

ARTICULOS ORIGINALES

Ciclo biológico de la úlcera gástrica maligna

Dres. Enrique Sojo y Gonzalo Estapé

Trabajo del Departamento de Endoscopia Digestiva del Hospital Italiano.

Se analizan algunos aspectos de la biología del cáncer gástrico superficial ulcerado, resaltando su larga evolución y tratándose del neoplasma que más frecuentemente es diagnosticado en esta etapa evolutiva. Múltiples observaciones demuestran que este cáncer superficial ulcerado puede disminuir de tamaño en su componente ulceroso y aún cicatrizar, para luego volver a ulcerarse por acción péptica. A esta secuencia se la ha denominado ciclo Biológico de la Úlcera Maligna o Ciclo Maligno. Es posible que una misma lesión en etapa superficial recorra varias veces este ciclo.

Se enfatiza que las manifestaciones clínicas de este neoplasma también pueden ser de larga data aunque nada específicos. Pueden remitir con tratamientos de protección gástrica habituales.

A esta evolución clínica, que puede inducir a errores de diagnóstico, se suma la posible evolución radiológica con disminución y aún desaparición del componente ulceroso del neoplasma superficial. La única forma de demostrar que el cáncer persiste es mediante radiología de doble contraste o fibroscopía.

Recae pues en la fibroscopía con biopsia, la mayor responsabilidad en el diagnóstico de estas lesiones. En el presente trabajo se propone la sustitución del clásico criterio diagnóstico clínico-radioendoscópico en donde la endoscopia el cual las mejorías clínicas y radiológicas no alteran su eficacia diagnóstica. Es el enfoque clínico-dioendoscópico. En donde la endoscopia aporta la biopsia y el diagnóstico de la real naturaleza de la lesión.

Se presentan dos casos personales en quienes se ha podido comprobar radiológicamente el Ciclo Biológico objeto de este trabajo.

Palabras clave (Key words, Mots clés). MEDLARS: Gastric ulcer / Gastric cancer.

INTRODUCCION

El presente trabajo tiene como finalidad llamar la atención sobre un aspecto de la biología del cáncer gástrico superficial ulcerado. Se ha observado que *el componente ulceroso de estos neoplasmas puede disminuir de tamaño y aún cicatrizar, para luego volver a ulcerarse. A esta secuencia se la ha denominado "Ciclo Biológico de la Úlcera Maligna" o "Ci-*

clo Maligno" (31). Se analizan los aspectos biológicos, clínicos, radiológicos y endoscópicos de este ciclo, pues su conocimiento favorece el adecuado diagnóstico y tratamiento de estas formas del cáncer gástrico. Algunos casos de observación personal son incluidos en este trabajo.

Aspectos biológicos y anatomopatológicos

Denominamos *cáncer gástrico superficial* aquel que se halla circunscrito a la mucosa o en su invasión no llega más allá de la submucosa (36). Constituye la etapa evolutiva del cáncer gástrico en la cual la cirugía obtiene sus mayores éxitos. Y ello porque siempre es reseccable y raramente presenta adenopatías metastásicas. En caso de estar éstas presentes, se trata de ganglios que pertenecen al primer o segundo relevo ganglionar. La sobrevida a los 5 años en estos pacientes es de 90 a 100 % en lesiones en etapa mucosa y mayor al 80 % en etapa submucosa (15, 41).

El cáncer gástrico superficial puede adoptar diferentes aspectos macroscópicos: polipoideo, infiltrante o excavado (40). Frecuentemente una lesión neoplásica presenta combinaciones de estas formas básicas. *El Ciclo Biológico de la Úlcera Maligna se ha comprobado en las formas infiltrantes deprimidas y excavadas del cáncer gástrico superficial, que constituyen los tipos más frecuentes del cáncer en esta etapa evolutiva.* (70 %) (15)

Se puede acceder a este ciclo maligno de dos formas (Fig. 1). Por una úlcera cuyo borde se cancerizó, posibilidad ésta ya señalada por Hauser (12). O por un neoplasma superficial mucoso que sufrió digestión péptica y se ulceró.

En este sentido, fue Stromeyer (38) seguido por Ewing (4), Mallory (20) y Borrmann (1) quienes indicaron que el cáncer infiltrante puede sufrir ulceración por acción péptica. De tal modo, que el cáncer así ulcerado puede ser indistinguible de una úlcera cancerizada. En la Fig. 1 hemos señalado en sombreado la infiltración neoplásica. El diagrama A representa la forma pura del cáncer superficial excavado. El diagrama B muestra la etapa siguiente, en donde se produce la reepitelización de la úlcera con tejido no canceroso. Murakami (28) pudo demostrar la naturaleza no neoplásica de este epitelio regenera-

Residente y Prof. Adj. de Cirugía. Fac. Med. Montevideo.

Dirección: Liorna 6511. Montevideo (Dr. Sojo).

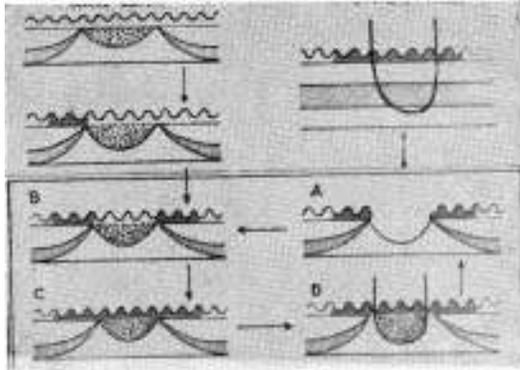


FIG. 1.— Ciclo Biológico de la Úlcera Maligna (en recuadro). Los accesos al mismo a punto de partida de un carcinoma mucoso que se ulcera (A) o de una úlcera que se canceriza (B). Epitelización del nicho e invasión de este epitelio por tejido neoplásico (C) que se necrosa y esfacela en (D) para volver a aparecer como ulceración en (A). En sombreado tejido neoplásico. (Tomado de Sakita).

tivo que recubre el centro de un cráter maligno. El diagrama C señala cómo el cáncer invade esta cicatriz, para finalmente volver a esfacelarse por acción péptica y necrosis en la etapa D.

La evolución de la lesión, a través de las diferentes etapas de este ciclo, ha sido valorada como de varios años, en algunos casos hasta diez (14, 30, 31), lo cual concuerda con diversas observaciones clínicas, radiológicas y endoscópicas del cáncer superficial, tanto náutico (29).

El mencionado ciclo se pudo comprobar en estudios retrospectivos de fotografías de gastrocámara y radiografías de pacientes que fueron operados de cáncer gástrico. También fue observado en pacientes con pequeños cánceres (diagnosticados por biopsia endoscópica) y que rechazaron la operación o debieron esperar algunas semanas para su intervención, por limitaciones hospitalarias. El tiempo requerido por las lesiones ulceradas neoplásicas para disminuir apreciablemente de tamaño y cicatrizar fue muy similar al observado en las úlceras benignas (29).

Sakita (31) observó radiológica y endoscópicamente este ciclo en el 70 % de 72 pacientes con neoplasmas superficiales ulcerados.

Como veremos en los aspectos endoscópicos, este ciclo se puede reiniciar o interrumpirse, volviendo a sus formas iniciales en cualquiera de sus etapas. Dado el lento crecimiento de estos tumores superficiales, es posible que este ciclo sea recorrido varias veces por una misma lesión. Es el caso de observación personal que describimos en los Aspectos Radiológicos.

ASPECTOS CLINICOS

A la larga evolución biopatológica aceptada del cáncer gástrico superficial (25) se su-

ma frecuentemente una larga traducción clínica del mismo: 10 años para Kurokawa (17); 5 a 7 años para Gutmann (9, 11); más de 4 años para Mallory (21). En los casos publicados por autores nacionales, las manifestaciones clínicas estaban presentes desde 2 a 6 años antes de establecerse el diagnóstico. En nuestros 15 casos de cáncer gástrico superficial, había 7 pacientes que presentaban síntomas que databan entre los 2 y 5 años (34). Estamos de acuerdo con los autores que sostienen que el cáncer gástrico superficial evoluciona con síntomas en la mayoría de los casos (7, 9, 10). Síntomas que configuran lo que Mainetti llama "el síndrome gástrico mínimo" (19).

Las formas asintomáticas ("formas latentes" de Gutman) son menos frecuentes que las demás. En nuestra experiencia y por orden de frecuencia, los síntomas que presentaron los 15 casos aludidos fueron: dolor de tipo ulceroso (60 %), dolor epigástrico atípico, anorexia, ardor epigástrico, adelgazamiento, distensión postprandial, astenia, anemia y en un caso la manifestación inicial fue una hemorragia digestiva alta. Es interesante señalar que en la mitad de los casos hubo mejoría clínica, aunque a veces transitoria, como respuesta al tratamiento instituido antes de la realización del diagnóstico por biopsia endoscópica. Es el caso de F.L. (sexo masculino, 70 años. HCL. Nº 341.922 del Hospital de Clínicas) que tuvo una rápida respuesta clínica y radiológica al tratamiento de su sufrimiento ulceroso. Sus 2 estudios radiológicos realizados con 21 días de intervalo mostraron franca disminución del nicho radiológico (Figs. 2 y 3). La biopsia endoscópica demostró tratarse de un neoplasma y el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica (Dr. De Los Santos Nº 730.542. H. de Clínicas) evidenció un neoplasma superficial ulcerado y parcialmente reepitelizado. No



FIG. 2.— (Caso 1. Grueso nicho de pequeña curva vertical en paciente con sufrimiento ulceroso. Técnica de relleno total.



Fig. 3.— (Caso 1). Franca disminución del nicho y mejoría clínica luego de 21 días de tratamiento médico. La biopsia fibroscópica demostró tratarse de un cáncer ulcerado, y en la pieza quirúrgica se encontró que era un cáncer en etapa superficial. No adenopatías. Asintomático luego de 5 años de su operación.

había adenopatías. En el momento actual lleva 5 años de su operación y permanece asintomático.

Es posible que algunas de estas manifestaciones clínicas, tan inespecíficas y tratándose de lesiones muy pequeñas, sean debidas más a la erosión o ulceración de naturaleza péptica, que al neoplasma en sí. Así como indicamos la posibilidad de ulceración de un neoplasma mucoso por acción péptica (recordemos que en la estadística de Sakita de 72 casos de cáncer superficial, la secreción ácida estaba presente en todos) es posible que su posterior reepitelización sea favorecida por los tratamientos de protección mucosa ("tratamiento de prueba"), explicando así las transitorias mejorías clínicas observadas (disminución o desaparición del dolor y ardor).

ASPECTOS RADIOLOGICOS

Las formas deprimidas o excavadas del cáncer superficial pueden desaparecer como nicho radiológico dado que la ulceración péptica puede cicatrizar (13, 24, 31). En este sentido son frecuentes las publicaciones de pequeñas ulceraciones neoplásicas que desaparecieron, al menos temporariamente, con tratamiento médico (2, 5, 6, 8, 16, 26, 32, 37).

Las radiografías presentadas en las figuras 4, b, 6 y 7, corresponden a una paciente de 62 años, de asistencia mutua, que inició su sufrimiento doloroso epigástrico en 1967. El primer estudio radiológico (Fig. 4) muestra un nicho plano "encastrado" en pequeña curva vertical, que debió hacer sospechar su natura-

leza neoplásica. Al mes de tratamiento (Fig. 5) dicha lesión desapareció radiológicamente, conservándose la flexibilidad parietal. Hubo mejoría clínica concomitante. Tres años después se visualiza nuevamente el nicho en igual topografía (Fig. 6) que nuevamente desaparece al mes. En 1975 se manifiesta la lesión, con pliegues engrosados y amputados en los bordes de la misma (Fig. 7). Al año siguiente

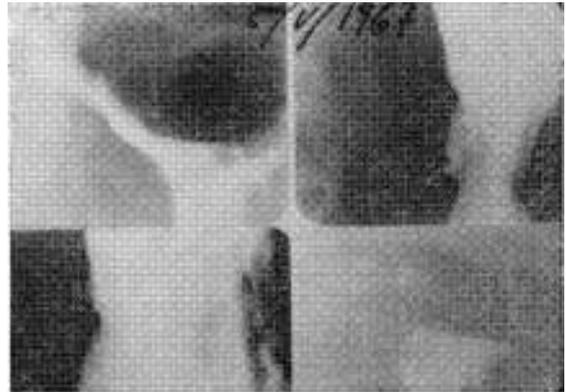


Fig. 4.— (Caso 2). Radiografías de un paciente que comenzó su sufrimiento doloroso epigástrico en mayo de 1967. Nicho plano engarzado en la pequeña curva vertical. Aspecto neoplásico.



Fig. 5.— (Caso 2). Estudio radiológico practicado a mes del anterior. Desaparición del nicho y mejoría clínica. Técnica de relleno total.



FIG. 6.— (Caso 2). Reaparición del nicho en igual topografía a los 3 años. Con nueva desaparición al mes.

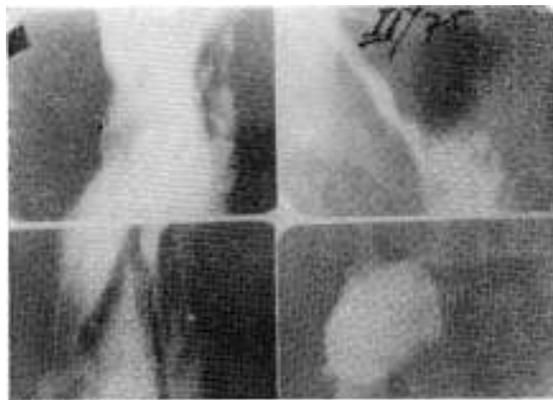


FIG. 7.— (Caso 2). En 1975 se manifiesta nuevamente la lesión en igual topografía a las radiografías de la Fig. 4. En 1976, a los 9 años de su primer estudio radiológico, la fibroscopía demuestra cáncer ulcerado y avanzado de pequeña curva gástrica. A pesar de su naturaleza neoplásica, la lesión desapareció radiológicamente con tratamiento médico, para volver a reaparecer.

nos fue enviada para estudio fibroscópico, comprobando un cáncer avanzado en esa topografía.

El estudio radiológico de control, con estómago lleno de bario, sólo demuestra en estos casos una disminución o desaparición del ni-

cho. Y en caso de aparecer alguna rigidez en dicha zona, resulta difícil distinguirla de la debida a la fibrosis de una cicatriz. Tratándose de lesiones pequeñas es necesario emplear también el doble contraste radiológico, pues aunque el componente ulceroso del neoplasma tienda a disminuir radiológicamente, se podrá evidenciar la persistente y creciente alteración del relieve mucoso que la rodea. Ejemplo de ello son las radiografías de las figuras 8, 9 y 10, correspondientes a un caso tomado de Shirakabe (33). En la Fig. 8 observamos un depósito de bario que traduce un nicho en la vecindad de la curvatura menor vertical. En la Fig. 9 correspondiente a un control realizado a los 30 días, notamos disminución de diámetro en el nicho, a la vez que se hacen más evidentes dos pliegues que lo abordan por su cuadrante superior derecho, uno de los cuales termina en masa. En la Fig. 10 el nicho se redujo aún más y es fácil observar que los pliegues convergentes se interrumpen abruptamente, a distancia del nicho. En esta secuencia se demuestran los aspectos radiológicos que permiten diagnosticar un proceso ulcerado neoplásico, pudiendo observarse cómo se cumple el ciclo biológico de la úlcera maligna ya referido.

Concluimos, pues, que la aplicación del test terapéutico, empleando para ello como única técnica radiológica la del relleno total, puede dar lugar a falsas interpretaciones sobre la real naturaleza de una lesión ulcerada gástrica.

ASPECTOS ENDOSCÓPICOS

Decíamos que el Ciclo Biológico descrito ha sido observado en las formas del cáncer gástrico superficial excavado (tipo III de la Clasificación aponesa) y el tipo deprimido (tipo IIc de la misma Clasificación). El tipo IIc constituye por sí y en sus combinaciones con el tipo excavado, las formas en que más frecuentemente es diagnosticado el Cáncer Gástrico Superficial.

Partiendo de un neoplasma superficial excavado puro (III de la Fig. 11) este puede cambiar su apariencia, como ya vimos, al infiltrar la mucosa vecina tomando entonces el aspecto de una ulceración rodeada de un área deprimida (tipo combinado III + IIc).

En la medida que pasan los días, el componente ulceroso puede disminuir, en tanto que la infiltración que lo rodea se extiende aún más, revistiendo el aspecto de las lesiones erosivas con una pequeña ulceración en su interior (IIc + III). Finalmente, si la ulceración desaparece, queda como único testigo un área deprimida o erosionada, más o menos extensa, de contorno irregular y en cuyo borde los pliegues mucosos están amputados o engrosados. Este ciclo que se esquematiza en la Fig. 11 puede interrumpirse en cualquiera de sus etapas, volviendo a sus formas iniciales.

En el cáncer superficial excavado puro (tipo III) la invasión cancerosa está limitada al propio borde de la ulceración y siendo tan pequeño no determina alteraciones macroscópicas



Figs. 8, 9, y 10.— Radiografías pertenecientes a un mismo paciente, obtenidas con 30 días de intervalo, y en donde se observa progresiva disminución de un nicho vecino a la pequeña curva vertical gástrica. El doble contraste evidencia las alteraciones del relieve mucoso vecino, por infiltración neoplásica que se hacen progresivamente más evidentes y permitiendo sospechar la real naturaleza de la lesión. (Tomado de Shirakabe).

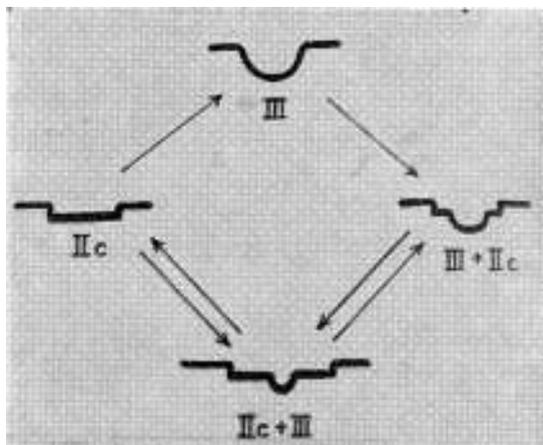


FIG. 11.— Esquema del Ciclo Biológico de la Úlcera Maligna. La ulceración neoplásica (III) disminuye de tamaño, pero comienza la infiltración de la mucosa vecina (III + IIc) que lentamente se extiende, pudiendo llegar a tomar el aspecto endoscópico de un cáncer infiltrante deprimido (IIc). La endoscopia y radiología de doble contraste pueden demostrar esta infiltración. Este ciclo puede interrumpirse en cualquiera de las etapas, volviendo a sus formas iniciales.

propias, siendo sus imágenes radiológicas y endoscópicas muy similares a las de la úlcera benigna. Frente a este tipo de lesión sólo puede llegarse al diagnóstico correcto mediante biopsia. Cuando en este tipo de lesión, la infiltración cancerosa se va extendiendo en su-

perficie, adopta aspectos endoscópicos y radiológicos confirmados por la biopsia endoscópica (3, 35).

Esta biopsia debe practicarse aun frente al hallazgo de una cicatriz gástrica, pues ésta puede ser una etapa evolutiva de un neoplasma ulcerado.

RESUME

Cycle biologique de l'ulcère gastrique maligne

On analyse quelques aspects de la biologie du cancer gastrique superficiel ulcéré, détachant sa longue évolution.

C'est le tumeur plus fréquemment diagnostiqué dans cette étape évolutive. Plusieurs observations nous montrent que ce cancer superficiel ulcéré peut demeurer sa grandeur dans son composant ulcéreux et même cicatrissier, pour s'ulcérer de nouveaux par action peptique.

Cette séquence est appelé cycle Biologique de l'Ulceré Maligne cù simplement Cycle Maligne. C'est probable qu'une même lésion à son étape superficielle puisse arriver à parcourir plusieurs fois ce cycle.

On souligne que les manifestations cliniques de ce cancer peuvent être aussi très anciennes quoique pas très spécifiques. Ils peuvent améliorer avec le traitement de protection gastrique habituel.

A cette évolution clinique qui peut nous faire tromper le diagnostic, s'ajoute la possible évolution radiologique avec diminution et aussi disparitions du composant ulcéreux du tumeur superficiel.

La seule façon de démontrer que le cancer persiste est avec radiologie de double contraste ou fibroscopie.

C'est la fibroscopie que a la plus grande responsabilité pour le diagnostic de ces lésions.

Dans ce travail on propose la substitution du diagnostic traditionnel clinique radiologique évolutif par un critérium dans lesquels ces améliorations cliniques et radiologiques n'altèrent pas son efficacité diagnostic. C'est le procédé clinique-radioendoscopique.

Avec ce procédé l'endoscopie contribue avec la biopsie et le diagnostic de la vraie nature de la lésion.

On présente deux cas personnels dans lesquels on a pu vérifier radiologiquement le Cycle Biologique sujet de ce travail.

SUMMARY

Biological sequence of malign gastric ulcer

Some aspects of superficial ulcerated gastric cancer biology which is marked by its long evolution, are studied. It is the neoplasm most frequently diagnosed in this evolutive stage. Multiple observations indicate that this ulcerated superficial cancer may decrease in size of ulcerous component, and even form scar, only to ulcerate again due to peptic action.

This sequence has been termed biological cycle of Malign Ulcer or Malign Cycle. It is possible that the same lesion in its superficial stage repeat this cycle several times.

Stress is laid on the fact that clinical manifestations of this neoplasm may also be of long duration,

though not in the least specific. Remission may occur by usual gastric protection treatment.

To this clinical evolution which may induce diagnostic error, should be added the possible radiological evolution, with reduction and even disappearance of ulcerous component of superficial neoplasm. The sole manner of proving that the cancer persists is by double-contrast radiology and fibroscopy.

Consequently, the greatest responsibility in diagnosis of these lesions falls on fibroscopy with biopsy. This paper proposes substitution of classical evolutive clinico-diagnostic criteria, by a one in which clinical and radiological melioration do not alter diagnostic efficiency. This is the clinico-endoscopic approach, in which endoscopy includes biopsy and diagnosis of the true nature of lesion.

The paper includes personal case material in which it has been possible to prove employment of radiology the Biological Cycle of this disease.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- BORRMANN R. Citado en 36.
- BRAGG D. Roentgenologic and pathologic aspects of superficial spreading carcinoma of the stomach. *Ann J Roentgenol*, 101: 437, 1967.
- CRESPI M, DI MATEO S. Le diagnostic du cancer de l'estomac a phase precoce. *Arch Fr Mal App Dig*, 61: 285, 1972.
- EWING J. The beginnings of gastric cancer. *Ann J Surg*, 31: 204, 1936.
- FLOOD CA, HENNIG G. Recurrence in gastric ulcer under medical treatment. *Gastroenterology*, 16: 57, 1950.
- GOLDEN P, STOUT AP. Superficial spreading carcinoma of the stomach. *Ann J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 59: 157, 1948.
- GONI MORENO I, PEREYRA F. Cáncer superficial del estómago. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 12º, 2: 326, 1961.
- GOTT JR. Gastric ulcer; a study of 138 patients. *Eng J Med*, 250: 499, 1954.
- GUTMAN RA. Le diagnostic du cancer d'estomac a la periode utile. Paris, Doin, 1956.
- GUTMAN RA. Les syndromes douloureux de la region epigastrique. 4ed. Paris, Doin, 1947.
- GUTMAN RA, BERTRAND I. Le cancer gastrique erosif a marche lente. *Presse Med*, 46: 814, 1938.
- HAUSER G. Citado en 36.
- HAYES MA. The gastric ulcer problem. *Gastroenterology*, 29: 609, 1955.
- KATSUKI S, OKABE H. Follow-up studies of malignant ulcers. *Gastroent Endosc*, 7: 94, 1965.
- KIDOKORO T, HAYASHIDA T. End results of early gastric cancer collected from 22 Institutions. *Stom Intest*, 4: 1077, 1969.
- KIRSH IE. Benign and malignant gastric ulcers: Roentgen differentiation. *Radiology*, 64: 357, 1955.
- KUROKAWA T, KAGITANI T. Carcinoma of the stomach in early phase. Tokyo, Nakayama Shoten, 1967.
- LORENZO Y LOSADA H, PIOVANO S. Cáncer del estómago. *Bol Soc Urug Cir*, 20: 423, 1949.
- MAINETTI JM. Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento. *Congreso Argentino de Cirugía*, 38º, 1: 1967, p. 1-90.
- MALLORY TB. Carcinoma in situ of the stomach and its bearing of the histogenesis of malignant ulcer. *Arch Pathol*, 130 348, 1940.
- MALLORY TB. Case records of Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med*, 212: 481, 1935.
- MATTEUCCI P. Aspectos clínicos y evolutivos de las formas iniciales e inaparentes de neoplasmas gástricos. Premio Nario, 1966.
- MENDY F, ZUBIAURRE L, TOLEDO N, PRIARIO G. Sobre 4 casos de cáncer gástrico incipiente. *Bol Soc Urug Cir*, 27: 553, 1956.
- MIKATA I, HONDA Y. A case of malignant ulcer of the stomach with transient regression. *Gastroenterol Jap*, 4: 40, 1969.
- MILLER MG. Le diagnostic du cancer de l'estomac a sa phase precoce. *Arch Fr Mal App Dig*, 61: 279, 1972.

26. MOREAUX J, MARTIN E. Le cancer superficiel de l'estomac, 41 cas. *Arch Fr Mal App Dig*, 61: 711, 1972.
27. MUÑOZ MONTEAVARO C. Valor de la gastroscopia en el diagnóstico del cáncer gástrico. *Día Méd Urug*, 303: 228, 1958.
28. MURAKAMI T. Non cancerous regenerated area of the center of ulcer. *Cancer Trans Soc Path Jap*, 55: 229, 1966.
29. OKABE H. Growth of early gastric cancer. Gann Monograph on Cancer Research. Tokyo, Tagashire Murakami, 1971, p. 67.
30. SAKITA T. Endoscopy in the diagnosis of early ulcer cancer. *Clin Gastroent*, 2: 345, 1973.
31. SAKITA T, OGURO J, TAKASU S, FUKUTOMI H, MIWA T. Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer. *Gastroenterology*, 60: 835, 1971.
32. SCHINDLER R. Gastroscopy. Chicago, The University of Chicago. Press, 1950.
33. SHIRAKABE H. Atlas of X-Ray. Diagnosis of early gastric Cancer. Tokyo, Igaku-Shoin, 1966.
34. SOJO DURAN E, ESTAPE G. Diagnóstico fibroscópico del cáncer gástrico superficial. A propósi-
to de 15 casos. Jornadas Gastroenterológicas de la Cuenca del Río de la Plata. Asunción, 1976. (Inédito).
35. SOJO DURAN E, ESTAPE G. Contribución de nuevos métodos al diagnóstico del cáncer gástrico. *Cir Urug*, 45: 97, 1975.
36. SOJO DURAN E. Diagnóstico del cáncer gástrico superficial. Tesis de Doctorado. Montevideo. Uruguay, 1975.
37. STRANDJORD NM, MOSELEY RD. Gastric carcinoma: accuracy of radiologic diagnosis. *Radiology*, 74: 442, 1960.
38. STROMEYER F. Citado en 36.
39. TAKAMURA J. Early gastric cancer followed-up for 3 years and 3 months. *Stom Intest*, 4: 1293, 1969.
40. TASAKA S. The survey of early gastric carcinoma. *Gastroenterol. Endoscopy*, 4: 4, 1962.
41. TASAKA S. Statistical study of early gastric cancer collected throughout Japan. *Gastroent Endosc*, 4: 4, 1962.
42. VALLS A. Ulcera cancerosa. *Congreso Uruguayo de Cirugía*, 12º, 1: 100, 1961.