

## CARCINOGENICIDAD DEL PTERIDIUM AQUILINUM Y ALTA INCIDENCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO EN COSTA RICA

Jorge Villalobos Salazar\*

Key Word Index: Gastric cancer, *Pteridium aquilinum*,  
Bracken fern

### Resumen

Se estudió la correlación entre consumo de leche potencialmente contaminada con factores carcinogénicos del *Pteridium aquilinum* y la alta incidencia del cáncer gástrico en Costa Rica. La contaminación de la leche se determinó por la presencia de *Pteridium aquilinum* en los potreros y la incidencia de hematuria enzoótica en el ganado que pasta en ellos, en diferentes regiones del país. Se encontró una correlación positiva entre consumo de leche contaminada e incidencia de cáncer gástrico. Los potreros de zonas con alta o muy alta incidencia de cáncer gástrico están invadidos por *Pteridium aquilinum* y presentan alta incidencia de hematuria enzoótica. Los potreros de zonas con baja prevalencia de cáncer gástrico están libres de *Pteridium aquilinum* y de hematuria enzoótica bovina. Se concluye que la leche de bovinos que pastan en potreros invadidos por *Pteridium aquilinum* debe ser considerada como un posible factor etiológico de! cáncer gástrico. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(3):131 - 139].

### Introducción

El *Pteridium aquilinum* (PA) (Ver Figura 1) es un helecho perteneciente a la familia de las pteridáceas y clasificado en Costa Rica por Cooper (18). La presencia de esta planta en Costa Rica en grandes cantidades en los potreros de las zonas altas, fue descrito por Standley en 1937 (47).

Las particularidades reproductivas del PA, así como sus propiedades alelopáticas sobre la vegetación circundante, hacen que éste invada los potreros (15) en donde es ingerido principalmente por bovinos, en los cuales produce una

intoxicación conocida como hematuria vesicalis bovis chronica (39) o hematuria enzoótica bovina (HEB).

La HEB tiene una gran importancia económica en ciertas regiones de nuestro país, como causa de muerte y de sacrificio prematuro de alto número de vacas, sementales y bueyes principalmente. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de tumores y lesiones sangrantes en la vejiga, lo que unido a una evidente depresión de la medula ósea, produce en el animal una fuerte anemia que lo conduce a la muerte (26, 27, 28, 32, 39).

La HEB u "orinadera de sangre", nombre con el que se conocía en Costa Rica aquella enfermedad antes de que se estableciera su etiología, ha sido observada por profesionales en medicina veterinaria prácticamente desde el inicio de la práctica médico-veterinaria en este país. El carácter enzoótico o regional de la enfermedad también era conocido y se señalaban aquellas zonas montañosas con terreno irregular y suelo poco fértil como las propicias para el desarrollo de la misma.

El PA al ser ingerido en los potreros, produce también neoplasias en la vejiga de búfalos de agua (35) y en el intestino y la vejiga de ovejas, (7, 17). Un alto número de tumores ha sido producido experimentalmente por ingestión de este helecho en la vejiga de bovinos (26, 32, 39), en la vejiga de cobayos (7), en el intestino y la vejiga de ratas (7, 11, 19, 20, 29, 34), en los pulmones de ratones (7), en el intestino de codornices y hamsters (7) y en el estómago de ratones (8).

Las neoplasias inducidas en el bovino por el PA son epiteliales de tipo papiloma y carcinoma o mesenquimales como angiomas o angiosarcomas (38). (Ver Figura 2).

En las ratas, el PA produce adenocarcinomas y papilomas en el intestino, y carcinomas escamocelulares y de células transicionales en la vejiga (34). En el intestino de codornices se desarrollan adenocarcinomas altamente malignos (7) y en los ratones múltiples adenomas pulmonares (7, 31) hepatomas (8), leucemia linfática (31), así como papilomas y carcinomas en el estómago con crecimiento ectópico de epitelio intestinal en este órgano (8).

Se han demostrado efectos mutagénicos de extractos de PA en *Drosophila melanogaster* y ratones (12), así como la inducción de tumores en el perro (14) y en la rata (14, 33), a través de la orina de vacas alimentadas parcialmente con dicha planta.

La eliminación por la leche de sustancias tóxicas

---

\* Departamento de Farmacología y Toxicología, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.

en vacas que ingieren el PA ha sido establecida (9), así como que la leche posee fuertes propiedades carcinogénicas para la rata y mutagénicas para *Salmonella typhimurium* TA 100 (30). Los efectos carcinogénicos fueron producidos tanto por leche fresca como por leche en polvofilizada.

Los siguientes carcinógenos han sido aislados del PA:

SUSTANCIA	EFEECTO
Acido shikímico	Carcinogénico en ratones (10)
Tanino	Carcinogénico en ratones (54)
Quercetina	Carcinogénico en ratas (36)
	Mutagénico en <i>Salmonella typhimurium</i> (36)

Aquilide A

Mutagénico en células de mamíferos (52) La microflora intestinal, según se ha demostrado en experimentos con ratas gnotobióticas, no juega papel alguno en la carcinogenicidad del PA (51).

El PA es utilizado como alimento humano en Japón (20) y según Hirayama [citado por Pamukcu (30)] existe una correlación entre su consumo y las altas tasas de cáncer de esófago en las prefecturas de Nara, Wakayama y Miye. Otros autores relacionan las altas tasas de cáncer de estómago y de esófago en Japón con la ingestión de PA por la población (29, 50).

El cáncer de estómago ocupa el primer lugar entre los tumores malignos como causa de muerte en Costa (4, 13). En cuanto a la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, nuestro país ocupa el tercer lugar en el mundo (41, 49).

Los estudios epidemiológicos sobre el cáncer gástrico y el cáncer de esófago demostraron una incidencia mucho mayor de estos tumores en las provincias centrales de Costa Rica, en relación con las provincias costeras (25).

La alta incidencia de cáncer gástrico entre los nacidos en determinadas regiones condujo a que se realizaran estudios estadísticos sobre incidencia de cáncer gástrico por cantón de nacimiento (24, 44), obteniéndose los resultados expuestos en la Figura 3. Los cantones con tasas muy altas, altas y medianas se encuentran ubicados en el área central del país, excepto tres cantones de la provincia de Guanacaste. Los cantones situados en las áreas costeras o bajas del país y cinco cantones de las provincias centrales tienen tasas bajas de cáncer gástrico.

También se estableció que el riesgo de padecer cáncer gástrico en Costa Rica, está determinado más por el lugar de nacimiento que por el lugar de residencia (45).

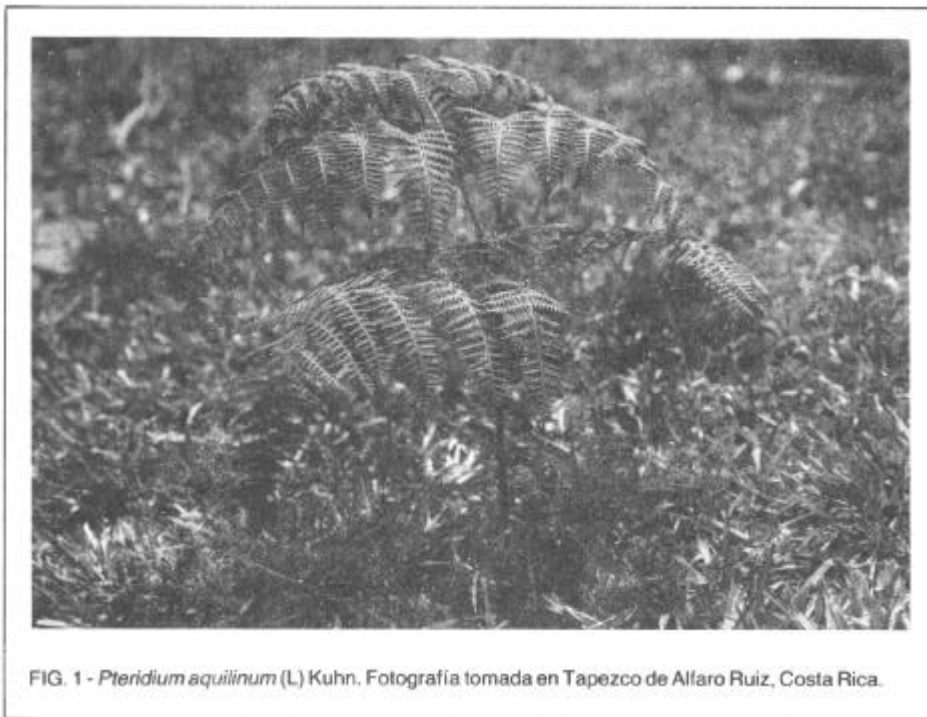


FIG. 1 - *Pteridium aquilinum* (L.) Kuhn. Fotografía tomada en Tapezco de Alfaro Ruiz, Costa Rica.

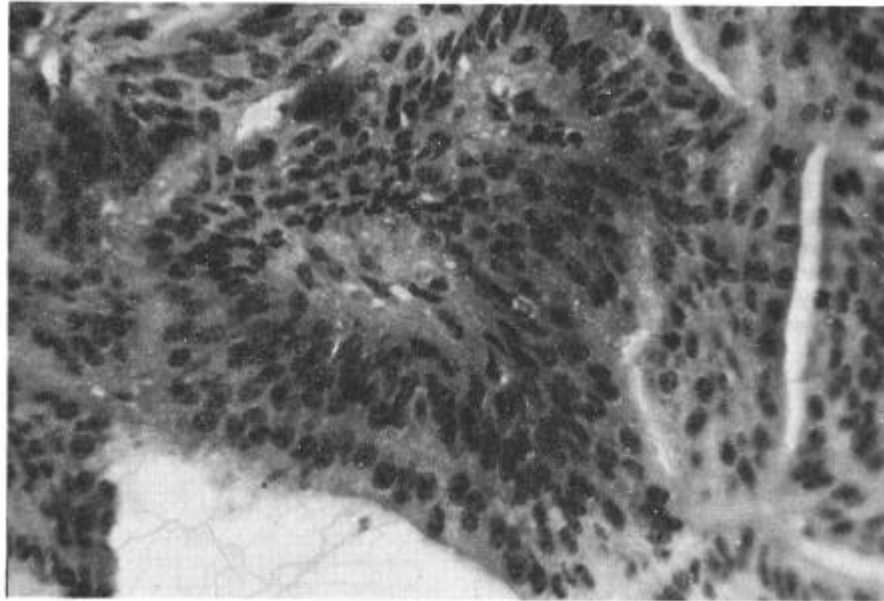


FIG. 2 - Vejiga de bovino procedente de Puriscal, muerto por HEB. Tumor papilar que muestra tallos conectivos revestidos por varias hileras de células epiteliales con núcleo voluminoso e hiper Cromático. H-E 400 X.

Con miras a establecer posibles factores relacionados con las altas tasas de cáncer gástrico en ciertos cantones de Costa Rica, se estudió estadísticamente la significancia de la composición del suelo (calcio, hierro, potasio, cobre, fósforo, zinc, magnesio, aluminio, manganeso y pH), de la dieta y del agua de bebida (pH, dureza total, dureza de calcio, dureza de magnesio, hierro, cloruro, sílice y sulfatos).

No fueron obtenidas asociaciones significantes entre incidencia de cáncer gástrico y las aguas de bebida y la dieta. Los únicos factores en la composición del suelo que tuvieron algún grado de significancia en la variante de cáncer gástrico fueron el hierro, el pH, el zinc y el potasio (45).

En el presente trabajo se investigó la posible correlación entre la alta incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica y la ingestión de leche potencialmente contaminada con principios cancerígenos del PA, por la población del país.

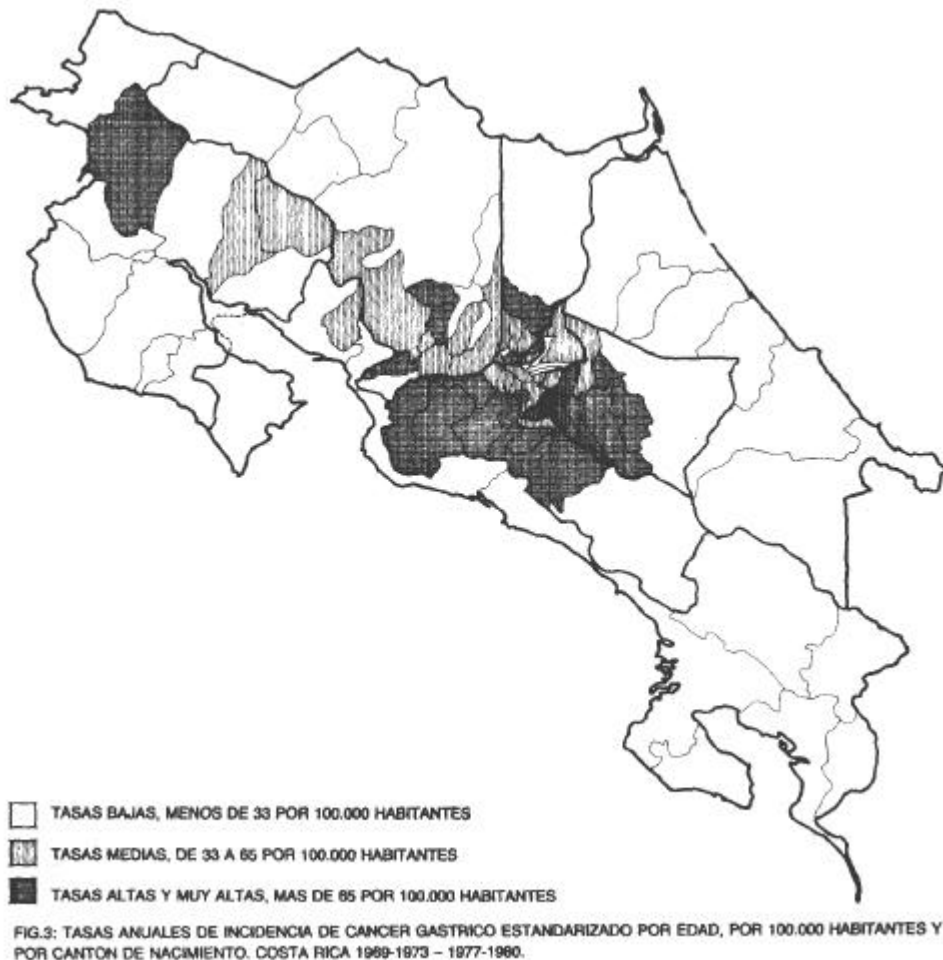
### Material y métodos

Se estudiaron todas las provincias del país para establecer:

- 1- Presencia en los potreros del PA
- 2- Incidencia de la HEB
- 3- Procedencia de la leche consumida por la población

La presencia en los potreros del PA se determinó por observación directa del autor, así como por encuestas a los ganaderos y a los médicos veterinarios de las diferentes zonas.

La incidencia de la HEB se estableció consultando los archivos de los departamentos de Clínica y de Toxicología de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional y por medio de encuesta a los médicos veterinarios destacados en cada zona. La procedencia de la leche consumida se determinó por encuesta a ganaderos, a lecheros, a



médicos veterinarios y al público en general. Encuesta que se realizó a las diferentes personas:

1- Médicos veterinarios (n=72):

- a. Existe o no el PA en los potreros de la región y en qué cantidad.
- b. Se presentan casos de HEB en la región y con qué frecuencia.
- c. Cuál es su opinión acerca de si ha disminuido o aumentado en los últimos años la presencia del PA en los potreros de la región.
- d. La leche producida en la región es para consumo interno o parte de ella es entregada a plantas procesadoras.

2. Ganaderos (n=180):

- a. Qué tipo de explotación ganadera tiene: pro-

ducción de leche, producción de carne o ganadería de doble propósito.

- b. La leche o sus derivados producidos en su finca son consumidos en la misma localidad o son entregados a lecheros o plantas procesadoras.
  - c. Existe el PA en los potreros de su finca.
3. Lecheros (n=60):
- a. Lugar de procedencia de la leche distribuida por él y dónde la distribuye.
  - b. Cantidad que distribuye.
4. Público en general (n=800):
- a. Existe o no en la localidad distribuidor de leche procesada.
  - b. La leche y derivados consumidos por su familia son procesados o no.

## Resultados

El PA se encuentra en potreros ubicados en zonas altas de relieve irregular, con suelos erosionados, poco fértiles a menudo de color rojizo (lo que revela un alto contenido de hierro), pertenecientes a las provincias de San José, Cartago, Alajuela y Heredia. También se encuentra en potreros de distritos con suelo de características similares pertenecientes a los cantones de Coto Brus y Montes de Oro de la provincia de Puntarenas, así como en las estribaciones de la Cordillera de Guanacaste. La HEB se localiza en zonas en donde los potre-

ros están más intensamente invadidos por el PA (Ver Figura 4).

Los habitantes de las zonas con potreros invadidos por el PA, así como los de las zonas libres de este helecho, a excepción de las ciudades de Limón y Puntarenas, consumen la leche que se produce en sus respectivas zonas. La población de las ciudades cabeceras de provincia de la Meseta Central y de las ciudades aledañas, consumen principalmente leche procesada, la cual se produce tanto en zonas con potreros invadidos por el PA, como en zonas libres del mismo. En las ciudades de Limón y Puntarenas también se consume leche procesada.

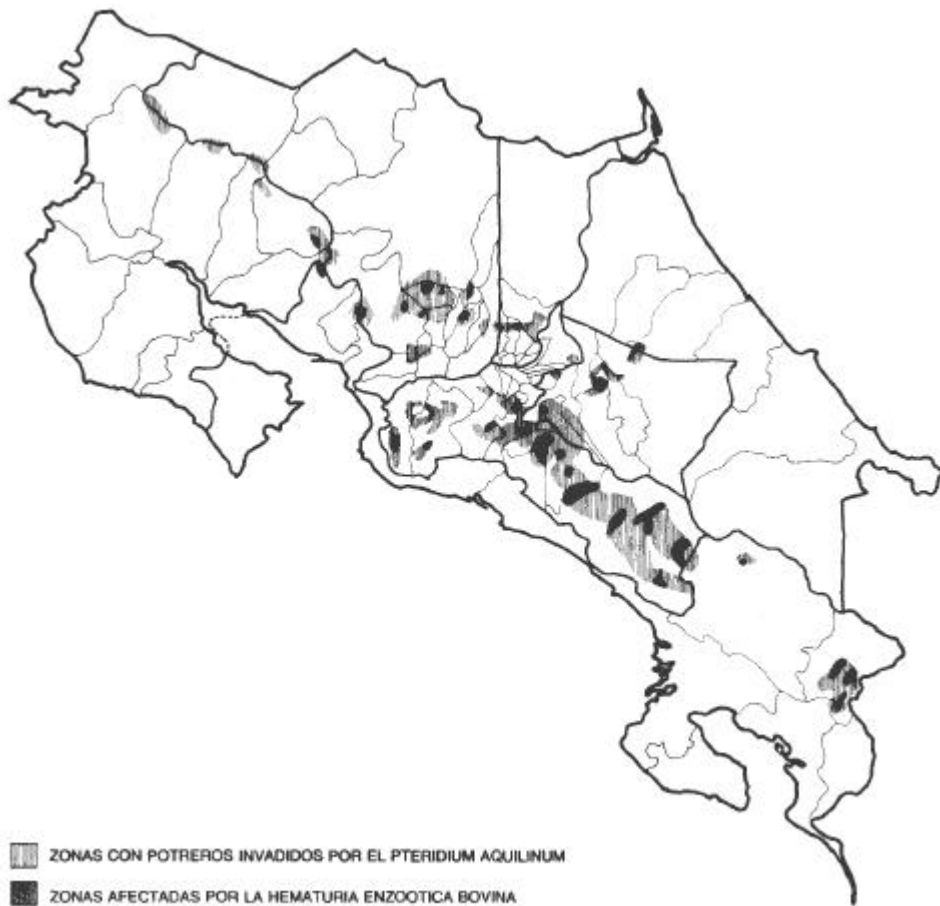


FIG. 4: DISTRIBUCION ACTUAL DEL PTERIDIUM AQUILINUM E INCIDENCIA DE LA HEMATURIA ENZOOTICA BOVINA EN COSTA RICA.

## Discusión

La incidencia del cáncer gástrico varía en un ámbito muy amplio entre los diferentes países, así como entre diferentes regiones de un mismo país (2, 6, 16, 21, 22, 23, 40, 42, 46).

Los habitantes de regiones de alto riesgo de padecer cáncer gástrico que emigran a regiones de bajo riesgo, mantienen unas altas probabilidades de sufrir la enfermedad, lo que parece demostrar que en las regiones de alto riesgo, la población está expuesta a factores cancerígenos ambientales que actúan a temprana edad (3).

Existen dos tipos de cáncer gástrico bien diferenciado por estudios histológicos: el tipo difuso o endémico y el intestinal o epidémico (3). El tipo difuso se caracteriza por la ausencia de formación de estructuras glandulares, se encuentra preferentemente en la mujer y está asociado con el grupo sanguíneo A. Este tipo de cáncer parece estar más influenciado por factores intrínsecos que por factores ambientales y no ha disminuido con el tiempo. Permanece constante en los descendientes de personas emigradas a zonas de bajo riesgo. El tipo epidémico o intestinal es más influenciado por factores ambientales y se forma como última secuencia de cambios que comienzan con la aparición de una gastritis atrófica crónica, la cual conduce al reemplazo de la mucosa gástrica por otra muy similar a la mucosa intestinal (3, 48). Cuando el riesgo de padecer cáncer gástrico se reduce en determinada población, la tasa de incidencia del tipo intestinal es la que se reduce (3).

Los estudios realizados en Colombia indican que la primera década de la vida es determinante en cuanto al riesgo de padecer cáncer gástrico. Las personas que vivieron sus diez primeros años en zonas de alto riesgo presentaron mayor prevalencia de metaplasia intestinal, lesión precursora del cáncer gástrico de tipo intestinal (3).

En Costa Rica, existen regiones con altas tasas de incidencia de cáncer gástrico. Los nacidos en esas regiones presentan una alta prevalencia de metaplasia intestinal (43). Lo anterior sugiere que la población de esas zonas ha estado sometida a la acción de carcinógenos ambientales durante la niñez. Si comparamos la Figura 3 y 4 podemos observar que las zonas con alta o muy alta prevalencia de cáncer gástrico coinciden con bastante aproximación con aquellas en las que buena parte de los potreros están invadidos por el PA, a excepción de los cantones de Coto Brus y Pérez

Zeledón. (Ver la portada de esta revista).

Los bovinos que pastan en potreros invadidos por el PA en Costa Rica lo ingieren, como lo demuestra la incidencia de la HEB en las zonas donde es común la presencia de dicho helecho. Si tomamos en cuenta que los carcinógenos del PA se excretan por la leche, tenemos que concluir que la población de los cantones con alta incidencia de cáncer gástrico está expuesta a los efectos de dichos carcinógenos. La niñez es el grupo de población que más leche consume, por lo que la exposición a los principios carcinogénicos del PA en ella es mayor. Ya que los primeros años de vida son cruciales en cuanto al riesgo de contraer cáncer gástrico, no es de extrañar que las personas nacidas en los cantones hematúricos sean un grupo de alto riesgo en relación a contraer dicha neoplasia.

Existen algunas consideraciones que parecieran sustentar lo anteriormente expuesto; algunas de ellas son:

Se ha sugerido en el Japón una relación entre el cáncer de estómago y el de esófago, con la ingestión del PA por parte de la población de ciertas regiones del país (29); a su vez en las provincias centrales de Costa Rica se ha demostrado una mayor incidencia no sólo del cáncer de estómago sino del de esófago (25).

Los maoríes de Nueva Zelandia usan como alimento un pan preparado con el tubérculo del PA. Dichos aborígenes presentan una tasa de cáncer gástrico dos veces y media mayor que el resto de la población (37).

Los esfuerzos realizados hasta el momento con miras a establecer las causas de la alta incidencia de cáncer gástrico en el Departamento de Nariño en Colombia no han sido muy fructíferos. Dicho departamento está formado por dos regiones geográficas bastante definidas, una baja y de clima tropical y otra alta de relieve irregular volcánica y desuelo poco fértil; la incidencia del cáncer gástrico es baja en la primera y sumamente alta en la segunda (5), en la cual a su vez crece el PA y se presenta la HEB (53).

Según estudios en nuestro país, el agua de bebida y la dieta no presentaron asociaciones significantes en relación con la incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica, mientras que la composición del suelo en lo que respecta a pH, hierro, zinc y potasio tuvo cierta significancia. El PA crece en suelos pobres, por lo general ácidos y con exceso de hierro.

En Costa Rica, las áreas ocupadas por el PA han ido disminuyendo paulatinamente debido al mejor manejo de los potreros. La incidencia de cáncer gástrico a pesar de ser aún muy alta también ha disminuido (45).

Los ratones de seis semanas de edad, alimen-

tados parcialmente durante cinco semanas con PA seco y molido, no presentaron sintomatología alguna después de un año; y sin embargo, todos murieron víctimas de tumores en un plazo de 19 meses (7). Esto indica que la exposición a los principios carcinogénicos del PA a temprana edad es decisiva para que se manifiesten sus efectos. Lo anterior se corroboró cuando se alimentaron ratas viejas (de trece a dieciocho meses de edad) con PA y se observó que en ninguna de ellas se desarrollaron tumores (11).

Se ha reportado que dosis únicas de extractos de PA fueron suficientes para producir carcinomas en el estómago de ratones (8).

El cantón de Coto Brus, de Costa Rica, así como el de Pérez Zeledón, presentan una alta incidencia de HEB y tasas bajas de cáncer gástrico entre la población nacida en ellos, lo que está en discordancia con lo que sucede en el resto del país; al margen de otros factores que podrían incidir en esta situación es necesario destacar lo siguiente:

El cáncer gástrico tiene un período de latencia muy largo y se manifiesta en mayor proporción después de los 50 años de edad (1). Los estudios realizados en Costa Rica (45) demuestran que el 65 por ciento de los hombres enfermos de cáncer gástrico y el 63 por ciento de las mujeres son mayores de 60 años. El cantón de Pérez Zeledón fue fundado hace 52 años por emigrantes del centro del país, por lo que la población nacida allí es relativamente joven. Por esto, presumimos que la baja incidencia de cáncer gástrico registrada se debía a ese factor. Con el fin de aclarar estos aspectos se buscó información en el Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud para el período de enero de 1977 a diciembre de 1984, acerca de la incidencia del cáncer gástrico entre la población nacida en ese cantón comparada con la presentada entre los no nacidos en Pérez Zeledón pero que habitan allí. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Total de casos de cáncer gástrico entre los no nacidos en el cantón .....	155
Total de casos de cáncer gástrico en tre los nacidos en el cantón .....	18
Relación entre los nacidos y no nacidos en el cantón .....	1:8
Media anual entre los no nacidos en el cantón .....	19.3
Media anual entre los nacidos en el cantón .....	2.25
Número de casos en el año 1984 entre los no nacidos en el cantón .....	22

Número de casos en el año 1984 entre los nacidos en el cantón .....	7
Relación entre nacidos y no nacidos en el cantón para el año 1984 .....	1:3
Porcentaje de enfermos mayores de 60 años nacidos en el cantón (período 1977-1984) .....	28
Porcentaje de enfermos mayores de 60 años no nacidos en el cantón (período 1977-1984) .....	68
Edad promedio de enfermos no nacidos en el cantón .....	65.3
Edad promedio de enfermos nacidos en el cantón.....	51.1

El 74 por ciento de las personas enfermas de cáncer de estómago no nacidas en el cantón, provenían de cantones de alto riesgo tales como Tarrazú, Dota, Central de Cartago, Puriscal, Acosta, Aserri, y el Guarco.

Los datos expuestos anteriormente sugieren lo siguiente:

1. La baja incidencia de cáncer gástrico entre las personas nacidas en el cantón de Pérez Zeledón se debe a que la mayoría de ellas son relativamente jóvenes
2. En los próximos años es de preveer un significativo aumento de las tasas de incidencia de cáncer de estómago entre los nacidos en Pérez Zeledón.

El cantón de Coto Brus fue fundado hace solamente treinta años por emigrantes de Italia y del centro del país, por lo que la población nacida en ese cantón no ha alcanzado aún las edades propicias para una mayor incidencia de cáncer gástrico.

Algunos de los principios carcinogénicos del PA son termoestables, otros son termolábiles; el autor y sus colaboradores están determinando los efectos de la cocción, sobre la carcinogenicidad de la leche de vacas alimentadas parcialmente con PA. También estamos elaborando un método de diagnóstico precoz de la HEB, y evaluando la carcinogenicidad de la leche de vacas que ingieren el PA en los potreros o sea, bajo alimentación no controlada.

### Conclusión

La leche de bovinos que pastan en potreros invadidos por *Pteridium aquilinum* debe ser considerada como un posible factor etiológico del cáncer gástrico.

## Agradecimiento

El autor agradece la magnífica colaboración de su asistente, Señor Rodolfo Porras Villegas, de la Sra. Georgina Muñoz de Brenes, Jefe del Registro Nacional de Tumores, de la Dra. Rafaela Sierra y del Dr. Alfio Piva Mesén, Director de la Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional.

## ABSTRACT

*An epidemiological study was carried out in Costa Rica to determine if the high incidence of gastric cancer in this country correlated with the consumption of milk potentially contaminated with carcinogens from the Bracken Fern (Pteridium aquilinum). This fern was commonly found in pastures in the areas under study. Its consumption by bovines was confirmed by the occurrence of bovine enzootic hematuria. A very high correlation was found between the consumption of contaminated milk by the population and gastric carcinoma. In areas where the fern is easily available the frequency of gastric cancer varies from high, (66-108) to very high (> 108 cases age adjusted per 100,000 inhabitants per year). Areas free of the fern showed a low incidence of disease (<33 cases age-adjusted per 100,000 inhabitants per year). It is concluded that this problem is worth considering as an important epidemiological factor in the etiology of gastric carcinoma.*

## Bibliografía

1. Armijo R. The Epidemiology of Gastric Cancer in Chile. IN C.J. Pfeiffer, *Gastric Cancer Etiology and Pathogenesis* G. Witzrock Publishing House New York. 1979; 83-111.
2. Correa, P., Cuello, C., Duque, E., Barbaho, L.C., García, F.T., Bolaños O., Brown, C. Haenszel, W. Gastric Cancer in Colombia. III Natural History of precursors lesions *J Natl Cancer Inst.* 1976; 57: 1027-1035.
3. Correa, P. Cuello, C. W. Haenzel; Epidemiologic Pathology Precursor lesion and Pathogenesis of gastric carcinoma in Colombia. In C. J. Pfeiffer, *Gastric Cancer Etiology en Pathogenesis* G. Witzrock Publishing Hbuse. New York 1979; 112-127.
4. Costa Rica. Ministerio de Salud. Plan Nacional de Salud 1979-1982. Primera parte evaluación de la situación actual. San José, 1979; 11-53.
5. Cuello, C., Correa, P., Haenszel, W., Gordillo, G., Brown, C., Archer, M. y Tannenbaum, S. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J. Natl Cancer Inst* 1976; 57, 1015-1020.
6. Doll, R., C. Muir, J. Waterhouse: *Cancer, incidence in five continents* Springer Verlag. Geneva, Switzerland. 1976; 2:3-385.
7. Evans, I.A. The Radiometric nature of Bracken Toxin. *Cancer Res.* 1968; 28:2252-2261.
8. Evans, I.A., Relationship between bracken and cancer. *Botanical journal of the linnean Society.* 1976; 73:105-112.
9. Evans, I.A., Jones, R.S., Mainwaring- Burton, R. Passage of Bracken Fern toxicity into milk. *Nature*, 1972; 237:107-108.
10. Evans, I.A., Osman, M.A., Carcinogenicity of bracken and shikimic acid. *Nature.* 1974; 250:348-349.
11. Evans, I.A., Widdop, B. Carcinogenic activity of bracken. British Empire cancer compaign for research, Annual Report, Part II, 1966; 377-378.
12. Evans, I.A., Widdop, B., Barber, G.D. Carcinogenic activity of bracken. British Empire cancer compaign for research, Annual Report, Part II, 1967; 18:27-41.
13. Fonseca, A. Carcinoma del estómago. *Rev. Med. Costa Rica*, 1961; 18:27-41.
14. Georgiev, R. Vrigasov., Antonov, S., Dimitrov. A. Versuche Zur Feststellung des anwesenheit Kanzerogener stoffe in ham der mit new ous haematuriegebieton gefütterten kübe *Wien. Tieraerztl, Mohatsschr.*, 1963; 50:589-595.
15. Gómez, L.D. *Pteridium Aquilinum*. In *Costa Rican Natural history*. Daniel H. Janzen, Chicago. 1983; 308-311.
16. Gregor, O.R., Toman, F. Pruzová. V. Dmková, J. Postorová: Geographical distribution of Stomach Cancer, in Checkoslovakia. *Gut* 1969; 10:150-153.
17. Harburt, R.P. Leaver, D.D. Carcinoma of the Bladder of Sheep *Australian Vet J.*, 1969; 45:473-475.
18. Hemsley, W.B. *Biología Centrali-Americana*, F. Ducane godman and Osver salvin, London, 1888; 115-116.
19. Hirono, I., Shibuya, C., Fushimi, K., Haga, M. Studies on Carcinogenic properties of bracken, (Pteridium Aquilinum) *J. Natl. Cancer Inst.*, 1970; 45:179-188.
20. Hirono, I., Shibuya, C., Shimizu, M., Fushimi, K. Carcinogenic Activity of processed bracken used as human food. *J. Natl. Cancer Inst.* 1972; 48:1245-1250.
21. Kubo, T. Gastic Carcinoma in New Zealand: Some epidemiological aspects. *Cancer*, 1973; 31:1498-1507.
22. Mc Micahel, A. J., McCall, M.G., Hartshorne, J.M. Woodings, T.L. Patterns of gastrointestinal cancer, in European migrants to Australia. The role of dietary change. *Int. J. Cancer*, 1980; 25:431-437.
23. Merino, T., Arends, T., Ramírez, A.V. Ramírez, P. Oliver., W. Immunological and epidemiological studies in a Venezuelan population with high frequency of gastric carcinoma. *Medicina* 1977; 37:9-20.



24. Miranda, M., Macaya, J., Moya de Madrigal, L. Aspectos Epidemiológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. *Act. Méd. Cost.* 1977; 203:207-214.
25. Moya de Madrigal, L. Cáncer en el Tracto alimenticio. *Bol of Sanit Panam* 1974; 16:300-315.
26. Pamukcu, A.M. Epidemiologic studies on Urinary Bladder tumors in Turkish cattle. *Ann. N.Y. Acad Sci.* 1963:108:938-47.
27. Pamukcu, A.M. Investigations on the Pathology of enzootic bovine haematurie in Turkey. *Zentr. Veterinärmed* 1955; 2:409-29.
28. Pamukcu, A.M. Tumors of the urinary bladder in cattle with special reference to etiology of histogenesis. *Act unio inter. Contra cancerum*, 1962; 18:625-38.
29. Pamukcu, A.M., Price, M. Induction of intestinal and urinary bladder cancer in rats by feeding bracken fern. *J. Natl Cancer Inst* 1969; 43:275-281.
30. Pamukcu, A.M., Ertürk, E., Yalciner, S., Mili, U. Bryan, G.T. Carcinogenic and mutagenic activities of milk from cows fed bracken fern. (pteridium Aquilinum). *Cancer Research*, 1978, 38:1556-1560.
31. Pamukcu, A.M. Ertürk, E., Price, J.M. Bryan, G.T., Lymphatic Leukemia and pulmonary Tumours in female Swiss mice fed bracken fern (Pteris aquilinum). *Cancer Res*, 1972: 32:1442-5.
32. Pamukcu, A.M. Gorsay, S.R., Price, J. M. Urinary bladder neoplasms induced by feeding bracken fern (Pteris aquiline to cows). *Cancer Res* 1967; 27:917-924.
33. Pamukcu, A.M., Olson, C. Price, J.M. Assay of fractions of bovine urine for carcinogenic activity after feeding bracken fern (Pteris Aquilina). *Cancer Res*, 1966; 26: part 1, 1745-1753.
34. Pamukcu, A.M., Price, Y.M. Induction of intestinal and urinary bladder cancer in rats by reeding bracken fern. *J. Nat. Cancer Inst.* 1969; 43:275-281.
35. Pamukcu, A.M., Price J.M., Bryan, G.T. Naturally occurring and bracken fern induced bovine urinary bladder tumors: clinical and morphological characteristics. *Vet. Pathol.* 1976; 13:110-122.
36. Pamukcu, A.M., Yalciner, S., Hatcher, J.F. Bryan, G.T. Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (Pteridium Aquilinum). *Cancer Res.* 1980; 40:3468-3472.
37. Pfeiffer, J. General epidemiology of gastric cancer. In C.J. Pfeiffer, *Gastric cancer etiology and pathogenesis*. G. Witzstrock Publishing house. New York. 1979; 24-25.
38. Price, J. M. Pamukcu, A.M. The induction of neoplasma at the urinary bladder of the cow and the small intestine of the rat by feeding bracken fern. *Cancer Res.* 1968; 28:2247-2251.
39. Rosenberger, G., Heeschen, W. Adlerfam (*Pteris aquilina*) die ursache des sag stalbrotes des rinder (haematuria vesicalis bovis chronica) *Dent. Tjeiraerztl.* Wocnsens 1960; 67:201-08.
40. Segi, M. Fukushima, I., Fujisaku, S., Kurihara, M., Saito, S. Asano, K., M. Kamoi: An epidemiological study on cancer in Japan; *Gann, Jap. J. Can. Res.*, 1957; 48 suppl: 1-63.
41. Segi, M. Hattori, H. Segi, R. Age- Adjusted Death rates for cancer for selected sites (A. classifications) in 46 countries in 1975. Nagoya, Japon, Segi Institute of cancer epidemiology, 1980; 1-23.
42. Segi, M., M. Kurihara: Cancer, mortality for selected sites in 24 countries, N°3 (1964-1965) Department of public health Tokohy Univ ersity School of Medicine, Sendai, Japan, 1964; 1-174.
43. Salas, J. Lesiones precancerosas del estómago en Costa Rica. *Patología*, 1977; 15:63-79.
44. Sierra, R. Ecología y Epidemiología del Cáncer gástrico en Costa Rica. Tesis (Magister Scientiae) Universidad de Costa Rica 1981; 41-43.
45. Sierra, R., Barrantes, R. Epidemiología y Ecología del Cáncer Gástrico en Costa Rica. *Bol. Sanit Panam* 1983; 95:395-504.
46. Sigur jonsson, Julius. Geographical Variations in mortality from cancer in Iceland, with particular reference to stomach cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 1966; 37:337-346.
47. Standley, P.C. *Botanical Series field museum of natural history: Flora of Costa Rica*, part. I.B.E Dahlgren, 1937; 8:41.
48. Stemmermann, G.N. Gastric cancer in the Hawaii Japanese. *Gann* 1977; 68:525-535.
49. Strong, J.P., Baldizoh, C., Salas, J., Momahan, C.A. y Mekbel, S. Mortality from cancer of the stmach in Costa Rica. *Cancer*, 1967; 20:1173-1180.
50. Sugimura, T. Carcinogenesis in foods and food products. Symposium on environmental carcinogenesis. *Can. Cancer Conf.*, 1976; 11:67-73.
51. Sumi, Y. Hirano, I. Hosaka, S. Geno. I. Miya kawa, M. Tumor induction in germ-free rats fed braken (Pteridium Aquilinum) *Cancer Res* 1981; 41:250-252.
52. Van der Hooven, J.C.M., Lagerweij, W.J., Pasthumus, M.A., Van Velanuzen, A., Holterman, H.A.J. Aquilide A., a new mutagenic compound isolated from bracken fern (Pteridium aquilinum (L) Kuhn). *Carcinogenesis* (London) 1983; 4:1587-1590.
53. Villafañe A.F., Lichtenberger E. Hematuria vesical bovina en Colombia, *Revista Acovez*, 1979, 3:9-13.
54. Wong, C.Y., Chiu, Ch. W. Pamukcu, AM., Bryan, G.T. Identification of carcinogenic Tannin Isolated from bracken fern (Pteridium Aquilinum) *J. Nat Cancer Inst* 56:1976; 33-36.