

# Estudio de 30 años sobre el cambio en la frecuencia de carcinoma epidermoide esofágico, adenocarcinoma esofágico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica

Loaeza-del Castillo A<sup>1</sup>, Villalobos-Pérez JJ<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Dirección de Medicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", D.F. México.

<sup>2</sup> Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", D.F. México.

Correspondencia: Aurora Marina Loaeza del Castillo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Dirección Médica: Vasco de Quiroga No. 15. Col. Sección XVI. Tlalpan 14000, D.F. México. Tel. 5487-0900 ext. 2106. Fax. 5573-1122. Correo electrónico: auroraloaeza@yahoo.com.

Fecha recibido: 21 septiembre 2007 • Fecha aprobado: 16 abril 2008

## Resumen

*El cáncer de esófago es una neoplasia con mortalidad elevada y cuya incidencia va en aumento. **Objetivo:** Comparar la frecuencia de adenocarcinoma (AE) y de carcinoma epidermoide esofágico (CE) en dos periodos de estudio (1977-1988 y 1989-2006). Identificar la frecuencia de factores de riesgo para AE, CE y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (AUEG). **Método:** Se estudió de manera retrospectiva a los pacientes con cáncer de esófago o AUEG del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición durante 1989 a 2006. Se comparó la frecuencia de CE y AE en el periodo estudiado con los casos estudiados de 1977-1989 del mismo instituto. Se investigó la presencia de factores de riesgo para cáncer esofágico y AUEG. **Resultados:** De 1989 a 2006 se estudiaron 81 pacientes, 23 con CE, 29 con AE y 29 con AUEG. Hubo asociación significativa entre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y AE (RM = 9.5; IC 95% 1.9-48.5, P = 0.0025), así como entre ERGE y AUEG (RM 5.6; IC 95% 1.07-28.8, P = 0.03). La asociación entre esófago de Barrett y AE fue significativa (RM 14; IC 95% 1.65-119.2, P = 0.0035) al igual que para AUEG (RM 13.6; IC 95% 1.6-116, P = 0.004). Se compararon los 57 casos con cáncer de esófago estudiados de 1977 a 1988 con los 53 casos estudiados de 1989 a 2006. En el primer periodo el 11% (6/57) tuvo AE, en el segundo periodo este tipo histológico representó el 56% de los casos (29/52,*

## Summary

*Esophageal cancer mortality is high and the incidence of this neoplasm is increasing. **Objective:** Our aim was to compare the frequency of esophageal adenocarcinoma cases (EA) and squamous cell carcinoma (SCC) cases in two study periods (1977-1988 vs. 1989-2006). **Method:** Patients with esophageal cancer or adenocarcinoma of gastroesophageal junction (AGEJ) referred to the National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán" during 1989-2006 were included. The frequency of EA, SCC was compared with the previously reported series of our institute during 1977-1988. Risk factors for esophageal cancer and AGEJ were investigated. **Results:** From 1989 to 2006 82 patients were studied, 23 with SCC, 29 with EA and 29 with AGEJ. There was a significant association between gastroesophageal reflux disease (GERD) and EA (OR = 9.5; CI 95% 1.9-48.5, P = 0.0025), and also between GERD and AGEJ (OR 5.6; CI 95% 1.07-28.8, P = 0.03). The association between Barrett's esophagus and EA (OR 14; CI 95% 1.65-119.2, P = 0.0035) and for GEJC (RM 13.6; IC 95% 1.6-116, P = 0.004) was significant. There was an increase in the frequency of AE from 11% (6/57) in the first period to 56% (29/52) in the second period (P < 0.001). The relation SCC/EA change from 7:1 in the first period to 0.8:1 in the second. **Conclusion:** There has been*

$P < 0.001$ ). La proporción de CE y AE cambió de 7:1 en el primer periodo a 0.8:1 en el segundo.

**Conclusión:** La frecuencia de AE ha aumentado sobrepasando al CE como tipo histológico predominante de cáncer de esófago.

**Palabras clave:** esófago, unión esofagogástrica, adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett.

an increase in EA, being now the predominant histologic type of esophageal cancer.

**Key words:** esophagus, esophagogastric union, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, gastroesophageal reflux, Barrett's esophagus.

## Introducción

Dos características relevantes del cáncer de esófago son el aumento en su incidencia y su elevada mortalidad. La intervención del gastroenterólogo para mejorar la sobrevivencia de los pacientes con cáncer de esófago consiste en establecer un diagnóstico temprano, lo cual depende de estrategias de escrutinio y vigilancia en las poblaciones con factores de riesgo conocidos. Los factores de riesgo demostrados para adenocarcinoma del esófago son: el tabaquismo, el reflujo gastroesofágico crónico y el esófago de Barrett<sup>1</sup> y para carcinoma epidermoide son: tabaquismo, alcoholismo, exposición a nitrosaminas, ingestión de sosa, anemia de Fanconi, membranas de Plummer-Vinson y la tilosis.<sup>2</sup>

La epidemiología del cáncer de esófago, ha cambiado en las últimas décadas en cuanto a la frecuencia de los diferentes tipos histológicos. Hasta hace unos años, la mayoría de las neoplasias malignas del esófago ocurrían por cambios en el epitelio original del esófago, es decir, el carcinoma epidermoide era el más común. Es bien conocido el papel del reflujo gastroesofágico crónico en el desarrollo de metaplasia y adenocarcinoma esofágico. En Estados Unidos la incidencia de adenocarcinoma ha sobrepasado a la del carcinoma de células escamosas, lo que ha llevado a que en el momento actual el adenocarcinoma sea el tipo más frecuente de cáncer de esófago. De 1926 a 1976, sólo 0.8 a 3.7% eran adenocarcinomas,<sup>3</sup> la tasa anual por 100,000 habitantes para adenocarcinoma aumentó de 0.7 (164/100,000) durante 1974-1976 a 3.2 de 1992-1994 (934/100,000), es decir, hubo un incremento mayor al 350%.<sup>4</sup> Pera y cols., llevaron a cabo un estudio poblacional en Olmsted, Minnesota observando que la incidencia de adenocarcinoma esofágico aumentó de 0.13/100,000 personas/año

en 1935-1971 a 0.74/100,000 en 1974-1989.<sup>5</sup> Desde 1992 a 2000 la incidencia continuó aumentando 0.4% anual. Esto es relevante debido a la mortalidad elevada de este tipo de cáncer, se ha informado que la sobrevivencia global a 5 años es de 15.49%.<sup>6</sup> Al mismo tiempo, se ha incrementado la incidencia del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica de 2.1 a 3.3/100,000 de 1974 a 1994, mientras que la incidencia de cáncer en otras regiones del estómago disminuyó de 5.1 a 3.7 en el mismo periodo, el estudio de Pera y cols., informó que la incidencia de este tipo de tumor aumentó de 0.25 a 1.34/100,000 en los periodos de estudio antes mencionados. El aumento en el adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica, tumores con histología similar<sup>7</sup> y ambos asociados a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, ha sido mayor en las personas de más de 65 años.<sup>2</sup> Este cambio en la frecuencia de adenocarcinoma de esófago también se ha observado en diversos países de Europa y Oceanía.

El objetivo de este estudio fue evaluar si ha habido un cambio en la frecuencia de los dos tipos histológicos principales de cáncer esofágico durante las últimas tres décadas, así como investigar la frecuencia de sus factores de riesgo descritos y la presentación clínica.

## Pacientes y método

Se hizo un análisis retrolectivo de los casos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" con el diagnóstico de cáncer de esófago o cáncer de la unión esofagogástrica durante el periodo comprendido entre enero de 1989 a diciembre de 2006, estos datos se compararon con los de la serie de casos del mismo instituto de enero de 1977 a diciembre de 1988. Se

excluyeron los casos de pacientes con expediente clínico incompleto, aquellos en los que el diagnóstico de cáncer de esófago se hubiera establecido en el instituto, pero que recibieron tratamiento en otro centro hospitalario o hubieran tenido un tiempo de seguimiento menor a 6 meses.

En todos los casos, se investigó la presencia de las siguientes variables: ERGE definido como síntomas o daño a la mucosa esofágica producidos por el reflujo anormal del contenido gástrico hacia el esófago diagnosticado por respuesta de los síntomas al tratamiento empírico, endoscopia o pHmetría;<sup>8</sup> esófago de Barrett diagnosticado por estudio histopatológico según criterios establecidos;<sup>9</sup> alcoholismo definido como consumo recurrente o continuado de bebidas alcohólicas por más de 12 meses en cantidad mayor a 20 gr/día en mujeres y 40 g/día en hombres;<sup>10,11</sup> tabaquismo definido como fumar al menos un cigarrillo por día por un periodo mayor a un mes;<sup>12</sup> obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, considerando el peso un año antes del diagnóstico del cáncer); sobrepeso (índice de masa corporal  $\geq 25$  < 30 kg/m<sup>2</sup>); acalasia definida como aperistalsis esofágica y falta de relajación o relajación incompleta del esfínter esofágico inferior en una manometría esofágica,<sup>13</sup> ingestión de cáusticos o estenosis esofágica crónica.

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para el análisis descriptivo de los resultados. Para la comparación entre variables categóricas se utilizó  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher según fuera apropiado, las diferencias entre variables continuas se analizaron con la prueba de rangos señalados de Wilcoxon. Como medida de asociación se calculó la razón de momios.

## Resultados

En el periodo comprendido entre 1989 a 2006 se estudiaron 81 pacientes, 23 con el diagnóstico de carcinoma epidermoide esofágico, 29 con adenocarcinoma esofágico y 29 con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica. La media de la edad fue de  $63 \pm 13.2$  años,  $57 \pm 14$  años y  $50 \pm 16$  años para los pacientes con carcinoma epidermoide, adenocarcinoma esofágico y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, respectivamente. La edad de los pacientes con adenocarcinoma esofágico fue menor a la de los pacientes con carcinoma epidermoide (mediana 57 años vs. 62,  $P = 0.02$ ), a su vez, la edad de los pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica fue significativamente menor que en los pacientes con cáncer de esófago (mediana 49 años vs. 60,  $P = 0.008$ ), ocurriendo 62% de los casos antes de los 55 años. En el cuadro 1, se muestra el número de casos de los diferentes tipos de cáncer por grupos de edad. En cuanto al género, se observó predominio del género masculino en los casos con carcinoma epidermoide (65%, 15/23) y en los casos con adenocarcinoma esofágico (59%, 17/29), 52% (15/29) de los pacientes con adenocarcinoma de la unión fueron del género femenino.

Los síntomas de presentación de la enfermedad más comunes, se muestran en el cuadro 2. Al comparar los casos con cáncer de esófago *versus* aquellos con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica, se encontró menor frecuencia de disfagia (59% vs. 93%,  $P = 0.0001$ ) y pérdida de peso (79% vs. 98%,  $P = 0.007$ ) en el último grupo.

Respecto a los factores de riesgo, 76% en los casos con adenocarcinoma esofágico (22/29), 74% en los casos con carcinoma epidermoide (17/23)

**Cuadro 1.**  
Frecuencia de los diferentes tipos de cáncer por grupos de edad.

Edad (años)	Carcinoma epidermoide n(%)	Adenocarcinoma esofágico n(%)	Adenocarcinoma de la unión esofagogástrica n(%)
Menos de 55	5(22)	12 (41)	18(62)
55 a 64	8(35)	8(28)	6(21)
65 a 74	5(22)	6(21)	4(14)
Más de 75	5(22)	3(10)	1(3)

**Cuadro 2.**  
Síntomas iniciales más frecuentes de acuerdo a los diferentes tipos de cáncer.

Signo o síntoma	Adenocarcinoma esofágico n(%)	Carcinoma epidermoide n(%)	Carcinoma de la unión esofagogástrica n(%)
Disfagia	28 (97)	20(87)	17(57)
Pérdida de peso	29 (100)	22(96)	23(79)
Pirosis	16(55)	7(30)	11(38)
Odinofagia	6(21)	7(30)	1(3)
Hemorragia	6(21)	4(17)	9(31)
Broncoaspiración	2 (7)	4(17)	0
Dolor abdominal	7 (24)	6(26)	17(59)
Astenia	4(14)	11(48)	11(38)

y del 66% en los pacientes con carcinoma de la unión esofagogástrica (19/29) tuvieron antecedente de tabaquismo, el índice tabáquico fue significativamente mayor ( $P = 0.05$ ) en los pacientes con carcinoma epidermoide (mediana 24 cajetillas/año, 0.25-96) que en los pacientes con adenocarcinoma esofágico (9 cajetillas/año, 0.6-70) o de la unión (7cajetillas/año, 0.24-35). El 74% de los pacientes con cáncer epidermoide, 76% de los casos con adenocarcinoma de esófago y 72% de los pacientes con adenocarcinoma de la unión tenían antecedente o consumo actual de alcohol. La intensidad del consumo de alcohol fue mayor en los pacientes con carcinoma epidermoide, en quienes el consumo fue mayor a 50 g/día en 48% de los casos ( $P = 0.009$ ).

El diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), había sido establecido en 45% (13/29) de los casos con adenocarcinoma esofágico, en 9% de los casos con carcinoma epidermoide (2/23) y en 35% de los casos con carcinoma de la unión (10/29), se encontró asociación estadísticamente significativa entre ERGE y adenocarcinoma esofágico ( $RM = 9.5$ ; IC 95% 1.9-48.5,  $P = 0.0025$ ), así como entre ERGE y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica ( $RM 5.6$ ; IC 95% 1.07-28.8,  $P = 0.03$ ).

La frecuencia de esófago de Barrett fue la misma en los casos con adenocarcinoma esofágico (38%, 11/29) o con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (38%, 11/29), no hubo ningún caso en el

grupo con carcinoma epidermoide. La asociación entre esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico fue significativa ( $RM 14$ ; IC 95% 1.65-119.2,  $P = 0.0035$ ) al igual que para adenocarcinoma de la unión ( $RM 13.6$ ; IC 95% 1.6-116,  $P = 0.004$ ). En todos los casos el diagnóstico de esófago de Barrett, se estableció al analizar la pieza quirúrgica del tumor extirpado en pacientes cuyo motivo de ingreso al instituto fue el cáncer esofágico o de la unión. En ningún caso hubo antecedente de acalasia, ingestión de cáusticos o estenosis esofágica crónica. En los casos con carcinoma epidermoide un paciente tenía el antecedente de radioterapia y otro padecía escleroderma con afección en la motilidad esofágica y reflujo gastroesofágico. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la obesidad y alguno de los tipos de cáncer.

Respecto al estadio, la mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad, 72, 61 y 55% de los casos con adenocarcinoma esofágico, carcinoma epidermoide y adenocarcinoma de la unión esofagogástrica tenían una neoplasia en estadio TNM  $\geq 3$ . Cincuenta y seis pacientes (68%) fueron intervenidos quirúrgicamente, la esofagectomía transhiatal con ascenso gástrico fue la cirugía más frecuentemente practicada (25/82, 30%), seguida por la gastrectomía con esófago-yeyuno anastomosis en Y de Roux transhiatal (9/82, 11%), la gastrostomía paliativa en 7 casos (9%) y la esofagectomía transhiatal con esófagogastro anastomosis cervical en 4 casos

(5%), entre otras. Cincuenta pacientes recibieron quimioterapia (61%) en 30 casos el esquema de fármacos incluía 5-fluorouracilo, 20 pacientes recibieron quimioterapia en combinación con radioterapia.

En relación con el tipo histológico se hizo una comparación con la serie de casos de cáncer de esófago estudiados en el mismo instituto de 1977 a 1988. Se compararon los 57 casos con cáncer de esófago estudiados de 1977 a 1988 con los 53 casos estudiados de 1989 a 2006. Encontramos un aumento significativo del adenocarcinoma no solamente alcanzando, sino sobrepasando al carcinoma epidermoide que era el predominante en la primera mitad del siglo anterior y aun a principios de los siguientes dos decenios. De 1977 a 1988 75% (43/57) fueron del tipo epidermoide y en el segundo periodo sólo 43% (23/53). El 55% de los casos (30/53) de 1989 a 2006 fueron adenocarcinomas, aumento significativo respecto al primer periodo en el que este tipo histológico representó 11% (6/57,  $P < 0.001$ ) de los casos, el resto de los casos fueron del tipo indiferenciado. La proporción de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma cambió de 7:1 en el primer periodo a 0.8:1 en el segundo. En la figura 1 se muestra la distribución de los casos de acuerdo al tipo histológico en los dos periodos de estudio.

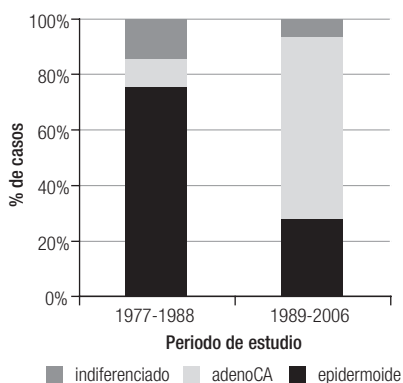
### Discusión

En este estudio identificamos el cambio en la frecuencia de los dos tipos histológicos principales de

tumores malignos del esófago en las últimas tres décadas en un centro de tercer nivel de atención, éste es el primer informe sobre el tema en México. Se demostró un aumento significativo en la frecuencia de adenocarcinoma, sobrepasando al carcinoma epidermoide del esófago como el tipo predominante de cáncer esofágico. Una limitación de este estudio es la comparación de la frecuencia relativa de los tipos de cáncer de esófago en dos periodos, para evaluar el cambio en la epidemiología del cáncer esofágico y sus factores de riesgo sería necesario un estudio con diseño prospectivo. Este informe está en concordancia con datos de diferentes regiones geográficas sobre el aumento en el adenocarcinoma esofágico y de la unión esofagogástrica a la par de un descenso en el carcinoma epidermoide esofágico y de adenocarcinoma gástrico.<sup>14,15</sup> Este cambio parece reflejar el cambio en la prevalencia de los factores de riesgo para cáncer de esófago,<sup>16</sup> entre los factores propuestos como responsables están el tabaquismo, la obesidad, el aumento en el uso de fármacos que relajan el esfínter esofágico inferior, la disminución en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*, y modificaciones en la dieta. Se ha demostrado que el tabaquismo, la obesidad y cambios en la dieta están involucrados en la progresión de esófago de Barrett a adenocarcinoma.<sup>17</sup> El tabaquismo es un factor de riesgo identificado para adenocarcinoma esofágico, a diferencia del carcinoma epidermoide, el riesgo no disminuye después de suspender el tabaquismo permaneciendo elevado hasta 30 años después. El tabaquismo aumentó considerablemente en los primeros dos tercios del siglo xx y sobre todo a partir de la década de los sesenta, lo que parece coincidir con el aumento en la frecuencia de adenocarcinoma del esófago en la década de los noventa. En este estudio identificamos una frecuencia alta de tabaquismo y alcoholismo en los tres grupos de pacientes, es de interés el consumo significativamente mayor de alcohol así como la intensidad mayor de tabaquismo en los casos con carcinoma epidermoide.

Por otra parte, la ERGE es un factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico y de la unión esofagogástrica.<sup>18</sup> En nuestro estudio la asociación entre ERGE, esófago de Barrett y estos dos tipos de cáncer fue clara. Se ha reportado que 30% de los casos no ha tenido síntomas de reflujo antes del diagnóstico del adenocarcinoma esofágico, por otra parte, la frecuencia de esófago de Barrett

**Figura 1.**  
Tipo histológico de los casos de cáncer de esófago en los dos periodos estudiados.



es similar en pacientes con reflujo crónico sin síntomas (6%) que en aquellos con síntomas típicos (7%) y aproximadamente 20% de los pacientes, con o sin síntomas de reflujo, tienen metaplasia intestinal en la unión esofagogástrica.<sup>2</sup> En nuestra población no se identificaron síntomas de reflujo crónico en más del 50% de los casos, aunque existe la limitación de que la recolección de los datos fue retroactiva, lo cual es relevante debido a la dificultad para planear las estrategias de escrutinio para cáncer de esófago, en cuanto a la secuencia ERGE esófago de Barrett se refiere.

El aumento en el adenocarcinoma esofágico pudiera reflejar la mejoría en el escrutinio de este tipo de cáncer, sin embargo, la distribución por estadios de la enfermedad parece no haberse modificado, encontrándose en etapa avanzada (TNM  $\geq 3$ ) en más del 50% de los casos.

La incidencia de adenocarcinoma esofágico se incrementa conforme avanza la edad, así por ejemplo en el artículo de Yang y cols.,<sup>19</sup> en el grupo de edad de 30 a 39 años la tasa de incidencia fue de 0.1 por 100,000 aumentando gradualmente hasta 3.9 por 100,000 en el grupo de 70 a 79 años. Del mismo modo Devesa y cols.,<sup>4</sup> observaron que el aumento en la incidencia de adenocarcinoma de esófago y de la unión esofagogástrica fue mayor en los pacientes mayores de 65 años, en quienes la incidencia se incrementó de 3 a 4 veces respecto a un periodo previo de estudio en los pacientes con adenocarcinoma esofágico y fue 60% mayor al periodo previo en los pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica. En contraste, en nuestro estudio 62 y 41% de los casos con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica y adenocarcinoma esofágico, respectivamente se presentaron antes de los 55 años, ocurriendo a una edad tan temprana como la tercera década de la vida, en este grupo de pacientes deberán estudiarse otros factores de riesgo ambientales y genéticos.

## Conclusión

El adenocarcinoma esofágico ha sobrepasado al carcinoma epidermoide como tipo histológico predominante de cáncer de esófago. Entender la epidemiología así como identificar los factores de riesgo para cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica es útil para diseñar intervenciones de escrutinio y prevención en poblaciones de alto riesgo.

## Bibliografía

1. Anderson LA, Watson RG, Murphy SJ *et al.* Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastroenterol* 2007;14(13):1585-94.
2. Wang KK. Esophageal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:1221-1224.
3. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin of North Am* 1997;26:487-494.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
5. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF *et al.* Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 1993;104:510.
6. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2005;128:1471-1505.
7. Kalish RJ, Clancy PE, Orringer MB *et al.* Clinical, epidemiologic and morphologic comparison between adenocarcinomas arising in Barrett's esophageal mucosa and in the gastric cardia. *Gastroenterology* 1984;86:461.
8. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
9. Hornick JK, Odze RD. Neoplastic Precursor Lesions in Barrett's Esophagus. *Gastroenterol Clin of N Am* 2007;36:775-96.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV. 4a. ed. Washington, DC, 1994.
11. McCullough AJ, O'Connor JFB. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2011-2036.
12. Poirier MF, Canceil O, Baylé F. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Progress Neuro-Pharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:529-37.
13. Pohl D, Tutuian R. Achalasia: overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:297-303.
14. Wei JT, Shaheen N. The changing epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2003;14:112-127.
15. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004;31:450-64.
16. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Mouw T, Subar AF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of tobacco, alcohol and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007;165:1424-33.
17. Anderson L A, Watson RG, Murphy SJ, Johnston BT, Comber H, McGuigan J, Reynolds JV, Murria LJ. Risk factors for Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: results from the FINBAR study. *World J Gastro enterol* 2007;13:1585-94.
18. Crane SJ, Locke GR 3rd, Harmsen WS, Dile NN, Zinsmeister AR, Melton LJ; Romero Y, Talley NJ. Subsite-specific risk factors for esophageal and gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1596-1602.
19. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. *Cancer* 1988;61:612.