

ÖZOFAGUS KANSERİNDE EPİDEMİYOLOJİ

EPIDEMIOLOGY OF ESOPHAGEAL CANCER

Sinan Issı

Ankara Abdurrahman Yurtaslan Demetevler Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

e-mail: sinanissi@yahoo.com

doi:10.5152/tcb.2013.01

Özet

Özofagus kanseri dünyada önemli bir sağlık problemidir. Son 30 yılda özofagus kanserinin demografik özellikleri değişmiştir. Bu değişiklikler 2 temel histolojik tip olan yassı hücreli karsinoma ve adenokarsinomada ve bunun yanında coğrafik yerleşim, ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik statüde gözlenmiştir. Bu değişikliklerin araştırılması özofagus kanserinin oluşumunun anlaşılmasına, önlenmesine, erken tanı ve tedaviye olumlu katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Özofagus kanseri, epidemiyoloji

Abstract

Esophageal cancer remains an important public health problem worldwide. The demographics of esophageal cancer have been changing over the past 30 years. These changes differ across the 2 principal histologic types of esophageal cancer, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma as well as across geographic location, race, gender and socioeconomic status. Investigation of these changes may contribute to understanding-preventing the occurrence, early diagnosis and treatment of esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer, epidemiology

GİRİŞ

Özofagus kanserinin epidemiyolojisi son zamanlarda ilgi çekici bir çalışma alanı haline gelmiştir (1). Coğrafik yerleşim, ırk, cinsiyet ve sosyoekonomik durum yanında iki temel histolojik tip özofagus yassı hücreli kanseri (ÖYHK) ve özofagus adenokarsinomunda (ÖAK) dramatik değişiklikler gözlenmiştir (2-4). ÖAK son yarım yüzyıldır batı ülkelerinde özellikle erkeklerde hızlıca artarken ÖYHK insidansı stabil kalmıştır (3,5-10). ÖYHK Batı ve Asya ülkelerinde özofagus kanserlerinin eskiden dominat tipiydi. ÖAK'lardaki hızlı artışın gastroözofagial reflünün (GÖR) ve bunun majör belirleyicisi obezitenin prevalansındaki artışa, tıp camiasındaki gelişmelere ve farkındalığın artışına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte Batı ülkelerinde gastroözofagial reflü artışı sonrasında ortaya çıkan ÖAK'un hızlı artışına rağmen Asya'da artış henüz izlenmemektedir (11). Epidemiyolojik değişiklik konusundaki araştırmalar özofagus kanserinin dünyada tüm kanserler arasında 8. sırada olmasında önemli yer almıştır (1).

İnsidans

Özofagus kanser insidansındaki artış Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) herhangi bir başka kanser tipinden çok daha fazladır. Bu hızlı artış oranları Avrupa, Yeni Zelanda ve Avustralyada yayınlanan çalışmalar ile de doğrulanmıştır (1,10-18). ABD'de insidanstaki belirgin artışlara rağmen özofagus kanserinin rölatif olarak nadir görüldüğü bildirilmiştir. Amerikan Kanser Birliğine göre ABD'de 2008 için tahmin edilen yaklaşık kansere bağlı ölümlerin yaklaşık 14.280 ile birlikte özofagus kanser insidansı 16.470 idi (19). Dünya çapında özofagus kanserli yeni vakaların toplam sayısı 500.000 olarak tahmin edilmektedir (20). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre 2002 yılında yeni tanı alan özofagus kanser vaka sayısı 619 iken aynı kanserden ölen hasta sayısı ise 293 idi (21,22). Türkiye genelinde 1993-2002 tarihlerinde kanser olguların dağılımına bakıldığında özofagus kanseri en sık görülen ilk 10 kanser arasında yer almaktadır (21,23).

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün gözetiminde yapılan gözlem, epidemiyoloji ve son sonuç çalışması (SEER) 1973'den 2002'ye kadar özofagus kanser

insidansını ve yıllar içindeki değişimini bildirmiştir. Bu çalışmada 1973-1982 yılları arasında özofagus kanser insidansı 100.000'de 4.2 görülürken 1993-2002 yılları arasında insidans 4.7 olarak raporlanmıştır (2). Türkiye'de 1995-2002 yılında yıllarında özofagus kanser insidansı 100.000'de 0.74 idi (21,23). Bu verilerde Türkiye'de özofagus kanser insidansının beklenenden çok daha düşük bulunması, eksik kanser bildirimlerine bağlanmaktadır.

Özofagus yassı hücreli kanseri ile ÖAK en sık görülen primer özofagus maligniteleridir ve epidemiyolojik karakterleri çok farklıdır.

1926-1976 yılları arasında cerrahi seriler ÖAK'nın sık olmadığını ve özofagus kanserlerinin %0.8-3.7'ini oluşturduğunu bildirmiştir (3,24,25). ÖAK batı ülkelerinde hızlıca artmaktadır (5,26). ÖAK ABD'de en hızlı artan solid malignitedir ve kansere bağlı ölümler içinde yedinciliğe yükselmiştir (27). ÖAK insidansı 1970'lerden beri progresif olarak artmaktadır. ABD'de beyaz erkekler arasında ÖAK insidansı 1970'lerde 0.5-0.9/100.000 idi, fakat sonraki iki dekatta artarak 3.2-4.0/100.000 oldu (28-31). Benzer artış hem de beyaz erkekler arasında İngiltere, Avustralya, Kuzey Avrupa Ülkeleri ve İzlanda da gözlenmiştir (26,32,33). 1975'te beyaz erkekler arasında ÖYHK'un ÖAK'a oranı 4.7:1 idi, 1995'te 2.1:1'e düştü ve bundan sonra daha hızlı bir şekilde 1996-1998'te 0.43:1'e düştü (7,29,31). 1990'ların ortalarında ÖAK Amerika'da en yaygın özofagus kanseri olan ÖYHK'i geçmiştir (29,34). Bu artışların nedeni açık değildir. Endoskopi gibi tanısal tekniklerin kullanımının artmasına rağmen insidanda belirgin bir artışın olduğuna inanılır. Bu artış GÖR prevalansındaki artış ile korele, muhtemelen obeziteyle sonuçlanabilen yağ ve total enerji alımındaki artışa bağlı ve *helicobacter pylori* enfeksiyonunun azalması ile birlikte gözükmemektedir. ÖAK insidansındaki artış ile birlikte beyaz erkekler arasındaki ÖYHK insidansı azalmıştır (28,30,35). Diğer taraftan ÖAK insidansı Asya ülkelerinde veya ABD'de yaşayan Asya halkında değişmemiştir (35-43). ÖYHK en sık histolojik tip olmaya devam etmektedir (40).

Özofagus yassı hücreli kanseri dünyada en sık görülen 10 kanser arasında (yılda 300.000'den fazla yeni vaka) yer almaktadır (44,45). ABD'de ÖYHK'nun yıllık insidansı 2.6/100.000'dir (46). SEER verileri ABD'de ÖYHK insidansının tüm yaş ve cinsiyet gruplarında 1973-1982 yılları arasında her 100.000'de 3.0 olduğunu 1993-2002 yıllarında ise 2.1'e düştüğünü göstermiştir. ÖYHK'un düzeltilmiş yaşa bağlı mortalitesi beyazlar arasında relatif olarak stabil kalırken aynı 30 yıllık periyotta Afroamerikanlar (AA) arasında yaklaşık ikiye katlandı. AA'lar arasında ÖYHK insidansı

azalırken ÖAK insidansı çok az oranda artmaktadır (28,29,31,32,35). Dünyanın geri kalanında ÖYHK insidansı relatif olarak stabil veya hafifçe azaldığı gözlenmektedir (47).

Coğrafik Dağılım

Özofagus kanserinin özelliği, görülme sıklığının dünyada bazı coğrafi bölgelerde, hatta aynı coğrafi bölgedeki birbirine çok yakın yerleşim bölgelerinde çok farklı oranlarda bulunmasıdır (4,48). ÖAK insidans oranları gelişmiş ülkelerde daha yüksektir ve coğrafik çeşitlilikleri olabilir. ÖAK'un en sık izlendiği yerler, İngiltere ve Avustralya (4.0-8.7/100000) bunları takiben ABD'dir (4.8/100000) (26). ÖAK insidansı İngiltere ve İrlanda'nın içinde İskoçya'da İrlanda'dan iki kat daha yüksektir (47). SEER'in verileri ABD'de ÖAK insidansının 1973'ten 1982'ye ve 1993'ten 2002'ye kadar 4 katlık artış göstererek her 100.000'de 0.5'ten 2.1'e yükseldiğini göstermiştir. ABD içinde 1973'ten 1998'e kadar olan SEER verilerine göre insidans Seattle'da Utah'takinin iki katı kadardır (30). ÖAK'un kümülatif oranı Doğu Avrupa'da Avrupa ülkeleri arasında en düşük insidansa sahipken Güney Avrupa'da (İspanya, Fransa ve İtalya) yüksektir, bunu Kuzey Avrupa (Danimarka, Norveç, İsveç ve Finlandiya) ve Batı Avrupa (Almanya, Hollanda ve İsviçre) takip eder. Asya ülkeleri arasında ÖAK'un insidansı oldukça düşüktür ve özellikle Doğu Asya ülkelerinde ÖYHK insidansı ÖAK insidansından daha yüksektir. ÖAK insidansı Güney Asya ülkelerinde (Hindistan) Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinden daha yüksektir ama Avrupa ve Beyaz dominant ülkelere daha düşüktür (47). Özofagus kanserleri arasında ÖAK'un oranı 1970'ler ve 1990'lar arasında Kore, Tayvan ve Japonya'da %1-4 idi (36,37,39,40).

Özofagus yassı hücreli kanseri insidansında coğrafi ve kültürel farklılıklar olduğu görülür (44,49,50). İnsidansı coğrafik bölgelere göre 200 kat değişebilmektedir. ÖYHK özellikle Çin, Hong Kong, Tayvan, Kore ve Japonya gibi Asya ülkelerinde özofagus kanserlerinin dominant tipidir (36-39,41,42,47). Çin'de yıllık dünyadaki vakaların yaklaşık %60'ı ortaya çıkar, insidansı keskin olarak belirlenen bölgelere kümelebilir. Çin'deki Henan, Shansi ve Hopei illerinin sınırlarındaki Thaihang Dağlarının güney kısımlarına lokalize alanlar dünyada ÖYHK'un en yüksek insidans ve mortalite oranlarına sahiptir (51). Orta Asya'da ÖYHK kuşağı kuzey Afganistan ve Kuzeydoğu İran'ı da içeren kuzey Sinkiang'dan eski Sovyet Cumhuriyetleri olan Kazakistan, Özbekistan, Türkmenistan'a kadar uzandığı tariflenmiştir (52). Yüksek oranlar Hindistan yarımadasında da not edilmiştir ve Karayipler, Latin Amerika'nın bir kısmında orta-yüksek oranlar vardır (53).

Türkiye’de illere göre ilk 5 kanser dağılımına bakıldığında özofagus kanseri Ağrı ve Artvin’de en sık görülen ilk 5 kanser arasında yer almaktadır, bununla birlikte en sık görüldüğü iller Erzurum, Van, Ağrı, Kars, Gümüşhane, Muş, Hakkari, Artvin, Erzincan ve Bitlis’tir (21,23,48).

Yaş

Özofagus yassı hücreli kanserinde yaş spesifik oranlar 40 yaş altında son derece düşüktür ve her bir dekatta artmaya devam eder (48,49,54). Genel olarak 5. ve 6. dekatlar en sık görüldüğü yaş gruplarıdır (49). ABD’de ÖYHK’da çoğu hastanın 6. ve 7. dekatta tedavi edildiği, ÖAK’nın ise erkeklerde 75-79, bayanlarda da 80-84 yaşlarında arasında pik yaptığı raporlanmıştır (2,48). ÖAK’nun 1988 sonrasında SEER veritabanına giren hastalar arasında ortalama tanı yaşı 68’dir (55). Ülkemizde orta yaşta görülme sıklığı artmaktadır. Bir çalışmada ortalama yaş 58 olup 20 yaşın altında ameliyat edilen 3 hasta bildirilmiştir (49).

İrk

Özofagus kanseri insidansı farklı ırklar arasında değişkenlik gösterir. ÖAK insidansı beyazlarda AA popülasyona göre belirgin olarak daha yüksektir (2,3,9,28,56). SEER’in verileri ABD’de ÖAK insidansının tüm ırklarda ve yaş gruplarında daha çok beyaz erkeklerde 5 kat arttığını göstermiştir. Aynı verilere göre 1973’te beyaz erkeklerde ÖAK insidansının her 100.000’de 0.8 olduğu 2002’de ise 5.4’e yükseldiği ve yıllık %8’lik artış gösterdiği tespit edilmiştir (2). Bu hızlı artış herhangi bir kanserden çok daha fazladır.

Özofagus yassı hücreli kanseri insidansı AA’larda beyazlardan 4-5 kat daha yüksektir. ÖYHK 55 yaş altı AA erkekler arasında ikinci en yaygın malignite olmuştur (54). İnsidansı ABD’de AA erkeklerde beyaz erkeklere göre daha yüksektir (2). ABD’de AA popülasyonda ÖYHK oranı ÖAK’ya göre hala çok daha yüksektir. ÖYHK insidansının AA erkeklerde 70’li yılların sonunda ve 80’lerin başında en yüksek değerinde olduğu ve her 100.000’de 21 görüldüğü bildirilirken, daha sonra 2002’de bu oran 7.6’ya düştüğü görülerek %60’lık bir düşüş tespit edilmiştir (1). Bu süre içinde ÖYHK insidansının Batı ülkelerinde sabit kaldığı hatta hafif düşme eğiliminde olduğu rapor edilmesine karşın Akdeniz ülkelerinde arttığı anlaşılmıştır (57).

Cinsiyet

Özofagus kanseri erkeklerde daha sık görülür. Kivirantainın 1952 yılında topladığı kolektif seride K/E oran 1/20’ler olarak bildirilirken son yayınlarda bu oran 1/2-1/4 arasında saptanmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa’da erkeklerde sık görülmesine rağmen yük-

sek prevalansta görüldüğü Çin, Japonya, Singapur gibi bölgelerde kadın ve erkekleri eşit etkilediği bildirilmiştir. Hatta İran’ın Mazordaran ilinde kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (49). ÖYHK’nun insidansı tüm dünyada erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (2). İrktan bağımsız olarak erkeklerin bayanlardan 3-4 kat daha sık etkilendiği gösterilmiştir (46,58). ÖAK’nda erkekler kadınlara göre 6-8 kat daha sık etkilenir (3,4,30,59).

Sosyoekonomik Faktörler

Sosyoekonomik faktörlerin bir kısmının özofagus kanserine için risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir.

Özofagus adenokarsinomunun sosyoekonomik durumun gelişimi ile paralel olduğu ve özofagus kanserinin epidemiyolojisindeki coğrafik değişikliklerin sosyoekonomik durum ile korele olduğu gözükmemektedir. Sosyoekonomik durumun gelişimi *helicobacter pylori* enfeksiyonunun prevalansında düşüşe, buna bağlı olarak gastrik mukozal atrofi prevalansında düşüş, obezite ile sonuçlanan aşırı beslenme artışına yol açabilir. Bu değişiklikler GÖR, Barret’s özofagus ve ÖAK prevalansını arttırabilir. Gerçekten ÖAK insidansının yüksek olduğu İngiltere, ABD ve Avustralya gibi yerlerde obezitenin prevalansı, günlük kişi başı enerji tüketimi diğer gruptan daha yüksektir. ÖAK yüksek sosyoekonomik sınıfı etkiler (1,11,43,60).

Özofagus yassı hücreli kanserinin yüksek insidans-ta görüldüğü yerler genellikle nutrisyonel eksikliklerle ilişkili olarak dünyanın fakir bölgelerinde lokalizedir (50). ÖYHK tipik olarak düşük sosyoekonomik durumla birlikte (44,45).

SONUÇ

Özofagus kanserinin epidemiyolojisindeki zamana bağlı; *H. pylori* enfeksiyonu, beslenme durumları, batı ve doğu arasındaki coğrafik farklılıklar, etnik farklılıklar ve ekonomik-çevresel faktörler ile korele olabilen belirgin değişiklikler vardır. Bu değişikliklerin araştırılması özofagus kanserinin oluşumunun anlaşılmasına, önlenmesine, erken tanı ve tedaviye olumlu katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Lukanich JM, Section I. Epidemiological review. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003;15:158-66. [\[CrossRef\]](#)
2. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. Semin Radiat Oncol 2007;17:2-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. Semin Oncol 2004;31:450-64. [\[CrossRef\]](#)
4. Blot WJ, Mclaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. Semin Oncol 1999;26:2-8.

5. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.
6. Devesa SS, Blot WF, Fraumeni JF Jr. Changing pattern in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53. [\[CrossRef\]](#)
7. Daly JM, Karnell LH, Menc HR. National Cancer Data Base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 1996;78:1820-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Powell J, McConkey JJ, Gillison EW, Spychal RT. Continuing rising trend in esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102:422-42. [\[CrossRef\]](#)
9. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92:151-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer* 1993;54:402-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Hongo M, Nagasaki Y, Shoji T. Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:729-35. [\[CrossRef\]](#)
12. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE, Tretli S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: Incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer* 1997;71:340-4. [\[CrossRef\]](#)
13. Moller H. Incidence of cancer of esophagus, cardia and stomach in Denmark. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:159-64. [\[CrossRef\]](#)
14. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in survival for both histological types of esophageal cancer in Switzerland. *Int J Cancer* 2004;108:638-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Harrison SL, Goldacre MJ, Seagratt V. Trends in registered incidence of esophageal and stomach cancer in the Oxford region, 1974-1988. *Eur J Cancer Prev* 1992;1:271-4. [\[CrossRef\]](#)
16. Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in New Zealand, 1978-1992. *Int J Epidemiol* 1996;25:941-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Lord RV, Law MG, Ward RL, et al. Rising incidence of esophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:356-62. [\[CrossRef\]](#)
18. Thomas RJ, Lade S, Giles GG, Thursfield V. Incidence trends in esophageal and proximal gastric carcinoma in Victoria. *Aust N Z J Surg* 1996;66:271-5. [\[CrossRef\]](#)
19. American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2005*. Atlanta, GA: American Cancer Society;2005.
20. Lambert R, Hainaut P. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Epidemiology of esophagogastric cancer. Best Pract Res Clin Gastro* 2007;21:921-45. [\[CrossRef\]](#)
21. Türkiye Genelinde Kanser Olgularının Dağılımı. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı. Kanserle Savaş politikası ve kanser verileri 2000-2002, Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2007.
22. Prime Ministry Republic of Turkey Turkish Statistical Institute, Death Statistics Province And District Centers 2004. 1st ed. Ankara: Turkish Statistical Institute printing division; 2006;17.
23. Kanser verilerinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Kanserle savaş politikası ve kanser verileri 1995-1999. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı;2002:1-39.
24. Bosch A, Frias Z, Cadwell WL. Adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1979;43:1357-61. [\[CrossRef\]](#)
25. Turnbull AD, Goodner JT. Primary adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 1968;22:915-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Bollschweiler E, Wolfgarten E, Gutschow C, Holscher AH. Demographic variations in the rising incidence of esophageal adenocarcinoma in white males. *Cancer* 2001;92:549-55. [\[CrossRef\]](#)
27. Junginger T, Dutkowski P. Selective approach to the treatment of esophageal cancer. *Br J Surg* 1996;83:1473-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53. [\[CrossRef\]](#)
30. Kubo A, Corley DA. Marked regional variation in adenocarcinomas of the esophagus and the gastric cardia in the United States. *Cancer* 2002;95:2096-102. [\[CrossRef\]](#)
31. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol* 2004;99:582-8. [\[CrossRef\]](#)
32. Lepage C, Rached B, Jooste V, et al. Continuing rapid increase in esophageal adenocarcinoma in England and Wales. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2694-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002;99:860-8. [\[CrossRef\]](#)
34. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma. An update. *JAMA* 1993;270:1320. [\[CrossRef\]](#)
35. Pickens A, Orringer MB. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1367-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Son JI, Park HJ, Song KS, et al. A single center's 30 years' experience of esophageal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2001;16:250-3.
37. Chang SS, Lu CL, Chao JY, et al. Unchanging trend of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in Taiwan: a 15-year experience in a single center. *Dig Dis Sci* 2002;47:735-40. [\[CrossRef\]](#)
38. Hongo M. Review article: Barrett's oesophagus and carcinoma in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:50-4. [\[CrossRef\]](#)
39. Shibata S, Matsuda T, Ajiki W, Sobue T. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993-2001. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:464-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Law S, Wong J. Changing disease burden and management issues for esophageal cancer in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:374-81. [\[CrossRef\]](#)
41. Fock KM, Talley NJ, Fass R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:8-22. [\[CrossRef\]](#)
42. Wong WM, Lam SK, Hui WM, et al. Long-term prospective follow-up of endoscopic oesophagitis in southern Chinese-prevalence and spectrum of the disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2037-42. [\[CrossRef\]](#)

43. Hongo M, Shoji T. Epidemiology of reflux disease and CLE in East Asia J Gastroenterol 2003;38:25-30.
44. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993;54:1-13. [\[CrossRef\]](#)
45. Sharma P, Sampliner RE. The rising incidence of esophageal adenocarcinoma. Adv Intern Med 2001;46:137-53.
46. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. Cancer 1988;61:612-7. [\[CrossRef\]](#)
47. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. Int J Epidemiol 2001;30:1415-25. [\[CrossRef\]](#)
48. Kutlay H, Cangır AK, Ökten İ. Özofagus kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi 2000;5:1-3.
49. Ökten İ. Özofagus kanserleri. Ökten İ, Güngör A, ed. Göğüs Cerrahisi 1. Baskı, Ankara: Sim matbaacılık; 2003:1247-308.
50. Ribeiro U Jr, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the esophagus. Br J Surg 1996;83:1174-85. [\[CrossRef\]](#)
51. Stoner GD, Gupta A. Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. Carcinogenesis 2001;22:1237-46.
52. Day NE. The geographic pathology of cancer of the esophagus. Br Med Bull 1984;40:329-34.
53. Vassallo A, Correa P, De Stéfani E, et al. Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1985;75:1005-9.
54. Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Trends in esophageal cancer mortality among US blacks and whites. Am J Public Health 1987;77:296-8. [\[CrossRef\]](#)
55. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, et al. Prognostic factors for the survival of patients with esophageal carcinoma in the U.S.: the importance of tumor length and lymph node status. Cancer 2002;95:1434-43. [\[CrossRef\]](#)
56. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? Gut 2005;54:1-5. [\[CrossRef\]](#)
57. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Tytgat GN, et al. Barrett oesophagus and adenocarcinoma: an overview of epidemiologic, conceptual and clinical issues. Scand J Gastroenterol Suppl 2001;234:51-60. [\[CrossRef\]](#)
58. Chalasani N, Wo JM, Waring JP. Racial differences in the histology, location, and risk factors of esophageal cancer. J Clin Gastroenterol 1998;26:11-3. [\[CrossRef\]](#)
59. Macfarlane GJ, Boyle P. The epidemiology of oesophageal cancer in the UK and other European countries. J R Soc Med 1994;87:334-7.
60. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 1992;102:760-6.