresión sería la representada numéricamente en la tabla 3.

TABLA 5

EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES CON CANCER GASTRICO, SEGUN EL TAMAÑO DEL TUMOR

Talla tumoral	Edad media	Desv. estand.	Núm. casos
Hombres:			
Menor de 2 cm	59 *	9	13
De 2 a 5 cm	64 *	12	34
De 5 a 10 cm	63 *	11	34
Mayor de 10 cm	71 *	6	8
Mujeres:			
Menor de 2 cm	54	—	1
De 2 a 5 cm	70	10	23
De 5 a 10 cm	67	10	22
Mayor de 10 cm	49	5	3

* R=0,9 y=0,93x-54,14.

DISCUSION

El elevado índice I/D de nuestra serie —5,41— identifica a Soria como región geográfica de alto riesgo, siendo ya conocidas sus elevadas tasas de mortalidad e incidencia de CG con valores semejantes a las medias de los países de máximo riesgo (14). En la tabla 1 también puede observarse la evolución de la incidencia a lo largo de los años de estudio que, en

líneas generales, sigue manteniéndose alta. Dado que la población de Soria se ha estabilizado en aproximadamente 100.000 habitantes en toda su provincia, durante el periodo de estudio el número de casos por año prácticamente equivale a tasas brutas por 100.000 habitantes. El progresivo crecimiento de los índices I/D en ambos sexos con la edad (fig. 3) revela el incremento del riesgo ambiental en edades más avanzadas, expresión del efecto acumulativo del mismo. La elevada proporción de CG precoz en nuestra serie —17,7— sugiere una persistencia actual de factores de riesgo en Soria, pero también el menor índice I/D en los CG precoces —2— frente al del CG invasor —5—, haría pensar que el riesgo ambiental actual es muy inferior al de épocas pasadas en Soria, dado el largo período de latencia en el desarrollo del CG (9). Esta observación está así mismo apoyada por la disminución de la mortalidad por CG registrada en Soria en las últimas décadas (15).

El CG en la provincia de Soria es casi dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, como sucede en gran parte de las series publicadas (2, 12, 16). No obstante, otros autores (3,17, 18) encuentran cocientes H/M notablemente más altos (entre 2,5 y 3), mientras que los estudios de mortalidad por CG en España (19) de 1951 a 1970 refieren un cociente H/M de 1,29, y series de incidencia en Navarra (20) y León (21), presentan también unos cocientes H/M relativamente bajos, próximos al nuestro. Estos datos apuntarían hacia un mayor riesgo relativo de CG en mujeres en España respecto de otros países.

El predominio del CG en hombres en nuestra serie es máximo en el intervalo cincuenta y uno-seenta y cuatro años, coincidiendo con las observaciones de Bjelke (4) en distintos países, si bien en Soria el declinar del cociente H/M con la edad es más brusco de lo esperado (4) por el hecho de que en la provincia de Soria la proporción de mujeres de edad avanzada con CG es especialmente elevada (fig. 1).

El CG en Soria no sólo es más frecuente en hombres que en mujeres (p < 0,01), sino que también aparece más tardíamente en las mujeres respecto de los hombres, quedando la incidencia en mujeres desplazada hacia edades más avanzadas respecto de los hombres (p < 0,05), de forma contraria a lo referido en la literatura (2). El CG en mujeres suele estar generalmente desplazado hacia edades más jóvenes, por la mayor proporción relativa de CGD en mujeres (13, 22), característico de edades más jóvenes (10, 11). Resulta curioso cómo una excepción a esta regla presenta otra extensa serie española (23), en la que la edad media de las mujeres con CG —67— fue superior a la de los hombres —61—, también con diferencias estadísticamente significativas (p < 0,01), como sucede en nuestra serie. Podría así deducirse que al menos en Oviedo (23) y Soria el desarrollo del CG en la mujer precisa de un período de latencia más largo que en el hombre, porque probablemente también en Oviedo el predominio del CGI será manifiesto. La tabla 2 muestra cómo los tumores responsables de una mayor edad media de presentación del CG en mujeres son exclusivamente los tipos intestinal e indiferenciado, mientras que los tumores difusos presentan edades semejantes de aparición en ambos sexos.

Aunque en la literatura se refiere que el predominio del CG en hombres es a expensas del CGI, y que el cociente H/M en el CGD es próximo a la unidad (10,

11), en la provincia de Soria el cociente H/M entre los CGD es de 2,25, mientras que entre los CGI el cociente H/M es de 1,7 (fig. 4). O dicho de otro modo, el índice I/D en mujeres de 6,5 es más elevado que el índice I/D en hombres —4,92—, lo que supondría que las mujeres en Soria presentan un riesgo ambiental proporcionalmente más elevado. En cuanto a las formas precoces de CG, también la edad media en mujeres fue superior a la de los hombres (tabla 3), y el cociente H/M de los CG precoces —2,71— fue superior al del cociente H/M de los CG invasores —1,69—, por lo que en las formas precoces de CG el hombre parece presentar un riesgo mayor que en las formas invasoras. La mayor diferencia de edad media en las mujeres que en los hombres, en cuanto a las formas precoces e invasoras de CG (tabla 3), podría suponer un mayor período de latencia del CG precoz hasta hacerse invasor en la mujer que en el hombre.

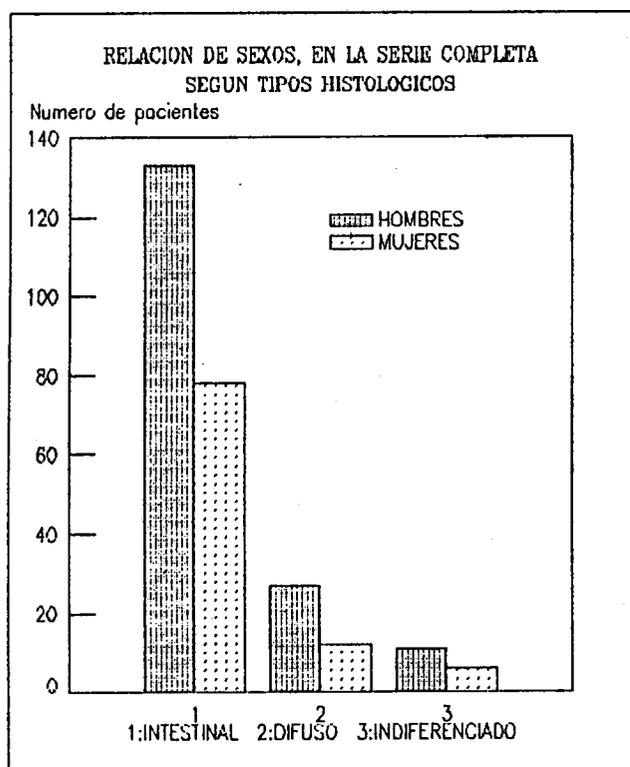


FIG. 4.—Número de pacientes con distintos tipos histológicos de cáncer gástrico según la clasificación de Laurén-Järvi^{5,6}.

Sorprende que el crecimiento de la talla tumoral guarde una correlación lineal positiva con la edad, selectivamente para el sexo masculino. En principio, podría atribuirse a la elevada proporción de CGI respecto del CGD (índice I/D de 4,92), ya que los CGI presentan un patrón de crecimiento más lento que los CGD, pero no hay que olvidar que todavía es mayor la proporción de CGI entre las mujeres (índice I/D 6,5), por lo que en nuestro caso el elevado número de CGI de la serie no justificaría la referida correlación lineal observada. Resulta de esta forma sospechoso que la correlación lineal de la talla del tumor con la edad del paciente, selectiva del sexo masculino esté vinculada a diferentes mecanismos de respuesta del huésped frente al desarrollo del tumor en cada sexo, probablemente menos eficaces en el caso del sexo masculino, ya que el espontáneo creci-

miento del tumor con el paso del tiempo no parece verse muy influenciado por la reacción del huésped. Sería así éste el cuarto hallazgo que sustentara la hipótesis de una menor resistencia del hombre frente a los factores promotores del desarrollo del CG. Recordemos que los otros tres han sido: 1.º una incidencia de CG casi dos veces superior a la de la mujer; 2.º una edad media de aparición del tumor más temprana que en la mujer, y 3.º un menor período de latencia entre las formas precoces e invasoras de CG.

La menor edad media de presentación del CG difuso, respecto del CG intestinal e indiferenciado, coincide con las observaciones de la mayor parte de los autores (8, 9, 17, 24). La mayor edad media de los patients con CG detenido en el seno de la capa muscular viene condicionado porque el tipo histológico de los mismos es en casi todos ellos intestinal, cuyo crecimiento de patrón expansivo se ve más obstaculizado por la pared muscular del estómago (fig. 5). Los carcinomas difusos, por el contrario, cuando alcanzan la capa muscular la atraviesan rápidamente, mientras que en estadio precoz el CG difuso podría detenerse por más tiempo, probablemente porque la *muscularis mucosae* represente una barrera a la infiltración más importante que la propia pared muscular; siendo, como ya se ha expuesto, estadísticamente significativa ($p < 0,01$) la mayor proporción de CGD que no desbordan la *muscularis mucosae* respecto de los CGD detenidos por la propia pared muscular.

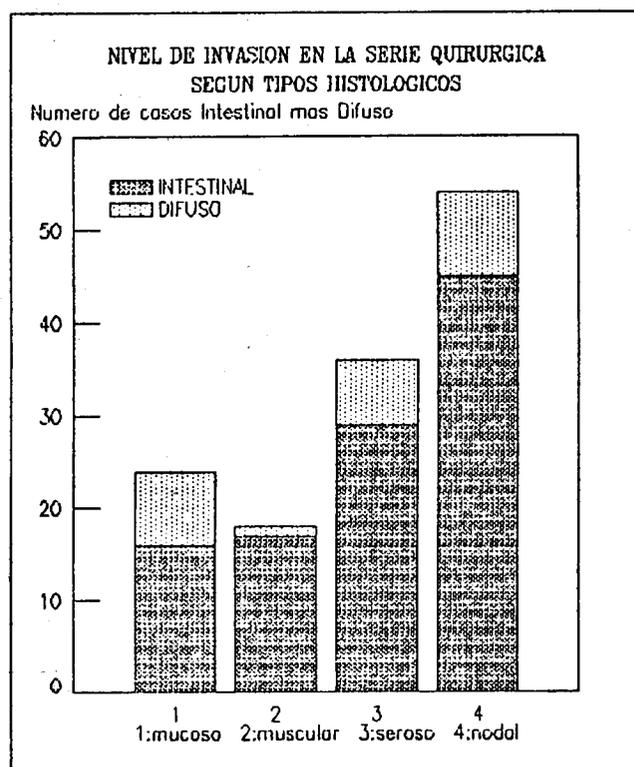


FIG. 5.—Proporción de tipos histológicos de cáncer gástrico en cada nivel infiltrativo.

Concluyendo, el riesgo de CG en Soria es particularmente elevado y de naturaleza ambiental. Aunque las mujeres parecen haber presentado un riesgo ambiental más elevado que los hombres, han desarrollado el carcinoma más tardíamente y con menor fre-

cuencia que los mismos, habiendo presentado también las mujeres un mayor período de latencia entre las formas precoces e invasoras de CG. Los hombres en la actualidad podrían estar más expuestos al riesgo de CG, pero también en éstas el riesgo ambiental evaluado por el índice I/D continúa siendo mayor en la mujer que en el hombre. La disminución de este índice I/D en el CG precoz respecto del CG invasor expresa el menor riesgo ambiental actual de CG respecto de épocas pasadas. El diferencial comportamiento del riesgo ambiental y del desarrollo del tumor en hombres y mujeres, tanto en las formas precoces como invasoras, sugiere que las mujeres presentan un sustrato endógeno más eficaz en cuanto a la neutralización de los procesos de carcinogénesis gástrica mediada por factores ambientales.

RESUMEN

Siguiendo la clasificación de Laurén del cáncer gástrico, se analiza la histología de todos los casos diagnosticados de cáncer gástrico con constatación anatomopatológica en la provincia de Soria durante el período 1981/88. Los 295 casos registrados durante este período de siete años constituyen un número especialmente elevado para la escasa población de toda la provincia que no supera los 100.000 habitantes. La elevada proporción de carcinomas de patrón intestinal (5,4 veces más frecuente que el patrón difuso) denuncia el elevado riesgo ambiental del cáncer gástrico en la provincia de Soria. La significativa proporción de carcinomas precoces (17,7%) sugiere una persistencia de los factores de riesgo. El predominio del cáncer gástrico en el sexo masculino presentó significativas diferencias respecto del femenino ($p < 0,01$). Además, las mujeres desarrollaron más tardíamente el tumor que los hombres, también con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). La talla tumoral guardó una correlación lineal positiva con la edad de los pacientes ($p < 0,05$), selectiva para el sexo masculino. Frente a la invasión por carcinomas difusos, la *muscularis mucosae* representó una barrera más efectiva que la propia pared muscular ($p < 0,01$).

Palabras clave: Cáncer gástrico, histología, incidencia, riesgo ambiental.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su gratitud a Pilar López García, Amalia Solana Zunzunegui y Encarnación Belda Sisternes, Diplomados en Enfermería del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del INSALUD de Soria, por el incondicional y magnífico apoyo técnico brindado.

BIBLIOGRAFIA

1. MING, S. C.: "Gastric Carcinoma. A Pathobiological Classification", *Cancer*, 1977, 39: 2475-2485.
2. MORSON, B. C., and DAWSON, I. M. P.: *Gastrointestinal Pathology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1974.
3. MULLIGAN, R. M.: "Histogenesis and Biologic Behavior of Gastric Carcinoma", *Pathol. Annu.*, 1972, 7: 349-415.
4. BJELKE, E.: "Epidemiologic studies of cancer of the colon, stomach, and rectum, with special emphasis on the role of diet", *Scand. J. Gastroenterol.*, 1974, 9 suppl. 31: 1-253.
5. LAURÉN, P.: "The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma", *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965, 64: 31-49.
6. JÄRVI, O.; NEVALAINEN, T.; EKFOR, T., and JULATUNGA, A.: "The classification and histogenesis of gastric cancer. Proceedings of the XI International Cancer Congress. Florence Excerpta Medica International Congress Series. Tumors of specific sites", *Excerpta Medica Amsterdam*, 1975, 354: 6-228.
7. SANZ ANQUELA, J. M., y RUIZ LISO, J. M.: "Cáncer gástrico (I): Epidemiología", *Med. Clín. (Barc)*, 1988, 91: 427-434.
8. CORREA, P.: "Carcinoma of the Stomach", *Proc. Nutr. Soc.*, 1985, 44: 111-112.
9. CORREA, P.; HAENSZEL, W.; CUELLO, C.; TANNEMBAUM, S., and ARCHER, M.: "A model for gastric cancer epidemiology", *Lancet*, 1975, 2: 58-60.
10. CORREA, P.; CUELLO, C., and DUQUE, E.: "Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in colombian migrants", *JNCI*, 1970, 44: 297-303.
11. CORREA, P.; SASANO, N.; STEMERMANN, G. N., and HAENSZEL, W.: "Pathology of Gastric Carcinoma in Japanese Populations. Comparison between Miyagi prefecture, Japan, and Hawaii", *JNCI*, 1973, 51: 1449-1459.
12. MUÑOZ, N.; CORREA, P.; CUELLO, C., and DUQUE, E.: "Histological types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas", *Int. J. Cancer*, 1968, 3: 809-818.
13. MUÑOZ, N., and ASVALL, J.: "Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway", *Int. J. Cancer*, 1971, 8: 144.
14. SANZ ANQUELA, J. M.: "Aspectos epidemiológicos y morfológicos del cáncer gástrico en la provincia de Soria", tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 1987.
15. RUIZ LISO, J. M.: "Mortalidad e incidencia neoplásica en la provincia de Soria (1950-85/1981-85)", tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 1987.
16. DEMLING, L.; OTTENJANN, R., and ELSTER, K.: "Endoscopy and biopsy of the esophagus and the stomach", W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1972.
17. BILBAO ERCORECA, F.: "Cáncer de estómago en Vizcaya", tesis doctoral, Universidad del País Vasco, Bilbao, 1980, 250-258.
18. KENNEDY, B. J.: "TNM Classification for stomach cancer", *Cancer*, 1970, 26: 971-984.
19. PRIETO-LORENZO, A.: *Mortalidad por tumores malignos en España, 1951-1970*, Ed. Ministerio de la Gobernación, Dirección General de Sanidad, Madrid, 1976.
20. VIÑES RUEDA, J. J.: "Incidencia del cáncer en Navarra", *Anales del Instituto Médico de la Beneficencia de Navarra*, Pamplona, 1981, XVI, 1: 312-317.
21. CULEBRAS FERNÁNDEZ, J. M.; DE LA HOZ RIESGO, M. L., y SAHAGÚN FERNÁNDEZ, J., et. al.: "Cáncer gástrico. Análisis de la distribución provincial de nuestra casuística con algunas consideraciones etiológicas y propuesta de un estudio prospectivo", *Rev. Esp. Enf. Ap. Diges.*, 1982, 62: 33-44.
22. ANTONIOLI, D. A., and GOLDMAN, H.: "Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma", *Cancer*, 1982, 50: 775-781.
23. GONZÁLEZ-CACHÓN, B.; RODRÍGUEZ, J.; HERRERO, M.; BARNEO, L., and ESTRADA, L.: "Cáncer gástrico. Revisión de 375 casos", *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.*, 1979, 56: 401-416.
24. KUBO, T.; TSUNODA, H.; TANAKA, S., and SOGA, J.: "Geographical Pathology of Gastric Carcinoma: A comparative study on histological types between high and low mortality areas in Japan", *Gann.*, 1981, 72: 235-244.