574.0683
.S6T

DEL INST. PATOL. DEL KAROLINSKA INST.
Estocolmo (Suecia)
Director: Prof. Dr. F. Henschen

Patogénesis y profilaxis del cáncer del estómago *

(Con 15 cuadros y gráficos)

por

Folke Henschen

(Recibido por la Redacción el 25 - IV - 48)

El cáncer es una de las grandes enfermedades populares. En mi patria muere más de la doble cantidad de individuos de tumores malignos que de tuberculosis. Las cifras oficiales para 1942 muestran una mortalidad de 991 por 100.000, con la siguiente distribución entre los grupos principales de causa de muerte:

Causas de muerte en Suecia	1942
Organos de circulación	267
Tumores	150
Enfermedades nerviosas y psíquicas	119
Senilidad	106
Tuberculosis	68
Otras causas de muerte	281
Mortalidad total por 100,000	991

La cifra de los tumores es, sin embargo, asaz pequeña; a esa debemos añadir un cierto número de casos que se esconde bajo la designación de enfermedades de senectud, muchas veces un diagnóstico precario.

* Conferencia dada en la Soc. de Biología de Concepción (Chile) el 25 de Abril de 1948. Traducción del manuscrito al castellano por el Dr. J. R. Olivares de Santiago (Chile), actualmente en Estocolmo.

JAN 31 1949

HOSPITAL SAN ERIK, ESTOCOLMO, 1928 - 40

10,000 autopsias — Unos 2,100 tumores malignos

	H.	M.			H.	M.	
Ca. gástrico	374	245	619	Ca. del páncreas	51	50	101
Ca. pulmonar	87	45	132	Ca. del hígado	62	37	99
Ca. del colon	61	69	130	Ca. de las vías biliares	12	56	68
Ca. mamario	1	117	118	Ca. del ovario	—	58	58
Ca. del recto	74	42	116	Tumor del riñón	31	25	56
Ca. del útero	—	116	116	Ca. buco-faríngeo	29	5	34
Ca. de la próstata	108	—	108	Ca. de la vejiga	13	16	29
Ca. del esófago	77	25	102	Ca. del maxilar, etc.	5	8	13

Entre los tumores del hombre dominan los tumores de los órganos digestivos y entre éstos el cáncer del estómago. Esto es un hecho, casi sin excepción, en todas las partes del mundo. Pero las cifras varían considerablemente, como demuestra el cuadro 3.

Mortalidad por ciento en cáncer del estómago de la mortalidad total en cáncer

Holanda	unos	50,0
Chile 1918 - 29 (Croizet)		42,2
Berlín 1902 (Riechelmann)		40,5
Estocolmo 1916 - 25		40,3
Rostock (Alemania del Norte)		38,0
Chile 1930 - 48 (Herzog)		37,8
Estocolmo 1926 - 35		35,0
Dinamarca 1939		31,9
Chile 1930 - 38 (Herzog)		37,8
Basilea (Suiza)		30,3
Estocolmo 1936 - 45		26,8
Inglaterra - Gales	unos	25
Chile 1937 (Prado Tagle)		22,6
Praga 1934 - 43		20,6
U. S. A.	unos	18
Chinos	"quizás como europeos"	
Malayos	"enormemente raro"	

Pero es dudoso hasta qué punto las cifras expresan la situación verdadera; además, no se puede hacer una comparación directa entre la estadística de los diferentes países, por causa de la gran variación de la duración media de la vida. Cuanto más elevada es la duración media de la vida, tanto más se presenta el cáncer.

Según **Cecil**, el número de muertes por cáncer del estómago en los Estados Unidos, en 1944, era 27.000; según **Ivy**, hay allí al presente 80.000 casos de esta enfermedad. La situación es muy mal conocida en muchos países.

El cáncer del estómago es, por consiguiente, una de las enfermedades malignas más comunes. Además, este cáncer se diagnostica demasiado tarde. 90 - 94 por ciento de los casos operables mueren posteriormente, a pesar de la operación, a causa del cáncer. Por esta razón, es un deber imperioso combatir esta enfermedad en todas las formas; en primer lugar, por medio de investigación de su patogénesis; en segundo lugar, por medio de un diagnóstico temprano y, en tercer lugar, procurando obtener una profilaxis eficaz.

La investigación de la patogénesis del cáncer del estómago puede seguirse por tres distintos caminos: 1) por vía experimental; 2) por métodos clínicos y anátomo-patológicos, y 3) con métodos estadísticos.

1) Investigación experimental de la patogénesis del cáncer del estómago.

Voy a explicarme en pocas palabras. Les recuerdo el descubrimiento de **Fibiger** de los carcinomas experimentales a Spiroptera en el estómago de ratas, que el año 1927 fué recompensado con el premio Nobel de medicina. Este descubrimiento abrió realmente una nueva época, pero no descubre mucho de la patogénesis del cáncer humano. Deseo mencionar los experimentos de **Garschin** para producir cáncer del estómago en conejos mediante el uso de brea. Resultó una gastritis con polimorfismo celular, pero ningún cáncer. Por otra parte, **Domagk** logró obtener una gastritis poliposa con evolución de cáncer en ratas, empleando metylcolantraceno y alimentación grasosa de poca variación. También **Waterman** logró cáncer del estómago en ratones, alimentándolos con substancias carcinogénicas y con fracciones de la serie del colesterol.

De ningún modo tengo la intención de reducir la gran importancia de estos ensayos, ni el valor de los magníficos resultados de la investigación experimental de tumores. Hay que reconocer, sin embargo, que los resultados, que hasta ahora se han logrado en cuanto a la patogénesis del cáncer del estómago en el hombre, no son muy alentadores.

Por mi parte, opino que estos experimentos con animales pueden dar resultados teóricamente interesantes con respecto a las condiciones generales del origen del cáncer del estómago, pero dudo de que las experiencias con animales puedan ensanchar en grado esencial nuestro conocimiento de la patogénesis del cáncer del estómago humano. **El cáncer del estómago humano se produce en condiciones muy especiales, específicas para el cuerpo humano.**

Es un hecho conocido, que muy rara vez se encuentra el cáncer del estómago en animales. En perros se conocen sólo unos pocos casos seguros. En Berlín no se encontró ni un solo caso entre 70.000 perros autopsiados. En Suecia se conocen desde el año 1915 sólo dos casos seguros en perros, de seis a siete años. En gatos no se ha descrito ningún caso. En caballos, bueyes, conejos y monos sólo se conocen casos aislados. **Peacock** observó en ratones blancos sólo 15 casos aislados entre 140.000 animales, los cuales se dejaron vivir hasta llegar a una muerte natural.

El motivo de esta rareza del cáncer del estómago entre los animales puede deberse, como dice **Joest**, a la rareza de gastritis crónica. En relación con esto deseo llamar la atención de Uds. sobre el hecho, de que también la úlcera crónica del estómago es muy rara entre los animales.

El hombre experimenta consigo mismo y descubre, como dice **Peacock**, costumbres "far removed from what one can call natural life". Como expresa **Cramer**, el cáncer del estómago humano puede considerarse como un experimento llevado durante decenios, y cuyo resultado puede verse de la estadística de mortalidad.

2) Métodos clínicos y anátomo-patológicos.

La investigación de la etiología del cáncer por métodos clínicos y anátomo-patológicos, ha sido algo pospuesta por los grandes progresos de la investigación experimental. Parece que muchas veces casi se ha olvidado, que también esta forma de investigación del cáncer tiene un sentido etiológico y, en ciertos casos, hasta puede llevar a resultados, que no son alcanzables con los ensayos en animales.

Sin duda, es un mérito de la anatomía patológica, que la histiogénesis del cáncer del estómago sea hoy tan clara. Sabemos que el cáncer del estómago, al igual que muchas otras formas de cáncer, no es una enfermedad primaria, ni se desenvuelve en una mucosa hasta entonces sana, sino que nace de dos enfermedades del estómago muy comunes, la gastritis crónica y la úlcera crónica del estómago. Fueron el clínico finlandés **Saltzman** y el cirujano alemán **Konjetzny** los que en el año 1913, simultáneamente, pero independiente el uno del otro, demostraron el rol de la gastritis crónica en la patogénesis del cáncer del estómago. Ya hace más de cien años se sospechaba el hecho de que la úlcera crónica gástrica, en ciertos casos, puede ser el origen de un cáncer.

La forma de la gastritis crónica, que a veces se transforma en cáncer, puede denominarse como atrófica-hiperplástica. La atrofia prevalece, las glándulas pilóricas específicas desaparecen y el epitelio se transforma en indiferenciado. A lado de partes atróficas se encuentran islas de mucosa hiperplástica. El resultado es una profunda transformación de la mucosa. **Konjetzny** y **Prinz**, que han investigado una gran cantidad de casos de cáncer superficial de la mucosa en estado inicial, pudieron demostrar que la transformación cancerosa de la mucosa no se origina de células aisladas, sino que ya desde el principio tiene lugar en una superficie de mayor extensión, es decir, es multicentral. Empieza una neoformación del epitelio de los pliegues y de las fosetas, generalmente en forma de nidos y cordones, tubulares o sólidos, que se extienden muy irregularmente en el espesor de la mucosa. Ya en un estado muy temprano pueden evidenciarse metástasis en los nódulos linfáticos.

La doctrina **Saltzman - Konjetzny** ha obtenido apoyo de varios patólogos, como ser de **Staemmler** 1937, **Chiari** 1940, **Cecil** 1944, **Warren** y **Meissner** 1945. Todas las autoridades están acordes de que la gastritis y el cáncer se presentan al mismo tiempo; pero los adversarios de la doctrina hacen resaltar que la gastritis a mediana edad y en la vejez es una enfermedad tan común, aún sin relación con el cáncer. Por otra parte, el cáncer del estómago va acompañado por la gastritis con tanta regularidad que no se puede sacar conclusión alguna respecto a la relación causal. **Hillenbrand** afirma que la gastritis no se presenta más a menudo en combinación con el cáncer que en estómagos libres de cáncer y úlcera gástrica. También **Borrmann**, 1926, **Sternberg**, 1930, y **Haring**, 1939, niegan una relación causal. **Hebbel**, en sus series, publicadas en 1943, no ha podido encontrar una prueba de que el cáncer del estómago sea más corrien-

te en relación con la gastritis que sin esta combinación. **Guiss** y **Stewart**, 1943, no pudieron encontrar un apoyo estadístico suficiente para aceptar una relación causal. Entre individuos de más de 40 años de edad, con cáncer extragástrico, nada menos que el 66 por ciento tenían gastritis crónica, mientras que entre los casos del cáncer del estómago se encuentra el 90 por ciento de casos de gastritis.

Una argumentación, puramente clínica, en contra de la doctrina de **Saltzman** y **Konjetzny**, que se oye muy a menudo, es que el cáncer del estómago se presenta inesperadamente en individuos que hasta entonces no han tenido ningún indicio de disturbios del estómago. Si la gastritis fuese de veras un precursor del cáncer, los portadores del cáncer deberían tener previos síntomas clínicos de esta enfermedad. Este argumento no tiene valor. Ya hace 40 años demostró el célebre clínico danés **Faber**, que tanto una gastritis crónica, como un grave disturbio de la secreción, pueden evolucionar latentes sin dar síntomas. Ulteriormente esto ha sido confirmado por varios clínicos.

Además, **Saltzman** ya en el año 1913 demostró que nada menos que el 37 por ciento de sus pacientes de cáncer habían sufrido de síntomas dispépticos durante 2 años o más. Un 29 por ciento de los pacientes habían tenido síntomas gástricos desde hacía más de 3 años. **Hurst** demostró en 1933 que la falta de ácido clorhídrico en el jugo gástrico, que encontraba en 50 - 75 por ciento de sus casos, se presentaba ya antes que el cáncer. El cirujano noruego **Usland** demostró en 1935 que el 28 por ciento de sus casos de cáncer habían sufrido, anteriormente, de gastritis y dispepsia durante más de 5 años, y además, que entre 120 pacientes, que habían tenido síntomas de gastritis durante por lo menos 2 años, 18 casos, o sea 15 por ciento, habían adquirido cáncer del estómago. A resultados análogos llegan **Kapp** e **Ilian**, en la clínica de **Staehelin**. Dicen **Kapp** e **Ilian**, pues, que sería un error creer que el cáncer del estómago se presenta en personas que hasta entonces hayan tenido un estómago sano. La anamnesia para cáncer del píloro se remonta generalmente a 2 - 3 años, y para cáncer del cuerpo del estómago a 7 - 8 años. En más del 13 por ciento de su muy extenso material de gastritis, se desarrolló un cáncer dentro de los primeros cinco años.

Un apoyo muy fuerte ha obtenido la doctrina de **Saltzman** y **Konjetzny** por lo observado en la **anemia perniciosa**. La coexistencia que se observa a veces de anemia perniciosa con un pequeño cáncer del estómago, se conoce ya desde fines del siglo pasado. En 1935, **Emile Weil** denominó las alteraciones de la mucosa gástrica, en combinación con anemia perniciosa, como "un véritable état précancéreux". Varios otros investigadores tienen la misma opinión. En el año 1945 encontraron **Kaplan** y **Rigler**, en la autopsia de 293 pacientes con anemia perniciosa y edad superior a 45 años, un 12,3 por ciento con cáncer del estómago. Según ellos, habría un factor etiológico común para la anemia perniciosa y el cáncer. **Maimon** y **Palmer** encontraron entre 211 pacientes de anemia perniciosa un 15 por ciento con tumores del estómago. El clínico sueco **Waldenström** calculó, entre 233 casos de anemia perniciosa, que en ellos la mortalidad

por cáncer era alrededor de 4 veces mayor que en gente normal. Muy demostrativo es un cuadro de **Schindler** de 1947 que voy a demostrarles.

SCHINDLER 1 9 4 7	**cases**	**adenomas**	**percentage**
All patients	2167	36	1,65
without atrophic gastritis	1814	15	0,83
with atrophic gastritis	333	21	6,0
with pernicious anemia	43	6	14,0

El problema de la **significación del ulcus** es, como ya se ha dicho, muy viejo y fué discutido por **Cruvelhier** ya el año 1838. Varios otros patólogos posteriores, como **Dittrich**, 1848, **Rokitansky**, 1861, y **Lebert**, 1878, fueron partidarios de la idea de la relación causal.

Luego vino una época de reacción, la que se reflejaba, por ejemplo, en el libro de enseñanza de **Aschoff** de 1911, "Mit der Diagnose Cancer ex Ulcere kann man nicht zurückhaltend genug sein". (Con el diagnóstico del cáncer del ulcus no se puede ser suficientemente cuidadoso). Ahora se ha vuelto a considerar la opinión de **Cruvelhier**, y nadie niega la relación causal, pero es difícil o imposible indicar cifras exactas. Esto depende en parte de que cicatrices pequeñas de ulcus, y úlceras pequeñas no pueden ser comprobadas, puesto que son consumidas muy pronto por el tumor canceroso. Este cuadro demuestra las grandes diferencias de opinión que existen con respecto a la frecuencia del cáncer ex ulcere.

Frecuencia del "cáncer ex ulcere"

Wilson y Mac Karthy	71,0 %
Mayo 1900	54,0 %
Payr 1910	26,0 %
Kalima 1924	unos 25,0 %
Bertrand 1937	20,7 %
Staemmler 1937	15 - 20,0 %
Cirujanos europeos	5 - 20,0 %
Stewart 1926	17,5 %
Heyrowski 1913	unos 14,0 %
Kaszewski 1946	3 - 14,6 %
Herzog (Chile) 1948	6,9 %

Palmer 1944: "Cancers ulcerate but ulcers do not carcinate".

Mis propias experiencias, como patólogo durante 40 años, hablan decididamente en favor de la gran importancia etiológica del ulcus crónico, así como de la cicatriz del ulcus. El hecho de que existe tanta diferencia en las cifras dadas por los distintos autores no tiene mayor importancia para esto.

3) Métodos estadísticos.

Una tercera posibilidad para llegar a conocer la patogénesis del cáncer del estómago, y si es posible, encontrar una profilaxis, ofrece la estadística. Si el cáncer del estómago tiene una frecuencia especialmente grande dentro del determinado grupo de hombres, los factores causales para la evolución del cáncer deberían ser muy favorables dentro de este grupo. Si se encontrasen distintas frecuencias del cáncer entre ambos sexos, entre distintas ocupaciones, oficios y profesiones, esto sería muy apropiado para aclarar los problemas patógenos. También es posible que variaciones históricas en la frecuencia del cáncer del estómago puedan dar luces sobre la patogénesis, siempre que reprodujeran la situación real. Esta clase de investigaciones estadísticas hay que hacerlas con la mayor prudencia.

Empecemos con la repartición del cáncer del estómago entre los dos sexos. Casi todas las estadísticas demuestran una preponderancia para los hombres, ya muy fuerte, ya menos pronunciada. El siguiente cuadro les dará una idea de la gran variación en los distintos países; y, en cuanto a Estocolmo, aparecen aquí también dos épocas distintas.

Distribución del cáncer del estómago según sexo	Hombres	Mujeres
Chile (Prado - Tagle 1937)	80	20
Göttingen, Alemania (Kaufmann)	72	28
Buenos Aires (Roffo 1931 - 39)	65,7	34,3
Concepción, Chile. (Herzog 1948)	65,6	34,4
Bremen, Alemania (Borrmann 1926)	65	35
Dinamarca 1939, cifras relativas	58,9	41,1
Estocolmo, 10000 autopsias, cifras relativas	58,5	41,5
Suiza	58,3	41,7
Estocolmo 1945, cifras oficiales, relativas	53,3	46,7
Berlín (Aschoff)	53	47
Estocolmo 1945, cifras oficiales, absolutas	48,4	51,6
Breslau, Alemania	48	52

Sin embargo, las cifras no son directamente comparables. Primeramente, ciertos valores son puramente clínicos, mientras que otros se fundan en biopsias y autopsias. El diagnóstico clínico y con rayos X, también en las clínicas más modernas y con los mejores equipos, no es absolutamente exacto para el cáncer

del estómago. En cierto número de los casos hay que aceptar la posibilidad de diagnóstico falso. De esto resulta que sólo el diagnóstico de biopsias o el de autopsias es completamente seguro. Pero tal exigencia es impracticable.

Una verdadera idea de la frecuencia del cáncer del estómago se obtiene sólo, si la investigación se extiende a toda la población. Tampoco esta condición puede ser satisfecha. Muchas veces hay que conformarse con los informes oficiales de la estadística de mortalidad, los cuales, sin embargo, varían mucho de pueblo en pueblo, y de época en época. El hecho de que aparentemente aparezca un mayor número de cáncer gástrico, y que su frecuencia aumente con el tiempo, puede deberse a una mayor preparación médica y a un diagnóstico más exacto. Pero, como opina el cancerólogo danés **Clemmesen**, también pudiera ser que una forma tan corriente de carcinoma, como es el del estómago, sea diagnosticada con excesiva frecuencia, tanto en el campo, cuanto en la clientela privada. Según él, podrían reducirse las cifras, si se emplearan métodos corregidos y el examen clínico fuera más minucioso.

Además, es preciso ser cuidadoso en el aprovechamiento de los informes de los Institutos anátomo-patológicos. De por sí son de una exactitud muy grande, pero la frecuencia del cáncer del estómago en un material bióptico y autóptico depende por completo de la composición de la clientela clínica. Por lo tanto, también este material puede emplearse sólo con precaución.

Aún hay otra cosa que debo recalcar enérgicamente en relación con esto: es preciso contar hombres y mujeres separadamente, ya que generalmente se desconoce la proporción de los sexos y la distribución de los dos sexos en las diferentes edades. Las cifras de Estocolmo son muy significativas en este sentido. En Estocolmo existe un exceso considerable de mujeres, especialmente en las edades superiores. Por este motivo, las cifras absolutas de la mortalidad por cáncer del estómago de los últimos años demuestran una superioridad, no insignificante, para las mujeres. Pero calculando la frecuencia del cáncer del estómago sobre la misma cantidad de hombres y mujeres, resulta una clara superioridad, pero de ningún modo muy grande, para los hombres.

El cáncer del estómago presenta también diferencias muy claras en la frecuencia entre las distintas clases sociales, oficios y profesiones. Puede, por lo tanto, con cierto derecho, considerársele como una enfermedad de significación social. Hace ya 40 años **Fibiger** puso de relieve que las regiones campestres danesas tenían una más elevada mortalidad por cáncer del estómago que las ciudades. Los siguientes dos cuadros los ha tomado de las investigaciones de **Cramer**. El primero demuestra una comparación entre Baviera y Suecia, países en muchos aspectos parecidos. Las cifras muestran una similitud notable. En el segundo cuadro pueden verse muy claramente las grandes diferencias entre distintas profesiones.

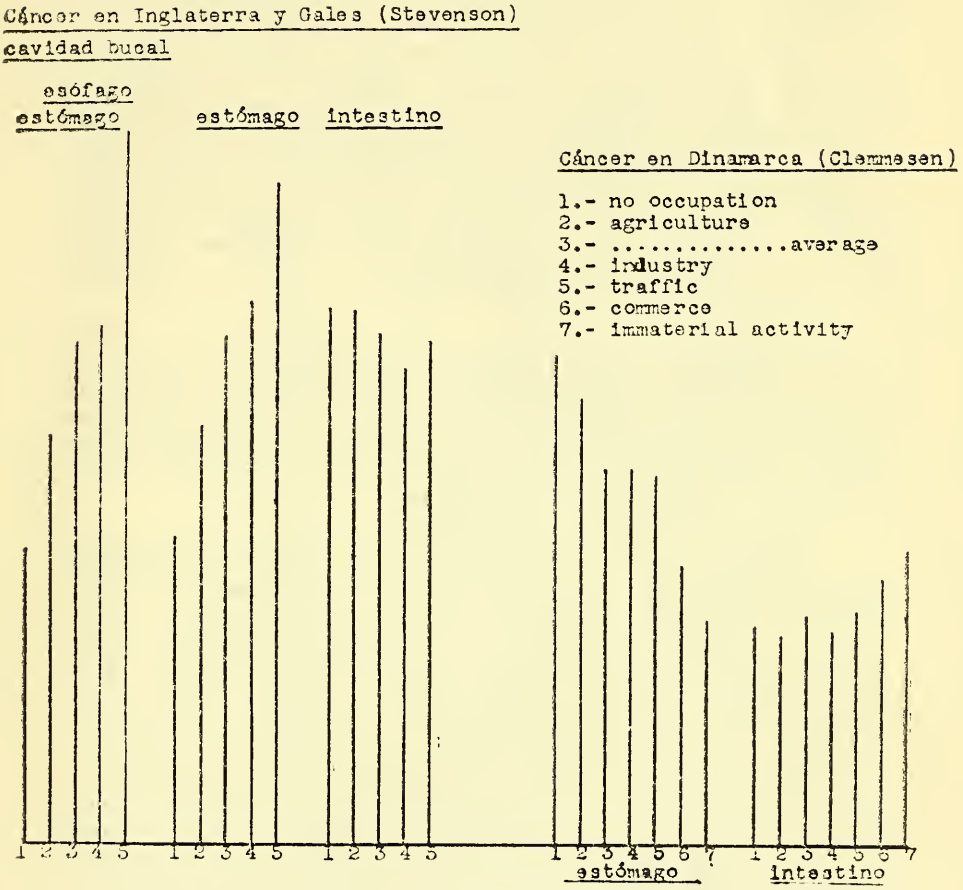
Frecuencia del cáncer del estómago en Baviera y Suecia (**Cramer**)			
	Cánceres	**Cáncer del estómago**	**por ciento**
Baviera: ciudades	1505	762	50,6
campos	2541	1604	63,1
Suecia: ciudades	926	501	54,3
campos	2288	1443	63,2

Relación porcentual entre el cáncer del estómago y la mortalidad total por cáncer en Baviera, según **Cramer**

	número	%
1. Agricultores	1295	70,6
2. Obreros	640	66
3. Artesanos	631	66
4. Jubilados	306	60,8
5. Cerveceros, Taberneros	236	39
6. Empleados superiores, Profesiones libres	217	37,8
7. Comerciantes	210	29,6
8. Clérigos, Sabios	240	24,2

Pueden verse claramente también las diferencias en las conocidas investigaciones llevadas a cabo por **Stevensen** en Inglaterra y Gales. Se clasificó la población en cinco clases sociales. Para todas las localizaciones de cáncer por encima del píloro se encontró una diferencia muy pronunciada entre las distintas clases: las clases superiores tenían mucho menos cáncer que las inferiores. Pero, en cambio, en el cáncer de los intestinos no se encuentra ninguna diferencia notable. Este sólo se puede interpretar de la siguiente manera: los factores cancerosos, que son influenciados por las circunstancias sociales, solamente pueden ejercer su acción hasta el píloro. El cáncer del intestino no es ninguna enfermedad social. **Clemmesen**, en Dinamarca, llegó

al mismo resultado. Sin duda, también aquí hay una correlación entre oficio y frecuencia del cáncer del estómago, como se ve por el mismo cuadro. Desgraciadamente, no tengo las correspondientes cifras modernas para Suecia.



En manifiesta contraposición con estas cifras, verdaderamente convincentes, está la opinión de **Cecil**, 1944, según la cual el cáncer del estómago no tiene ninguna relación con el oficio, la condición de vida, la posición social, etc.

Snyders y **Straub** han publicado interesantes investigaciones efectuadas en Sumatra. Allí viven coolies javaneses y chi-

nos, bajo las mismas condiciones sociales y climáticas. Se casan solamente dentro de su propia raza, no existiendo los mestizos. Se encontró que entre los javaneses de 101 casos de cáncer, solamente había un único caso de cáncer del estómago; por el contrario, entre 75 casos de cáncer entre los chinos, habían 19 casos de cáncer del estómago. Esto corresponde a un 25 por ciento, lo que se halla entre las cifras suecas y inglesas. **Cramer,** quien se ha referido a estas notables circunstancias, es de opinión que la diferencia entre las dos razas depende de factores exógenos, hasta ahora desconocidos. Cabe preguntarse, por qué no considera la posibilidad de un factor endógeno racial.

Esta diferencia en la frecuencia del cáncer del estómago entre los dos sexos, entre distintos oficios y clases sociales, es de gran interés patológico. Como aquí no se puede tratar de factores endógenos hereditarios, significa esto, por lo que puede verse, que los factores exógenos dañinos que llevan al cáncer del estómago, son más activos en los hombres, en ciertas profesiones y en clases sociales inferiores que en las mujeres, en ciertas otras profesiones y en clases sociales superiores. Nos dan, con otras palabras, una indicación para el juicio de la patogénesis del cáncer del estómago.

Lo mismo parece ser el caso con las diferencias en la **frecuencia geográfica.** Sin embargo, las dificultades son aquí mucho más grandes, ya que aquí hay que admitir la existencia de datos defectuosos, establecidos por métodos diferentes. En segundo lugar, junto a los factores exógenos, hay que considerar aquí una disposición constitucional endógena, de mayor importancia que en una población uniforme.

Muy notables son las diferencias supuestas entre Inglaterra y Holanda. Los dos países tienen casi la misma mortalidad por cáncer; pero la frecuencia del cáncer del estómago es, según **Cramer,** 1934, aproximadamente el doble en Holanda que en Inglaterra. Si estas cifras, como es de suponer, reflejan la verdadera situación, tienen que tener una explicación plausible. **Herbert** y **Bruske** llaman la atención sobre el hecho de que la alimentación holandesa es más basta, más caliente y más condimentada, que los holandeses consumen más alcohol y tabaco y que tienen más sepsis oral que los ingleses. Es difícil decir si existen realmente tales diferencias; en qué grado explican la diferencia en frecuencia del cáncer del estómago. De todas maneras, no se debe desestimar del todo las diferencias en las disposiciones endógenas. La patología geográfica del cáncer del estómago ha sido, por lo demás, muy poco investigada para permitir una discusión más detenida.

Por último, teóricamente se puede aceptar muy bien que un cáncer esencialmente exógeno, como es el cáncer del estómago, pueda ofrecer **alternativas históricas en la frecuencia,** ya que los factores exógenos pueden estar sometidos a variaciones históricas cualitativas y cuantitativas. En semejante investigación es desde luego preciso tomar en consideración la alza de la edad media de vida, que se puede observar en casi todos los países.

Un interesante cuadro sinóptico se publicó hace poco en **Praga.** Tres de los colaboradores de **Hamperl** hicieron una investigación del material autóptico durante los últimos 50 años, 1894-1943, y pudieron demostrar que la parte del material canceroso que corresponde al cáncer del estómago ha bajado constantemente, mientras que la parte correspondiente al cáncer pulmonar ha subido en un grado correspondiente. Explicación plausible para esto no se deja ver.

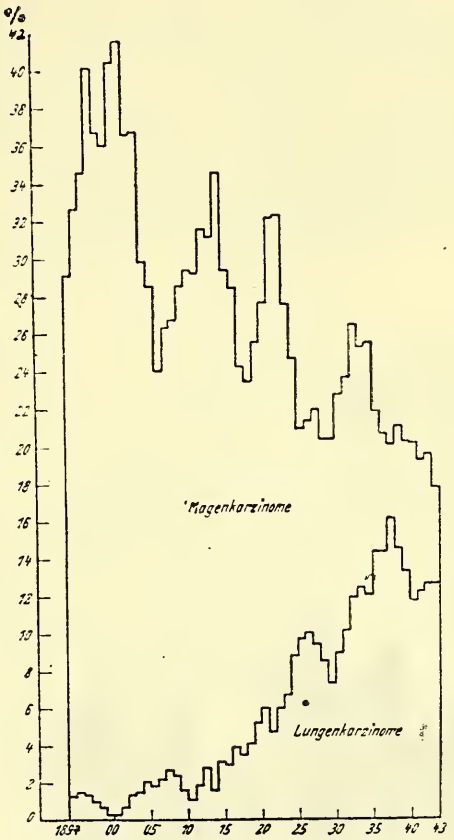
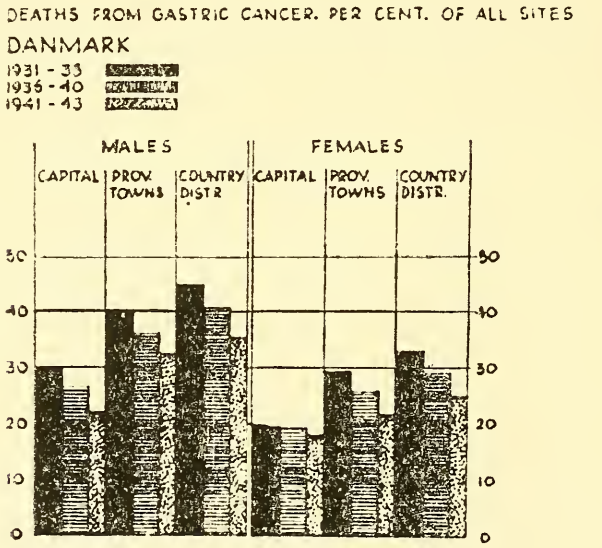


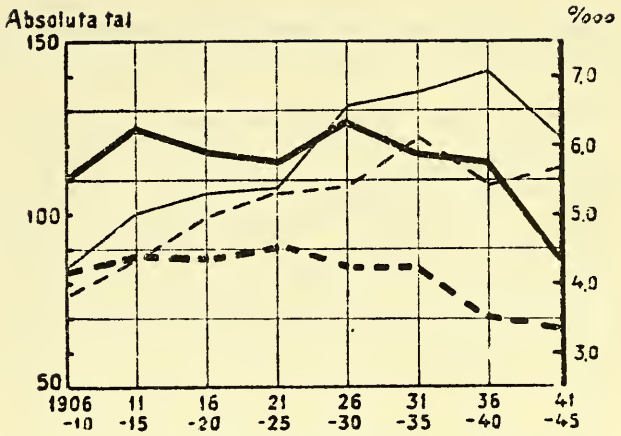
FIG. 6.—Porcentaje de los cánceres pulmonares (abajo) y gástricos (arriba) en relación con el total de cánceres.

Clemmesen publicó en el año 1946 una investigación parecida sobre la frecuencia del cáncer del estómago en **Dinamarca.** Esta investigación tiene un valor especial, ya que Dinamarca es el único país europeo, donde se ha llevado un registro sistemático sobre los casos de cáncer. **Clemmesen** demuestra que el número de muertes por cáncer del estómago baja, a pesar del alza de la edad media de vida, tanto en Copenhague cuanto en las

otras ciudades y en las provincias. Según **Clemmesen,** radicaría la explicación de esto en el hecho de que antes se diagnosticaba con demasiada frecuencia el cáncer gástrico, pero que con el tiempo y gracias a métodos mejorados, se habría llegado a cifras más bajas y más dignas de crédito. Cabe preguntarse si las posibilidades diagnósticas se han mejorado tanto en el curso de los últimos 10 años, que pudieran explicar tal descenso. Se pregunta uno igualmente el por qué de la no aparición de tal descenso entre el sexo femenino de Copenhague, donde las cifras se han mantenido casi inalterables. Por lo demás, la suposición de **Clemmesen** está también en franca oposición con el concepto aceptado, probablemente por la generalidad, de que los tumores malignos no son diagnosticados con la debida frecuencia. **Walther Fischer,** muy experimentado patólogo alemán, dice, por ejemplo, (1938): "Una cuarta parte de todos los casos de cáncer no son diagnosticados en vida. Puedo desentenderme totalmente del caso contrario, en el que el médico sospeche en vida la existencia de un carcinoma, sin que tal sea comprobado a la autopsia. Esto prácticamente no ocurre casi nunca".

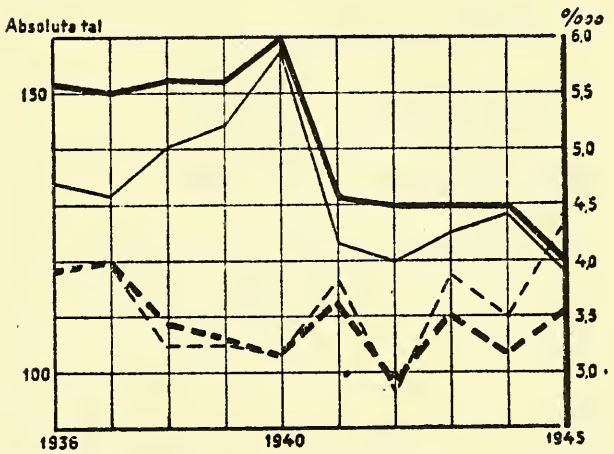


La estadística **sueca,** que confeccionaba yo el año pasado, muestra igualmente una disminución de la frecuencia del cáncer del estómago, lo que contrasta notoriamente con la lenta y progresiva frecuencia del cáncer en general. Se puede decir, casi sin lugar a dudas que el lento aumento de la frecuencia absoluta de los tumores malignos está en relación directa con el progresivo ascenso del promedio de vida (término medio de vida).



La mortalidad de 5 años en cáncer del estómago en Estocolmo. 1906-45

Líneas gruesas = cifras relativas
Líneas finas = cifras absolutas
Líneas enteras = hombres
Líneas de guiones = mujeres

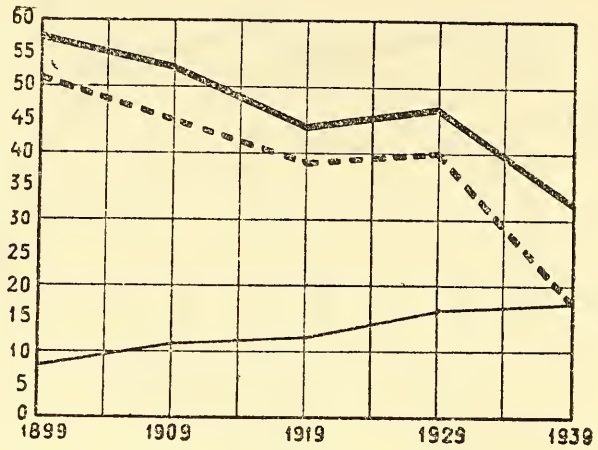


La mortalidad en cáncer del estómago en Estocolmo. 1936-1945.

Líneas gruesas = cifras relativas
Líneas finas = cifras absolutas
Líneas enteras = hombres
Líneas de guiones = mujeres

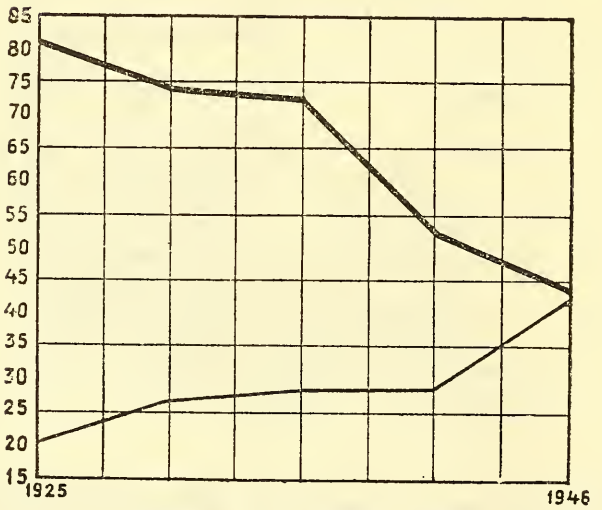
En Estocolmo ha habido en los últimos 35 años una reducción de la mortalidad relativa por cáncer gástrico, que en los hombres va del 5,5 °/ooo al 4,2 °/ooo, y en las mujeres del 4,2 °/ooo al 3,3 °/ooo. En el curso de los últimos 10 años ha decrecido la frecuencia relativa en los hombres de 5,6 °/ooo a 4,00 °/ooo, en las mujeres, empero, sólo de 3,9 °/ooo a 3,5 °/ooo. Por lo tanto, el

descenso es mucho más pronunciado entre los hombres que entre las mujeres. Por este motivo se han acercado mucho las cifras relativas de ambos sexos. Quizás pertenezca al pasado, al



Hospital Serafín 1899 - 1939

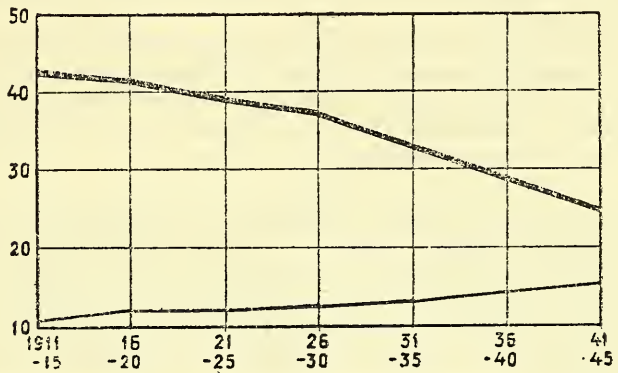
Frecuencia del cáncer, expresada en % de todos los casos de cáncer.
Línea gruesa entera = cavidad bucal, esófago, estómago
Línea de guiones = estómago
Línea fina = intestino



Hospital San Erik 1925 - 1946

Frecuencia del cáncer, expresada en % de todas las autopsias (15,000).
Línea gruesa = estómago
Línea fina = intestino

menos en Estocolmo, la tan divulgada disposición de los hombres para adquirir el cáncer gástrico. Las cifras de las autopsias de dos hospitales de la ciudad abonan en el mismo sentido. Entre las diferentes formas de cáncer el del estómago adquiere cada vez una menor participación porcentual; por el contrario, el cáncer intestinal aumenta lentamente. A manera de control he hecho también un cálculo de la participación porcentual del cáncer del estómago y el de los intestinos en la mortalidad total por tumores en Estocolmo. Así he encontrado un muy manifiesto descenso porcentual del cáncer gástrico, de un 42 por ciento a un 25 por ciento de la mortalidad total por tumores, reducción que significa nada menos que un 40 por ciento; simultáneamente he comprobado un ascenso de la frecuencia del cáncer intestinal de 11 por ciento a 15 por ciento, o sea, alrededor de un 30 por ciento de aumento.



La mortalidad de 5 años en cáncer del estómago y en cáncer del intestino, expresado en % de todos los casos de cáncer.

——— estómago - - - - - - intestino

Ahora, ¿qué significan estas cifras? Es que son ellas sólo el reflejo de un diagnóstico mejorado, como opina **Clemmesen,** siendo por lo tanto el descenso tan sólo aparente? En mi opinión esto no es así. Si así fuera, ¿por qué asciende entonces la frecuencia de todas las demás formas de cáncer? ¿Por qué constituye el carcinoma gástrico la única excepción?

A mi manera de ver, es otra la explicación, la que concuerda muy bien con lo que he dicho hasta ahora sobre la patogenia de esta enfermedad. **El cáncer del estómago es, hasta cierto punto, una enfermedad social.** Aparece preferentemente en individuos que llevan una vida de escasos recursos y consumen una alimentación poco sana. A medida que sube el standard de vida, disminuye el cáncer gástrico. Conforme con esta opinión, la decreciente mortalidad por cáncer gástrico de tres de las capitales europeas, Praga, Copenhague y Estocolmo, pue-

de ser bien explicada por las condiciones sociales siempre más favorables. Por propia experiencia puedo testimoniar el enorme progreso de las condiciones de vida de Estocolmo. Las condiciones sociales han progresado con extraordinaria rapidez entre nosotros, la alimentación ha mejorado mucho y el alcoholismo ha decrecido. Los progresos sociales han mejorado considerablemente el ambiente, incluso el del estómago. **Tal protección de la mucosa gástrica ha traído, como consecuencia, una disminución de la frecuencia y de la intensidad de las gastritis crónicas, lo que a su vez ha repercutido en una disminución de la frecuencia del cáncer gástrico.** Esto se ha hecho notar, especialmente, entre la población masculina. Entre las mujeres hubo siempre mejores condiciones gástricas, de ahí que ellas no muestran el mismo progreso que los hombres. Tal circunstancia nos permite comprender por qué, en el informe de **Clemmesen**, la mortalidad por cáncer gástrico de las mujeres de Copenhague no muestra el mismo descenso notorio que muestra la de los hombres.

Los progresos diagnósticos han posibilitado sin duda resultados operatorios algo mejores, y mayor número de curas radicales, pero tales casos no juegan, probablemente, ningún rol estadístico; el descenso de la mortalidad se basa en las otras circunstancias mencionadas.

Paso ahora a tratar **el problema de la gastritis**, la que desempeña tan importante papel en la patogenia del cáncer gástrico. ¿Cuánto se sabe de la patogenia de la gastritis? ¿Existe realmente una profilaxis de tal enfermedad? ¿Puede ser tratada con éxito? Una solución satisfactoria de estos tres problemas significaría un adelanto colosal en la lucha contra el cáncer gástrico.

Como es sabido, la gastritis crónica es una enfermedad muy corriente. **Royer, Bur** y **Montejano**, en Buenos Aires, encontraron en un material de 303 pacientes entre 38 y 39 por ciento de gastritis crónica. **Schindler**, quien ha publicado recién una gran monografía sobre gastritis, encontró en los Estados Unidos entre 1.000 pacientes casi un 42 por ciento. En Alemania se cuenta con cifras aún superiores, 45 por ciento, es decir, casi la mitad de la clientela. **Schindler** calcula que la frecuencia de la forma atrófica de la gastritis es alrededor del doble que la hiperplástica.

Nuestros conocimientos sobre la **etiología de la gastritis** crónica son todavía muy insuficientes. Probablemente, la razón de esto es en primer lugar que se trata de una serie muy larga, casi infinita, de factores triviales, los que durante años han tenido una influencia dañina sobre la mucosa del estómago. Es probablemente un ejemplo típico de la "patología trivial", como se expresa **Rössle.** No es fácil decir de qué tipo son las noxas más importantes. El esclarecimiento de la etiología de la gastritis crónica ha sido perturbado por el hecho de que nuestros animales domésticos nunca sufren de gastritis crónica, y que hasta ahora no se ha logrado reproducir esta enfermedad en animales de experimentación.

Las causas de la gastritis crónica son en parte exógenas y en parte endógenas. En este caso, endógeno no significa tanto constitucional o hereditario, sino que se refiere a factores dañinos que, a través de la sangre, perjudican la mucosa gástrica. Con **Bourget** se pudiera en este caso hablar de una "gastritis por eliminación".

Tales gastritis hematógenas son bien conocidas. A ellas pertenece, según **Faber** y **Holsti**, la gastritis urémica. **Konjetzny** menciona la gastritis hematógena en relación con una serie de enfermedades infecciosas. **Schindler**, entre 50 pacientes con tuberculosis, encontró 12 casos de gastritis atrófica, 11 casos de gastritis superficial, 8 casos con úlcera y sólo 19 casos con mucosa normal. Después de gripe y parotitis se ha encontrado gastritis crónica. A raíz del empleo de vacunas tífica, coli y gonococca puede presentarse una aquilía pasajera. En quemaduras pueden producir las albúminas tóxicas, gastritis aguda y úlceras. Experimentalmente se han provocado gastritis agudas mediante el empleo de tuberculina, toxina diftérica y cepas muertas de piociáneo. Igualmente se ha podido provocar experimentalmente una gastritis por fuerte irradiación con rayos ultravioletas.

Muchas veces se ha procurado a comprobar los "habits and conditions of life" que producen la gastritis, y con esto también el cáncer del estómago. **Craver** ha interrogado una serie de pacientes con cáncer del esófago y del estómago con respecto a sus costumbres. En los casos del cáncer del estómago encontró, ante todo, los siguientes factores: enfermedades y defectos de los dientes, enfermedades crónicas del estómago y del intestino, ingestión de comida y bebidas calientes, irregulares horas de comida, muy poco consumo de líquidos, abuso de condimentos y medicamentos. Tabaco y alcohol ocupaban recién el décimo y onceno lugar.

Las diferencias llamativas en la frecuencia del cáncer del estómago en Inglaterra y Holanda, sobre las cuales ya he hablado, llevaron a **Herbert** y **Bruske** a hacer investigaciones en ambos países respecto a costumbres y estado de los dientes en 500 enfermos, en las edades de 30 - 60 años. Esta investigación fué continuada por **Herbert** en combinación con **Mann** y **Sundberg**, con lo que la investigación se extendió también a Suecia.

Ewing, **Masson** y **Maisin** recalcan cada uno por su lado que el cáncer del esófago y del estómago muchas veces son la consecuencia de una sobrecarga de estos órganos, y que dientes sanos, sobriedad en la comida y en la bebida y una alimentación no demasiado caliente, significarían una cierta protección.

Dunham y **Braunschwig** hicieron una investigación sobre buenas y malas costumbres entre 40 pacientes con, y 40 pacientes sin cáncer del estómago, con respecto a cantidad de alimentación, rapidez de comer, irregularidad en las horas de comer, condimentación, café y té, tabaco, alcohol y desperfectos en la dentadura. Encontraron algo más de estos "irritant factors" en los casos de cáncer del estómago, pero no fué posible demostrar ninguna diferencia estadística significativa. **Gutzeit** y **Teitge** llegaron al mismo resultado.

Hay autores que niegan la importancia del tabaco y del alcohol. De otra opinión es **Weselmann,** quien se ha interesado especialmente por el hábito de fumar en los enfermos del estómago. En esta tabla ven Uds. los resultados a que llegó; también se ve un resumen de las investigaciones de **Schindler** de su monografía del año 1947. Esta autoridad en el ramo de enfermedades del estómago está convencida de la influencia dañina que es para la mucosa del estómago el abuso del tabaco. En este mismo sentido hablan los experimentos de **Weselmann** con perros, a los cuales se hizo inyecciones intravenosas de nicotina. Los animales adquirieron una gastritis por eliminación, con hiperemia, infiltración celular, edema, hemorragias por diapedesis y, en ciertos casos, erosiones profundas.

Weselmann 1939	Fumadores intensos
Ulcus duodeni	30,3 %
Ulcus ventriculi	42,8 %
Estómago sensible hiperergético	27,2 %
Gastritis	41,6 %

Schindler 1947

Fumadores moderados	mucosa normal o superficialmente inflamada
Fumadores intensos	
Mucosa normal	8 %
Gastritis hipertrófica	43,7 %
Gastritis atrófica	44,4 %
	96,1 %

Las cantidades de bacterias que tiene que recoger el estómago en muchos enfermos por el capítulo de exudados nasales y bronquiales ingeridos y en piorrea alveolar, tienen seguramente importancia para el establecimiento de la gastritis crónica. En aquilía y retención gástrica sube tan enormemente la flora de bacterias en el estómago, que casi puede compararse con la flora del intestino grueso.

En los últimos tiempos se ha mencionado aún otro factor etiológico posible para gastritis crónica y cáncer del estómago, a saber, la falta de vitaminas. **Schindler** encontró el cuadro completo de una gastritis atrófica en distintos estados carenciales,

por lo cual la gastritis crónica pudiera ser un síntoma de avitaminosis.

El problema de **los factores exógenos** en relación con gastritis y cáncer gástrico es, como ya se ha visto, sumamente difícil, y nadie se atreverá por ahora a afirmar que los mencionados datos etiológicos, comprobados estadísticamente, sean también los más importantes. Por lo visto no se ha encontrado hasta ahora el factor patógeno decisivo.

Si bien es cierto que he dedicado tanto tiempo a los factores exógenos, esto no quiere decir que menosprecio **los factores endógenos**, sean éstos individuales o familiares, accidentales o permanentes. Sin embargo, sobre estos factores sabemos sumamente poco hasta hoy. La suposición que la importancia de ellos varía en cada caso, debe ser justificada. El estudio experimental demuestra que el cáncer del estómago puede producirse tanto en la coexistencia de fuertes factores endógenos y exógenos más suaves, como son suaves factores endógenos en combinación con fuertes exógenos.

Ya desde hace mucho tiempo se conoce que el cáncer del estómago suele ser familiar, pero faltan investigaciones sistemáticas. **Faber** recalca la predisposición congénita y menciona la aparición de la enfermedad por varias generaciones. **Prado Tagle** encontró en Chile una tasa hereditaria en 6,7 por ciento de sus casos. Según **Cecil** es la herencia "important" y hay familias con una "extremely high" frecuencia de cáncer del estómago. **State, Varco** y **Wangenstein** encontraron en 1947 que el cáncer gástrico se presenta más frecuentemente en los parientes de los pacientes de cáncer del estómago que en otros pacientes; pero la diferencia no es estadísticamente segura. Investigaciones exactas de familias que se extienden por varias generaciones, son realmente difíciles de realizar, ya que sólo deberían fundarse en protocolos de operaciones y autopsias.

Diagnóstico y operación tempranos

En la lucha contra el cáncer del estómago se puede seguir dos caminos distintos, dos métodos. Uno es más bien paliativo y se dirige contra el cáncer ya existente, procurando llegar a un diagnóstico y una operación tempranos. El otro es radical y busca los precursores del cáncer gástrico, la gastritis y la úlcera gástrica, procurando evitarlos o, por lo menos, tratarlos en un estado temprano.

La importancia de un diagnóstico temprano apenas puede realzarse lo suficiente. **Hurst** recalca la importancia de instruir a médicos y a laicos al respecto. Muchos médicos asumen una actitud demasiado negativa. **Konjetzny** llama la atención sobre las posibilidades de un diagnóstico más temprano. La investigación moderna del relieve de la mucosa gástrica, según **H. H. Berg** y otros, posibilita un diagnóstico muy temprano. La gastroscopía puede prestar buenos servicios. Aquílicos y pacientes con anemia perniciosa deben ser vigilados.

La interrogante de si los pacientes de edad con síntomas gástricos indeterminados deben ser expuestos regularmente a investigaciones radiológicas, se responde de diferentes maneras. **Prado Tagle** es de opinión que para el cáncer del estómago deben hacerse las mismas prevenciones que ya se han procurado realizar para los cánceres del pecho y del útero. Uno de los primeros clínicos de Escandinavia, **Meulengracht** de Copenhague, consideró en 1943 la posibilidad de comenzar una gran propaganda, con explicaciones para los laicos, sobre los síntomas iniciales y consultación médica temprana, y subrayó, con razón, que resultaría en un proceso muy extenso. De todas maneras, se debiera hacer todo lo posible por llegar a un diagnóstico precoz.

En los Estados Unidos se ha tomado ahora una posición muy enérgica. Una muestra para esto fué la gran discusión, que se celebró el año pasado. **Dailey** propuso la creación de "cancer prevention clinics", que tomarían parte activa en la educación de los laicos y médicos sobre la importancia del diagnóstico precoz. Todos los pacientes con dispepsia o anemia perniciosa deberían ser sometidos a un estudio radiológico. **Ivy** lamenta la pasividad existente con respecto a las posibilidades de bajar la mortalidad del cáncer del estómago, y recomienda la educación de laicos y médicos, registro de todos los pacientes de cáncer del estómago e investigación de la herencia y geografía del cáncer gástrico. También se debería estudiar las relaciones entre gastritis, úlcera gástrica y cáncer del estómago. La anamnesis respecto al régimen de vida llevado anteriormente por los enfermos de cáncer gástrico debería ser llevada en mejores condiciones. Según **Schindler,** hay que decidirse, sin retraso, por el único método, que lleva al descubrimiento del pequeño cáncer gástrico asintomático, a saber, una investigación repetida de todos los pacientes de gastritis crónica.

Profilaxis

La propaganda para diagnóstico y operación precoces es en sí de la mayor importancia. Sin embargo, ella sólo tiene un valor paliativo. La finalidad tiene que ser una profilaxis activa. Pero, ¿hay de veras algún motivo para hablar de profilaxis, cuando se trata de cáncer del estómago? Estoy convencido de que varios de los presentes van a contestar: No, son utopías!

Primeramente voy a citar dos optimistas, conocidos autores en este ramo. **Cramer,** investigador inglés de cáncer, dice: "El cáncer gástrico es, esencialmente, una enfermedad que se puede prevenir y evitar. Los factores etiológicos exógenos pueden revelarse por el estudio de las costumbres y de las condiciones de vida de los grupos de gente en los cuales esta enfermedad es muy frecuente". Ya **Konjetzny,** a quien tenemos tanto que agradecer en este terreno, dijo hace diez años: "Gastritis, ulcus y cáncer del estómago pueden ser evitados, si se eliminan todas las noxas que hoy día se conocen". También un patólogo, **Chiari,** se ha expresado al respecto: "Aun cuando no se-

pamos la frecuencia con que la gastritis crónica se complica con cáncer, es nuestro deber evitar la aparición de una gastritis".

Esto sólo es factible, si conocemos y valoramos, hasta sus más finos detalles, las condiciones hereditarias y familiares de los pacientes con gastritis y cáncer del estómago, así como si nos interesamos más que antes del ambiente, que les rodea, con sus condiciones de vida y de alimentación.

Con estas prevenciones hay que empezar muy temprano, ya en la edad precancerosa. El cáncer del estómago es en realidad el fin de una larga canción, cuyas primeras estrofas se cantan ya antes de los 40 años, tal vez ya con 20 años. No se conoce, como escribió hace poco **Konjetzny**, la duración del período de latencia del carcinoma gástrico declarado. No poseemos ninguna estadística sobre el período entre el comienzo de la gastritis crónica y el principio del tumor. El cáncer del estómago suele evolucionar recién después de varios años de transformación de la mucosa; pero, según **Konjetzny**, hay también observaciones según las cuales un cáncer inoperable del estómago se ha desarrollado de una gastritis en el curso de un año, sí, hasta en meses. También **Figge**, 1944, subraya la necesidad de comenzar muy temprano la lucha, ya que el período de latencia puede durar quince a veinte años.

No será fácil esclarecer las causas de la gastritis crónica, precisamente, por tratarse de una enfermedad tan pronunciadamente crónica y común. Creo, sin embargo, que nosotros, los patólogos, tenemos derecho para decir a los clínicos: **La investigación anátomo-patológica y estadística del cáncer del estómago ha llegado ahora a resultados tan decisivos, que el problema puede ser abordado con éxito, también con métodos puramente clínicos, lo que antes no era concebible.** La investigación tiene que polarizarse en este sentido, en la justa esperanza, que no está muy lejano el día en que se puede organizar una educación popular y una propaganda en contra de las causas de la gastritis y de las del cáncer del estómago, fundadas sobre hechos positivos.

BIBLIOGRAFIA

Aschoff, Cit. según Borrmann.—Pathol. Anat. Jena 1911.

Berg, I. Congr. Internat. Gastroenterologie, Bruxelles 1935.

Borrmann, Henke-Lubarsch's Handb. Path. Anat. IV: 1, Berlín 1926.

Bourget, Krankh. d. Magens, Wiesbaden 1906.

Chiari, Wien. Klin. Wochenschr. 1940.

Clemmesen, Cancer and occupation in Denmark, Copenhagen 1941. Ugetidskr. f. Laeger 1946.

Cramer, 1) Ann. Rep. Imp. Cancer - Res. Fund. 1928 - 1929. 2) Ann. Surg. 1931. 3) Z. Krebsforsch. 1931.

Craver, Am. J. Cancer 1932.

Dailey, J. Nat. Cancer Inst. 1947.—D. and Miller. Gastroenterology, 1945.

Domagk, Z. Krebsforsch. 1939.—Verhandl. Ges. Verdauungskr. 1938.

Dunham y Braunschwig. Gastroenterology, 1946.
Emile Weil y Bernard, cit. según Strandell y Jansson, Nord. Med. Tidskr. 1937.
Ewing, Ann. Surg. 1918.—Am. J. Surg. 1936.
Faber, Erg. inn. Med. u. Kinderhlk, 1910.—Krankh. d. Magens, Berlín 1924.—Nord. Laerebog intern Med. 1941.
Fibiger y Trier, Z. Krebsforsch. 1913.—Fibiger Z. Krebsforsch. 1913.
Figge, J. Nat. Cancer Inst. 1947.
Fischer, III Internat. Kongr. ärztl. Fortbild. Berlin 1938.
Garschin, Frankf. Z. Path. 1935.
Guiss y Stewart, Arch. Surg. 1943.
Gutzeit y Teitge, Gastroskopie, Berlin-Wien 1937.
Hamperl, véase Jeuther, Koeper y Piontek, Virch. Arch. 314, N.º 2, 1947.
Haring, Med. Klin. 1943.
Hebbel, Am. J. Path. 1943.
Henschen, Svenska Läkartidn. 1946.
Herbert y Bruske, Guys Hosp. Rep. 1936.—H. Mann y Sundberg. ibid. 1939.
Hillenbrand, Beitr. path. Anat. 1930.
Holsti, Arb. Path. Inst. Helsingfors 1926.
Hurst, Lancet 1929.—H. y Stewart, Gastric and duodenal ulcer, Oxford 1929.
Ivy, J. Nat. Cancer Inst. 1944/45 y 1947.
Joest, Spez. Path. Haustiere, I. Berlin 1926.
Kaplan y Rigler, Am. J. Med. Sc. 1945.—J. Nat. Cancer Inst. 1947.
Kapp 1937.—Kapp e Ilian, Gastroenterologia 1940.
Kaufmann. Path. Anat. Berlin - Leipzig 1922.
Konjetzny, Bruns' Beitr. Klin. Chir. 1913.—Henke - Lubarsch's Handb. Path. Anat. IV: 2. Berlin 1928.—Magenkrebs, Stuttgart 1938. Arch. Klin. Chir. 1942.
Maimon y Palmer, J. Gastroenterology 1946.
Maisin, Ann. Méd. 1928.
Masson, Cit. según Konjetzny.
Meulengracht, Ugetidskr. Laeger, 1943.
Palmer, Cecils Textbook Int. Med. Philadelphia y London 1944. Gastroenterology 1944.
Peacock, Am. J. Cancer. 1935.
Prado Tagle, II Congr. Internat. Gaestroenterologie, Paris 1937.
Prinz, Frühformen d. Magenkrebses, Hamburg 1947.
Royer, Bur y Montejano, Semana Med. 1937.
Saltzman, Arb. Path. Inst. Helsingfors, 1913.—Finska Läkaresällsk. Handl. 1935.
Schindler, Gastritis, New York 1947.—J. Nat. Cancer Inst. 1947.
Snyders y Straub, Cit. según Cramer.
Staemmler, II Cong. Internat. Gastroenterologie, Paris 1937.
State, Varco y Wangensteen, J. Nat. Cancer Inst. 1947.
Sternberg, Wien. klin. Wochenschr. 1930 y 1932.
Stevensen, Registr. General. Decenn. Suppl. 1921, London 1927.
Stewart, J. Path. Bact. 1926.—Lancet 1931.
Usland, Acta Chir. Scandinav. 1935.
Waldenström, Nord. Med. 1945.
Warren y Meissner, J. Nat. Cancer Inst. 1947.—Meissner, Gastroenterology 1944 y J. Nat. Cancer Inst. 1945.
Waterman, Acta Cancerolog. 1936.
Weselmann, Z. klin. Med. 1939.