

食管癌地域性差异研究进展

陈瑜, 蔡文科, 罗小迪, 贺永能, 涂东

Progress of Research on Regional Differences in Esophageal Cancer

CHEN Yu, CAI Wenke, LUO Xiaodi, HE Yongneng, TU Dong

Department of Cardiothoracic Surgery, the 920th Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming 650032, China

Corresponding Author: TU Dong, E-mail: 912836769@qq.com

Abstract: Esophageal cancer is a common malignant tumor of digestive tract. Remarkable regional difference is a prominent feature of the clinical epidemiology of esophageal cancer. They are mainly manifested in incidence rate, incidence type, onset age, and gene mutation. These differences may be related to dietary habits, lifestyle, and environmental factors. In recent years, research on the regional differences in esophageal cancer has gradually deepened. This article summarizes the differences in incidence rate, incidence type, gene mutations, epigenetics, risk factors, and prognosis of esophageal cancer in different regions, including Asia (China, India, Japan, and other countries), Europe, America (the United States), Africa, and other regions. Understanding these differences can help doctors and public health experts understand the risk factors and causes of esophageal cancer and further develop highly effective prevention and treatment strategies to reduce the occurrence and mortality rate of this malignancy.

Key words: Esophageal cancer; Regional differences; Mortality; Gene mutations; Risk factor

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 显著的地域性差异是食管癌临床流行病学突出特征之一, 主要表现在发病率、发病类型、发病年龄和基因突变等方面, 这些差异可能与人们的饮食习惯、生活方式、环境因素等有关。近年来关于食管癌地域性差异的研究逐渐深入, 因此, 本文将对食管癌在不同地域, 包括亚洲(中国、印度、日本等)、欧洲、美洲(美国)、非洲等的发病率、发病类型、基因突变、表观遗传学、风险因素、预后等差异进行概述, 帮助医生和公共卫生专家更好地了解食管癌的风险因素和病因, 进而制定更加有效的预防和治疗策略, 减少食管癌的发生和死亡率。

关键词: 食管癌; 地域差异性; 发病率; 基因突变; 风险因素

中图分类号: R735.1

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

食管癌(esophagus cancer, EC)是一种常见的消化道恶性肿瘤。据2020年全球癌症统计, 食管癌新发病例604 100例, 占全部癌症的3.1%, 排第十位; 死亡病例544 076例, 占全部癌症的5.5%, 排第六位^[1]; 预计在2040年全球新发病例将达到957 000例, 死亡病例达到880 000例^[2]。根据组织病理学特征, 可将食管癌分为两类: 腺癌(adenocarcinoma, AC)和鳞状细胞癌(esophagus squamous cell carcinoma, ESCC), 其中以鳞状细胞癌为主要

发病类型, 占85%, 腺癌占14%^[3]。

食管癌风险因素研究表明, 饮食习惯、生活环境、生活方式、基因突变等与食管癌发病密切相关。由于世界各地人群饮食习惯、生活环境、生活方式等差异较大, 造成食管癌具有明显的地域差异性, 包括发病率、发病类型、发病年龄和基因变异等。因此, 我们对食管癌地域性差异进行了总结, 并分析造成这些差异的可能原因。旨在对食管癌的预防以及精准化治疗提供参考, 如针对高发地区的饮食习惯、环境因素、医疗卫生及食物丰富度等进行整改; 根据不同地区患者的基因突变类型, 选择最佳的治疗方案。

1 发病率地域差异

1.1 世界范围

根据最新食管癌流行病学统计, 全球范围内不同地域之间发病率差异非常显著。发病率最高的地

收稿日期: 2023-11-21; 修回日期: 2024-01-18

作者单位: 650032 昆明, 解放军联勤保障部队第920医院心胸外科

通信作者: 涂东(1983-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事胸部肿瘤相关临床研究, E-mail: 912836769@qq.com, ORCID: 0000-0002-5505-0924

作者简介: 陈瑜(1976-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事肺癌、食管癌相关临床研究, ORCID: 0000-0002-1432-3375

区是亚洲，主要分布在东亚和中南亚地区，分别占59.2%和17.4%；其次是非洲地区，主要分布在沿着非洲大裂谷的印度洋海岸；第三个发病率较高的地区是欧洲，主要分布在西欧和东欧，分别占3%和2.55%；美洲主要集中在以乌拉圭为中心的南美洲及整个高乔地区；拉丁美洲和加勒比海地区发病率较低^[2,4]，见表1。

表 1 全球范围内不同地域2020年食管癌发病率统计
Table 1 Global esophageal cancer incidence rates by region in 2020

Region	ASR/10 ⁵	New cases (%)
Asia	8.5	79.7
Europe	3.6	8.77
Africa	3.3	4.6
America	3.1	3.4
Latin America and the Caribbean	2.9	3.1
Oceania	2.4	0.4

Note: ASR: age-standardized rate.

1.2 亚洲范围

亚洲不同地区之间食管癌发病率差异也较大。东亚地区发病率最高，其中蒙古国发病率排第一^[5]，其次是中国；其他东亚国家发病率较低，依次是日本、朝鲜和韩国^[6-9]。中南亚地区食管癌发病率也较高，其中孟加拉国发病率最高^[5]，其次是土库曼斯坦和巴基斯坦，印度发病率较低，但由于该国人口众多，食管癌的绝对数目仍然很高。根据印度国家癌症登记局的数据，2018年食管癌新发病例数为6.8万例^[10]。东南亚和西亚地区食管癌发病率较低，东南亚主要分布在缅甸、老挝、泰国等国家^[11-12]，西亚地区主要分布在阿塞拜疆、也门、土耳其等国家^[13-14]，见表2。

1.3 中国

中国食管癌发病率具有明显的区域差异，其中华中地区发病率最高，其次是华东、西南和西北地区；发病率较低的区域包括华北、华南和东北地区^[15-16]。具体来说，华中地区的河南省是发病率最高的地区，ASR达到27.12/10⁵；华东地区发病率较高区域主要是江苏省、安徽省、福建省、山东省；西南地区发病率较高的地区是四川省、贵州省、云南省、重庆市；西北地区发病率较高的是陕西省；华北地区发病率最高的是河北省，其次是山西省、内蒙古自治区、北京市、天津市；华南地区的广东省、广西壮族自治区、海南省的发病率相对较低^[17-18]。

城市和农村食管癌发病率差异也较大，城市ASR为8.2/10⁵，农村ASR为15.0/10⁵；其中差异最大

表 2 亚洲各地区、各国食管癌发病率统计
Table 2 Incidence of esophageal cancer in various regions and countries in Asia

Region	ASR/10 ⁵	New cases
East Asia	12.3	357 779
Mongolia	17.1	398
China	13.8	324 422
Japan	7.2	26 262
North Korea	3.9	1 443
Korea	2.4	2 615
South Central Asia	5.6	105 034
Bangladesh	14.8	21 745
Turkmenistan	9.1	719
Pakistan	6.5	10 117
India	4.7	63 180
Southeast Asia	2.0	14 439
Myanmar	7.3	3 981
Laos	4.8	250
Thailand	2.9	2 308
Western Asia	1.7	4 00
Azerbaijan	7.9	440
Yemen	6.4	462
Turkey	3.6	2 536

的是华北地区，其次是华中地区，差异最小的是华南地区和东北地区^[15]，见表3。

表 3 中国不同地区、城市和农村食管癌发病率统计
Table 3 Incidence of esophageal cancer in different regions and urban and rural areas of China

Region	All	Urban	Rural
Central China	14.3	9.8	17.4
Eastern China	13.5	9.7	16.9
Southwest China	13.5	10.6	16.4
Northwest China	12.1	11.6	13.9
North China	8.2	4.3	12.3
South China	5.1	4.6	5.9
Northeast China	4.6	4.1	5.7

2 发病类型地域差异

根据病理特征，食管癌主要分为两类：腺癌和鳞状细胞癌。其中以鳞状细胞癌为主^[19]。据2020年全球癌症统计，食管癌新发病604 100例，其中鳞状细胞癌512 469例，占85%；腺癌85 672例，占14%^[2]。在全球范围内，食管癌发病类型也呈显著的地域差异性，见表4，亚洲和非洲地区以鳞状细胞癌为主，而欧洲和美洲地区腺癌比例显著升高，其他区域腺癌和鳞癌基本各占一半。

3 发病年龄地域差异

全球范围内食管癌的发病年龄存在一定的差异，与不同地区、不同性别、不同类型等因素有关，但总体来说，食管癌的发病年龄呈逐渐增加的趋势。亚洲地区以鳞状细胞癌为主要发病类型，发

表 4 全球范围各地区腺癌和鳞癌发病统计
Table 4 Global incidence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma by region

Region	Squamous cell carcinoma		Adenocarcinoma	
	Case	Rate (%)	Case	Rate (%)
Asia	436 636	91.4	41 108	8.6
Africa	23 497	89.0	2 907	11.0
America	18 702	50.1	18 627	49.9
Europe	31 680	61.0	20 246	39.0
Others	1954	42.3	2 784	58.7

病年龄相对较低，平均年龄50岁，但日本的食管癌发病年龄相对较高，多在60岁以上；欧洲地区的食管癌主要是腺癌，发病年龄相对较高，多在60岁以上；与亚洲地区相似，非洲地区的食管癌以鳞状细胞癌为主，发病年龄多在50岁左右；美洲地区的食管癌发病年龄也相对较高，多在60岁以上。在中国，食管癌的发病年龄有一定的地区差异。在高发区，如河南、山东、江苏等地，食管癌的发病年龄相对较低，多在50岁左右。而在低发区，如上海、浙江、广东等地，食管癌的发病年龄相对较高，多在60岁以上^[16,20-21]。

4 基因突变地域差异

研究表明，不同国家的食管癌患者基因突变存在明显差异，见表5，充分了解不同国家食管癌患者基因突变差异，有助于我们更好地了解食管癌的发病机制，并为临床诊断、治疗和预防提供指导。

4.1 中国

根据一项涉及113例鳞状细胞癌的外显子组测序结果显示，华北地区食管鳞癌的主要基因突变包括：*TP53*（93%）、*CCND1*（33%）、*CDKN2A*（20%）、*NFE2L2*（10%）和*RB1*（9%）^[22]。另一项针对广东省潮汕地区158例食管鳞癌患者的全基因组和全外显子组的测序分析，发现该地区患者的主要基因突变包括：*TP53*、*RB1*、*CDKN2A*、*PIK3CA*、*NOTCH1*、*NFE2L2*等，该研究同时还发现两个起重要作用的新突变基因*ADAM29*和*FAM135B*^[23]。Lin等通过对河南地区食管鳞癌患者的深度测序，发现了*FAT1*、*FAT2*、*ZNF750*、*KMT2D*等新的基因突变^[24]。上述研究表明，中国地区的食管癌患者中常见的基因突变是*TP53*。

4.2 日本

Sawada等通过分析来自日本5家医院的144例鳞癌样本的全外显子组，发现了15个主要的基因突变，突变率最高的基因是*TP53*，在93.1%样本中均可检测到其突变；*NOTCH1*（18.6%）、*MLL2*（18.6%）、*NFE2L2*（16.7%）、*ZNF750*（16.7%）、

表 5 不同国家的食管癌患者基因突变和表观遗传改变
Table 5 Genetic and epigenetic alterations in patients with esophageal cancer in different countries

Pathway	Gene	Mutation rate (%)				
		China	Japan	India	South Africa	America
Cell cycle	<i>TP53</i>	93.0	93.1	71.0	—	92.0
	<i>CCND1</i>	33.0	46.5	—	23.5	—
	<i>CDKN2A</i>	20.0	8.3	—	—	—
	<i>NFE2L2</i>	10.0	16.7	—	—	6.3
	<i>RB1</i>	9.0	—	—	—	—
NOTCH pathway	<i>NOTCH1</i>	13.0	18.6	14.0	—	17.0
	<i>NOTCH2</i>	4.0	—	—	—	—
	<i>NOTCH3</i>	6.0	7.6	—	—	—
	<i>FBXW7</i>	5.0	5.6	—	—	—
PI3K pathway	<i>PIK3CA</i>	9.0	10.4	25.0	—	14.5
	<i>EGFR</i>	6.0	—	—	9.8	—
Hippo pathway	<i>FAT1</i>	11.0	14.6	21.0	—	8.3
	<i>FAT2</i>	6.0	—	—	—	—
	<i>FAT3</i>	—	—	—	—	10.4
	<i>AJUBA</i>	7.0	4.2	—	—	—
Epigenetic alterations	<i>KMT2D</i>	19.0	—	+	—	16.0
	<i>KMT2C</i>	6.0	—	+	—	—
	<i>KDM6A</i>	7.0	—	—	—	—
	<i>EP300</i>	10.0	8.3	—	—	6.2
	<i>CREBBP</i>	6.0	7.6	—	—	—
	<i>TET2</i>	—	6.3	—	—	—
	<i>MLL2</i>	—	18.6	—	—	—
	<i>MIR625</i>	—	—	—	23.5	—
Others	<i>TTN</i>	—	—	64.0	—	33.0
	<i>CSMD3</i>	—	—	43.0	—	—
	<i>CTTN</i>	—	—	—	19.0	—
	<i>TPRG1</i>	—	—	—	21.0	—

Notes: —: a gene is not mutated; +: mutation with an unknown proportion.

FAT1（14.6%）、*PIK3CA*（10.4%）、*EP300*（8.3%）、*CDKN2A*（8.3%）、*CREBBP*（7.6%）、*NOTCH3*（7.6%）、*TET2*（6.3%）、*FBXW7*（5.6%）、*TGFB2*（5.6%）和*AJUBA*（4.2%），这些基因涉及细胞周期调控、表观调控、Notch通路、WNT通路、RTK/PI3K、转录调控等。与中国患者类似，突变率最高的基因是*TP53*，但是在中国患者中突变率较高的是*CDKN2A*、*RB1*等，在日本患者中突变率却较低^[25]。

4.3 印度

通过对28例印度ESCC患者外显子组测序分析发现，在印度ESCC患者中突变率最高的基因包括*TP53*（71%）、*TTN*（64%）、*CSMD3*（43%）、*SYNE1*（28%）、*LRP1B*（25%）、*PIK3CA*（25%）、*DNAH5*（21%）、*NOTCH1*（14%）等^[26]。

从上述研究我们可以发现，亚洲地区主要的基因突变为*TP53*，但各个地区又表现出一定差异性，如中国患者的*KMT2D*（19%），日本患者的*NFE2L2*（16.7%）、*ZNF750*（16.7%），印度患者的*TTN*

(64%)、*CSMD3* (43%)、*SYNE1* (28%) 等。

4.4 南非

通过对51例ESCC患者基因拷贝数变化分析发现, *CCND1*、*MYC*、*EGFR*、*JAG1*、*TPRG1*、*CTTN*、*PPFIA1*、*SHANK2*等基因拷贝数显著升高, 其中前四个基因变化趋势与亚洲人群相似, 后四个基因是南非地区特有的。*B3GAT1*、*ADARB2*、*ZFP36L2*、*ING2*、*MIR625*和*FUT8*等基因则出现拷贝数丢失的情况^[27]。

4.5 美国

通过对来自美国的11例腺癌和12例鳞癌样本的全外显子组测序发现, 美国地区腺癌和鳞癌中突变率最高的基因也是*TP53*, 突变率分别为73%和92%; 在鳞癌中突变率最高的基因包括: *TP53*、*NOTCH1*、*NOTCH2*、*NOTCH3*、*FBXW7*、*KIF16B*、*KIF21B*、*MYCBP2*等; 但是*TP53*的突变率和突变谱和中国患者相差较大^[28]。

5 表观遗传学地域差异

5.1 中国

Gao等研究发现, 华北地区食管鳞癌中组蛋白修饰基因*KMT2D*、*KMT2C*、*KDM6A*、*EP300*和*CREBBP*等突变率较高, 分别为19%、6%、7%、10%、6%^[22]。华南地区食管鳞癌中主要是*KMT2D*、*KMT2C*和*CREBBP*突变率较高^[29]。Song等发现广东省地区食管鳞癌患者中组蛋白修饰基因*MLL2*、*ASH1L*、*MLL3*、*SETD1B*、*CREBBP*和*EP300*突变率较高, 同时microRNA *MIR548K*表达显著上调^[23]。Lin等发现在河南地区食管鳞癌患者中组蛋白甲基转移酶*KMT2D*、*KMT2C*和脱甲基酶*KDM6A*突变率较高^[24]。综上, 中国地区食管癌中常见的表观遗传突变主要是组蛋白甲基化修饰基因*KMT2D*、*KMT2C*、*EP300*和*CREBBP*等。

5.2 日本

日本地区食管癌中的表观遗传改变主要包括: (1) 染色质重塑蛋白Trithorax家族, 如*MLL*蛋白家族的*MLL*、*MLL2*、*MLL3*、*MLL5*; *CDH*蛋白家族的*CDH2*、*CDH5*、*CDH7*、*CDH8*; 以及*ARID*蛋白家族的*ARID1A*、*ARID4B*等; 其中*MLL2*突变率最高, 达到19%; (2) 组蛋白乙酰转移酶, 包括*EP300*、*CREBBP*、*PRDM9*、*TET2*等, 突变率分别为8%、8%、6%、6%, 其中*EP300*和*TET2*突变被证明与患者预后呈负相关。

5.3 印度

印度地区食管鳞癌患者中表观遗传突变率较高

的基因包括: *KMT2D*、*KMT2C*、*SETD1A*、*CUL3*、*IKZF1*、*UBR5*、*EP300*、*DMAP1*和*ARID4A*等, 其中*KMT2D*、*KMT2C*和*EP300*等基因的突变率与中国和日本患者类似, 但也有独特的突变基因, 如*SETD1A*、*CUL3*、*IKZF1*、*SETD1A*等。

5.4 南非

MicroRNA在食管癌中发挥重要作用, Zhan等通过分析TCGA数据库发现, 45个microRNA在食管癌肿瘤样本中差异表达^[30]; Brown等通过对南非地区患者的分析, 发现*MIR625*和*FUT8*在23.5%的患者中表达下调, 而*MIR625*表达下调显著影响患者预后^[31]。

5.5 美国

一项针对45例美国患者的研究显示, 在75个DNA甲基化分子标记中, *MT2*、*SFRP2*、*TFAP2A*和*TWIST1*等四个标志物具有统计学意义, 表明这四个基因在食管癌DNA甲基化中发挥重要作用^[32]。Pinto等通过表观特征分析, 发现在挪威食管腺癌患者中, *APC*、*CDKN2A*、*MGMT*、*TIMP3*等基因的启动子超甲基化发生在21%~89%的患者中^[33]。

6 风险因素地域差异

根据全球疾病负担 (Global Burden of Disease, GBD) 2019年统计分析, 食管癌的风险因素主要包括吸烟、饮酒、肥胖、水果摄入量不足和蔬菜摄入量不足等^[34-35]。在2019年造成食管癌死亡的因素中, 吸烟占40.6% (95%CI: 36.8~44.3); 饮酒占22.6% (95%CI: 17.2~27.9); 肥胖占17.9% (95%CI: 5.7~35.0); 水果摄入不足占10.3% (95%CI: 3.1~22.2); 蔬菜摄入不足占3.5% (95%CI: 0.5~6.9)。根据GBD研究中使用社会人口学指数 (sociodemographic index, SDI) 将国家分类, 其中吸烟、饮酒和肥胖是高SDI、中高SDI和中SDI国家食管癌的主要风险因素, 而水果摄入量不足和蔬菜摄入量不足是中低SDI、低SDI国家的主要风险因素, 见图1。

7 预后地域差异

食管癌的预后在世界范围内都很低, 而且在不同国家之间存在明显差异。Matz等分析了60个不同国家、不同时期食管癌的生存率, 为我们了解食管癌预后地域差异提供了参考^[36]。通过分析亚洲、非洲、欧洲、美洲的一些国家2010—2014年食管癌生存率, 我们发现5年生存率最高的国家为安哥拉和日本, 分别为37.3% (95%CI: 23.4~51.1)、36% (95%CI: 34.8~37.3); 其次是韩国和中国, 分别

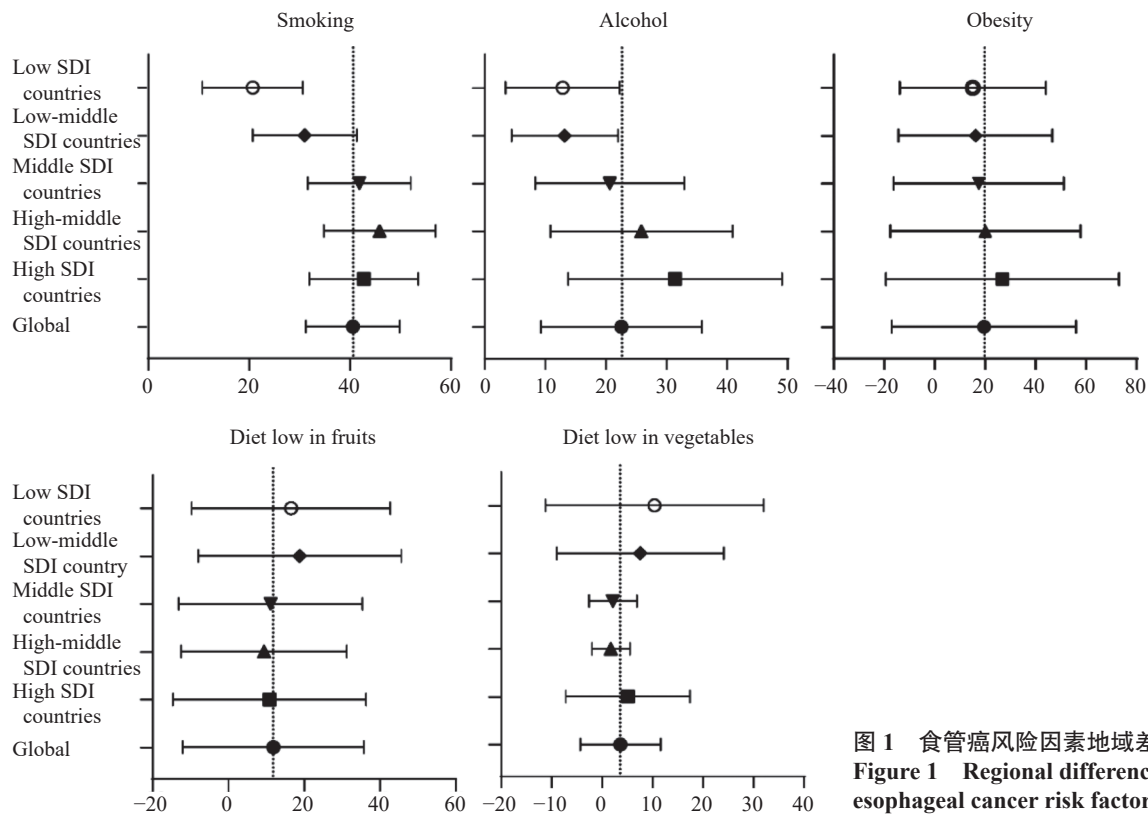


图1 食管癌风险因素地域差异
Figure 1 Regional differences in esophageal cancer risk factors

为31.3% (95%CI: 30.3~32.4)、29.6% (95%CI: 29.0~30.4); 欧洲国家普遍较低, 如芬兰12.4% (95%CI: 10.5~14.4)、法国13.9% (95%CI: 11.4~16.4)、挪威16.6% (95%CI: 14.1~19.1); 5年生生存率最低的国家是印度4.1% (95%CI: 0~8.5), 见图2。

8 讨论与展望

通过比较食管癌在世界范围内的差异, 我们发现发病率较高的区域是亚洲和非洲, 欧美地区发病率相对较低; 病理学类型方面, 亚洲和非洲地区以鳞状细胞癌为主, 欧美地区腺癌的比例显著上升, 达到50%左右; 发病年龄方面, 亚洲和非洲地区发病年龄偏低, 在50岁左右, 而欧美地区发病年龄普遍在60岁以上; 在基因突变方面, 世界范围内的食管癌患者突变率最高的基因是TP53, 但各个地区突变率相差较大, 而且每个地区都有自己特有的突变基因。

根据病理学特征, 食管癌主要分为鳞状细胞癌和腺癌。其中鳞状细胞癌主要分布在东亚、中南亚、东非和南非等地域, 造成这些地域鳞癌高发的主要原因包括: 经常食用高温、腌制、烟熏等食物^[37], 喜好热饮、吸食鸦片、饮用未经处理的水、空气污染严重、水果和蔬菜摄入量低等^[38-40], 吸烟、热饮以及室内空气污染等^[41]。食管腺癌高发区

域包括北美、北欧、西欧、大洋洲等, 引起食管腺癌高发的主要因素包括肥胖、食管反流疾病、Barrett's食管及幽门螺杆菌感染低等^[42]。

中国食管癌发病率较高的原因包括: (1) 烫食烫饮, 经常食用65℃以上的食物, 如南方的火

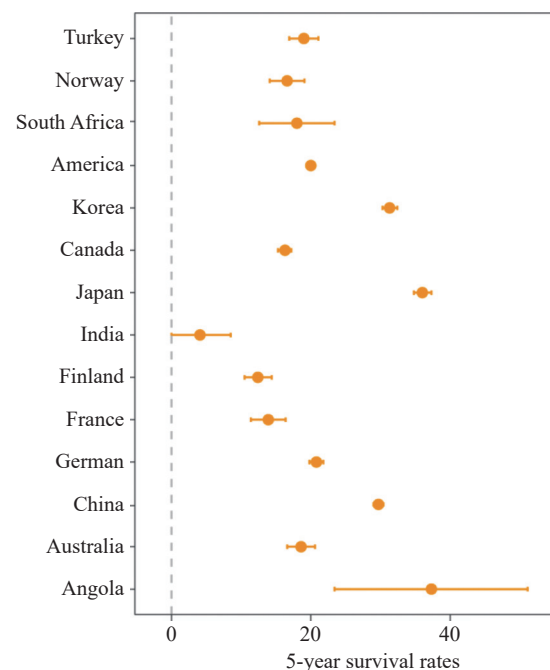


图2 森林图展示不同国家食管癌5年生存率
Figure 2 Forest plot of 5-year survival rates of patients with esophageal cancer in different countries

锅、河南的糊涂面等^[43]；（2）腌制食品，如北方人爱吃的腌酸菜和腌萝卜，南方人爱吃的咸鱼、腊肠、腊肉等；（3）烟酒，一项针对我国西南地区的病例对照研究表明，吸烟和喝酒显著增加患食管癌的风险^[44]，据统计2019年中国消费了4 800多万瓶酒，其中广东、山东、河南人消费量最高。（4）饮食结构单一，如食管癌高发的河南、山西和河北的太行山等地区居民新鲜蔬菜、动物蛋白、维生素及某些微量元素摄入较少，这是食管癌高发区的共同特点^[45-46]。

在中国，农村发病率显著高于城市，主要原因包括：（1）环境因素，工作中接触到农药、化肥、重金属等有害物质的概率更高；（2）饮食习惯，长期食用高油、高盐、高热量的食物，常吃剩菜剩饭；（3）卫生因素，如厨房砧板发霉，口腔卫生等；（4）抽烟、酗酒因素，农村抽烟和喝酒比例显著高于城市^[47]。

此外，地域差异性还与人们的遗传因素有关。研究发现，某些人群携带特定的基因突变，易于导致食管癌的发生。例如中国北方一些地区人群携带特定的基因突变，如核黄素转运蛋白RFT2基因中1246A>G位点单核苷酸多态性增加食管鳞癌遗传易感性等，导致该地区的食管癌发病率明显高于其他地区^[48-50]。

食管癌地域差异性研究是一个复杂而重要的课题，很多高发地区的发病原因仍未知，我们需要更加深入的研究，为预防和治疗食管癌提供更加有效的措施和方法。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, *et al.* The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040: New Estimates From GLOBOCAN 2020[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 649-658. e2.
- [3] Coleman HG, Xie SH, Lagergren J. The Epidemiology of Esophageal Adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 390-405.
- [4] Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 360-373.
- [5] Zhu H, Wang Z, Deng B, *et al.* Epidemiological landscape of

- esophageal cancer in Asia: Results from GLOBOCAN 2020[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(11): 992-1003.
- [6] Nguyen PT, Saito E, Katanoda K. Long-Term Projections of Cancer Incidence and Mortality in Japan and Decomposition Analysis of Changes in Cancer Burden, 2020-2054: An Empirical Validation Approach[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24).
- [7] Yang S, Lin S, Li N, *et al.* Burden, trends, and risk factors of esophageal cancer in China from 1990 to 2017: an up-to-date overview and comparison with those in Japan and South Korea[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 146.
- [8] Lin Y, Totsuka Y, He Y, *et al.* Epidemiology of esophageal cancer in Japan and China[J]. *J Epidemiol*, 2013, 23(4): 233-242.
- [9] Kang MJ, Won YJ, Lee JJ, *et al.* Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2019[J]. *Cancer Res Treat*, 2022, 54(2): 330-344.
- [10] Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, *et al.* Cancer Statistics, 2020: Report From National Cancer Registry Programme, India[J]. *JCO Glob Oncol*, 2020, 6: 1063-1075.
- [11] Insamran W, Sangrajrang S. National Cancer Control Program of Thailand[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(3): 577-582.
- [12] Inthaphatha S, Louangpradith V, Phoummalaysith B, *et al.* Reporting system on mortality statistics in Lao People's Democratic Republic[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2023, 85(1): 113-122.
- [13] Pakzad R, Mohammadian-hafshejani A, Khosravi B, *et al.* The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(2): 29.
- [14] Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations[J]. *Chin J Cancer*, 2012, 31(6): 281-286.
- [15] Zheng R, Zhang S, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *J Nat Cancer Cent*, 2022, 2(1): 1-9.
- [16] Chen W, Zheng R, Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [17] 孙秀彬. 小地域内食管癌空间流行病学特征及其地理危险因素研究[D]. 山东大学, 2017. [Sun XB. Spatial Epidemiology and the Geographical Risk Factors of Esophageal Cancer on a Smaller Scale[D]. ShanDong University, 2017.]
- [18] 邢丁凡. 淮河流域食道癌死亡率空间分布格局及成因分析[D]. 中国地质大学(北京), 2019. [Xing DF. Spatial pattern and risk factors of Esophageal cancer mortality in Huai River Basin[D]. China University of Geosciences (Beijing), 2019.]
- [19] Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, *et al.* Oesophageal carcinoma[J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412.
- [20] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [21] Chen R, Zheng R, Zhang S, *et al.* Patterns and trends in esophageal cancer incidence and mortality in China: An analysis based on cancer registry data[J]. *J Nat Cancer Cent*, 2023, 3(1): 21-27.
- [22] Gao YB, Chen ZL, Li JG, *et al.* Genetic landscape of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(10): 1097-102.
- [23] Song Y, Li L, Ou Y, *et al.* Identification of genomic alterations in oesophageal squamous cell cancer[J]. *Nature*, 2014, 509(7498): 91-95.
- [24] Lin DC, Hao JJ, Nagata Y, *et al.* Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Nat*

- Genet, 2014, 46(5): 467-473.
- [25] Sawada G, Niida A, Uchi R, *et al.* Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a Japanese Population[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(5): 1171-1182.
- [26] Mangalaparthy KK, Patel K, Khan AA, *et al.* Mutational Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma in an Indian Cohort[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1457.
- [27] Brown J, Stepien AJ, Willem P. Landscape of copy number aberrations in esophageal squamous cell carcinoma from a high endemic region of South Africa[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 281.
- [28] Agrawal N, Jiao Y, Bettgeowda C, *et al.* Comparative genomic analysis of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(10): 899-905.
- [29] Zhang RX, Li CJ, Wan ZY, *et al.* Comparative genomic analysis of esophageal squamous cell carcinoma among different geographic regions[J]. *Front Oncol*, 2023, 12: 999424.
- [30] Zhan C, Yan L, Wang L, *et al.* Landscape of expression profiles in esophageal carcinoma by The Cancer Genome Atlas data[J]. *Dis Esophagus*, 2016, 29(8): 920-928.
- [31] Li C, Li DC, Che SS, *et al.* The decreased expression of miR-625 predicts poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *International J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9560-9564.
- [32] Wang XH, Kang GH, Campan M, *et al.* Epigenetic Subgroups of Esophageal and Gastric Adenocarcinoma with Differential GATA5 DNA Methylation Associated with Clinical and Lifestyle Factors[J]. *PloS One*, 2011, 6(10): e25985.
- [33] Pinto R, Hauge T, Jeanmougin M, *et al.* Targeted genetic and epigenetic profiling of esophageal adenocarcinomas and non-dysplastic Barrett's esophagus[J]. *Clin Epigenetics*, 2022, 14(1): 77.
- [34] Cai Y, Lin J, Wei W, *et al.* Burden of esophageal cancer and its attributable risk factors in 204 countries and territories from 1990 to 2019[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 952087.
- [35] He Y, Liang D, Du L, *et al.* Clinical characteristics and survival of 5283 esophageal cancer patients: A multicenter study from eighteen hospitals across six regions in China[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(10): 531-544.
- [36] Matz M, Valkov M, Škerija M, *et al.* Worldwide trends in esophageal cancer survival, by sub-site, morphology, and sex: an analysis of 696, 974 adults diagnosed in 60 countries during 2000-2014 (CONCORD-3)[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(9): 963-980.
- [37] 李川, 周辉, 税明才, 等. 食管癌高危饮食生活方式调查及危险因素分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020(3): 5. [Li C, Zhou H, Shui MC, *et al.* High-risk diet lifestyle and risk factors for esophageal cancer[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang Yu Kang Fu*, 2020(3): 5.]
- [38] Sheikh M, Shakeri R, Poustchi H, *et al.* Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study[J]. *Lancet Global Health*, 2020, 8(5): E649-E660.
- [39] 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.
- [40] Middleton DRS, Meny D, Kigen N, *et al.* Hot beverages and oesophageal cancer risk in western Kenya: Findings from the ESCAPE case-control study[J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(11): 2669-2676.
- [41] Sewram V, Sitas F, O'connell D, *et al.* Tobacco and alcohol as risk factors for oesophageal cancer in a high incidence area in South Africa[J]. *Cancer Epidemiol*, 2016, 41: 113-21.
- [42] Arnold M, Laversanne M, Brown LM, *et al.* Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(8): 1247-1255.
- [43] 杨中华, 易芳, 王青青, 等. 中国人群烫食与食管癌发病风险的meta分析[J]. *华南预防医学*, 2023, 49(06): 667-671. [Yang ZH, Yi F, Wang QQ, *et al.* Meta-analysis of Hot Food Consumption and Esophageal Cancer Risk in Chinese Population[J]. *Hua Nan Yu Fang Yi Xue*, 2023, 49(06): 667-671.]
- [44] 徐学琴, 张瑞, 陈玉龙, 等. 吸烟人群食管癌发病风险及其影响因素研究[J]. *中医学报*, 2022, 37(12): 5. [Xu XQ, Zhang R, Chen YL, *et al.* Study on Risk of Esophageal Carcinoma and Its Influencing Factors to Smokers[J]. *Zhong Yi Xue Bao*, 2022, 37(12): 5.]
- [45] 刘志强. 中国人群饮食习惯和生活方式与食管癌发病的相关性研究[D]. 吉林大学, 2023. [Liu ZQ. An exploration of the correlation between Chinese people's dietary habits, lifestyle, and esophageal cancer[D]. *Jilin Da Xue*, 2023.]
- [46] 杜立红, 杨建洲, 贾建桃, 等. 中国人群饮食因素与食管鳞癌关系Meta分析[J]. *长治医学院学报*, 2022, 36(3): 209-214. [Du LH, Yang JZ, Jia JT, *et al.* Meta-analysis of Risk Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in China[J]. *Changzhi Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2022, 36(3): 209-214.]
- [47] 胡守佳. 农村和城市食管鳞癌患者生存影响因素对比分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(15): 5. [Hu SJ. Comparative analysis on survival of the patients with esophageal squamous cell carcinoma from rural and urban regions[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2017, 44(15): 5.]
- [48] 闫二帅, 赵宝生, 刘尚国, 等. 遗传因素在豫北地区食管癌中的作用分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(21): 3418-3421. [Yan ES, Zhao BS, Liu SG, *et al.* Analysis of the role of genetic factors in esophageal carcinoma in north Henan[J]. *Xian Dai Zhong Liu Yi Xue*, 2018, 26(21): 3418-3421.]
- [49] 潘恩春, 孙中明, 何源, 等. 沿淮河食管癌高发区居民家族遗传与食管癌发病风险的关系[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(14): 2524-2526, 2530. [Pan EC, Sun ZM, He Y, *et al.* The correlation between the risk of esophagus cancer and familial inheritance of residents in the high-incidence area along the Huaihe River[J]. *Xian Dai Yu Fang Yi Xue*, 2016, 43(14): 2524-2526, 2530.]
- [50] 马良, 徐延钧, 纪爱芳, 等. RFT2基因SNP 1246A>G位点与食管鳞癌易感性的关联研究[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(20): 3747-3750, 3755. [Ma L, Xu YJ, Ji AF, *et al.* Association of Functional SNP 1246A>G in Human RFT2 Gene and Susceptibility to Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *Xian Dai Yu Fang Yi Xue*, 2014, 41(20): 3747-3750, 3755.]

[编辑: 邱颖慧; 校对: 杨卉]

作者贡献:

陈 瑜: 文献收集、论文撰写

蔡文科、罗小迪、贺永能: 文稿修改

涂 东: 论文整体构思和审校