

Ökande incidens av adenokarcinom i esofagus och kardia

Reflux och övervikt är starka, oberoende riskfaktorer enligt SECC-studien

Förekomsten av adenokarcinom i esofagus ökar mycket snabbt i ett flertal västländer [1-3], inklusive Sverige [4]. Den snabba incidensökningen och oklarheterna om orsakerna till denna tumörform gör att etiologisk forskning är av stor betydelse. Även incidensen av adenokarcinom i kardia ökar måttligt enligt vissa rapporter [1, 5], medan andra studier inte kunnat påvisa någon ökning [6, 7]. Skivepitelcancer i esofagus är fortfarande den vanligaste tumören i esofagus, men incidensen är stabil och de viktigaste riskfaktorerna, dvs rökning och alkohol, är redan välkända [8].

Nationell populationsbaserad fall-kontrollstudie

Hela 195 kliniker, landets samtliga kliniker för kirurgi, toraxkirurgi, otolaryngologi, onkologi och patologi, deltog i patientrekryteringen till SECC-studien (»Svenska esofagus- och cardiacancerstudien«), en nationell populationsbaserad fall-kontrollstudie som utgick från institutionen för medicinsk epidemiologi på Karolinska institutet i Stockholm. Studien byggde på ett nationellt kontaktnät av läkare med intresse för esofagus cancer. På varje klinik fanns det minst en särskild kontaktläkare som ansvarade för den prospektiva patientrekryteringen och som tillsåg att studiens enhetliga diagnostik efterlevdes och att nydiagnostiserade patienter inkluderades. Dessa sammanlagt 225 kontaktläkare har alla bidragit till att studien kunnat genomföras på ett framgångsrikt sätt. Särskilda protokoll för endoskopifynd, operationsfynd och patologifynd gav underlag för diagnostiken.

Patolog Anders Lindgren på Falu lasarett eftergranskade så gott som samtliga (97 procent) biopsier och/eller operationspreparat från patienterna, vilket ytterligare bidrog till enhetlig diagnostik. Kontrollpersonerna valdes slumpvis via det svenska populationsregistret efter frekvensmatchning mot fallen av adenokarcinom i esofagus med avseende på ålder och kön.

Samtliga patienter och kontrollpersoner intervjuades personligt av intervjuare från SCB (Statistiska centralbyrån) om refluxsymtom, vikt, längd, läkemedelsanvändning och ett stort antal andra exponeringar tidigare under livet. Logistisk regression användes för beräkning av relativ risk [9]. För en detaljerad beskrivning av metodiken hänvisar vi till en tidigare publicerad artikel från SECC-studien [10].

Intervjuade fall och kontroller

Intervjusvaren i sammanlagt 189 fall av adenokarcinom i esofagus, 262 fall av kardiakancer och 167 fall av skivepitelcancer i esofagus (bland patienter med skivepitelcancer i esofagus inkluderades endast de som var födda på jämnt datum) jämfördes med svaren från 820 kontrollpersoner. Inklusionsfrekvenser, medianålder och könsdistribution återges i Tabell I. Inklusionsfrekvensen av patienter med adenokarcinom i esofagus och kardia var särskilt hög.

Reflux som riskfaktor

Hypotesen att gastroesofageal reflux kan vara karcinogen för esofagusslemhinnan är lätt att förstå. Esofagusslemhinnan är känslig för det sura magsaftinnehållet, och reflux ger ofta upphov till symtom i form av halsbränna eller sura uppstötningar. I SECC-studien fann vi att refluxsymtom var starkt associerade med risk för att utveckla adenokarcinom i esofagus och kardia [10]. Bland personer med halsbränna eller sura uppstötningar minst en gång per vecka var risken för adenokarcinom i esofagus nära 8 gånger förhöjd, medan risken för kardiakancer var 2-faldigt ökad jämfört med symptomfria personer (Tabell II). Det förelåg däremot ingen överrisk för skivepitelcancer i esofagus.

Sammanfattat

- Incidensen av adenokarcinom i esofagus och kardia ökar dramatiskt.
- Gastroesofageal reflux och fetma är starka och sinsemellan oberoende riskfaktorer för dessa tumörer, särskilt för adenokarcinom i esofagus.
- Även användning av läkemedel som relaxerar den nedre esofagussfinktern ökar risken för att utveckla adenokarcinom i esofagus.
- Endoskopisk övervakning kan övervägas endast när det gäller extrema högriskgrupper, som feta män med svåra refluxsymtom.

Vid ökande såväl svårighetsgrad, frekvens som duration av refluxsymtomen ökade risken för adenokarcinom i esofagus och kardia på ett klart dosberoende sätt. Bland personer med både svåra och långdragna symtom var risken att utveckla adenokarcinom i esofagus förhöjd hela 43 gånger och risken att utveckla kardiakancer ökad 5 gånger jämfört med personer utan refluxsymtom. Inte heller i denna extremgrupp fö-

nokarcinom i esofagus [10]. Bland personer med halsbränna eller sura uppstötningar minst en gång per vecka var risken för adenokarcinom i esofagus nära 8 gånger förhöjd, medan risken för kardiakancer var 2-faldigt ökad jämfört med symptomfria personer (Tabell II). Det förelåg däremot ingen överrisk för skivepitelcancer i esofagus.

Författare

JESPER LAGERGREN

medicine doktor, specialistläkare, enheten för kirurgi, Karolinska institutet, Danderyds sjukhus, samt institutionen för medicinsk epidemiologi, Karolinska institutet, Stockholm.

Tabell I. Deltagarfrekvens, medianålder och könsdistribution bland intervjuade studiepersoner.

	Antal deltagare (% av alla valbara)	Medianålder	Antal män (% av alla intervjuade)
Adenokarcinom i esofagus	189 (87)	69	165 (87)
Kardiakancer	262 (83)	66	223 (85)
Skivepitelcancer i esofagus	167 (73)	67	120 (72)
Kontrollpersoner	820 (73)	68	679 (83)

relåg någon riskökning för skivepitelcancer i esofagus.

Barretts esofagus är kanske endast en markör för reflux?

Barretts esofagus är ett tillstånd vid vilket den normala skivepitelslemhinnan ersätts av en speciell typ av cylinderepitel. Denna metaplasi anses uppkomma av kronisk reflux och betraktas som premalign eftersom risken för adenokarcinom i esofagus är kraftigt förhöjd [11]. Det var därför överraskande att vi fann att sambandet mellan refluxsymtom och adenokarcinom i esofagus var lika starkt i patientgruppen med Barretts esofagus som i gruppen med adenokarcinom i esofagus utan sådan metaplasi.

En hypotes som skulle kunna förklara dessa resultat är att det är refluxen som är karcinogen och inte Barretts esofagus i sig. Barretts esofagus är kanske endast en markör för svår och långvarig reflux. Denna hypotes får ytterligare stöd av att den 43-faldiga riskökningen bland personer med långvariga och svåra refluxsymtom är i nivå med den 30–60-faldiga riskökning som rapporterats i större studier av personer med Barretts esofagus [12–15].

Om denna hypotes skulle visa sig vara riktig kan nyttan med att försöka

eliminera Barrettslemhinna med endoskopiska metoder [16] ifrågasättas. Ytterligare studier som bekräftar våra resultat behövs dock för att denna hypotes ska få fotfäste.

Övervikt som riskfaktor

Den andra starka riskfaktorn för adenokarcinom i esofagus och kardiala var fetma. Vi fann en stark association mellan ökande kroppsmasseindex (body mass index = BMI) och adenokarcinom i esofagus, medan associationen med kardiakancer var mera måttlig [17]. Det saknades samband mellan övervikt och risk för skivepitelcancer i esofagus. Huvudresultaten summeras i Tabell III.

Övervikt som riskfaktor verkade vara helt oberoende av den andra starka riskfaktorn, reflux. Bland personer med fetma (BMI > 30 kg/m²) 20 år före intervjun var risken 16-faldigt ökad för adenokarcinom i esofagus och 4-faldigt förhöjd för kardiakancer. Risken ökade med ökande BMI på ett närmast exponentiellt sätt (Tabell III).

Till skillnad från vad som är fallet med reflux finns ingen uppenbar biologisk mekanism som förklarar sambandet. Eftersom de vanligaste felkällorna i metodiken, dvs bias, confounding och slump, i stort sett kunnat uteslutas som

alternativa förklaringar, håller vi det för sannolikt att ett kausalt samband verkligen existerar. Det finns ett antal tänkbara mekanismer som diskuteras i originalartikeln, bl a förlängd tid för tömning av esofagus efter matintag, med förlängd exponering för potentiella karcinogener i födan som följd, och ökad produktion av insulin-like growth factor [17].

Varför ökar incidensen av adenokarcinom i esofagus?

Det finns inget entydigt svar på frågan om vad det är som orsakar ökningen av incidensen av adenokarcinom i esofagus. SECC-studien har dock identifierat tre riskexponeringar som kan tänkas vara av betydelse.

1. Reflux. För att reflux ska förklara ökningen bör även incidensen av denna sjukdom öka. Det är dock osäkert hur incidensen eller prevalensen av refluxsjukdomen har ändrats med tiden, men en brittisk studie har visat att antalet patienter som vårdats på sjukhus för esofagit har ökat successivt under senare decennier med hänsyn tagen till befolkningens storlek och ålders- och könsfördelning [18].

2. Övervikt. Förekomsten av övervikt (BMI 25–30) och fetma (BMI > 30) ökar klart i många västlän-

Tabell II. Förekomst, frekvens, svårighetsgrad och duration av refluxsymtom minst fem år före intervjun.

		Adenokarcinom i esofagus		Adenokarcinom i kardiala		Skivepitelcancer i esofagus	
	Antal kon- troller (%)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)
<i>Halsbränna eller sura uppstöt- ningar minst en gång per vecka</i>							
Nej	685 (84)	76 (40)	1,0 (referens)	187 (71)	1,0 (referens)	142 (85)	1,0 (referens)
Ja	135 (16)	113 (60)	7,7 (5,3–11,4)	75 (29)	2,0 (1,4–2,9)	25 (15)	1,1 (0,7–1,9)
<i>Nattlig halsbränna eller sura upp- stötningar minst en gång per vecka</i>							
Nej	754 (92)	88 (47)	1,0 (referens)	217 (83)	1,0 (referens)	157 (94)	1,0 (referens)
Ja	66 (8)	101 (53)	10,8 (7,0–16,7)	45 (17)	2,4 (1,5–3,8)	10 (6)	0,9 (0,4–2,0)
<i>Frekvens av refluxsymtom</i>							
Inga symtom	685 (84)	76 (40)	1,0 (referens)	187 (71)	1,0 (referens)	142 (85)	1,0 (referens)
1 gång per vecka	95 (12)	37 (20)	5,1 (2,8–9,4)	30 (11)	2,0 (1,1–3,6)	9 (5)	0,9 (0,4–2,4)
2–3 gånger per vecka	16 (2)	35 (19)	6,3 (3,8–10,3)	27 (10)	1,9 (1,2–3,1)	10 (6)	1,2 (0,6–2,5)
>3 gånger per vecka	24 (3)	41 (22)	16,7 (8,7–28,3)	18 (7)	2,3 (1,2–4,3)	6 (4)	1,4 (0,5–3,7)
<i>Refluxsymtompöäng³</i>							
Inga symtom	685 (84)	76 (40)	1,0 (referens)	187 (71)	1,0 (referens)	142 (85)	1,0 (referens)
1–2 poäng	58 (7)	10 (5)	1,4 (0,7–3,0)	27 (10)	1,7 (1,0–2,9)	14 (8)	1,7 (0,8–3,5)
2,5–4 poäng	43 (5)	39 (21)	8,1 (4,7–16,1)	21 (8)	1,8 (1,0–3,2)	5 (3)	0,6 (0,2–1,7)
4,5–6,5 poäng	34 (4)	64 (34)	20,0 (11,6–34,6)	27 (10)	2,8 (1,6–5,0)	6 (4)	1,1 (0,4–3,0)
<i>Duration av refluxsymtom</i>							
Inga symtom	685 (84)	76 (40)	1,0 (referens)	187 (71)	1,0 (referens)	142 (85)	1,0 (referens)
<12 år	41 (5)	31 (16)	7,5 (4,2–13,5)	19 (7)	1,6 (0,9–2,9)	10 (6)	1,6 (0,7–3,7)
12–20 år	67 (8)	42 (22)	5,2 (3,1–8,6)	34 (13)	1,8 (1,1–2,9)	10 (6)	0,9 (0,4–1,9)
>20 år	27 (3)	40 (21)	16,4 (8,3–28,4)	22 (8)	3,3 (1,8–6,3)	5 (3)	1,2 (0,4–3,7)

¹ I multivariat logistisk modell justerades för: ålder, kön, socioekonomisk status, kroppsmassa (body mass index = BMI), tobaksrökning, alkoholkonsumtion, intag av frukt och grönsaker, energintag, arbete i framåtböjd kroppsställning och fysisk aktivitet.

² KI står för konfidensintervall.

³ Refluxsymtompöäng inkluderade symptomkaraktäristika (enbart halsbränna = 1 poäng, enbart sura uppstötningar = 1 poäng, både halsbränna och sura uppstötningar = 1,5 poäng), nattliga symtom (nej = 0 poäng, ja = 2 poäng) och symptomfrekvens (en gång per vecka = 0 poäng, 2–6 gånger per vecka = 1 poäng, 7–15 gånger per vecka = 2 poäng, >15 gånger per vecka = 3 poäng).

der [19]. I USA är ökningen av fetma särskilt tydlig, och det är också i detta land som incidensökningen av adenokarcinom i esofagus är snabbast [5]. Sambandet med övervikt kan därför vara en viktig orsak till incidensökningen.

3. Läkemedel. Användning av läkemedel som relaxerar den nedre esofagussfinktern (lower esophageal sphincter = LES) kan ge upphov till reflux, vilket i sin tur kan öka risken för adenokarcinom i esofagus. Data från SECC-studien har visat att långvarig användning av LES-relaxerande läkemedel som introducerades innan uppgången av adenokarcinom i esofagus startade [3] och fick stor spridning i länder där incidensen av adenokarcinom i esofagus ökar, gav upphov till en 3–4 gånger ökad risk för adenokarcinom i esofagus, men inte till någon ökad risk för kardiocancer eller skivepitelcancer i esofagus [opubl data, 2000]. De läkemedelsgrupper som analyserades var nitroglyceriner, beta-2-agonister, antikolinergika, teofyllinpreparat och bensodiazepiner. Efter justering för refluxsymtom i analyserna försvann denna riskökning nästan helt, vilket talar för att mekanismen bakom associationen mellan LES-relaxerande läkemedel och adenokarcinom i esofagus verkligen är gastroesofageal reflux. Den ökade användningen av dessa läkemedel kan ha bidragit till incidensökningen av adenokarcinom i esofagus.

Ett gemensamt problem med alla de tre ovan angivna hypoteserna är skillnaderna i könsfördelning mellan exponerade och sjuka. Ökningen av adenokarcinom i esofagus är mest markerad hos

män [1], och i Sverige är den helt begränsad till män [4]. Fördelningen mellan män och kvinnor är, av okänd anledning [20], så ojämn som 7:1 [1]. Könsdistributionen av såväl refluxsymtom, Barretts esofagus, övervikt som konsumtion av LES-relaxerande läkemedel är mycket jämnare än könsfördelningen av adenokarcinom i esofagus.

Endoskopisk screening motiverad endast vid hög risk

En viktig fråga är om ovanstående resultat ger anledning till ändringar i klinisk praxis. Det som kan diskuteras är behovet av endoskopisk screening av riskpatienter för att hitta tumörer i tidigt stadium. Prognosen vid esofagus- och kardiocancer är mycket dålig, med en femårsöverlevnad på 5–10 procent [21]. En överlevnadsvinst vid tidig upptäckt är rapporterad [22]. Eftersom refluxsymtom är vanliga, cirka 15–20 procent av befolkningen i västländer har symtom minst en gång per vecka [23], och adenokarcinom i esofagus och kardia är förhållandevis ovanliga tumörer är det inte rimligt att rekommendera allmän endoskopisk screening bland alla personer med refluxbesvär [10]. Inte ens bland personer med svåra och långdragna besvär, som har en betydligt ökad risk för dessa tumörer, är den individuella risken så hög att endoskopiskontroller rekommenderas.

För att endoskopiskscreening ska kunna motiveras måste man kunna identifiera en mindre grupp personer med extremt förhöjd risk för dessa tumörer. Vår hypotes var att personer med en kombination av refluxsymtom och övervikt skulle kunna utgöra en sådan

högriskgrupp. Det fanns nämligen inget samband mellan BMI och refluxsymtom i analyser av kontrollpersonerna i SECC-studien [24]. Dessutom var dessa båda riskfaktorer helt oberoende av varandra vad gäller associationen med adenokarcinomen [10, 17]. Analyserna visade att kombinationen av dessa två riskfaktorer gav en multiplikativ effekt för adenokarcinom både i esofagus och i kardia med relativa risktal på långt över 100 i vissa grupper [opubl data, 2000].

Förutom begränsningar med avseende på riskfaktorer gör den kraftiga mansdominansen för adenokarcinom i esofagus och kardia (se ovan) och den höga medianåldern vid diagnos att en eventuell screeningsatsning bör begränsas till män över 50 års ålder. Eftersom den kurativt syftande behandlingen är krävande blir personer över 80 år endast undantagsvis aktuella för sådan behandling. Gruppen med refluxsymtom och fetma (BMI > 30) utgjorde en högriskgrupp som inkluderade endast 0,3 procent av alla män mellan 50 och 80 år. Våra beräkningar visade att 60 personer i denna högriskgrupp måste följas i tio år med årliga gastrokopier för att identifiera ett tidigt fall av adenokarcinom i esofagus eller kardia [opubl data, 2000]. Vi anser att screening i denna grupp kan övervägas, men frågan är om sådan screening medför alltför stora ekonomiska kostnader och alltför stora ansträngningar för både patienter och endoskopister.

Konklusioner

SECC-studien har identifierat möjliga orsaker till incidensökningen av ade-

Tabell III. Kroppsmassa (BMI = body mass index) och risk för adenokarcinom i esofagus.

		Adenokarcinom i esofagus		Adenokarcinom i kardia		Skivepitelcancer i esofagus	
	Antal kon- troller (%)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)	Antal fall (%)	Justerad ¹ odds- kvot (95 % KI ²)
<i>BMI 20 år före intervju, könsspecifika kvartiler³</i>							
Q I	205 (25)	12 (6)	1,0 (referens)	50 (19)	1,0 (referens)	51 (31)	1,0 (referens)
Q II	207 (25)	26 (14)	2,2 (1,0–4,7)	46 (18)	0,9 (0,6–1,5)	34 (20)	0,7 (0,4–1,2)
Q III	203 (25)	53 (28)	3,8 (1,9–7,7)	65 (25)	1,4 (0,9–2,2)	35 (21)	0,7 (0,4–1,2)
Q IV	201 (25)	98 (52)	7,6 (3,8–15,2)	101 (39)	2,3 (1,5–3,6)	47 (28)	1,1 (0,7–1,9)
			P<0,0001		P<0,0001		P=0,66
<i>BMI 20 år före intervju, indelning enligt vanliga definitioner på övervikt och fetma</i>							
I (<22) – smala	207 (25)	10 (5)	1,0 (referens)	47 (18)	1,0 (referens)	48 (29)	1,0 (referens)
II (22–24,9) – »vanligast»	366 (45)	68 (36)	3,2 (1,6–6,7)	100 (38)	1,3 (0,8–1,9)	67 (40)	1,0 (0,6–1,7)
III (25–30) – övervikt	218 (27)	89 (47)	6,9 (3,3–14,4)	91 (35)	2,2 (1,4–3,4)	42 (25)	1,3 (0,8–2,3)
IV (>30) – fetma	25 (3)	22 (12)	16,2 (6,3–41,4)	24 (9)	4,3 (2,1–8,7)	10 (6)	2,0 (0,8–4,9)
			P<0,0001		P<0,0001		P=0,12

¹ I multivariat logistisk modell justerades för: ålder, kön, tobaksrökning, alkoholkonsumtion, socioekonomisk status, refluxsymtom, intag av frukt och grönsaker, energintag och fysisk aktivitet.

² KI står för konfidensintervall.

³ Q I: män < 22,3 kvinnor; < 21,1, Q II: män 22,3–23,9; kvinnor 21,1–22,4, Q III: män 24,0–25,5; kvinnor 22,5–24,2, Q IV: män > 25,6; kvinnor > 24,2.

no-karcinom i esofagus. Refluxsymtom och fetma är starka och inbördes oberoende riskfaktorer för adenokarcinom i esofagus och måttligt starka riskfaktorer för kardiakancer. Den premaligna potentialen i slemhinnan vid Barretts esofagus kan ifrågasättas. Även om den relativa risken bland personer med refluxsymtom eller fetma är kraftigt förhöjd är den individuella risken beskedlig på grund av tumörernas relativa ovanlighet. Det är först när dessa båda riskfaktorer kombineras, refluxsymtomen är svåra och övervikten är uttalad som endoskopisk screening kan övervägas bland män mellan 50 och 80 år.

*

SECC-studien finansierades av National Cancer Institute (NCI) i USA.

Referenser

- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
- Powell J, McConkey CC. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 265-9.
- Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993; 104: 510-3.
- Hansson LE, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence in both histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 54: 402-7.
- 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.
- 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.
- Armstrong RW, Borman B. Trends in incidence rates of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in New Zealand, 1978-1992. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 941-7.
- Munoz N, Day NE. Esophagus. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996: 681-706.
- Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ* 1980; 32: 5-338.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux is a strong risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-31.
- Spechler SJ, Goyal RK. Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1986; 315: 362-71.
- Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk. *Gastroenterology* 1984; 87: 927-33.
- Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985; 313: 857-8.
- Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 212-5.
- Van Der Veen AH, Dees J, Blankenstein JD, Blankenstein M. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus: an overrated risk. *Gut* 1989; 10: 14-8.
- Sampliner RE. Ablation of Barrett's mucosa. *Gastroenterologist* 1997; 5: 185-8.
- Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Body mass as a risk factor for esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 1999; 130: 883-90.
- el-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-33.
- Kuszmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994; 272: 205-11.
- Lagergren J, Nyrén O. Do sex hormones play a role in the etiology of esophageal adenocarcinoma? A hypothesis studied in a population-based cohort of prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 913-5.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA Cancer J Clin* 1993; 43: 7-26.
- Altorki NK, Skinner DB. Adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 274-8.
- Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
- Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population-based study. *Gut*. Under publ.

Summary

**Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and cardia
Gastroesophageal reflux and obesity are strong and independent risk factors**

Jesper Lagergren

Läkartidningen 2000; 97: 1950-3

In a Swedish nationwide case-control study, gastroesophageal reflux and obesity were identified as strong and independent risk factors for esophageal adenocarcinoma. A moderately strong association was found with adenocarcinoma of the gastric cardia. No significant association was found with squamous cell carcinoma of the esophagus. With increasing duration and severity of reflux symptoms and with increasing body mass index (BMI) the risk increased in a dose-dependent manner.

When combined, reflux symptoms and obesity entailed greatly increased risk estimates, with relative risks exceeding 100 compared with persons with neither reflux symptoms nor obesity. However, because adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia are rarities, the absolute risk of developing these tumors was still not high.

Our calculations revealed that even in the group with the highest risk, endoscopic surveillance is not readily recommended.

Possible reasons for the increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus include 1) a suspected increase in the prevalence of reflux disease; 2) the increasing prevalence of obesity reported in western populations; and 3) the widespread use of medications that relax the lower esophageal sphincter and might cause

reflux. All of these hypotheses suffer from inconsistencies that need to be solved before any firm conclusions can be drawn concerning the reasons for the increasing incidence of esophageal adenocarcinoma.

Correspondence: Jesper Lagergren, Division of Surgery, Karolinska institutet, Danderyds sjukhus, SE-182 88 Danderyd, Sweden.

E-mail: jesper.lagergren@mep.ki.se