

*Tipos Histológicos de Carcinoma Gástrico em Botucatu, SP, Brasil e em La Plata, Bs. As, Argentina **

** Julio Defaveri
*** Catarina Shaletich
**** Mário R. Montenegro

DEFAVERI, Julio, SHALETICH, Catarina e MONTENEGRO, Mário R. Tipos Histológicos de Carcinoma Gástrico em Botucatu, SP, Brasil, e em La Plata, Bs. As., Argentina. Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28(3): 5 - 13. Maio/Junho, 1978.

Resumo: Os autores analisaram casos de carcinoma gástrico provenientes de peças cirúrgicas e autópsias de duas localidades consideradas de médio risco para o câncer gástrico: Botucatu, SP., Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina. Foram incluídos 124 casos de Botucatu e 413 de La Plata. Os casos foram tabulados segundo sexo, idade e tipo histológico. Utilizou-se a classificação histológica proposta por KUBO, que considera 3 tipos principais de carcinoma gástrico: adenocarcinoma, carcinoma mucóide e carcinoma difuso. Em ambas as casuísticas, o tipo histológico predominante foi o adenocarcinoma, seguido pelo carcinoma difuso e, em menor frequência, o mucóide. A faixa etária de maior frequência foi entre 50 e 60 anos. O adenocarcinoma predominou acima dos 50 anos e o difuso abaixo desta idade, sendo esta diferença significante apenas para Botucatu. A maior frequência do carcinoma gástrico ocorreu no sexo masculino, na proporção de 3/1 para Botucatu e 4/1 para La Plata.

I - INTRODUÇÃO

O carcinoma gástrico tem merecido bastante atenção dos pesquisadores em virtude de variações de sua frequência em diferentes áreas geográficas^(4, 6, 17) e em consequência da queda acentuada de sua frequência em alguns países^(15, 16). Devido ao seu polimorfismo estrutural, várias são as classificações histológicas propostas^(8, 10, 12). Isto dificulta muito as comparações feitas entre países ou mesmo entre regiões de um mesmo país. Muitos autores têm utilizado a classificação histológica proposta por LAURÉN em 1965⁽¹⁰⁾, que considera dois tipos histológicos de carcinoma gástrico: intestinal e difuso. MUÑOZ & cols.^(15, 16, 17, 18), utilizando esta classificação na comparação de áreas de alto e baixo risco para o câncer gástrico, obser-

varam que, nas primeiras, o excesso de risco foi dado pelo tipo intestinal; sugeriram ainda que o decréscimo da incidência do carcinoma gástrico observado em alguns países foi devido ao decréscimo do tipo intestinal e que os dois tipos histológicos seriam causados por fatores etiológicos diferentes. Entretanto, utilizando uma classificação não muito diferente da de LAURÉN, KUBO^(8, 9) observou que a incidência dos dois tipos histológicos de carcinoma gástrico não diferia em áreas geográficas de alto e baixo risco, concluindo que agentes etiológicos semelhantes atuam na gênese

* Trabalho realizado com o auxílio da Fundação "Centro de Pesquisa em Oncologia"
** Auxiliar de Ensino
*** Residente
**** Professor Titular do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

dos dois tipos. Apesar desta contradição, há consenso no que diz respeito à variabilidade dos tipos intestinal e difuso quanto ao sexo, idade e nível sócio-econômico^(6, 8).

A maioria dos trabalhos epidemiológicos sobre o carcinoma gástrico compara regiões de alto e baixo risco, utilizando apenas material proveniente de cirurgia^(3, 4, 8, 9, 17, 18). Recentemente, STALSEBERG⁽²⁰⁾ mostrou a viabilidade da utilização de material de autópsias.

Neste trabalho apresentamos o resultado da comparação de duas regiões, Botucatu (São Paulo, Brasil) e La Plata (Buenos Aires, Argentina), ambas consideradas de médio risco, com taxa de mortalidade para o câncer gástrico de 30/100.000 habitantes^(5, 13). O material estudado nas duas localidades provém de hospitais gerais que atendem pacientes da cidade e da região.

II – MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos cortes histológicos de carcinoma gástrico observados em biópsias e autópsias arquivados no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, correspondentes a um período de 10 anos (1962 – 1972), e no Serviço de Patologia do Hospital Interzonal Geral de Agudos do Instituto General San Martin de La Plata, correspondentes a um período de 30 anos (1946 – 1976). As lâminas, coradas pela hematoxilina-eosina, foram classificadas nos três tipos histológicos principais propostos por KUBO⁽⁸⁾:

1. **Adenocarcinoma:** caracterizado pela presença de estruturas glandulares com

lúmen bem definido, irregular, cujas células são grandes e possuem bordas definidas. Os núcleos são polarizados, observando-se, freqüentemente, bordadura em escova, (Fig. 1); este tipo histológico é denominado por LAURÉN⁽¹⁰⁾ de tipo intestinal.



Fig. 1 – Adenocarcinoma com glândulas bem definidas, grandes e células polarizadas. HE. 200X.

2. **Carcinoma Mucóide:** caracterizado por quantidade variável de muco extracelular, em meio ao qual encontram-se glândulas neoplásicas (Fig. 2).

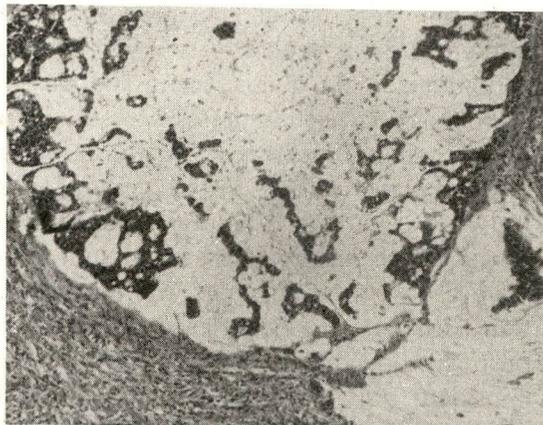


Fig. 2 – Carcinoma mucóide com glândulas neoplásicas pequenas em meio a grande lago de muco. HE. 200X.

3. **Carcinoma Difuso:** Neste tipo as

células aparecem "soltas" ou em pequenos agrupamentos. Estruturas glandulares são raras e, quando presentes, são pequenas e mal delimitadas. É também denominado indiferenciado (Fig. 3).

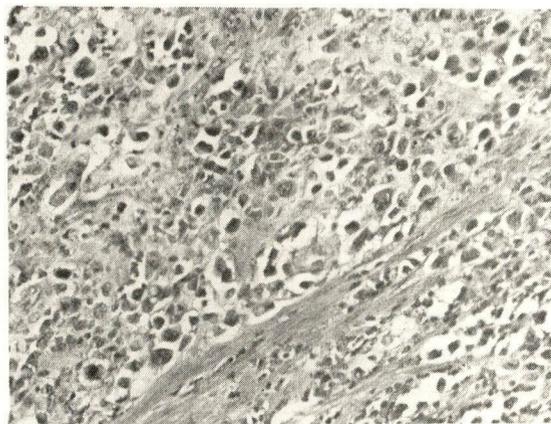


Fig. 3 – Carcinoma difuso composto de células isoladas, polimorfos. HE. 200X.

Diferentemente de KUBO, não incluímos casos cujo padrão histológico era misto (adenocarcinoma + carcinoma difuso e/ou mucóide). Também foram excluídos casos cujo material era insuficiente ou inadequado à classificação histológica e ainda aqueles cuja idade não era conhecida. Foram incluídos 124 casos de Botucatu e 413 casos de La Plata (Tabela 1).

TABELA 1 – Número de casos de carcinoma gástrico por sexo em duas localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina.

Localidade	Homens	Mulheres	Total
Botucatu	93	31	124
La Plata	331	82	413

Dois dos autores (J. D. e C. S.) examinaram todas as lâminas de Botucatu e um deles

(C.S.), as lâminas de La Plata. Após a classificação histológica, os casos foram tabulados segundo a idade e o sexo dos pacientes.

III – RESULTADOS

As idades médias, por sexo, nos três tipos histológicos de carcinoma gástrico são mostradas na Tabela 2. O adenocarcinoma apresentou, especialmente em Botucatu, médias maiores do que as do tipo difuso.

TABELA 2 – Média de idade de pacientes com 3 tipos histológicos de câncer gástrico em 2 localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina, por sexo.

Tipo Histológico	Botucatu		La Plata	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Adenocarcinoma	57,1	60,8	58,5	60,8
Carcinoma Mucóide	32*	—	59,5	58,0
Carcinoma Difuso	47,6	52,7	58,2	55,6

(*) Apenas um caso com informação clínica da idade.

A proporção homens/mulheres (H/M) foi de 3/1 em Botucatu e 4/1 em La Plata. Em ambas as localidades, as proporções H/M foram menores para o carcinoma difuso (Tabela 3).

TABELA 3 – Proporção de carcinomas gástricos, tipo intestinal e difuso entre homens e mulheres em 2 localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina.

Localidade	Proporção Homens/Mulheres		
	Adeno-carcinoma	Carcinoma Difuso	Geral
Botucatu	75 = 3,5 21	17 = 1,7 10	93 = 3 31
La Plata	264 = 4,4 60	50 = 2,9 17	331 = 4 82

Na tabela 4 observa-se que, em ambas as localidades, o adenocarcinoma foi mais freqüente (80% aproximadamente), secundado pelo carcinoma difuso (20%

aproximadamente). O carcinoma mucóide foi o menos freqüente. A relação entre o número de adenocarcinomas e carcinomas difusos (índice A/D) foi de 3,5 em Botucatu e 4,8 em La Plata.

Tabela 4 — Número e porcentagem de carcinomas gástricos em duas localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina, por tipo histológico e respectivo índice adenocarcinoma sobre carcinoma difuso (A/D).

Localidade	TIPO HISTOLÓGICO						Índice A/D
	Adeno-carcinoma.		Carcinoma Mucóide		Carcinoma Difuso		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Botucatu	96	77,4	1	0,8	27	21,8	3,5
La Plata	324	78,5	22	5,3	67	16,2	4,8

Em ambas as localidades, o carcinoma gástrico predominou no sexo masculino e as diferenças foram significantes ($p < 0,05$). Porém, quando se comparou a diferença entre os sexos para os adenocarcinomas e carcinomas difusos, as diferenças não foram significantes (Botucatu $\chi^2 = 1,76$ e La Plata $\chi^2 = 1,22$; $0,10 < p < 0,05$, respectivamente (Tabela 5).

TABELA 5 — Número de casos e porcentagem de 3 tipos histológicos de carcinoma gástrico em homens (H) e mulheres (M) em 2 localidades, Botucatu, SP, Brasil, e La Plata, Bs. As., Argentina.

Tipo Histológico	Botucatu						La Plata					
	H		M		Total	%	H		M		Total	%
	Nº	%	Nº	%			Nº	%	Nº	%		
Adenocarcinoma	75	80,7	21	67,7	96	77,5	264	79,8	60	73,2	324	78,5
Carcinoma Mucóide	1	1,0	—	—	1	0,8	17	5,1	5	6,1	22	5,3
Carcinoma Difuso	17	18,3	10	32,3	27	21,7	50	15,1	17	20,7	67	16,2
TOTAL	93	100,0	31	100,0	124	100,0	331	100,0	82	100,0	413	100,0

A distribuição por grupo etário em homens e mulheres de Botucatu e La Plata (Tabelas 6 e 7) mostra que, com o aumento da idade, aumenta a freqüência de adenocarcinomas. Isto é, visualizado pelos índices A/D, que crescem com a idade. As maiores freqüências de adenocarcinoma e carcinoma difuso estão situadas entre 50 a 69 anos; faz exceção o carcinoma difuso em mulheres de Botucatu, cuja maior freqüência foi na 4ª década. A maior freqüência de adenocarcinoma acima dos 50

TABELA 6 — Número e porcentagem de carcinomas gástricos de 3 tipos histológicos e índice de adenocarcinoma sobre carcinoma difuso (A/D) em homens de 2 localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina, por grupo etário.

Grupo Etário (anos)	Botucatu						La Plata							
	Adeno-carcinoma		Carcinoma Mucóide		Carcinoma Difuso		Índice A/D	Adeno-carcinoma		Carcinoma Mucóide		Carcinoma Difuso		Índice A/D
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
20 - 29	—	—	—	—	2	11,8	—	2	0,8	—	—	1	2,0	2,00
30 - 39	2	2,7	—	—	1	100,0	0,68	7	2,7	—	—	2	4,0	3,50
40 - 49	19	25,3	—	—	3	17,6	6,23	51	18,3	3	17,6	8	12,0	9,30
50 - 59	19	25,3	—	—	6	35,4	3,16	61	23,0	6	35,3	16	23,0	3,81
60 - 69	27	36,0	—	—	3	17,6	9,00	86	28,4	5	29,5	30	40,0	4,80
70 - 79	8	10,7	—	—	—	—	0,00	44	16,7	3	17,6	4	5,0	11,20
80 +	—	—	—	—	—	—	—	3	1,1	—	—	1	2,0	3,00
TOTAL	78	100,0	1	100,0	17	100,0	4,40	284	100,0	17	100,0	80	100,0	5,30

TABELA 7 — Número e porcentagem de carcinomas gástricos de 3 tipos histológicos e índice de adenocarcinoma sobre carcinoma difuso (A/D) em mulheres de 2 localidades, Botucatu, SP, Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina, por grupo etário.

Grupo Etário (anos)	Botucatu						La Plata							
	Adeno-carcinoma		Carcinoma Mucóide		Carcinoma Difuso		Índice A/D	Adeno-carcinoma		Carcinoma Mucóide		Carcinoma Difuso		Índice A/D
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		Nº	%	Nº	%	Nº	%	
20 - 29	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30 - 39	2	8,5	—	—	2	20,0	1,00	3	5,0	—	—	1	5,9	0,60
40 - 49	2	8,5	—	—	4	40,0	0,80	7	11,6	—	—	1	5,9	7,50
50 - 59	8	23,8	—	—	1	10,0	8,00	14	23,3	3	40,0	10	58,8	1,40
60 - 69	7	23,3	—	—	2	20,0	3,80	19	31,7	2	40,0	4	23,5	4,78
70 - 79	4	18,1	—	—	—	—	—	16	26,7	—	—	1	5,9	16,00
80 +	1	4,8	—	—	1	10,0	1,00	1	1,7	—	—	—	—	—
TOTAL	21	100,0	—	—	10	100,0	2,10	60	100,0	6	100,0	17	100,0	3,50

anos e do carcinoma difuso, abaixo desta idade, torna-se significativa para Botucatu apenas quando se somam os casos de ambos os sexos (Tabela 8; $\chi^2 = 5,35$; $p < 0,05$). Para La Plata esta diferença não é significativa ($\chi^2 = 0,062$, $0,10 < p < 0,05$): ambos os tipos de carcinomas foram mais freqüentes acima dos 50 anos.

TABELA 8 — Número de adenocarcinomas e carcinomas difusos em pacientes abaixo e acima de 50 anos, em 2 localidades, Botucatu, SP Brasil e La Plata, Bs. As., Argentina.

Grupo Etário	Botucatu			La Plata		
	Adeno-carcinoma	Carcinoma Difuso	Total	Adeno-carcinoma	Carcinoma Difuso	Total
<50	26	14	39	70	11	81
>50	71	13	84	254	56	310
TOTAL	96	27	123	324	67	391

A Tabela 9 mostra nossos resultados comparados com os de KUBO(8) quando estudou 2 populações: uma de alto risco

(Kyushu, Japão) e outra de baixo risco (Minnesota, USA).

TABELA 9 - Comparação do número e porcentagem¹ de adenocarcinomas e carcinomas difusos, em homens (H) e mulheres (M) de 4 populações de riscos diferentes para o câncer gástrico.

Localidade	Tipo Histológico							
	Adenocarcinoma				Carcinoma Difuso			
	H		M		H		M	
Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
ALTO RISCO Kyushu (Japão) ²	323	60,6	125	46,8	179	33,6	124	46,6
MÉDIO RISCO Botucatu (Brasil) La Plata (Argentina)	75	80,7	21	67,7	17	18,3	27	21,7
BAIXO RISCO Minnesota (USA) ²	291	68,0	123	61,8	110	26,7	66	33,2

1. Estes excluídas as porcentagens correspondentes ao carcinoma mucóide.

2. Dados de KUBO⁽⁸⁾.

IV - COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Quando se pretende comparar frequências de tipos histológicos de neoplasias em regiões diferentes, é necessário utilizar classificações simples e objetivas, aplicadas a material homogêneo.

Nosso material foi examinado e classificado por dois patologistas que aferiram seus critérios e juntos classificaram todo o material de Botucatu. Por outro lado, o material de ambas as localidades proveio de hospitais gerais e incluiu peças cirúrgicas e material de autópsias.

LAURÉN⁽¹⁰⁾ classifica os carcinomas do estômago em intestinais e difusos; KUBO⁽⁸⁾, em adenocarcinomas, carcinomas mucóides e carcinomas difusos.

Em alguns casos, no entanto, os tumores são de padrão misto, isto é, neles se encontram áreas de padrão intestinal ou adenocarcinoma, e áreas em que o padrão é de carcinoma difuso ou mucóide.

Tanto LAURÉN quanto KUBO reconhecem a existência destes tipos mistos, porém preferem classificá-los como

adenocarcinomas ou carcinomas difusos usando como critério o padrão predominante. LAURÉN exclui apenas os casos em que a proporção dos padrões intestinal e difuso, em um mesmo tumor, é próxima dos 50%.

Estes critérios nos parecem pouco precisos no que se refere a estimar a predominância de padrão histológico ou a associação dos dois tipos a nível de 50%. A dificuldade se prende, de um lado, à subjetividade da avaliação e, de outro, a vícios de amostragem; de fato, dependendo do número de lâminas examinadas e do local de onde foram elas obtidas, um mesmo tumor pode ser classificado de forma diferente⁽²¹⁾.

Por estas razões, preferimos excluir os carcinomas com mais de um padrão histológico (mistos), por considerar que assim definimos melhor os três tipos, tornando a classificação mais objetiva.

No material de KUBO⁽⁸⁾, as neoplasias de tipo histológico misto constituíram 19,3% e 17,0%, para homens e mulheres japonesas e 20,0% e 18,2%, para homens e mulheres americanas, respectivamente; no nosso material os tumores mistos, que foram excluídos das comparações, corresponderam a 17,0% dos casos de La Plata e a 16,0% dos casos de Botucatu.

Utilizamos os 3 tipos histológicos principais de KUBO sem subdividi-los porque, em primeiro lugar, esta maneira de classificar é simples e, em segundo, por considerar subjetivos os critérios adotados para a subdivisão.

A inclusão do carcinoma mucóide, se bem que criticada por alguns⁽²¹⁾, a nosso ver se justifica pela evolução clínica favorável.

vel deste tipo tumoral, relatada por BRANDER e cols.⁽²⁾.

Em nosso trabalho, o carcinoma mucóide apresentou frequência baixa nas duas localidades estudadas (Tabela 4). Na literatura compulsada, a frequência relatada para este tipo histológico é variável. KUBO⁽⁸⁾, KOVI & cols.⁽⁷⁾, utilizando de classificação idêntica à que utilizamos, relatam frequências de 6% e 21%, respectivamente. No que se refere a dados brasileiros, encontramos referências de MONTENEGRO⁽¹⁴⁾, que encontrou 8,8% de carcinomas "gelatinosos" e ALMEIDA & SILVA⁽¹⁾, que se refere a 15,7% de "carcinoma mucoprodutor". Os dois autores, entretanto, não indicam quais os critérios da classificação adotada.

Quanto aos adenocarcinomas e carcinomas difusos, nossos dados, nas duas localidades, são diferentes dos de KUBO⁽⁸⁾, como pode ser observado na Tabela 9.

Tanto no nosso material quanto no de KUBO, o adenocarcinoma foi mais freqüente nos homens que nas mulheres, sendo a diferença máxima para o Japão; por outro lado, os carcinomas difusos foram mais freqüentes nas mulheres. Nas 4 amostras, o adenocarcinoma foi mais freqüente do que o carcinoma difuso, sendo esta diferença maior para os homens em La Plata e menor para as mulheres no Japão.

Em outro trabalho, KUBO⁽⁹⁾ compara seus dados do Japão e dos USA com dados obtidos na Coréia e na Nova Zelândia, não tendo encontrado diferenças apreciáveis entre as populações estudadas.

HAENSZEL & CORREA⁽⁶⁾, em recente revisão sobre a epidemiologia do carcinoma gástrico, salientam a maior frequência do tipo intestinal acima dos 50 anos e do tipo difuso abaixo desta idade. No presente

trabalho este fato foi observado somente na casuística de Botucatu e apenas quando somados os adenocarcinomas e carcinomas difusos de ambos os sexos (Tabela 8). Em La Plata, os dois tipos histológicos apresentaram maior frequência acima dos 50 anos. Isto se reflete em índices A/D (Tabela 4) superiores àqueles relatados por vários autores em regiões de alto e baixo risco para o câncer gástrico^(4, 8, 9, 17). Estes valores altos foram devidos ao pequeno número de pacientes jovens, nos quais, sabidamente, é maior a incidência de carcinoma difuso^(6, 8). Para se tirar conclusões mais precisas com base nos índices aqui observados, seria necessária a correção para as diferenças de distribuição etária das populações estudadas⁽¹⁰⁾ ou a minimização da possível distorção amostral de ambas as casuísticas, através do estudo de uma amostra suficientemente ampla que tenda a representar mais fielmente os diversos estratos etários da população. Sustenta esta afirmação o índice A/D de 1,9 que pode ser obtido dos dados de MONTENEGRO⁽¹⁴⁾* que trabalhou com grande número de autópsias realizadas na cidade de São Paulo, também considerada de médio risco, com taxa de mortalidade para o câncer gástrico de 21,4/100.000 habitantes⁽²⁰⁾.

Em resumo, a comparação de duas regiões de médio risco para o câncer gástrico permitiu chegar às seguintes conclusões:

1. O carcinoma gástrico foi mais freqüente em homens do que em

* Índice A/D calculado dos dados de MONTENEGRO⁽¹⁴⁾ que classificou os carcinomas gástricos em adenocarcinoma (A), carcinoma indiferenciado (D) e carcinoma "gelatinoso".

- mulheres, na proporção de 3/1 em Botucatu e 4/1 em La Plata.
2. Em ambas as séries, a faixa etária em que houve maior frequência de carcinoma gástrico foi entre 50 a 69 anos.
 3. Em Botucatu, o adenocarcinoma foi mais freqüente que o carcinoma difuso, ocorrendo com maior frequência acima dos 50 anos; o carcinoma difuso ocorreu mais freqüentemente abaixo desta idade. Em La Plata, também houve predominância do adenocarcinoma sobre o carcinoma difuso, porém ambos os tipos tiveram maior frequência acima dos 50 anos.
 4. Quanto ao sexo, não houve diferenças significantes nas distribuições de adenocarcinoma e car-

cinoma difuso, nas duas casuísticas.

5. O carcinoma mucóide foi pouco freqüente: 0,8% na casuística de Botucatu e 5,3% na de La Plata.
6. O carcinoma difuso foi menos freqüente do que o observado na literatura em populações de alto risco (Japão) e de baixo risco (USA).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. ROBERTO H. CASTELLETTO, do Hospital Interzonal Geral de Agudos, Instituto General San Martin, que nos autorizou a estudar o material de La Plata.

SUMMARY

Revision of cases of gastric cancers observed in surgical specimens and autopsies from 2 cities: Botucatu, SP., Brasil (124 cases) and La Plata, Bs. As., Argentina, (423 cases); in both cities mortality by gastric cancer is 30/100.000. Cases were divided by sex, age and histologically classified in adenocarcinoma, diffuse and mucoid carcinoma, as proposed by KUBO. In both series adenocarcinoma was

more frequent followed by diffuse carcinoma the mucoid type being the less frequent; the majority of the cases occurred between 50 and 60 years of age. Adenocarcinomas were more frequent above 50 years and diffuse carcinomas below that age the difference being statistically significant only in the Botucatu series. Males outnumbered females in a proportion of 3/1 in Botucatu and 4/1 in La Plata

BIBLIOGRAFIA

1. ALMEIDA, S.P. & SILVA, J.C. — Câncer gástrico — Estudo de 89 casos de necrópsias. Rev. Bras. de Cancerol., 25 (2): 91-98, 1975.
2. BRANDER, W.L.; NEEDHAM, P.R.G. & MORGAN, A.D. — Indolent mucoid carcinoma of stomach. J. Clin. Path., 27: 536-541, 1974.

3. CORREA, P.; CUELLO, C. & DUQUE, E. — Carcinoma and Intestinal Metaplasia of the stomach in colombian migrants. *J. Natl. Cancer Inst.*, **44**: 297-306, 1970.
4. CORREA, P.; SASANO, N.; STEMMERMANN, G.N. & HAENSZEL, W. — Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: Comparison between Miyagi Prefecture, Japan and Hawaii. *J. Natl. Cancer Inst.*, **51**: 1449-1459, 1973.
5. CORTES, Jr., L.S. — Mortalidade segundo causas múltiplas no Município de Botucatu, São Paulo. Tese apresentada na Faculdade de Medicina da UNICAMP para obtenção do título de Doutor em Ciências — Julho, 1976.
6. HAENSZEL, W. & CORREA, P. — Developments in epidemiology of stomach cancer over the past decade. *Cancer Res.*, **35**: 3452-3459, 1975.
7. KOVI, J.; VIOLA, M.V.; CONNOLLY, C.A. & VOHRA, R. — Gastric cancer in American negroes. *Cancer*, **34**: 765-770, 1974.
8. KUBO, T. — Histologic appearance of gastric carcinoma in high and low mortality countries. Comparison between Kyushu, Japan and Minnesota, USA. *Cancer*, **28**: 726-734, 1971.
9. KUBO, T. — Gastric carcinoma in New Zealand — Some epidemiologic — pathologic aspects. *Câncer*, **31**: 1498-1507, 1973.
10. LAURÉN, P. — The two main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal — type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta path. et microbiol. scandinav.*, **64**: 31-49, 1965.
11. LILIENFELD, A.M.; PEDERSEN, E. & DOWD, J.E. — *Cancer epidemiology: Methods of Study*, 1 ed. Baltimore. The John Hopkins Press, 1967.
12. MING, S.C. — Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer*, **39**: 2475-2485, 1977.
13. MINISTERIO DA ECONOMIA — Dirección de Estadística. Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
14. MONTENEGRO, M.R. — Cancer of the gastrointestinal canal in São Paulo, Brasil. *Nat. Cancer Inst. Monog.* **25**: 249-257, 1967.
15. MUÑOZ, N. & ASVALL, J. — Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Intern. J. Cancer*, **8**: 144-157, 1971.
16. MUÑOZ, N. & CONNELLY, R. — Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int. J. Cancer*, **8**: 158-164, 1971.
17. MUÑOZ, N.; CORREA, P., CUELLO, C. & DUQUE, E. — Histologic types of gastric carcinoma in high — and low — risk areas. *Int. J. Cancer*, **3**: 809-818, 1968.

-
18. MUÑOZ, N. & MATKO, I. — Histological types of gastric cancer and its relationship with intestinal metaplasia. *Cancer Res.*, **39**: 99-105, 1972.
19. PUFFER, R.R. & GRIFFITH, G.W. — In *Características de la Mortalidad Urbana — Informe de la Investigación Interamericana de Mortalidad*. OPAS, publicación científica, nº 151, 1968, pp. 113-117.
20. STALSBERG, H. — Histological typing of gastric carcinoma. A comparison of surgical and autopsy materials and of primary tumors and metastases. *Acta path. et microbiol. scandinav.*, section A, **80**: 509-514, 1972.
21. STOUT, A.P. — Tumors of the stomach. In *Atlas of tumor pathology*. Fascicle 21. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology: pp. 55-67, 1953.