

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.03.003

• 食管肿瘤专题 •

性别对高、低发区食管癌患者生存期的影响

汤萨¹, 黄佳¹, 董金城¹, 袁果^{1,2}, 李燕¹, 张朋¹, 宋昕¹, 赵学科¹, 范宗民¹, 雷茜琳³, 王立东¹



Effects of Gender on Survival of Patients with Esophageal Cancer from High- and Low-incidence Areas

TANG Sa¹, HUANG Jia¹, DONG Jincheng¹, YUAN Guo^{1,2}, LI Yan¹, ZHANG Peng¹, SONG Xin¹, ZHAO Xueke¹, FAN Zongmin¹, LEI Xilin³, WANG Lidong¹

1.He'nan Key Laboratory for Esophageal Cancer Research The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and Basic Medical College,Zhengzhou 450052,China;2.Cancer Research Center,Xinxiang Medical University;3.San Quan Medical College

Corresponding Author:WANG Lidong,E-mail:ldwang2007@126.com

Abstract: Objective To further understand the key prognostic factors for esophageal cancer. **Methods** The questionnaire, home interview and / or telephone were performed for survival follow-up on esophageal cancer patients. The Chi-square test, Kaplan-Meier survival curve, Log rank test and multivariate Cox regression model were applied to assess the survival for the female ($n=5\ 999$) and male ($n=9\ 918$) esophageal cancer patients from 1973-2011. **Results** The survival time in female patients was significantly higher than that in male ($P=5.8E-25$). It was noteworthy that, the rate of lymph node metastasis in male patients was higher than in female patients ($P=2.7E-12$). Furthermore, the prevalence of T3 and T4 in male patients was higher than that in female patients. In contrast, Tis, T1 and T2 in female patients was more common than that in male patients ($P=1.2E-14$). Interestingly, a similar degree of tumor differentiation was observed in male and female patients ($P=0.66$). Based on the TNM staging, the proportion of the patients with early stage in female was increased than that in male (13.9% vs.10.8%, $P=3.8E-9$). Accordingly, the proportion of middle and advanced stage in male was higher than that in female (86.1% vs.89.2%, $P=3.8E-9$). Cox regression analysis showed that female gender was protective factor, while with lymph node metastasis and invasion (T) deepening were risk factors for long survival of esophageal cancer. **Conclusion** The survival in female patients was significantly longer than that in male patients. The rates of lymph node metastasis and invasion (T3, T4) in female were lower than those in male and independent factors for prognosis of esophageal cancer.

Key words: Esophageal cancer; Gender; Survival time

摘要:目的 加深对食管癌关键预后影响因素的了解。**方法** 通过入户或电话问卷调查及生存随访,采用卡方检验、Kaplan-Meier生存曲线和Log rank检验及Cox生存分析模型,分析1973—2011年间5 999例女性和9 918例男性食管癌患者的生存差异及主要影响因素。**结果** 女性患者生存期显著高于男性($P=5.8E-25$)。男性患者淋巴结转移率高于女性患者($P=2.7E-12$),且T3、T4检出率明显高于女性患者,但是女性患者Tis、T1和T2检出率高于男性($P=1.2E-14$);男、女性患者肿瘤分化程度相似($P=0.66$)。根据TNM分期进行早、中、晚期分类,女性早期癌患者比例高于男性(13.9% vs. 10.8%, $P=3.8E-9$),而中晚期患者的比例低于男性(86.1% vs. 89.2%, $P=3.8E-9$)。多因素Cox回归分析提示,女性为食管癌预后生存期长的保护因素,而淋巴结转移阳性和浸润程度(T)加深为危险因素。**结论** 女性患者生存期明显长于男性患者且为食管癌预后独立影响因素(保护因素);女性患者淋巴结转移和浸润程度(T3、T4)均低于男性检出率,是影响食管癌预后的独立危险因素。

收稿日期:2013-06-03;修回日期:2013-09-05

基金项目:国家科技部863重大资助项目(2012AA02A209, 2012AA02A201)

作者单位:1.450052 郑州,河南省食管癌重点开放实验室 郑州大学第一附属医院 郑州大学基础医学院;2.新乡医学院癌症研究中心;3.三全医学院

通信作者:王立东, E-mail:ldwang2007@126.com

作者简介:汤萨(1988-),女,硕士,主要从事食管和贲门癌变机制与防治研究

关键词:食管癌;性别;生存期

中图分类号:R735.1 文献标识码:A

0 引言

性别差异是食管癌流行病学的显著特征之一,男性患者明显高于女性(1.3~17:1)^[1-3]。性激素,特别是雌激素和孕激素可能是导致这种差

异的原因之一。但是性别因素对食管癌生存期的影响尚不清楚。西方研究提示性别是影响食管癌预后的独立因素^[4]，这些研究对象主要为白种人，其食管癌组织学类型以食管腺癌为主，与中国食管癌95%以上为鳞癌明显不同。本研究旨在通过分析食管癌高、低发区不同性别食管癌患者的生存随访及其与年龄、肿瘤临床病理分期和淋巴结转移等的关系，探讨性别对高、低发区食管癌患者生存期的影响，加深对食管癌关键预后影响因素的了解。

1 资料与方法

1.1 人群随访

选取河南省食管癌重点开放实验室2009—2011年间在河南省食管癌高低发区流行病学调查的有明确联系方式且病理诊断明确的2万例食管癌患者，采用入户或电话问卷调查，进行生存随访，末次随访时间为2013年3月。成功随访15 962例，成功率为79.8%。成功随访的患者中非食管癌死亡的患者共45人，其中4人死于肠梗阻、8人死于意外事故、22人死于心脑血管疾病、10人死于自杀、1人死于哮喘。

1.2 研究人群

15 917例食管癌患者确诊时间在1973—2011年间，其中高发区患者10 666例，低发区5 251例，高低发区患者比例为2.0:1；男性9 918例，女性5 999例，男女比例为1.7:1，平均诊断年龄为(59.7±8.6)岁，其中男性为(59.4±8.6)岁，女性为(60.0±8.6)岁。

1.3 高低发区定义

依据中国食管癌流行病学调查结果，调整年龄与死亡率，死亡率在50/10万以上的地区为高发区。区域划分参照《食管癌》^[4]一书。

1.4 统计学方法

采用SPSS18.0对数据进行处理，高、低发区食管癌患者性别、年龄和病理特征分布采用卡方检验；生存时间按年计算，单因素生存状况分析采用Kaplan-Meier法，Log rank进行差异性检验，Cox风险比例模型消除多个变量间的相互作用，筛选影响预后的独立影响因素，检验水准为 $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 高、低发区不同性别、年龄食管癌患者淋巴结转移率、分期等病理特征分布

高、低发区男、女性食管癌患者的比例分

别为1.5:1和2.1:1，性别比例存在明显的差异($\chi^2=96.6$, $P=8.6E-23$)，见表1，低发区男性食管癌所占的比例高于高发区；高发区患者淋巴结转移阳性率明显高于低发区患者(42.6% vs. 39.5%； $\chi^2=12.0$, $P=0.001$)；高发区早期癌患者明显高于低发区患者而中晚期癌患者明显低于低发区患者(早期患者：13.1% vs. 9.6%；中晚期患者：86.9% vs. 90.4%； $\chi^2=40.2$, $P=2.3E-10$)。

青年(<50岁)和老年食管癌(≥ 50 岁)组男、女性食管癌患者的比例分别为1.9:1和1.6:1，性别比例差异也有统计学意义($\chi^2=12.8$, $P=3.4E-4$)，见表1，青年食管癌组男性患者的比例高于老年食管癌组；青、老年患者淋巴结转移阳性率差异无统计学意义(43.6% vs. 41.2%； $\chi^2=3.4$, $P=0.07$)；青、老年患者早期和中晚期癌患者比例差异无统计学意义(早期患者：11.9% vs. 12.0%，中晚期患者：88.1% vs. 88.0%； $\chi^2=0.01$, $P=0.92$)。

男性患者淋巴结转移阳性率明显高于女性患者($\chi^2=48.9$, $P=2.7E-12$)。男性Tis、T1和T2所占比例明显低于女性，而T3和T4所占比例则高于女性($\chi^2=71.3$, $P=1.2E-14$)。男性早期癌患者所占比例低于女性而中晚期患者比例高于女性(早期患者：10.8% vs. 13.9%；中晚期患者：89.2% vs. 86.1%； $\chi^2=34.7$, $P=3.8E-9$)；男、女性患者在肿瘤高、中、低分化程度上比例差异无统计学意义($\chi^2=0.8$, $P=0.7$)，见表1。

2.2 性别、年龄和病理特征等因素对高、低发区食管癌患者生存期的影响

Log rank检验显示：高低发区、性别、年龄、淋巴结转移、浸润和分化程度及早、中、晚分期等单因素均明显影响食管癌患者生存期。

女性食管癌患者生存期明显优于男性患者($\chi^2=106.5$, $P=5.8E-25$)，见图1A。高发区患者生存期明显优于低发区患者($\chi^2=179.0$, $P=7.8E-41$)，见图1B。青年食管癌患者生存期(<50岁)明显优于老年食管癌患者(≥ 50 岁)($\chi^2=136.3$, $P=1.7E-31$)，见图1C。淋巴结转移阴性的患者生存期明显优于阳性患者($\chi^2=737.8$, $P=1.8E-162$)，见图1E。随着浸润程度的加深，患者生存期依次降低($\chi^2=721.5$, $P=7.7E-155$)，见图1D。随分化程度降低，患者生存期亦明显降低($\chi^2=198.7$, $P=7.2E-44$)，见图1G。早期食管癌患者生存期明显优于中晚期($\chi^2=353.2$, $P=8.5E-79$)，见图1F。

表1 不同性别间食管癌患者临床特征分布

Table1 Clinical characteristic of esophageal cancer patients by sex

Characteristic	Males		Females		Total		χ^2	P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Area							96.6	8.6E-23
HIA	6 364	(64.2)	4 302	(71.7)	1 0666	(67.0)		
LIA	3 554	(35.8)	1 697	(28.3)	5 251	(33.0)		
Age (years)							12.8	3.4E-4
<50	1 260	(12.7)	648	(10.8)	1 908	(12.0)		
≥50	8 658	(87.3)	5 351	(89.2)	1 4009	(88.0)		
Lymph node metastasis*							48.9	2.7E-12
Yes	3 728	(43.7)	1 898	(37.6)	5 626	(41.5)		
No	4 795	(56.3)	3 147	(62.4)	7 942	(58.5)		
T stage*							71.3	1.2E-14
Tis	136	(1.4)	109	(1.8)	245	(1.6)		
T1	1 097	(11.2)	830	(14.0)	1 927	(12.2)		
T2	2 657	(27.1)	1 810	(30.4)	4 467	(28.3)		
T3	5 353	(54.5)	2 873	(48.3)	8 226	(52.2)		
T4	573	(5.8)	326	(5.5)	899	(5.7)		
Clinical stage*							34.7	3.8E-9
Early	1 052	(10.8)	823	(13.9)	1 875	(12.0)		
Middle and later	8 696	(89.2)	5 077	(86.1)	13 773	(88.0)		
Differentiation*							0.8	0.7
Well	895	(12.3)	539	(12.3)	1 434	(12.3)		
Moderate	4 200	(57.7)	2 561	(58.4)	6 761	(57.9)		
Poorly	2 189	(30.1)	1 283	(29.3)	3 472	(29.8)		

Notes:HIA:high-incidence area;LIA:low-incidence area;*:this study is a retrospective study,so the pathology information of some patients was missing

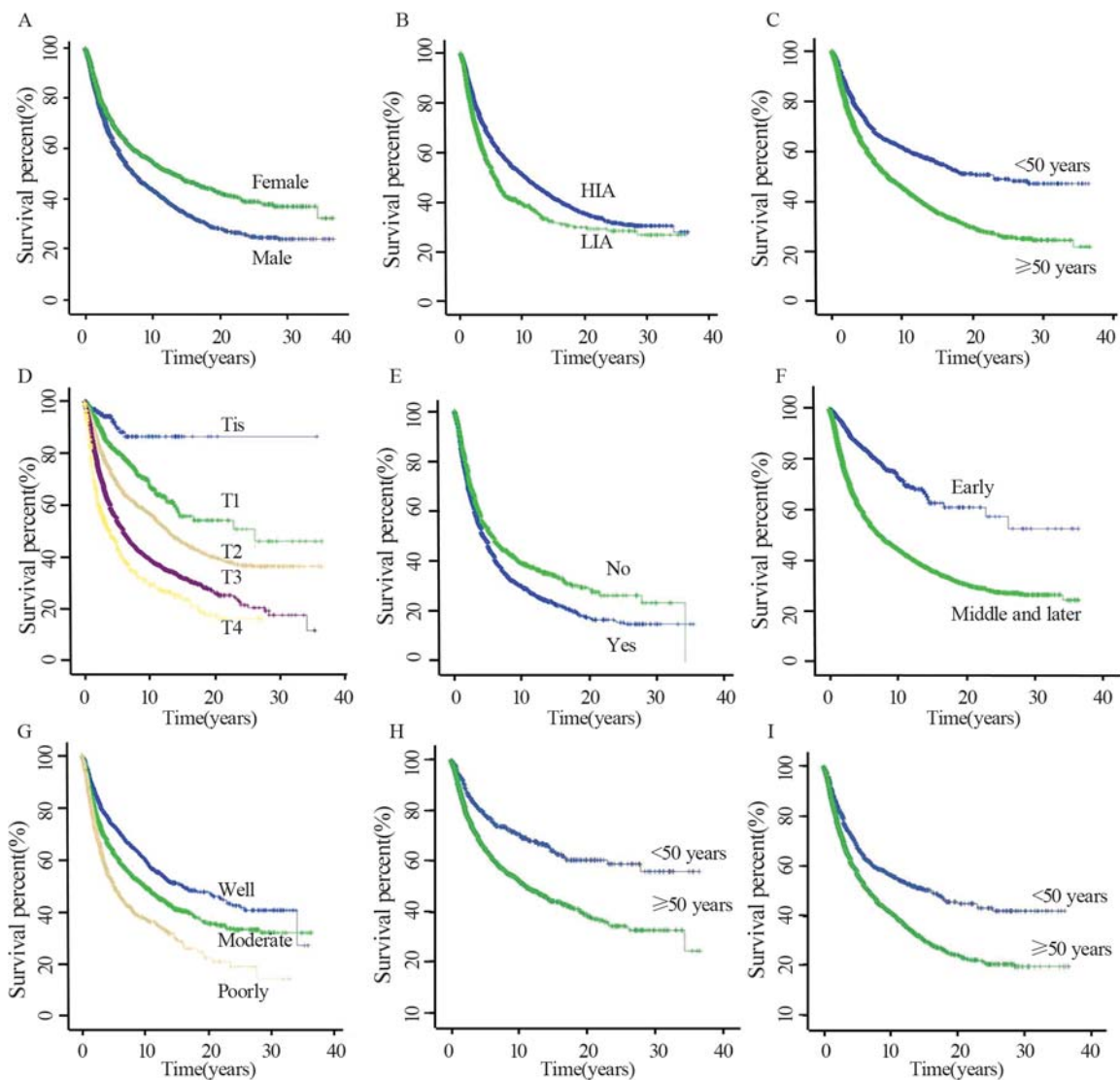
表2 临床特征对不同性别食管癌患者生存期影响的单因素分析

Table2 Univariate analysis of clinical variables for esophageal cancer survival by sex

Characteristic	Males			Females			χ^2	P
	Median survival time	SE	95%CI	Median survival time	SE	95%CI		
Area								
HIA	8.5	0.3	7.9-9.2	14.7	1.0	12.7-16.7	71.5	2.8E -17
LIA	5.0	0.2	4.6-5.4	6.7	1.0	4.8-8.6	18.5	1.7E -5
Age (years)								
<50	16.0	1.8	12.5-19.6	24.0	0.8	22.4-25.7	26.3	2.9E -7
≥50	6.7	0.2	6.3-7.1	11.0	0.6	9.8-12.2	87.7	7.7E -21
Lymph node metastasis								
Yes	4.3	0.1	4.0-4.6	5.7	0.3	5.0-6.4	28.4	10.0E-8
No	12.9	0.6	11.8-14.0	21.7	0.6	20.6-22.8	40.7	1.6E-10
T stage								
Tis	31.2	1.5	28.3-34.0	15.1	0.6	13.9-16.4	0.3	0.6
T1	21.7	1.4	19.0-24.4	22.1	1.4	19.3-24.9	1.0	0.3
T2	11.2	0.5	10.1-12.2	18.8	1.8	15.3-22.3	25.9	3.6E-7
T3	5.3	0.2	4.9-5.6	8.2	0.6	7.1-9.3	52.0	5.5E-13
T4	3.7	0.4	2.9-4.5	5.0	1.1	2.9-7.0	3.1	0.08
Clinical stage								
Early	24.4	1.3	21.8-26.9	23.6	1.5	20.6-26.6	0.6	0.40
Middle and later	6.2	0.2	5.9-6.6	11.0	0.6	9.7-12.2	92.5	6.9E-22
Differentiation								
Well	13.3	1.7	9.9-16.7	23.1	1.4	20.4-25.9	3.7	0.05
Moderate	8.0	0.5	7.0-8.9	13.7	1.4	11.0-16.4	35.9	2.1E-9
Poorly	4.2	0.2	3.8-4.6	7.8	1.5	4.9-10.7	34.9	3.4E-9

高、低发区女性患者生存期均明显优于男性患者（高发区： $\chi^2=71.5$ ， $P=2.8E-17$ ；低发区： $\chi^2=18.5$ ， $P=1.7E-5$ ），见表2。青、老年食管癌患者女性生存期均明显优于男性（青年患者： $\chi^2=26.3$ ， $P=2.9E-7$ ；老年患者： $\chi^2=87.7$ ，

$P=7.7E-21$ ）。青年女性患者生存期明显优于老年女性患者（ $\chi^2=61.5$ ， $P=4.3E-15$ ），见图1H，青年男性患者生存期亦明显优于老年男性患者（ $\chi^2=80.4$ ， $P=3.0E-19$ ），见图1I。淋巴结转移阳性的患者女性生存期明显优于男性（ $\chi^2=28.4$ ，



A:male and female;B:high and low-incidence area;C:age diagnosis;D:T stage;E:lymph node metastasis; F:early , middle and later clinical stage;G: differentiation;H:younger and elderly female patients; I: younger and elderly male patients

图1 食管癌患者各种临床特征上的生存曲线

Figure1 Overall survival curves based on various clinical characteristic for esophageal cancer patients

$P=10.0E-8$), 转移阴性的患者女性生存期亦明显优于男性 ($\chi^2=40.7, P=1.6E-10$)。Tis、T1和T4期别男、女性患者生存期差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但是, T2和T3期别女性患者生存期明显优于同期别男性患者 ($P<0.05$)。中、低分化的肿瘤患者女性生存期明显优于男性 (中分化: $\chi^2=35.9, P=2.1E-9$; 低分化: $\chi^2=34.9, P=3.4E-9$), 但高分化的肿瘤患者男、女性生存期相似 ($\chi^2=3.7, P=0.05$)。早期食管癌患者男、女性生存期差异无统计学意义 ($\chi^2=0.6, P=0.40$), 中晚期食管癌患者女性生存期明显优于男性 ($\chi^2=92.5, P=6.9E-22$), 见表2。

多因素Cox风险比例模型分析 $P_{进入}=0.05, P_{删除}=0.10$, 各项资料均齐全的10 587例病例, 最终进

入分析模型, 结果显示: 性别、高、低发区、诊断年龄、分化程度、淋巴结转移和肿瘤浸润程度均是影响食管癌预后的独立因素, 其中女性、高发区、诊断年龄小于50岁和无淋巴结转移是食管癌预后生存期长的保护因素, 而分化程度降低、淋巴结转移和浸润程度的加深是食管癌预后的危险因素, 见表3。

3 讨论

本研究发现, 女性食管癌患者生存期显著优于男性。考虑到高低发区、不同年龄段、不同TNM分期、淋巴结转移、分化等因素对生存期的影响, 特别是多因素回归分析后, 女性患者优于男性患者的情况依然存在。最近西方一组研究报

表3 影响食管癌患者生存期的多因素Cox风险比例回归模型检验结果

Table3 Multivariate Analysis of clinical variables for esophageal cancer survival

Characteristic	N	B	SE	Wald	P	HR	95%CI
Gender							
Male	6656						
Female	3931	-0.198	0.035	32.661	1.1E-8	0.820	0.766-0.878
Aera							
HIA	6609						
LIA	3978	0.335	0.035	93.854	3.4E-22	1.397	1.306-1.495
Age (years)							
<50	1220						
≥50	9367	0.479	0.054	77.733	1.2E-18	1.615	1.452-1.797
Differentiation				122.194	2.9E-27		
Well	1276						
Moderate	6090	0.350	0.055	39.967	2.6E-10	1.419	1.273-1.582
Poorly	3221	0.614	0.059	109.443	1.3E-25	1.848	1.647-2.073
Lymph node metastasis							
No	6284						
Yes	4303	0.627	0.033	352.732	1.1E-78	1.873	1.754-2.000
T stage				183.361	1.4E-38		
Tis	49						
T1	1213	0.577	0.452	1.629	0.202	1.781	0.734-4.322
T2	3100	0.905	0.449	4.066	0.044	2.472	1.026-5.956
T3	5980	1.294	0.448	8.333	0.004	3.647	1.515-8.778
T4	245	1.181	0.458	6.651	0.010	3.259	1.328-7.998

Notes: B: partial regression coefficient B; SE: standard error; HR: hazard ratio; CI: confidence intervals

道原发性食管腺癌女性患者5年生存率也明显优于男性^[5]。考虑到食管癌显著的男女发病差异，笔者认为女性患者自身可能存某种食管癌抵抗因素。

本研究组和其他实验室前期研究提示，雌激素可能是食管癌发生的重要保护因素之一^[6-7]。研究发现：食管癌细胞中有雌激素受体的表达^[6,8-9]，而雌激素可以抑制肿瘤细胞的生长^[10]。雌激素受体存在两种亚型ERα和ERβ，它们在食管癌发生中的作用是不同的，ERβ阳性的食管癌细胞在雌激素的作用下发生明显的增殖，而ERα阳性的食管癌细胞则没有^[11]。ERβ在分化较差的食管癌组织中过度表达，可能是一种不良的生物行为指标^[12]。另一研究发现，ERα阳性表达或ERβ阴性表达是食管鳞癌预后差的独立因素^[13]。本研究发现女性患者绝经期前后生存期存在明显差异，进一步说明雌、孕激素水平可能会影响食管癌患者的预后。临床上有关妊娠合并肿瘤，包括食管癌、宫颈癌和肺癌等报道并非罕见^[14]。这些特殊的患者妊娠结束后仍存活很长时间。这些个案现象进一步提示，女性自身存在重要的肿瘤抵抗因素。孕激素和孕激素受体治疗妇科肿瘤^[15-16]进一步提示女性雌、孕激素水平和作用可能是导致食管癌女性发病率明显低于男性，生存率明显优于男性的重要作用机制之一。

本研究发现：50岁前、后食管癌患者的性别

比例也存在明显差异，随着年龄的增加，男性患者相对减少，而女性患者相对增加，男女比例降低。体内性激素水平随年龄增长而变化，女性的平均绝经年龄是49岁，女性绝经前后体内性激素水平差别很大，雌激素降低最为明显^[17]。女性绝经前后性激素水平的变化提示，男女性激素水平的差异可能是造成男女性在食管癌发病率差异的原因之一。进一步探讨这些女性为主的激素对食管癌发生和生存期影响的调控机制，对建立食管癌新的防治策略和方法具有重要意义。

值得指出的是，男性患者淋巴结转移率和T3、T4检出率明显高于女性患者，其机制尚不清楚，可能是女性食管癌患者生存期优于男性的又一原因。

本研究发现：高发区患者生存期明显优于低发区。这可能与高发区居民对疾病的认识，诊疗水平和政府的重视程度等因素有关。当然，环境因素本身也可能是导致这种差异的重要原因之一^[18]。

此外，本研究还发现：青、老年患者淋巴结转移率和早期癌患者所占比例相似，但是，青年患者生存期(<50岁)明显优于老年患者(≥50岁)。这可能与青年患者机体免疫力较老年患者强，对综合治疗的耐受力 and 反应较老年患者好有关^[19]。

男性食管癌发生率明显高于女性而预后明显较女性差，这一重要现象提示：雄激素可能是

食管癌发生和预后的危险因素之一。近年研究提示：雄激素可以促进食管癌细胞的生长^[20]；与雄激素水平过高有关的秃头与前列腺癌调查显示，前列腺癌发病风险可能与秃头有关^[21]，但也有相反的结果^[22]。探讨雌激素和雄激素代谢相关基因变化与食管癌发生和预后关系可能是食管癌又一重要研究领域。

综上所述，性别是影响食管癌生存预后的独立因素。高、低发区、年龄、临床病理等因素排除后，女性食管癌患者生存期均明显优于男性，绝经期前的女性患者生存期优于绝经期后的患者，提示雌、孕激素在食管癌的发生过程中可能起保护作用，并可能是导致女性患者生存期优于男性的重要机制之一。而睾酮等男性激素可能在食管癌的发生过程中起促进作用，并可能是男性患者预后较女性差的又一危险因素。进一步阐明这些性激素对食管癌发生和生存影响的调控机制，对建立食管癌新的防治策略和方法具有重要意义。

参考文献:

[1] Zou XN. Epidemiological characteristics of esophageal cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2006, 13(18): 1-4. [邹小农. 食管癌流行病学[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(18): 1-4.]

[2] Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005 [J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(5): 855-9.

[3] Melhado RE, Alderson D, Tucker O. The changing face of esophageal cancer [J]. *Cancers*, 2010, 2(3), 1379-404.

[4] Henan Medical College. Esophageal cancer [M]. Beijing, People's Health Publishing House, 1983, 36. [河南医学院. 食管癌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983, 36.]

[5] Bohanes P, Yang D, Chhibar RS, *et al.* Influence of sex on the survival of patients with esophageal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(18): 2265-72.

[6] Wang QM, Qi YJ, Jiang Q, *et al.* Relevance of serum estradiol and estrogen receptor beta expression from a high-incidence area for esophageal squamous cell carcinoma in China [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 188-93.

[7] Bodelon C, Anderson GL, Rossing MA, *et al.* Hormonal factors and risks of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in postmenopausal women [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(6): 840-50.

[8] Matsuoka H, Sugimachi K, Ueo H, *et al.* Sex hormone response of a newly established squamous cell line derived from clinical esophageal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 1987, 47(15): 4134-40.

[9] Wang QM, Ma ZY, Zhu H, *et al.* Association of age distribution of esophageal squamous cell carcinoma with expressed alterations of sex hormone receptors [J]. *Zhonghua Zhong Liu Fang Zhi Za Zhi*, 2008, 15(17): 1308-11. [王启鸣, 马智勇, 朱辉, 等. 食管鳞癌

的年龄分布与性激素受体表达变化的相关研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(17): 1308-11.]

- [10] Ueo H, Matsuoka H, Sugimachi K, *et al.* Inhibitory effects of estrogen on the growth of a human esophageal carcinoma cell line [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(22): 7212-5.
- [11] Zuguchi M, Miki Y, Onodera Y, *et al.* Estrogen receptor α and β in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(7): 1348-55.
- [12] Kalayarsan R, Ananthkrishnan N, Kate V, *et al.* Estrogen and progesterone receptors in esophageal carcinoma [J]. *Dis Esophagus*, 2008, 21(4): 298-303.
- [13] Nozoe T, Oyama T, Takenoyama M, *et al.* Significance of immunohistochemical expression of estrogen receptors alpha and beta in squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14): 4046-50.
- [14] Ishizuka S, Satou S. A case of delivery of healthy infant in breast cancer patient incidentally treated with goserelin acetate and tamoxifen during pregnancy [J]. *Breast Cancer*, 2013, [Epub ahead of print].
- [15] Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, *et al.* Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer [J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(7): 1953-8.
- [16] Cunha S, Gano L, Morais GR, *et al.* Progesterone receptor targeting with radiolabelled steroids: an approach in predicting breast cancer response to therapy [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137: 223-41.
- [17] Fei AX, Xiao XL, You AP, *et al.* Sex hormone level change of perimenopausal women [J]. *Zhongguo Fu You Bao Jian*, 2003, 18(7): 406-7. [费安兴, 肖新立, 游爱平, 等. 围绝经期妇女性激素水平的变化 [J]. *中国妇幼保健*, 2003, 18(7): 406-7.]
- [18] Wang LD, Song X. Interaction of environmental and hereditary factors on human esophageal carcinogenesis [J]. *Zhengzhou Da Xue Xue Bao (Yi Xue Bao)*, 2011, 46(1): 1-4. [王立东, 宋昕. 环境和遗传因素交互作用对食管癌发生的影响 [J]. *郑州大学学报 (医学版)*, 2011, 46(1): 1-4.]
- [19] Croce J, de Carvalho Filho ET, Pasini U, *et al.* The evaluation of cellular immunity in the aged by skin tests [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1984, 12(2): 105-9.
- [20] Yamashita Y, Hirai T, Mukaida H, *et al.* Detection of androgen receptors in human esophageal cancer [J]. *Jpn J Surg*, 1989, 19(2): 195-202.
- [21] Hawk E, Breslow RA, Graubard BI. Male pattern baldness and clinical prostate cancer in the epidemiologic follow-up of the first National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9(5): 523-7.
- [22] Wright JL, Page ST, Lin DW, *et al.* Male pattern baldness and prostate cancer risk in a population-based case-control study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2010, 34(2): 131-5.