

基于三个非食管癌高发地区的食管鳞癌相关危险因素的探究

李贺¹, 曾红梅¹, 邹小农¹, 郑荣寿¹, 周金意², 罗鹏飞², 王家林³, 马恒敏³, 冯石献⁴, 范雷⁴, 陈万青¹

(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 江苏省疾病预防控制中心, 江苏 南京 210009; 3. 山东大学附属山东省肿瘤医院, 山东 济南 250117; 4. 河南省疾病预防控制中心, 河南 郑州 450046)

摘要: [目的] 探讨影响中国非食管癌高发区食管鳞癌发病的危险因素。[方法] 采用前瞻性研究设计, 对江苏省、山东省及河南省 3 个非食管癌高发区的 32 446 名 40~69 岁研究对象进行前瞻性随访, 采用 Cox 比例风险回归分析探索影响食管鳞癌发生的危险因素。[结果] 本研究基线共纳入 32 446 名研究对象, 男女性别比例为 1:1.34, 年龄 (53.22±8.10) 岁, 正在吸烟率和正在饮酒率分别为 21.91% 和 18.23%。在 5.01 年随访期间, 共出现 247 例食管鳞癌新发病例, 食管鳞癌发病密度为 150.19/10 万人年。多因素 Cox 回归分析结果显示, 高龄 (50 岁年龄组 HR=4.78, 95%CI: 2.84~8.04, 60 岁年龄组 HR=10.04, 95%CI: 6.03~16.70), 男性 (HR=1.43, 95%CI: 1.05~1.94), 具有上消化道癌恶性肿瘤家族史者 (HR=1.95, 95%CI: 1.48~2.58), 有食管警示症状者 (HR=1.74, 95%CI: 1.30~2.34), 正在吸烟者 (HR=1.49, 95%CI: 1.09~2.03), BMI<22kg/m² (HR=1.31, 95%CI: 1.01~1.71), 低水果摄入者 (HR=1.33, 95%CI: 1.01~1.76), 高腌制食物摄入者 (HR=1.45, 95%CI: 1.12~1.88), 具有更高的食管鳞癌发病风险。[结论] 高龄、男性、上消化道癌恶性肿瘤家族史、食管警示症状、吸烟、高腌制食品摄入是食管鳞癌发生的危险因素, 增加新鲜水果摄入是食管鳞癌发生的保护因素。

关键词: 食管鳞癌; 发病; 危险因素; 前瞻性研究

中图分类号: R73-31; R735.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2019)10-0726-05
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2019.10.A002

Risk Factors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Three Non-High Prevalence Regions of Esophageal Cancer in China

LI He¹, ZENG Hong-mei¹, ZOU Xiao-nong¹, ZHENG Rong-shou¹, ZHOU Jin-yi², LUO Peng-fei², WANG Jia-lin³, MA Heng-min³, FENG Shi-xian⁴, FAN Lei⁴, Chen Wan-qing¹

(1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China; 3. Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250117, China; 4. Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: [Purpose] To explore the effects of the major risk factors of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) in three non-high prevalence regions of esophageal cancer in China. [Methods] We performed a population-based cohort of 32 446 individuals, aged 40 to 69 years from three regions of non-high prevalence of esophageal cancer in three provinces of Jiangsu, Shandong and Henan of China. Cox proportional hazards regression analysis was conducted to estimate the potential factors with risk of ESCC. [Results] A total of 32 446 participants were recruited in this study at baseline, with male/female ratio of 1:1.34, and the average age of (53.22±8.10) years. The prevalence of current cigarette smoking and current alcohol drinking was 21.91% and 18.23%, respectively. During an average 5.01 years of follow-up, 247 participants developed ESCC and the incidence density of ESCC was 150.19/100 000 person-years. Multivariate Cox regression analysis showed that ages (for 50s, HR=4.78, 95%CI: 2.84~8.04; for 60s, HR=10.04, 95%CI: 6.03~16.70), males (HR=1.43, 95%CI: 1.05~1.94), those who had family history of upper gastrointestinal cancer (HR=1.95, 95%CI: 1.48~2.58) and had clinical symptoms of esophageal warning symptoms (HR=1.74, 95%CI: 1.30~2.34) were more prone to ESCC. In addition, current smoker (HR=1.49, 95%CI:

收稿日期: 2019-09-23

基金项目: 科技部国家重点研发计划 (2018YFC1313100); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2016-I2M-2-004)

通信作者: 陈万青, E-mail: chenwq@cicams.ac.cn

1.09~2.03), those who had BMI<22kg/m² (HR=1.31, 95%CI: 1.01~1.71), lower intake of fresh fruit (HR=1.33, 95%CI: 1.01~1.76), and higher intake of pickled food (HR=1.45, 95%CI: 1.12~1.88) were more likely to develop ESCC. [Conclusion] Ages, males, family history of upper gastrointestinal cancer, esophageal warning symptoms, smoking, less BMI, higher intake of pickled food are the risk factors of ESCC, while, higher intake of fresh fruit is the protective factor of ESCC.

Key words: esophageal squamous cell carcinoma; incidence; risk factors; prospective study

我国食管癌疾病负担繁重, 食管鳞癌是最为常见的病理类型, 约占我国食管癌的 90% 以上^[1]。目前, 我国对食管癌/食管鳞癌危险因素的研究以病例—对照研究设计居多, 且多集中于食管癌高发区, 尚缺乏非高发区食管鳞癌潜在危险因素的有力证据^[2-4]。本研究采用前瞻性研究设计, 利用江苏、山东及河南省 3 个非食管癌高发区 32 446 名研究对象的调查资料, 分析与食管鳞癌发病相关的潜在危险因素, 以期为我国食管癌防控工作提供流行病学证据。

1 资料与方法

1.1 研究人群纳入与排除标准

(1) 纳入标准: 2009—2010 年间, 自愿参加江苏、山东及河南省食管癌早诊早治项目流行病学调查的常住居民; 年龄为 40~69 岁; 无恶性肿瘤疾病史。

(2) 排除标准: 问卷调查关键变量缺失者; 患有恶性肿瘤者; 随访中确诊的非食管鳞癌患者。按照纳入、排除标准, 本研究共纳入 32 446 名基线调查对象。

1.2 抽样与调查方法

采用整群抽样的方法, 以江苏省、山东省及河南省 3 个非食管癌高发区 (全国食管癌死亡率<人群食管癌死亡率<3 倍全国食管癌死亡率) 为调查现场。调查对象签署知情同意后, 由经过专业培训的调查员对调查对象采取一对一问答的方式开展基线调查, 包括体格检查和食管癌相关健康因素的问卷(问卷由本项目专家组设计)调查。体格检查包括身高、体重、脉搏和血压的测定; 问卷调查内容包括一般人口学资料(性别、年龄、婚姻状况等)、健康行为(吸烟、饮酒、饮食摄入情况等)、疾病史(个人疾病史、临床症状及家族疾病史)、性格及心理状况(性格、情绪等), 以及药物服用史(阿司匹林、抗/抑酸药物等)。

1.3 结局事件的确认

本研究通过定期与当地肿瘤登记数据库进行匹

配, 获取队列人群发病信息, 食管鳞癌发病事件依照国际疾病分类(第 10 版)(ICD-10)确定。

1.4 数据整理和分析

基线数据采用 Epidata3.1 进行数据录入与校验, 使用 SAS9.4 软件进行数据整理与统计分析。进入研究时间定义为观察对象完成问卷调查的日期, 退出研究时间定义为食管鳞癌确诊日期或本研究观察结束时间(2015 年 12 月 31 日)。计算队列人群随访人时数 (每个研究对象进入研究日期到退出研究日期的时间间隔总和) 和发病密度(随访期内食管鳞癌发病人数/随访人时)。采用卡方检验分析队列基线人群与随访期间食管鳞癌确诊患者在性别、民族、教育程度、上消化道癌恶性肿瘤家族史、吸烟、饮酒、体质指数(BMI)间的差异, 采用 *t*-test 检验两组人群在年龄分布中的差异。采用 Cox 比例风险回归模型进行单因素及多因素分析, 计算风险比(hazard ratio, HR)和 95% confidence interval(CI)值, 研究影响食管鳞癌发病的潜在危险因素。

2 结 果

2.1 基本情况

研究对象基线信息及随访期间食管鳞癌患者基本信息见表 1(Table 1)。本研究基线共纳入 32 446 人, 男女性别比例为 1:1.34, 年龄(53.22±8.10)岁。基线人群中绝大多数为汉族人口(99.34%), 受教育水平为小学及以下占 61.27%, 有上消化道癌恶性肿瘤家族史者占 17.99%, 正在吸烟率和正在饮酒率分别为 21.91% 和 18.23%, BMI<22kg/m² 占人群的 27.52%。与基线人群相比, 随访期间食管鳞癌患病人群平均年龄更高, 男性、具有上消化道癌恶性肿瘤家族史者、吸烟者和饮酒者, 以及 BMI<22kg/m² 者所占比例更大, 差异具有统计学意义(Table 1)。

2.2 队列人群食管鳞癌发病情况

队列人群总体及各年龄组食管鳞癌发病信息见

Table 1 Baseline characteristics of the entire cohort participants and participants who developed esophageal squamous cell carcinoma (%)

Variables	Cohort participants (N=32446)	ESCC cases (N=247)	P
Age (mean±SD, years)	53.22±8.10	59.94±6.19	<0.0001
Gender			<0.0001
Men	13877 (42.77)	142 (57.49)	
Women	18569 (57.23)	105 (42.51)	
Nationality			0.2003
Han	32230 (99.34)	247 (100)	
Others	214 (0.66)	0	
Missing	2		
Education			<0.0001
No more than primary high school	19874 (61.27)	195 (78.95)	
Junior high school and above	12565 (38.73)	52 (21.05)	
Missing	7		
Family history of UGI cancer			<0.0001
No	26608 (82.01)	163 (65.99)	
Yes	5838 (17.99)	84 (34.01)	
Cigarette smoking			<0.0001
No	25338 (78.09)	146 (59.11)	
Yes	7108 (21.91)	101 (40.89)	
Alcohol drinking			<0.0001
No	26532 (81.77)	175 (70.85)	
Yes	5914 (18.23)	72 (29.15)	
BMI			0.0158
<22	8930 (27.52)	85 (34.41)	
≥22	23516 (72.48)	162 (65.59)	

Notes: ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; UGI: upper gastrointestinal

Table 2 Incidence of esophageal squamous cell carcinoma among the cohort population

Mean ages at baseline (years)	Ages of diagnosis of ESCC (years)	Follow-up (person years)	Incidence of ESCC	
			Cases	Incidence density (1/10 ⁵ person years)
Total(n=32446)	62.28±6.80	164460.12	247	150.19
Age group				
40~49(n=12326)	48.87±3.57	62799.93	17	27.07
50~59(n=12061)	57.64±3.55	60988.95	91	149.21
60~69(n=8059)	66.95±3.79	40671.23	139	341.76

Note: ESCC: esophageal squamous cell carcinoma

表 2(Table 2)。本研究平均随访时间 5.01 年,队列观察总人时数为 164 460.12 人年。随访期间共发现食管鳞癌患者 247 例,食管鳞癌发病密度为 150.19/10 万人年。247 例食管鳞癌平均发病年龄为 62.28 岁,食管鳞癌发病密度随年龄的增长逐渐上升(Table 2)。

2.3 食管鳞癌发病相关因素

以食管鳞癌是否发病和发病时间为因变量,各种潜在危险因素为自变量的单因素 Cox 回归分析结

果见表 3(Table 3)。结果显示,高龄、男性、具有上消化道癌恶性肿瘤家族史、吸烟者、饮酒者、BMI<22kg/m²、水果摄入<1 次/周者、腌制食物摄入≥1 次/周者,以及具有食管警示症状(吞咽困难/疼痛、胸骨/背部/颈部疼痛)者,具有更高的食管鳞癌发病风险。

影响食管鳞癌发生的多因素 Cox 回归分析见表 4(Table 4)。结果显示,上述潜在危险因素除“是否饮酒”外,均为影响食管鳞癌发病风险的因素。与 40~49 岁年龄组的研究对象相比,50 岁年龄组和 60 岁年龄组人群食管鳞癌的发病风险分别增加 3.78 倍 (HR=4.78,95%CI:2.84~8.04) 和 9.04 倍 (HR=10.04,95%CI:6.03~16.70)。男性食管鳞癌的发病风险是女性的 1.43 倍 (HR=1.43,95%CI:1.05~1.94),具有上消化道癌恶性肿瘤家族史者发病风险是对照组的 1.95 倍 (HR=1.95,95%CI:1.48~2.58)。正在吸烟者的食管鳞癌发病风险比非吸烟者高 49% (HR=1.49,95%CI:1.09~2.03)。与 BMI≥22kg/m² 人群相比, BMI<22kg/m² 人群食管鳞癌发病风险增加

31% (HR =1.31,95% CI:1.01 ~ 1.71)。与水果摄入频次≥1 次/周者相比,水果摄入频次<1 次/周者的食管鳞癌发病风险增加 33% (HR=1.33,95%CI:1.01~1.76);腌制食品摄入频次≥1 次/周者食管鳞癌发病风险比腌制食品摄入频次 <1 次/周者高 45% (HR = 1.45,95%CI:1.12~1.88)。具有食管警示症状(吞咽困难/疼痛、胸

骨/背部/颈部疼痛)者食管鳞癌发病风险是无上述症状者的 1.74 倍 (HR=1.74,95%CI:1.30~2.34)。

3 讨论

根据国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer,IARC) 的统计,2018 年全球食管癌新发病例和死亡病例分别为 57.2 万例和 50.9 万例,其中一半以上的食管癌疾病负担分布在

Table 3 Association between potential variables and esophageal squamous cell carcinoma in univariate analysis

Variables	Participants (n,%)	ESCC cases (n,%)	Unadjusted HR (95%CI)
Age(years)			
40~49	12326(37.99)	17(0.14)	1
50~59	12061(37.17)	91(0.75)	5.52(3.29~9.27)
60~69	8059(24.84)	139(1.72)	12.04(7.27~19.95)
Sex			
Women	13877(42.77)	105(0.57)	1
Men	18569(57.23)	142(1.02)	1.78(1.38~2.29)
Family history of UGI cancer			
No	26608(82.01)	163(0.61)	1
Yes	5838(17.99)	84(1.44)	2.40(1.85~3.13)
Cigarette smoking			
No	25338(78.09)	146(0.58)	1
Yes	7108(21.91)	101(1.42)	2.42(1.88~3.12)
Alcohol drinking			
No	26532(81.77)	175(0.66)	1
Yes	5914(18.23)	72(1.22)	1.87(1.42~2.46)
BMI			
≥22	23516(72.48)	162(0.69)	1
<22	8930(27.52)	85(0.95)	1.36(1.04~1.76)
Frequency of fresh fruit intake			
≥1/week	15073(46.46)	76(0.50)	1
<1/week	17373(53.54)	171(0.98)	1.92(1.47~2.52)
Frequency of pickled food intake			
<1/week	23304(71.82)	140(0.60)	1
≥1/week	9142(28.18)	107(1.17)	2.02(1.57~2.61)
Esophageal warning symptoms			
No	27969(86.20)	185(0.66)	1
Yes	4477(13.80)	62(1.38)	2.13(1.60~2.84)

Notes: ESCC: esophageal squamous cell carcinoma; UGI: upper gastrointestinal

中国^[5]。在我国,食管癌疾病负担地区差异性较为明显,全国第三次死因调查发现我国食管癌高发区主要集中于太行山地区、四川部分地区,并提出了食管癌高发区(食管癌死亡率高于全国平均水平3倍以上)的概念,促进了基于高发现场的人群食管癌病因学研究及综合防治研究工作^[6-7]。目前,非传统高发区食管癌危险因素研究证据尚不充分,本研究利用参加江苏省、山东省及河南省3个非食管癌高发区32446名40~69岁研究对象的基线信息和平均随访5.01年观察到的食管鳞癌发病信息,探讨影响非传统高发区人群食管鳞癌发病的遗传性因素。结果显示,高龄、男性、有上消化道癌恶性肿瘤家族史,以及吞咽困难/疼痛、胸骨/背部/颈部疼痛临床症状者食管癌发病风险更高,吸烟、低水果摄入、高腌制食品摄入,以及低BMI是食管鳞癌发病的危险因素。

高龄、男性、吸烟、腌制食品摄入量高、水果摄入量低、低BMI是目前研究证据较为充分的食管鳞癌危险因素^[2,8-11],与本研究结果一致。本研究人群的正在吸烟率为21.91%,28.18%人群喜食腌制食品,且一半以上人群水果摄入较低(<1次/周),这提示未来应该在该地区进一步加强食管癌预防核心知识的宣传工作,提高居民对食管癌预防知识的知晓率,帮助居民养成戒烟、多吃蔬菜、少吃腌制食品,以及合理管理体重的自我健康管理理念。IARC开展的一项Meta分析结果显示,BMI每增加5kg/m²,食管鳞癌发病风险降低36%^[8],本研究也发现,低BMI(<22kg/m²)人群食管鳞癌的发病风险更高(HR=1.36,95%CI:1.04~1.76)。有研究者指出,某些与高BMI相关的激素是食管鳞癌的保护因素,高BMI者体内往往这些激素水平较高,因此降低了食管鳞癌的发病风险^[8]。

在欧美人群中,饮酒与食管鳞癌发病的关联证据较为充足,一项Meta分析(汇集5项欧美地区人群和1项亚洲地区人群)结果显示,饮酒者(10g纯酒精/d)食管鳞癌的发病风险是非饮酒者的1.25倍(RR=1.25,95%CI:1.12~1.41)^[8]。

然而在亚洲食管癌高发地区,关于饮酒是否为食管癌的危险因素结论不一致。本研究在多因素Cox回归分析中没有观察到饮酒与食管鳞癌的关联,这与我国河南林县食管癌高发现场的一项前瞻性队列研究结果一致^[11],但河北磁县、四川盐亭、山东肥城的病例-对照研究却表明,饮酒者食管癌(食管鳞癌)的发病风险是不饮酒者的2~3倍^[12-14]。此外,一项来自伊朗的前瞻性队列研究也没有观察到饮酒与食管鳞癌发病间的关联^[15]。

我国高发区的研究结果显示,食管癌恶性肿瘤家族史是食管癌发病的危险因素^[2],本研究结果也显示,在非传统食管癌高发区具有上消化道癌(食管癌或胃癌)恶性肿瘤家族史者食管鳞癌的发病风险增加95%(HR=1.95,95%CI:1.48~2.58)。本研究也发现,具有吞咽困难/疼痛、胸骨/背部/颈部疼痛者食管

Table 4 Association between potential variables and esophageal squamous cell carcinoma in multivariable analysis

Variables	ESCC cases (n,%)	Adjusted HR (95% CI)
Age(years)		
40~49	17 (0.14)	1
50~59	91 (0.75)	4.78 (2.84~8.04)
60~69	139 (1.72)	10.04 (6.03~16.70)
Sex		
Women	105 (0.57)	1
Men	142 (1.02)	1.43 (1.05~1.94)
Family history of UGI cancer		
No	163 (0.61)	1
Yes	84 (1.44)	1.95 (1.48~2.58)
Cigarette smoking		
No	146 (0.58)	1
Yes	101 (1.42)	1.49 (1.09~2.03)
BMI		
≥22	162 (0.69)	1
<22	85 (0.95)	1.31 (1.01~1.71)
Frequency of fresh fruit intake		
≥1/week	76 (0.50)	1
<1/week	171 (0.98)	1.33 (1.01~1.76)
Frequency of pickled food intake		
<1/week	140 (0.60)	1
≥1/week	107 (1.17)	1.45 (1.12~1.88)
Esophageal warning symptoms		
No	185 (0.66)	1
Yes	62 (1.38)	1.74 (1.30~2.34)

Notes: ESCC: esophageal squamous cell carcinoma;
UGI: upper gastrointestinal

鳞癌发病风险是无上述症状者的 1.74 倍 (HR=1.74, 95%CI: 1.30~2.34), 这表明上述症状可作为预测食管癌发生的预警症状。

一项基于我国食管癌高发区的前瞻性研究证实, 内镜筛查是降低人群累积发病率和死亡率的的有效干预措施^[16]。因此, 如何将高危人群从一般人群中筛选出来显得尤为关键。疾病风险评估模型是当前广泛应用的疾病高危人群评估工具, 而预测变量的选择为模型构建的核心^[17]。本研究发现, 在三个非传统高发区, 年龄、性别、吸烟、水果摄入水平、腌制食品摄入水平、BMI、食管警示症状是影响食管鳞癌发生的潜在因素, 这将为构建适用于我国非高发区食管癌高危人群评估技术方案提供基础数据。

参考文献:

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-32.

[2] Lin Y, Totsuka Y, Shan B, et al. Esophageal cancer in high-risk areas of China: research progress and challenges [J]. Ann Epidemiol, 2017, 27(3): 215-221.

[3] Wu M, Van't Veer P, Zhang ZF, et al. A large proportion of esophageal cancer cases and the incidence difference between regions are attributable to lifestyle risk factors in China[J]. Cancer Lett, 2011, 308(2): 189-96.

[4] Sun X, Chen W, Chen Z, et al. Population-based case-control study on risk factors for esophageal cancer in five high-risk areas in China [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2010, 11(6): 1631-1636.

[5] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[6] Chen Z. Report on the third national review of cause of death[M]. Beijing: Beijing Union Medical University Press, 2008. [陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.]

[7] Dong ZW, Qiao YL, Li LD, et al. A report of cancer high incidence scene in China[J]. China Cancer, 2009, 18(1): 4-9. [董志伟, 乔友林, 李连弟, 等. 中国癌症高发发现场报告[J], 中国肿瘤, 2009, 18(1): 4-9.]

[8] Vingeliene S, Chan DSM, Vieira AR, et al. An update of the WCRF/AICR systematic literature review and meta-analysis on dietary and anthropometric factors and esophageal cancer risk[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2409-2419.

[9] Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2018, 154(2): 360-373.

[10] Chen W, Xia C, Zheng R, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(2): e257-e269.

[11] Tran GD, Sun XD, Abnet CC, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China [J]. Int J Cancer, 2005, 113(3): 456-463.

[12] Yang CX, Wang HY, Wang ZM, et al. Risk factors for esophageal cancer: a case-control study in South-western China[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2005, 6(1): 48-53.

[13] Lin S, Wang X, Huang C, et al. Consumption of salted meat and its interactions with alcohol drinking and tobacco smoking on esophageal squamous-cell carcinoma[J]. Int J Cancer, 2015, 137(3): 582-589.

[14] Li HQ, Diao YT, Li H, et al. The risk factors related to esophageal squamous cell cancer in Feicheng county, China[J]. Chin J Prev Med, 2007, 41(s1): 27-30. [李会庆, 刁玉涛, 李颖, 等. 肥城市食管鳞癌的危险因素研究[J], 中华预防医学杂志, 2007, 41(s1): 27-30.]

[15] Sheikh M, Poustchi H, Pourshams A, et al. Individual and combined effects of environmental risk factors for esophageal cancer based on results from the Golestan cohort study[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1416-1427.

[16] Wei WQ, Chen ZF, He YT, et al. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(17): 1951-1957.

[17] Vickers AJ. Prediction models in cancer care[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(5): 315-326.