

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

nødvendig. En patient, der opfylder kriterierne for frihedsberøvelse, og som modsætter sig behandling af legemlig lidelse, kan ifølge psykiatrilovens § 13 tvangsbehandles for den somatiske lidelse, hvis lidelsen udsætter patientens liv eller helbred for væsentlig fare. Oftest vil det dreje sig om patienter, som har et akut organisk psykosyndrom uden forudgående psykiatrisk sygdom, men der kan også være tale om psykiatriske patienter med kendte psykotiske symptomer. Da patienten indledningsvis ikke er indlagt på en psykiatrisk afdeling, skal der, før somatisk tvangsbehandling iværksættes, udfærdiges erklæring om tvangsindlæggelse. Denne udfærdiges af en overlæge i somatisk regi og godkendes af en overlæge på psykiatrisk afdeling. Politiet skal ikke godkende indlæggelsen eller yde bistand. Formelt tvangsindlægges patienten på den psykiatriske afdeling og udstationeres på den somatiske afdeling, hvor den påtænkte behandling skal finde

sted. I praksis forbliver patienten på den somatiske afdeling, hvor vedkommende er indlagt, og hvor behandlingen skal foregå.

Korrespondance: *Jeanett Bauer*, Psykiatrisk Center, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: jeanett.bauer@mail.dk

Antaget: 25. marts 2008

Interessekonflikter: Ingen

Retningslinjerne er godkendt af Dansk Psykiatrisk Selskab

Litteratur

1. Bekendtgørelse af lov om anvendelse af tvang i psykiatrien nr 1111 af 1.11.06 (www.retsinformation.dk).
2. Fremgangsmåden ved gennemførelse af tvangsindlæggelser. Lovbekendtgørelse nr. 1498 af 14/12/2006 (www.retsinformation.dk).
3. Bekendtgørelse af forvaltningsloven. Lovbekendtgørelse nr. 1365 af 7/12/2007 (www.retsinformation.dk).
4. Underretning og klagevejledning i forbindelse med anvendelse af tvang i psykiatrien. Lovbekendtgørelse nr. 1497 af 14/12/2006: (www.retsinformation.dk).
5. Lunn V. Psykosebegrebet. Ugeskr Læger 1979;141:1261-6.

Kræft i øsofagus og cardia – incidensudvikling i Danmark

Stud.scient. Lea Haarup Gregersen, seniorforsker Søren Friis & forskningschef Jørgen H. Olsen

Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

Resume

Introduktion: Incidensen af adenokarcinomer i øsofagus og cardia er rapporteret at være stigende i en række lande igennem de seneste årtier. Vi ønskede at belyse, om der har været en lignende stigning i Danmark. I undersøgelsen gennemgås incidensudviklingen for øsofagus- og ventrikelcancer i perioden 1943-2003 med fokus på ændringer siden 1978.

Materiale og metoder: Alle data blev indhentet i Cancerregisteret, som indeholder oplysninger om kræfttilfælde diagnosticeret i Danmark siden 1943, inklusive detaljerede oplysninger om histologi siden 1978. Alderstandardiserede incidensrater blev udregnet baseret på alderssammensætninger i World Standard Population (WSP) og den danske befolkning i 2000 (DK-2000).

Resultater: Den aldersstandardiserede (DK-2000) incidensrate af øsofaguscancer i Danmark var konstant i perioden 1943-1977, men herefter steg incidensen fra 3,7 pr. 100.000 i perioden 1978-1982 til 6,8 pr. 100.000 i perioden 1998-2003. Den tilsvarende incidensrate for ventrikelcancer var faldende i hele undersøgelsesperioden fra 21,9 pr. 100.000 i 1943-1947 til 9,7 pr. 100.000 i 1998-2003. Incidensstigningen for øsofaguscancer i perioden fra 1978 beror primært på en stigning i incidensen af adenokarcinomer, særligt hos mænd. For distal ventrikelcancer

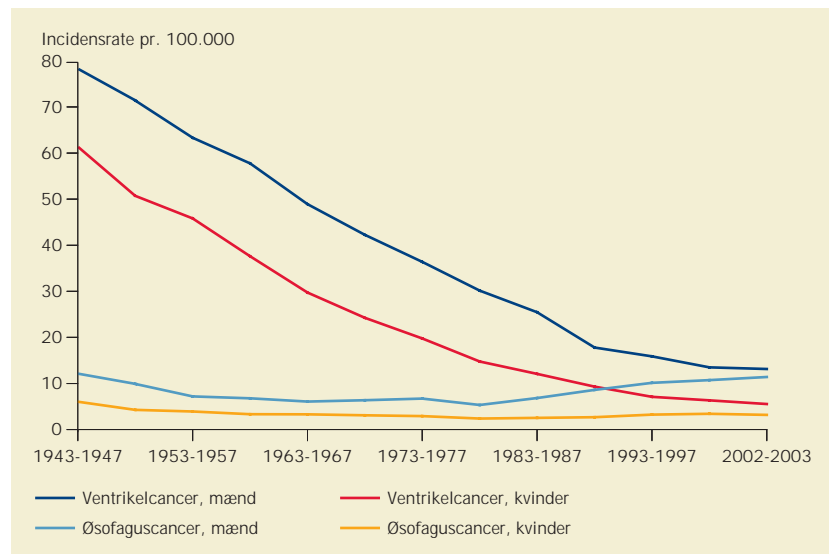
var der i samme periode et væsentligt fald i incidensen af adenokarcinomer, mens incidensen af adenokarcinomer i cardia var konstant i den pågældende periode.

Konklusion: Der har i løbet af de seneste 25 år været en stigning i incidensen af adenokarcinomer i øsofagus, mens incidensen af adenokarcinomer i cardia har været konstant.

I 2002 var ventrikelcancer med næsten en million nye tilfælde om året verdens fjerdehyppigste kræftsygdom, mens øsofaguscancer med næsten en halv million nye tilfælde var den ottendehyppigste kræftsygdom [1]. Dette svarer til aldersjusterede (World Standard Population, WSP) incidensrater på 22 pr. 100.000 mænd og ti pr. 100.000 kvinder for ventrikelcancer og henholdsvis 12 og fem pr. 100.000 for øsofaguscancer. Disse tal dækker over en stor geografisk variation. I Danmark er øsofagus- og ventrikelcancer forholdsvis sjældne sygdomme, da de er henholdsvis 13. og 16. hyppigste kræftform [2]. Letaliteten af øsofagus- og ventrikelcancer er høj, både i Danmark og internationalt, og femårsoverlevelsen er tilsvarende ringe. Patoanatomisk udviser tumorer i øsofagus et markant mønster. Mens hovedparten af tumorer i den proksimale del af øsofagus er planocellulære karcinomer, udgør adenokarcinomer en væsentlig og stigende andel af de distale tumorer [3]. I en række lande er der også rapporteret om en

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Incidensrater af øsofagus- og ventrikelcancer pr. 100.000 mænd og kvinder i Danmark i perioden 1943-2003. Aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000.



stigende incidens af adenokarcinomer i cardia parallelt med et fald i incidensen af adenokarcinomer i den distale del ventriklens [4]. Sådanne træk i sygdommens epidemiologi understøtter hypotesen om, at den distale del af øsofagus og cardia udgør en patoanatomisk enhed med fælles risikofaktorer, og at årsagsmønstret er forskelligt fra det, som kendes fra tumorer i den øvrige del af ventriklens (primært pga. *Helicobacter pylori*) og i den proksimale del af øsofagus (primært pga. tobaks- og alkoholforbrug) [4].

I artiklen beskriver vi incidensen af øsofagus- og ventrikelcancer i Danmark over en 60-årig periode. Vi fokuserer på køn, alder, histologi og lokalisering med det formål at diskutere historiske og aktuelle udviklinger og de vigtigste kendte og formodede risikofaktorer.

Materiale og metoder

Cancerregistret har siden 1943 modtaget indberetninger om nyopståede tilfælde af kræft fra kliniske afdelinger og patologiske institutter. Registret er landsdækkende og anses for at være næsten komplet [5]. I Cancerregisteret blev nyanmeldte kræfttilfælde i perioden 1943-1977 kodet på basis af en dansk modificeret udgave af den 7. revision af International Classification of Diseases (ICD-7), og fra 1978 anvendte man registret International Classification of Diseases for Oncology, 1st Edition (ICD-O-1) med samtidig konvertering af koderne til ICD-7 [5].

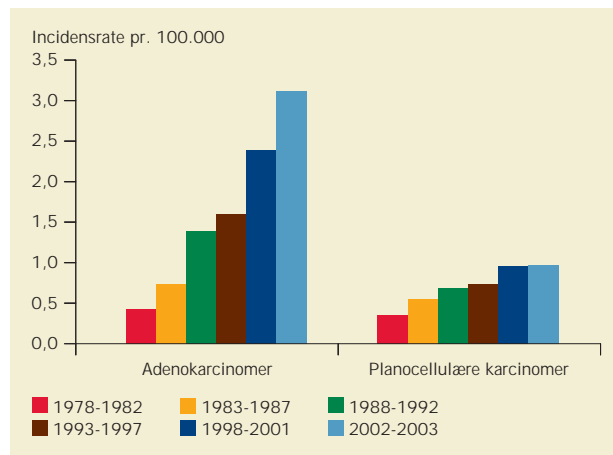
Fra Cancerregistret fandt vi alle patienter med kræft i øsofagus (ICD-7 kode 150) eller ventriklens (ICD-7 kode 151). På grund af manglende samkørsel med Dødsårsagsregisteret anvendtes foreløbige tal fra Cancerregisteret for årene 2002-2003, hvorfor antallet af kræfttilfælde for disse to år skønsmæssigt er 2-3% for lave [6]. Et fjerde ciffer i Cancerregistrets version af ICD-7-koden for ventriklens specificerer tumorens lokalisering (cardia, corpus eller pylorus). Til yderligere klas-

sifikation anvendtes ICD-O-1, som foruden topografiskode indeholder en detailkode for histologi. For perioden 1978 og senere blev øsofagus cancer opdelt i adenokarcinomer, plancellulære karcinomer og andre histologiske typer, mens ventrikelcancer blev inddelt i adenokarcinomer, lokaliserede lymfomer, sarkomer og andre histologiske typer. Internationale incidensrater for øsofagus- og ventrikelcancer er baseret på opgørelser fra International Agency for Research on Cancer (IARC) [1]. Vi udregnede aldersspecifikke og aldersstandardiserede incidensrater for øsofagus- og ventrikelcancer for perioden 1943-2003. For perioden 1978-2003 supplerede vi med incidensrater for topografiske og histologiske undergrupper. Ved sammenligning af danske og internationale tal anvendte vi aldersstandardiserede rater, som blev beregnet med anvendelse af verdensstandardbefolkningen (WSP). Ved evaluering af udviklingstendenser i cancerforekomsten i den danske befolkning over tid benyttede vi alderssammensætningen i Danmark i 2000 som standard (DK-2000).

Resultater

Incidensrater for øsofagus- og ventrikelcancer viser store internationale udsving. Ifølge IARC ses de højeste incidensrater (WSP) af øsofagus cancer i Kina (27,4 og 12,0 pr. 100.000 mænd henholdsvis kvinder pr. år), og i Syd- og Østafrika (19,7 og 19,1 pr. 100.000 mænd henholdsvis 7,0 og 8,0 pr. 100.000 kvinder pr. år), mens de laveste rater ses på den øvrige del af det afrikanske kontinent (1,3-2,1 pr. 100.000 mænd og 0,6-1,4 pr. 100.000 kvinder pr. år). Den højeste rate (WSP) af ventrikelcancer ses blandt japanske mænd (62,1 pr. 100.000 pr. år), tæt fulgt af raterne blandt mænd i Kina (41,4 pr. 100.000 pr. år) og i Østeuropa (29,6 pr. 100.000 pr. år). Raterne for ventrikelcancer er en del lavere i den øvrige del af den vestlige verden og er især lave i Afrika. For begge kræftformer findes moderate til lave incidensrater i Nord- og Vesteuropa. For Nord-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 2. Incidensrater af adenokarcinomer og planocellulære karcinomer i den nederste tredjedel af øsofagus (International Classification of Diseases-7 150.2/5) pr. 100.000 mænd i perioden 1978-2003. Aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000.

europa var den aldersstandardiserede incidens af ventrikel- og øsofagus cancer i 2000 (WSP) 12,4 og 7,9 pr. 100.000 mænd og 5,9 og 3,3 pr. 100.000 kvinder. Forekomsten af de to kræftformer er i næsten alle områder på jorden markant højere hos mænd end hos kvinder.

Figur 1 viser udviklingen i de aldersstandardiserede incidensrater for øsofagus- og ventrikel cancer i Danmark over en 60-årig periode (1943-2003, DK-2000). Hos både mænd og kvinder var incidensraten af øsofagus cancer svagt faldende i perioden 1943-1977, men steg herefter for mændenes vedkommende fra 5,4 pr. 100.000 i perioden 1978-1982 til 11,1 pr.

100.000 i perioden 1998-2003. I samme periode ses kun en meget svag stigning hos kvinder. Af Figur 1 fremgår det, at incidensen af ventrikel cancer, som i 1940'erne hos mænd var den hyppigste ekstrakutane cancer, og som hos kvinder var næsten lige så hyppig som brystkræft, omkring årtusindeskiftet var reduceret til at ligge på niveau med incidensen af øsofagus cancer.

Figur 2 viser, at stigningen i raten af øsofagus cancer blandt mænd siden femårsperioden 1978-1982 først og fremmest beror på en markant to- til tredobling af raten af adenokarcinomer, om end der også ses en mindre stigning i raten af planocellulære karcinomer. I samme periode ses der lignende, men mindre markante ændringer blandt kvinder. En væsentlig andel af kræfttilfældene i øsofagus manglede oplysninger om tumorens lokalisering i organet. De foreliggende oplysninger indikerer dog, at langt den overvejende del af kræfttilfældene var lokaliseret i den nederste tredjedel af øsofagus, helt overvejende som følge af en stigning i antallet af adenokarcinomer. Tabel 1 giver en detaljeret oversigt over incidensraterne for øsofagus- og ventrikel cancer hos mænd og kvinder i perioden 1978-2003 opdelt efter histologi og topografi (kun for ventriklen). Faldet i forekomsten af ventrikel cancer hos begge køn skyldes en markant nedgang i incidensraten af adenokarcinomer i corpus og pylorus, mens forekomsten af cardiacancer var uændret. Udviklingen har betydet, at raten af cardiacancer igennem de seneste ti år har været højere end raten af cancer i den øvrige del af ventriklen. Raterne for sjældne histologyper i ventriklen, herunder lokaliserede lymfomer og sarkomer, har været forholdsvis konstante i perioden (Tabel 1).

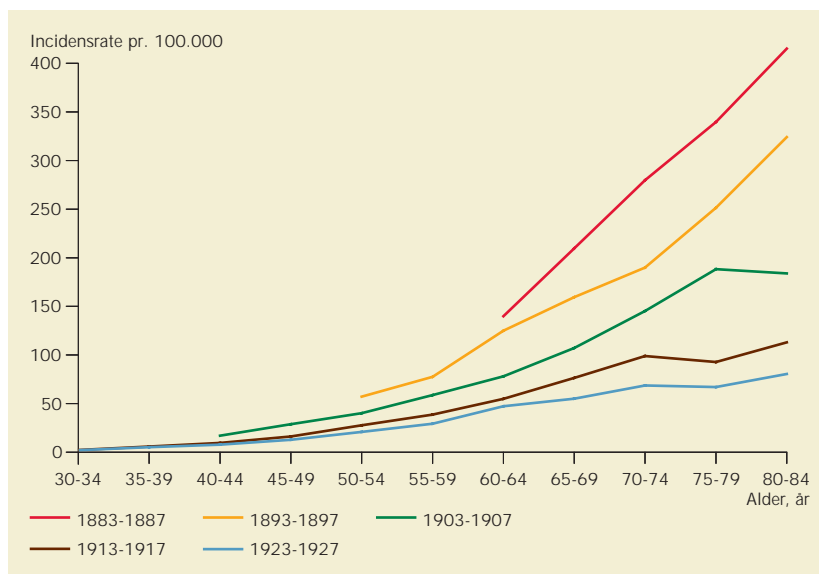
Ligesom det er set internationalt, er forekomsten af kræft i

Tabel 1. Incidensrater af øsofagus- og ventrikel cancer fordelt på histologi og topografi (kun ventriklen) pr. 100.000 mænd og kvinder i perioderne 1978-1982 og 1998-2003. Aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000. Tallene i parentes angiver den procentvise andel af tumorer med en specifik histologi i forhold til alle tumorer med oplyst histologi i de to respektive organer.

	Incidensrate pr. 100.000 (%)			
	mænd		kvinder	
	1978-1982	1998-2003	1978-1982	1998-2003
<i>Øsofagus</i>				
Total	5,3	11,1	2,4	3,4
Histologi specificeret	4,8 (100)	10,3 (100)	2,1 (100)	3,2 (100)
Adenokarcinomer	1,5 (30)	5,5 (53)	0,5 (22)	1,0 (33)
Planocellulære karcinomer	2,9 (61)	4,1 (41)	1,5 (69)	2,0 (61)
Anden histologi	1,0 (8)	1,5 (6)	0,5 (9)	0,4 (6)
Histologi uoplyst	0,6	0,7	0,3	0,2
<i>Ventriklen</i>				
Total	30,9	13,9	15,3	6,5
Histologi specificeret	26,6 (100)	13,2 (100)	12,6 (100)	6,1 (100)
Adenokarcinomer	23,3 (88)	11,8 (89)	10,9 (87)	5,3 (87)
Lymfomer	0,4 (2)	0,4 (3)	0,4 (3)	0,3 (5)
Sarkomer	0,2 (1)	0,3 (2)	0,1 (1)	0,2 (3)
Anden histologi	2,7 (10)	0,8 (6)	1,2 (9)	0,3 (5)
Histologi uoplyst	4,4	0,7	2,7	0,4
Topografi specificeret	13,1 (100)	9,3 (100)	5,0 (100)	3,6 (100)
Cardia	5,8 (46)	5,7 (63)	1,4 (28)	1,4 (39)
Pylorus	3,1 (22)	1,6 (17)	1,5 (29)	1,0 (29)
Corpus	3,9 (29)	1,8 (18)	2,0 (40)	0,9 (26)
Anden topografi	0,3 (2)	0,2 (3)	0,1 (2)	0,2 (5)
Topografi uoplyst	17,9	4,6	10,3	2,9

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 3. Incidensrater af ventrikelcancer pr. 100.000 mænd opgjort i henhold til udvalgte femårsfødselskohorter i perioden 1883-1927. Aldersstandardiseret til den danske befolkning i 2000.



øsofagus- og ventrikel i Danmark hyppigere hos mænd end hos kvinder, og forskellen har været voksende (Figur 1). I perioden 1998-2003 var mand-kvinde-ratioen således 3,3:1 for øsofaguscancer og 2,2:1 for ventrikelcancer.

Både øsofagus- og ventrikelcancer opstår typisk sent i livet. Blandt patienter med øsofaguscancer, 1998-2003, var ca. 70% af mændene og 80% af kvinderne på diagnosetidspunktet 60 år eller ældre. For ventrikelcancer var ca. 75% af både mænd og kvinder på diagnosetidspunktet 60 år eller ældre. En opgørelse af den aldersspecifikke incidensrate for ventrikelcancer i udvalgte femårsfødselskohorter (Figur 3) viser, at det er de ældste fødselskohorter, som livet igennem har haft de højeste rater. Siden fødselskohorten 1913-1917 har incidensfaldet fra konsekutive fødselskohorter været aftagende. Udviklingen blandt kvinder svarer nogenlunde til udviklingen blandt mænd. Dette mønster indikerer, at den samlede forekomst af ventrikelcancer i Danmark i de kommende årtier i et moderat omfang vil fortsætte med at falde.

Den geografiske fordeling af øsofaguscancer blandt mænd i perioden 1998-2001 viste markante forskelle, idet incidensraterne i Nordsjælland og København var ca. dobbelt så høje som raterne i Nordjylland og Sønderjylland samt i Ribe Amt. For ventrikelcancer var incidensraterne blandt mænd højest i Nordjylland, i Storstrøms Amt og i København, mens områderne med de laveste rater fandtes i Nordsjælland, på Fyn samt i Ribe Amt.

Diskussion

I dag er cardia den del af ventriklen, hvor forekomsten af cancer er højest. Samtidig er der sket en markant stigning af kræfttilfælde i den distale del af øsofagus, hvilket betyder, at denne del af øsofagus kombineret med cardia repræsenterer en vigtig enhed for forekomst af adenokarcinomer, især hos

mænd. Kræft i den øvrige del af ventriklen har siden Canceregisterets start i 1943 været konstant faldende og vil i de kommende årtier sandsynligvis fortsætte med at falde.

Det har længe været godt dokumenteret, at tobaksrygning og et stort, dagligt alkoholforbrug er stærke risikofaktorer for planocellulære karcinomer i øsofagus [7]. Rygning og alkohol er muligvis svage risikofaktorer for adenokarcinomer i øsofagus og cardia, men observationerne er usikre i selv meget store undersøgelser og kan ikke forklare stigningen i adenokarcinomer i øsofagus [8-9]. Der er en stigende evidens for, at gastroøsofageal refluks sygdom er en væsentlig risikofaktor for adenokarcinomer i øsofagus [10]. Jo længerevarende og sværere refluks symptomerne er, desto højere synes risikoen at være for kræftudviklingen. Det synes i særlig grad at være overvægtige personer, som rammes af refluksproblemer, som er forbundet med udvikling af Barretts øsofagus [11, 12]. Barretts øsofagus er karakteriseret af metaplasi af slimhinden i den mest distale del af øsofagus og anses i dag for at være et forstadium til adenokarcinom i øsofagus snarere end en traditionel risikofaktor [10]. Langtidsforbrug af visse typer astma medicin og andre lægemidler, der som sidevirkning har en afslappende virkning på den gastroøsofageale sfinkter, er på tilsvarende vis blevet associeret med en øget risiko for adenokarcinomer i øsofagus, muligvis på grund af en forøget forekomst af gastroøsofageal refluks [13]. Men den videnskabelige litteratur om emnet er meget beskedent, og evidensen for en kausal virkning er tilsvarende usikker. En persisterende infektion i ventrikelslimhinden af bakterien *H. pylori* er en velkendt årsag til kræft i den øvrige del af ventriklen, inklusive corpus og pylorus. I Danmark og i den vestlige verden har andelen af *H. pylori*-smittede blandt yngre generationer været aftagende, et fænomen, som er associeret med et parallelt fald i den aldersspecifikke incidensrate af ventrikelcancer fra ge-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

neration til generation. Senest har man i enkelte undersøgelser peget på, at *H. pylori* måske beskytter mod udvikling af proksimale ventrikelcancer, herunder cardiacancer [14, 15].

Adenokarcinomer i øsofagus og cardia var tidligere sjældne kræftformer i den vestlige verden, men har ifølge flere undersøgelser fra USA og Vesteuropa været i markant stigning siden 1970'erne [4, 16, 17]. I USA er det rapporteret, at adenokarcinomer i øsofagus er den forholdsmæssigt hurtigst stigende kræftform med en firedobling af forekomsten blandt hvide mænd i perioden 1994-1998 i forhold til i 1974-1978 [12]. I lighed med udviklingen i Danmark viser rapporter fra Europa, at stigningen i forekomsten af adenokarcinomer er begrænset til øsofagus [18, 19]. I en enkelt svensk case-kontrol-undersøgelse har man foreslået, at den høje - og nogle steder stigende - forekomst af cardiacancer kan forklares ved misklassifikation [20].

Det kan være vanskeligt at bestemme tumors udgangspunkt i tilfælde, hvor tumor involverer den gastroøsofageale sfinkter. Ændringer i tumorklassifikation og ændringer i rapporteringsvaner kan introducere fejl i incidensmønsteret over tid, men virkningerne vurderes at være langt mindre end de variationer i forekomsten af de to kræftformer, som er observeret nationalt og internationalt.

Konkluderende viser vores opgørelse, som bygger på mere end 60 års kontinuerlig registrering af nyopståede kræfttilfælde i Danmark, at incidensraten af øsofagus- og cardiacancer blandt især mænd har været stigende igennem de seneste 25-30 år, mens incidensen af cardiacancer har ligget stabilt. Kræft i den øvrige del af ventriklen har siden Cancerregisteret start i 1943 været konstant faldende og vil i de kommende årtier sandsynligvis fortsætte med at falde. Der findes flere deskriptive lighedstræk mellem øsofagus- og ventrikelcancer, bl.a. den høje letalitet, den ulige kønsfordeling og en sen debutalder. Dog viser risikomønsteret opgjort efter histologi og topografi, støttet af ætiologiske undersøgelser, at disse tumorformer risikomæssigt fordeler sig i tre hovedgrupper, nemlig adenokarcinomer i corpus og pylorus, adenokarcinomer i cardia og øsofagus og planocellulære karcinomer i øsofagus.

Korrespondance: Jørgen H. Olsen, Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, DK-2100 København Ø. E-mail: jorgen@cancer.dk

Antaget: 17. september 2008
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Tak til Nick Martinussen for hjælp med dataudtræk fra Cancerregisteret og beregning af incidensrater.

Litteratur

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Sundhedsstyrelsen. Cancerincidens i Danmark 2001. Sundhedsstatistikken 2006:1
3. Viscaino AP, Moreno V, Lambert R et al. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer*. 2002;99:860-8.
4. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510-3.

5. Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH et al. The Danish Cancer Registry - history, content, quality, and use. *Dan Med Bull* 1997;44:535-9.
6. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2002-2003 (foreløbig opgørelse). Nyet tal fra Sundhedsstyrelsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2004.
7. Day NE, Muñoz N. Esophagus. I: Schottenfeld D, Fraumeni JF, red. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford Univ Press, 1996:681-706.
8. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1277-84.
9. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-6.
10. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002;287:1972-81.
11. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:872-8.
12. Pera M, Manterola C, Vidal O et al. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005;92:151-9.
13. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, et al. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000;133:165-75.
14. Hansen S, Melby KK, Aase S et al. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:353-60.
15. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-90.
16. Wijnhoven BP, Louwman MW, Tilanus HW et al. Increased incidence of adenocarcinomas at the gastro-oesophageal junction in Dutch males since the 1990s. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:115-22.
17. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1991;265:1287-9.
18. Hansen S, Wiig JN, Giercksky KE et al. 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.
19. Liabeuf A, Faivre J. Time trends in esophageal cancer incidence in Cote d'Or (France), 1976-93. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:24-30.
20. Ekstrom AM, Signorello LB, Hansson LE et al. Evaluating gastric cancer misclassification: a potential explanation for the rise in cardia cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:786-90.