

## Aspectos ecológicos del cáncer gástrico en Costa Rica

Rafaela Sierra y Ramiro Barrantes

Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica

(Recibido para su publicación el 18 de julio de 1982)

**Abstract:** An analysis of 1315 cases of gastric cancer from the records of the Ministry of Public Health, San José, Costa Rica between 1977 and 1980 showed important geographical differences in the incidence, and especially in relation to the sex ratio, age structure and migratory patterns. Rates of incidence ranged between 12.6 and 153.2 per 100,000 inhabitants in men and 10.6 and 56.6 in women. Variations in the incidence of gastric cancer rates were studied in relation to ecological parameters, including certain soil and drinking water characteristics as well as the presence of vitamins A and C in serum. No significant relation was found between gastric cancer rates and the presence of vitamins and of several components in drinking water. However, a multivariate analysis considering nine soil components and pH showed a statistically significant ( $P < 0.01$ ) association with pH, K, Zn and Fe, which account for 22% of the variation in the incidence rates. A dynamic and multifactorial model is proposed to explain regional variations in cancer rates, with a tentative application of this model to the results obtained.

Existen suficientes pruebas para suponer que las causas y factores relacionados con la distribución del cáncer gástrico son en su mayoría de origen ambiental. Estas provienen, entre otras, de estudios epidemiológicos que incluyen la migración (Haenzel *et al.*, 1976; Gallagher y Eiwood, 1979; McMichael *et al.*, 1980), el análisis de la nutrición y las dietas (Weisburger *et al.*, 1980) y el microambiente gástrico (Correa, 1980; Correa *et al.*, 1979). La investigación reciente sobre carcinógenos y la comprensión de los mecanismos de formación del cáncer a nivel molecular, apoyan esta hipótesis sobre las causas externas (Cairns, 1978). Por otra parte, el componente genético en este tipo de cáncer es bajo (Neil, 1978), no obstante es probable que exista variabilidad en este sentido (Knudson, 1981).

Costa Rica ocupa el tercer lugar en el mundo en relación con la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico (Segi *et al.*, 1969; 1980) y los estudios epidemiológicos y clínicos anteriores indican la existencia de un comportamiento diferencial en las tasas de incidencia (Strong *et al.*, 1967; Salas, 1977; Miranda *et al.*, 1977); sin embargo poco se ha hecho en cuanto a la exploración de las posibles causas genéticas o ambientales que expliquen esta variación. El

propósito del presente estudio es el de exponer los resultados epidemiológicos de una investigación reciente sobre el cáncer gástrico en Costa Rica y de relacionar las tasas de incidencia de varias regiones con algunos parámetros ambientales, como son los suelos, el agua potable y además la presencia de vitamina A y C.

### MATERIAL Y METODOS

La muestra estudiada es de 1315 pacientes con cáncer gástrico y fue obtenida en el Registro de Tumores en el Ministerio de Salud de Costa Rica. Fueron incluidos todos los casos de cáncer registrados desde marzo de 1977 hasta abril de 1980, provenientes de 49 cantones (división territorial de Costa Rica semejante al Municipio). Se obtuvo una serie de 17 variables relacionadas con cada paciente, de las cuales fueron usadas en el presente estudio las siguientes: identificación, hospital donde se diagnosticó el cáncer; historia clínica, sexo y estado civil; fecha y lugar de nacimiento; edad del paciente; lugar de residencia y edad cuando murió el paciente.

Se utilizaron las tasas estandarizadas según Doll (1976) y la población de referencia de Costa Rica fue la de 1978; estas tasas se

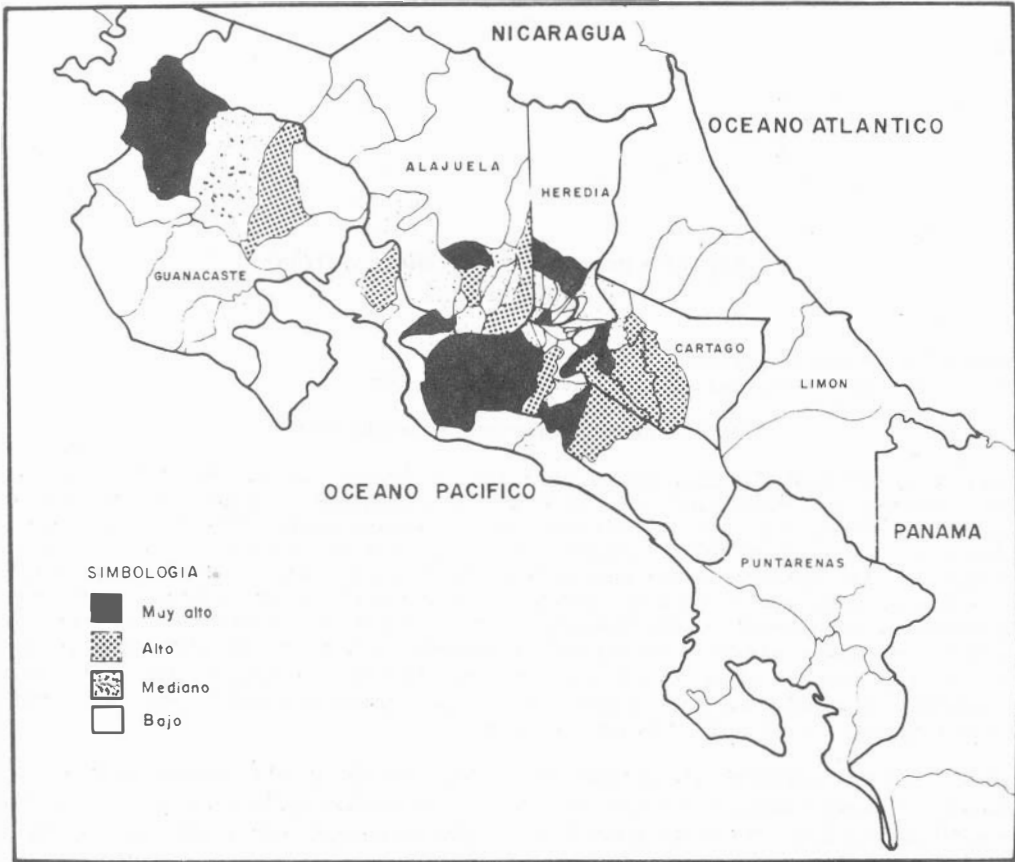


Fig. 1. Incidencia (tasas estandarizadas por edades) de cáncer del estómago en Costa Rica, 1977-1980, mostrando la variación regional existente en la muestra estudiada de hombres.

calcularon tomando en cuenta los sexos y las edades. Toda la información fue codificada y procesada por computador en el Centro de Informática de la Universidad de Costa Rica. Una vez determinadas las tasas de incidencia en los 49 cantones, por lugar de nacimiento y residencia del paciente, se procedió a establecer una división en regiones de muy alta incidencia (tasas mayores de 108 por 100.000); altas (tasas entre 66 y 108 por 100.000); mediana (de 32 a 65 por 100.000); baja (tasas menores de 32 por 100.000) y un grupo de extranjeros (Fig.1).

Los datos obtenidos sobre las tasas de incidencia fueron relacionados, mediante técnicas estadísticas uni- y multivariadas, con los siguientes parámetros ambientales: a) agua potable. Se tomaron en cuenta promedios de pH y dureza del agua, y de miligramos por litro de cada elemento (calcio, magnesio, hierro, sílice,

cloruros y sulfatos): los datos respectivos se obtuvieron en el Sistema Nacional de Acueductos y Alcantarillados (SNAA); b) niveles de ácido ascórbico (altos, aceptables, bajos y deficientes) y vitamina A sérica (INCAP, 1969), agrupados por regiones; c) composición de los suelos, incluyendo el pH y 9 elementos (Calcio, Zinc, Hierro, Cobre, Fósforo, Potasio, Magnesio, Manganeso y Aluminio). Se realizó un análisis de regresión múltiple escalonada, incluyendo estas variables (independientes) y la tasa de incidencia regional (variable dependiente), con el objeto de obtener posibles factores que influyeran la fluctuación de las tasas, tanto en forma independiente como en el conjunto. Se trató de establecer el mejor modelo lineal posible mediante el estudio discriminante de las variables. Un análisis visual de los residuos confirmó la pertinencia del modelo lineal utilizado.

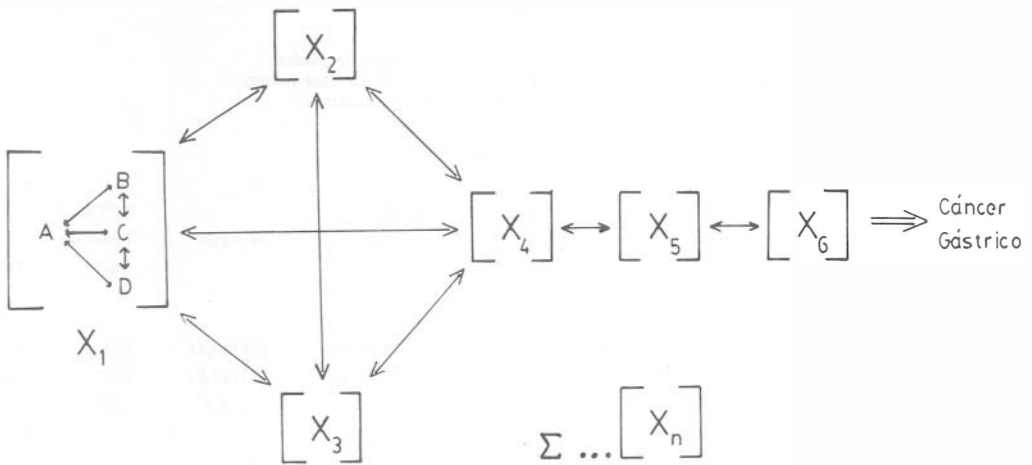


Fig. 2: Modelo tentativo que explicaría la influencia ambiental multifactorial en la incidencia de cáncer gástrico. Costa Rica, 1977-1980.

## RESULTADOS

Un resumen de los datos epidemiológicos por edad, sexo, la variación regional y las tasas de incidencia, se muestra en el Cuadro 1; con una representación gráfica en el mapa de la Figura 1. Resaltan los siguientes resultados: a) una amplia variación de las tasas de incidencia de cáncer gástrico que va de 153,2 por 100.000 habitantes en la región muy alta a 12,6 en la baja para los hombres y de 56,6 y 10,6 por 100.000 en mujeres, respectivamente, con una tasa general para todo el país de 51,6 en hombres y 25,6 en mujeres. Cabe notar que las tasas de las regiones muy alta y alta son superiores a las de Japón y Chile, países con las mayores frecuencias de cáncer gástrico en el mundo (Segi *et al.*, 1980); b) la proporción general de hombres y mujeres es de 2:1, pero oscila de acuerdo con la región, 2,5:1 en la muy alta y alta y 1,3:1 en la baja. También esta razón varía según la distribución de las edades y es notable la proporción obtenida en el grupo menor de 29 años (7:1), en las zonas de muy alta incidencia de cáncer en el estómago. Estudios anteriores, con metodologías diferentes, no presentan resultados uniformes en cuanto a la proporción sexual (Jaramillo y Aguilar, 1968; Moya, 1974; Miranda *et al.*, 1977; Salas, 1980); c) obviamente existe una relación positiva entre la edad y la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, sin embargo hay diferencias en las frecuencias entre hombres y mujeres

menores de 60 años. Estos resultados no coinciden con los de Miranda *et al.* (1977) y Salas (1980) en otras series estudiadas. Por otra parte, Sierra (1981) demostró la existencia de divergencias en el comportamiento migratorio de los pacientes según la región de procedencia y la tendencia a la disminución en el tiempo, de manera general, de las tasas de mortalidad por cáncer del estómago en Costa Rica.

En el Cuadro 2 se exponen los promedios del pH, dureza y algunos elementos contenidos en las aguas potables de varios lugares en las distintas regiones de riesgo. No fue detectada ninguna significancia en las correlaciones establecidas con las tasas de incidencia de cáncer gástrico. Tampoco se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas de éstas con el porcentaje de prevalencia, deficiente y baja, de ácido ascórbico sérico ( $r = 0,04$ ;  $p > 0,05$ ) y de vitamina A ( $r = 0,05$ ;  $p > 0,05$ ) en 30 comunidades del país.

Un resultado consistente fue obtenido cuando se estudiaron las variaciones en las tasas de incidencia del cáncer en relación con diversos elementos del suelo (Cuadro 3). Algunos elementos del suelo tienen importancia en la explicación de la variación en las frecuencias de cáncer: el potasio (K), el pH, el Zinc (Zn) y el hierro (Fe) en orden de importancia. Debe notarse que los factores K, pH, Zn y Fe explican un 22% de la asociación con las tasas de cáncer gástrico y cuando las cuatro variables están juntas, el pH tiene la mayor significancia.

CUADRO 1

*Frecuencia (porcentaje) y razón sexual por grupos de edades; tasas de incidencia estandarizadas por edad (por 100.000 habitantes) por región y por sexo de pacientes con cáncer gástrico*

1977-1980

Regiones de riesgo	GRUPOS DE EDAD						TOTAL Todas las edades	Tasa
	29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 o más		
<b>Muy alta</b>								
Hombre (H)	7(2,5)	7(2,5)	24(8,4)	69(24,4)	76(26,9)	100(35,5)	283	153,2
Mujer (M)	7(0,9)	5(4,5)	20(18,0)	19(17,1)	25(22,5)	41(37,0)	111	56,6
Razón H/M	7,0	1,4	1,2	3,6	3,0	2,4	2,5	—
<b>Aita</b>								
Hombres (H)	1,(0,6)	5(2,9)	12(6,9)	35(20,2)	52(30,1)	68(39,3)	173	88,4
Mujeres (M)	4(1,7)	3(3,5)	11(12,9)	19(22,4)	22(25,9)	26(30,6)	85	40,4
Razón H/M	0,2	1,6	1,1	1,1	2,3	2,5	2,0	—
<b>Mediana</b>								
Hombres (H)	3(1,2)	6(2,5)	30(12,3)	37(15,2)	81(33,2)	87(35,6)	224	50,8
Mujeres (M)	4(3,5)	4(3,5)	12(10,6)	18(15,9)	35(31,1)	40(35,4)	112	24,0
Razón H/M	0,75	1,5	2,5	2,0	2,3	2,1	2,1	—
<b>Baja</b>								
Hombres (H)	1(0,9)	5(5,5)	16(14,5)	23(20,9)	33(30,0)	31(28,2)	110	12,6
Mujeres (M)	3(3,6)	3(3,6)	8(9,5)	15(17,8)	24(28,6)	32(36,9)	84	10,6
Razón H/M	0,3	1,6	2,0	1,5	1,3	1,0	1,3	—
<b>Extranjeros</b>								
Hombres (H)	0	2(3,2)	6(9,5)	16(25,4)	19(30,2)	20(31,7)	63	—
Mujeres (M)	1(2,3)	2(4,5)	2(4,5)	8(18,2)	6(13,7)	25(55,8)	44	—
Razón H/M	0,1	1,0	3,0	2,0	3,1	0,8	1,4	—
<b>Costa Rica total</b>								
Hombres (H)	12(1,4)	26(3,0)	88(10,1)	180(20,6)	261(29,9)	306(25,0)	876	51,4
Mujeres (M)	13(3,0)	17(3,9)	53(12,1)	79(18,0)	112(25,6)	153(37,4)	439	25,6
Razón H/M	0,9	1,5	1,6	2,2	2,3	1,9	2,0	—

El resto, calcio, cobre, fósforo, aluminio, magnesio y manganeso fueron excluidos de la ecuación de regresión por no tener ninguna significancia en la influencia sobre la variable dependiente. El coeficiente de determinación total es 0,2242 y el análisis de variancia final es claramente significativo ( $F = 5,13$ ;  $p < 0,001$ ). El sentido de los coeficientes de regresión (b) son negativos para K y Fe y positivos para pH y Zn. De acuerdo con las condiciones del modelo de regresión, estas tendencias indican un aumento de las tasas de cáncer, concomitantes con aumento de K y Fe y disminución de pH (pH ácido) y Zn.

## DISCUSION

Es evidente de los resultados obtenidos que las regiones de riesgo de cáncer gástrico en Costa Rica responden a verdaderas diferencias de distribución geográfica y no son meras divisiones hechas con criterios metodológicos. El comportamiento diferencial de las variables epidemiológicas, como la distribución y la proporción de los sexos, la estructura de las edades y el fenómeno migratorio de una región a otra, así lo confirman. Además, los cambios generales de incidencia en función del tiempo indican una disminución de la frecuencia del

CUADRO 2

Promedio de pH, dureza y mg/litro de algunos elementos y compuestos contenidos en las aguas potables de varias comunidades de Costa Rica, 1976-1980

## CONTENIDO DEL AGUA mg/litro

Región de* Riesgo	Cantón	Distrito	pH	Dureza Total	Ca	Dureza de Ca	Dureza de Mg	Mg	Total Fe	Cloruro	Sílice	Sulfatos
MA	Liberia	Central	7,0	36,7	10,7	27,0	9,9	2,4	0,06	6,5	37,3	—
MA	Puriscal	Santiago	7,1	64,2	16,5	47,5	21,6	6,6	0,08	4,6	19,5	6,1
MA	Acosta	S. Ignacio	7,5	120,0	37,8	93,5	25,6	6,1	0,17	5,0	11,3	27,6
MA	Turrubares	S. Gabriel	7,3	93,4	23,5	61,4	32,0	7,6	0,14	4,9	27	6,2
A	Cañas	Central	7,3	83,5	20,0	50,2	33,0	8,0	0,12	8,7	35,0	17,7
A	Alajuela	S. Antonio	6,8	69,2	16,5	41,3	27,9	7,3	0,06	8,7	22,11	16,6
M	Atenas	Central	7,3	58,2	13,7	34,2	34,0	5,8	0,10	5,8	19,6	10,6
M	León Cortés	S. Andrés	7,5	50,9	15,9	42,0	10,9	2,6	0,09	4,4	12,4	5,7
M	Tilarán	Central	7,2	89,5	20,8	51,9	37,6	9,0	0,09	9,4	30,7	12,9
M	San Ramón	Central	7,3	46,0	11,9	29,7	16,3	3,9	0,10	4,4	25,2	5,8
B	Hojancha	Central	7,5	126,4	30,5	76,3	50,1	12,0	0,09	6,5	29,0	15,1
B	Puntarenas	Central	7,0	94,8	25,5	30,0	30,0	7,2	0,10	10,9	28,0	14,5
B	Corredores	C. Neilly	7,6	145,4	57,3	134,3	20,2	4,8	0,11	5,6	16,6	24,0
B	Siquirres	Central	7,3	38,5	8,6	21,5	17,0	4,7	0,17	5,8	16,9	6,2

\* MA =muy alta; A =alta; M =mediana, B =baja.

cáncer gástrico (Sierra, 1981), y cabe notar que esta tendencia es general en el mundo (Tulinius, 1978). Si se considera que también los agentes carcinógenos cambian su incidencia con el tiempo, es válido concluir que existe una disminución temporal y espacial del estímulo carcinogénico o que han sido introducidos en el ambiente agentes protectores de este estímulo, aunque con respuestas diferenciales entre regiones que sugieren diversas interacciones ambiente-individuo. Por otra parte, es un hecho reconocido que en algunas de las zonas centrales de alto riesgo ha existido una alta endogamia con niveles altos de consanguinidad (Barrantes, 1978), lo que es indicio de una estructura genética particular pero también de homogeneidad de costumbres, fortalecidas por la unión preferencial; sin embargo, esta estructura endogámica ha disminuido rápidamente en los últimos 20 años, coincidiendo con la baja en las tasas de incidencia de cáncer gástrico. Es posible que existan situaciones y relaciones causales comunes en ambos fenómenos.

Algunos autores (Cuello *et al.*, 1976; Juhász *et al.*, 1979; Mega *et al.*, 1972; Zemla, 1980; Tromp, 1980) han encontrado asociaciones significativas entre componentes del agua potable y la incidencia de cáncer gástrico, generalmente relacionada con la presencia de nitratos, zinc, óxido de calcio y dureza; no obstante, la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) estableció (1979) que los intentos de correlacionar nitratos y agua potable no establecen resultados consistentes. Realmente, nuestros análisis en Costa Rica no muestran asociaciones claras entre las variables estudiadas en las

aguas y las tasas de cáncer gástrico, aunque debe considerarse este resultado con cautela ya que los datos obtenidos, si bien son confiables, no fueron obtenidos mediante un experimento diseñado para dar una posible respuesta a este problema y, podría ser que se dejaron de lado variables importantes en su solución. Esta misma situación es válida para los resultados obtenidos con las vitaminas A y C. Algunos investigadores muestran la existencia de una inhibición de la producción de cáncer gástrico por acción de estas vitaminas (Weisburger, *et al.*, 1980), y Mirvish (1981) señala que la vitamina C anula el efecto de los nitratos en la formación de nitrosaminas carcinogénicas. Muchos de estos resultados son de estudios en animales, y si bien la extrapolación a los humanos está justificada, es necesario una demostración más concluyente. De lo anterior surge con claridad la necesidad de estudios más detallados en las diferentes regiones de riesgo con planteamientos y métodos analíticos más rigurosos.

Un resultado consistente, que presenta una asociación múltiple con las tasas de cáncer, es el obtenido en el análisis de los suelos. Al menos el 22% de la variancia que explica la variable dependiente, en este caso las tasas de incidencia, es explicada por 4 factores o elementos del suelo (K, pH, Fe y Zn) interrelacionados y en donde el pH juega el papel principal. Este efecto del pH ya había sido notado por Hirayama (1971), y la posibilidad de una influencia multifactorial del suelo fue insinuada con anterioridad (Anónimo, 1964; Tromp, 1981). Generalmente, y como ocurre con las

CUADRO 3

*Análisis de regresión múltiple escalonada entre algunos elementos del suelo y la tasa de cáncer gástrico (variable dependiente). Costa Rica, 1977-1980.*

Variable* Indepen.	R <sup>2</sup>	Incremento en R <sup>2</sup>	Valor de b	Error estándar de b	Valor de F	P
K	0,059	0,059	-0,746	0,347	4,61	< 0,05
pH	0,138	0,079	0,548	0,211	5,86	< 0,01
Zn	0,193	0,055	0,619	0,280	5,73	< 0,01
Fe	0,224	0,031	-1,182	0,696	5,13	< 0,01
ANOVA FINAL (Análisis de variancia)						
	DF	Sumatoria de cuadrados	Cuadrado Medio	F	P	
Regresión	4	43934,8090544 2	10983,71226360	5,13	< 0,0011	
Error	71	151981,68515611	2140,58711487			
Total	75	195916,53421053				

\* Fueron excluidos de la ecuación, por no tener ninguna significancia en la explicación de la variable dependiente, los siguientes elementos: calcio, cobre, fósforo, magnesio, aluminio y manganeso.

aguas, el suelo está asociado con la producción de nitrosaminas, que tienen un reconocido efecto mutagénico, ya que existen pruebas de que las reacciones de nitrosación pueden ocurrir en los suelos y en las aguas, con formación de nitrosaminas relativamente estables (Magee, 1977). La situación encontrada en Costa Rica sugiere que el efecto de los elementos del suelo en las tasas de incidencia de cáncer gástrico es claramente multifactorial, y que probablemente, este conjunto de factores esté asociado a otros conjuntos de causas que explicarían todo el fenómeno. Es posible que el modelo lineal multivariado y discriminante utilizado no sea el óptimo, sin embargo una parte sustancial de la variancia se explica con los parámetros establecidos.

Lo anterior nos lleva al planteamiento de un modelo general que explicaría en última instancia las diferentes tendencias en las frecuencias de cáncer gástrico (Fig. 2). Un conjunto de factores X1, X2,...Xn, en que X1 representa el

modelo utilizado en el presente trabajo, todos interrelacionados, daría como resultado final la aparición del carcinoma. Este conjunto de factores, que serían ambientales (dietas, aguas, etc.), o de comportamiento (costumbres, migración, etc.), e inherentes a la misma constitución genética del individuo (diversidad racial, variación genotípica), varía cuantitativamente dependiendo de los habitats de las poblaciones y, puede cambiar con el tiempo por variaciones de algunos de los factores involucrados que a su vez incidirían en los otros grupos de causas. Así, la matriz X2 podría representar diferentes calidades y cantidades de cultivo, X3 los tipos de dietas, X4 el conjunto de innovaciones tecnológicas (abonos, artefactos mecánicos de conservación y almacenamiento de alimentos, urbanismo, etc.), X5 el grupo étnico y X6 diferentes fases del metabolismo intestinal, último eslabón en la producción del cáncer. Evidentemente, otros factores, o grupos de ellos (Xn), pueden intervenir en el proceso.

Este modelo podría explicar algunas de las particularidades descritas en relación al cáncer gástrico, por ejemplo: a) varias otras asociaciones de elementos del mismo suelo con la frecuencia de este tumor (Tromp, 1980); b) explicaría modelos epidemiológicos como los presentados por Correa *et al.* (1975) y Lilienfeld *et al.* (1979), que destacan la acción de los agentes mutagénicos, muy particularmente las nitrosaminas, en la mucosa intestinal. En nuestro modelo, el conjunto de factores en el mismo habitat intestinal representa una etapa final de la interacción de otros conjuntos de causas; c) las diferencias regionales en las tasas de incidencia no serían más que variaciones cuantitativas en el conjunto de factores; en las regiones con altas tasas la interacción sería óptima; por otra parte, este óptimo puede darse en diferentes partes del mundo. Realmente el proceso puede ser en este sentido más aleatorio de lo esperado; d) la disminución de las tasas de incidencia de cáncer gástrico sugiere la posibilidad de cambios profundos en algunos de los conjuntos, probablemente en el conjunto relacionado con la evolución tecnológica, incidiendo así en factores como el comportamiento migratorio, la variación en las costumbres alimenticias y la hibridización genética entre grupos, eliminando un gran potencial de agentes carcinógenos susceptibles de afectar las diferentes poblaciones. Es probable que, más que la introducción de agentes protectores, sea la interrupción de diversas vías de interacción la causa de esta disminución.

Es evidente entonces que las causas del cáncer gástrico son múltiples, y que no obedecen a relaciones causales simples, sino complejas, tal vez no lineales sino circulares y muy imbricadas. Esto ha de tomarse en cuenta en futuras investigaciones sobre el cáncer gástrico en Costa Rica; es posible que el análisis detallado de los micro-habitats y sus diferentes relaciones con los individuos en las regiones de alto y bajo riesgo establecidas sea el camino de investigación más indicado. En este sentido, Costa Rica ofrece condiciones óptimas para el estudio detallado de las causas de la incidencia y la naturaleza misma del cáncer gástrico.

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los doctores Juan Macaya y Alfonso Trejos por las modificaciones y sugerencias para mejorar el manuscrito original. A

Nora María Rojas M., por mecanografiar los manuscritos.

#### RESUMEN

Fue analizada una muestra de 1315 casos de cáncer gástrico del período de 1977 a 1980, con datos recolectados en el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica, en relación con 9 variables epidemiológicas y clínicas. Los resultados obtenidos permitieron dividir el país en regiones de muy alta, alta, moderada y baja incidencia de cáncer gástrico. Las tasas de incidencia variaron entre 12,6 y 153,2 por 100.000 habitantes en hombres y entre 10,6 y 56,6 en mujeres. Se encontró diferencias importantes entre las distintas regiones, especialmente en relación con la proporción sexual, la estructura de las edades y el comportamiento migratorio.

Se estudió las variaciones en las tasas de cáncer gástrico con respecto a algunos parámetros ecológicos que incluyen algunas características de los suelos, las aguas potables y la presencia de vitamina A y C en el suero. No se registró relaciones significativas con varios componentes de las aguas y las vitaminas A y C. Sin embargo, un análisis multivariado que tomó en cuenta el pH y 9 elementos del suelo, mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) con el pH, K, Zn y Fe, que explican un 22% de la variación en las tasas de incidencia. Se propone un modelo dinámico y multifactorial para la explicación de las variaciones regionales en las tasas de cáncer, con una aplicación tentativa a los resultados obtenidos.

#### REFERENCIAS

- Anónimo. 1964. Stomach cancer and soil. *Lancet*, 2: 243-244.
- Barrantes, R. 1978. Estructura poblacional y consanguinidad en Dota, Costa Rica, 1888-1962. *Rev. Biol. Trop.*, 26:347-357.
- Cairns, J. 1978. *Cancer: Science and Society*. Freeman, San Francisco, 199 p.
- Correa, P. 1980. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front. Gastroenter. Res.*, 6: 89-108.
- Correa, P., C. Cuello, & W. Haenszel. 1979. Epidemiologic pathology precursor lesions and pathogenesis of gastric carcinoma in Colombia, p. 112-127. *In* C.J. Pfeiffer (ed.). *Gastric Cancer*. G. Witzstock Publishing House. New York.

- Correa, P., W. Haenszel, C. Cuello, S. Tannenbaum, & M. Archer. 1975. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*, 2:58-60.
- Cuello, C., P. Correa, W. Haenszel, G. Gordillo, C. Brown, M. Archer, & S. Tannenbaum. 1976. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J. Nat. Cancer Inst.*, 57:1015-1020.
- Doll, R. 1976. Comparison between registries age-standardized rates, p. 453-459. *In* J. Waterhouse, *et al.* (eds.), *Cancer incidence in five continents*. IARC Scientific Publications No.15, Lyon, Francia.
- Gallagher, R., & D.M. Eiwwood. 1979. Cancer mortality among chinese, Japanese and Indians in British Columbia, 1964-1973. *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 53:89-94.
- Haenszel, W., P. Correa, C. Cuello, N. Guzmán, L.C. Burbano, H. Lores, & J. Muñoz. 1976. Gastric Cancer in Colombia. II. Case control epidemiologic study of precursor lesions. *J. Nat. Cancer Inst.*, 57: 1021-1026.
- Hirayama, T. 1971. Epidemiology of stomach cancer. *Gann Monograph on Cancer Research*, 11:3-19.
- Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP). 1969. Evaluación nutricional de la población de Centro América y Panamá. 113 p.
- International Agency for Research on Cancer. 1979. Annual Report 1979. WHO. Lyon, Francia, 194 p.
- Jaramillo, J., & M. Aguilar. 1968. Cáncer gástrico. Estudio clínico-orgánico de 300 casos. *Rev. Méd. Costa Rica*, 24:437-457.
- Juhász, L., M.J. Hill, & G. Nagy. 1979. Possible relationship between Nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer. *In* Sixth Meeting of Analysis and Prevention of N-Nitroso Compounds. 16-19 October. Author's copy.
- Knudson, A.G. 1981. Genetics and cancer. The Institute for Cancer Research. The Fox Chase Cancer Center. Philadelphia, 16 p.
- Lilienfeld, D., C. Garagliano, & A.M. Lilienfeld. 1979. Model for gastric cancer epidemiology (letter). *Lancet*, 1:45.
- McMichael, A.J., M.G. McCall, J.M. Hartshorne, & T.L. Woodings. 1980. Patterns of gastrointestinal cancer in European migrants to Australia. The role of dietary change. *Int. J. Cancer*, 25: 431-437.
- Magee, O. 1977. Nitrogen as health hazard. *Ambio*, 6:123-125.
- Mega, T., S. Tomii, & H. Arachi. 1972. Studies on the amount of zinc in group water and rice in Nara prefecture. *J. Nara Med. Ass.*, 23:201-202.
- Miranda, M., J. Macaya & L. Moya de Madrigal. 1977. Aspectos epidemiológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.*, 20:207-214.
- Mirvish, S.S. 1981. Inhibition of reformation of carcinogenic N-Nitroso compounds, by ascorbic acid and other compounds, p. 557-587. *In* J.H. Burchenal & H.F. Oettgen (eds.), *Cancer 1980: achievements, challenges and prospects for the 1980's*. Grune and Stratton Inc., New York.
- Moya, L. 1974. Cáncer de tracto alimentario. *Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud*, abril 1974: 301-315.
- Neil, R. 1978. Genetics and cancer in man. Churchill Livingstone, ed., Emery, New York. 103 p.
- Salas, J. 1977. Lesiones precancerosas del estómago en Costa Rica. *Patología*, 15: 63-79.
- Salas, J. 1980. Patología del carcinoma del estómago en Costa Rica. Estudio de una serie de 220 autopsias. *Act. Méd. Cost.*, 23:349-373.
- Segi, M., M. Kurihara, & T. Matsuyama. 1969. Cancer mortality for selected sites in 24 countries. No.5, 1964-1965. Department of Public Health, Jochuku University School of Medicine, Japan. 174 p.
- Segi, M., H. Hattori, & R. Segi. 1980. Age-adjusted death rates for cancer selected sites (A classification) in 46 countries in 1975. Segi Institute of Cancer Epidemiology. Nagoya. Japan, 23 p.
- Sierra, R. 1981. Ecología y epidemiología del cáncer gástrico en Costa Rica. Tesis de Magister Scientiae, Universidad de Costa Rica, 109 p.
- Strong, J.P., C. Baldizón, J. Salas, C.A. McMahan, & S. Mekbel. 1967. Mortality from cancer of the stomach in Costa Rica. *Cancer*, 20:1173-1180.
- Tulinus, H. 1978. Epidemiology of gastric cancer, p. 53-63. *In* Food and Cancer Symposium held at Marabou, June 17, 1978. Sundbyberg. Sweden.
- Tromp, S.W. 1980. Geocancerology. A review of possible effects of soil, water and meteorological factors on cancer. *Z.F. Phys. Med.*, 6:324-366.
- Weisburger, J., B.S. Reddy, P. Hill, L.A. Cohen, & E.L. Wynder. 1980. Nutrition and cancer on the mechanisms bearing on causes of cancer of the colon, breast, prostate and stomach. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 56:673-695.
- Zemla, B. 1980. A possible association between quality of drinking water and stomach cancer incidence among native and immigrant populations of a selected industrial city. *Neoplasma*, 27:55-61.