

# 食管鳞状细胞癌诊断及治疗最新进展

蒋一胜<sup>1\*</sup>, 沈宇杰<sup>1</sup>, 沈 泉<sup>1</sup>, 张 楚<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

<sup>2</sup>绍兴市人民医院胸外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2024年10月27日; 录用日期: 2024年11月21日; 发布日期: 2024年11月27日

## 摘 要

食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell cancer, ESCC)是一种进行性发展且预后较差的恶性肿瘤, 是我国最常见的食管癌类型。食管鳞状细胞癌诊断和治疗具有挑战性。通过血清标志物以及X线、CT、PET/CT、EUS、MRI等影像学检查, 可明确诊断食管鳞状细胞癌。治疗方法包括内镜治疗、手术治疗、化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗, 单一治疗存在缺点, 联合治疗将成为未来ESCC治疗的发展方向。本文主要阐释食管鳞状细胞癌的诊断及治疗最新进展。

## 关键词

食管鳞状细胞癌, 诊断, 治疗

# Recent Progress in Diagnosis and Treatment of Esophageal Squamous Cell Cancer

Yisheng Jiang<sup>1\*</sup>, Yujie Shen<sup>1</sup>, Xiao Shen<sup>1</sup>, Chu Zhang<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Oct. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Nov. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Nov. 27<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Esophageal squamous-cell carcinoma carcinoma (ESCC) is a progressive malignant tumor with a poor prognosis. It is the most common type of esophageal carcinoma in our country. The diagnosis and treatment of esophageal squamous-cell carcinoma is challenging. The diagnosis of esophageal squamous-cell carcinoma can be made by serum markers and imaging examinations such as X-ray,

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蒋一胜, 沈宇杰, 沈泉, 张楚. 食管鳞状细胞癌诊断及治疗最新进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 1464-1469. DOI: 10.12677/acm.2024.14113033

CT, PET-CT, EUS and MRI. Treatment methods include endoscopic therapy, surgical therapy, chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy and targeted therapy. Single therapy has some disadvantages, and combined therapy will be the development direction of ESCC treatment in the future. This article reviews the latest advances in the diagnosis and treatment of esophageal squamous-cell carcinoma.

## Keywords

### Esophageal Squamous Cell Cancer, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

食管鳞状细胞癌(ESCC)是一种通过上皮内瘤变到浸润性癌等多阶段形成发展的上皮癌, 占我国食管癌病例的 90%。食管鳞状细胞癌是亚洲和非洲许多发展中国家的常见癌症, 5 年生存率约为 20%, 但若在癌症发生的早期及时诊断和治疗, 其 5 年生存率甚至可以超过 90% [1] [2]。食管癌是全球第九大常见癌症, 也是第六大癌症死亡原因, 超过 50% 以上的病例发生在我国, 而其中以食管鳞状细胞癌为主[3] [4]。目前食管鳞状细胞癌因为早期症状不明显导致了肿瘤难以诊断以及较差预后。因此, 本文将对食管鳞状细胞癌的诊断及治疗作一综述, 旨在为临床工作者提供有价值的参考和实践指导。

## 2. 诊断

### 2.1. 血清标志物

由于肿瘤糖原表达的改变, 细胞的糖基化受到恶性转化的影响, 导致聚糖生物合成和多样性的变化。癌症发展过程中会发生蛋白质翻译后修饰的改变, 会表达一些抗原性不同的糖蛋白, 这些异常的具有特异性的糖蛋白以及响应其存在而产生的衍生物就是常见的血清标志物[5]。糖类抗原-199 (CA199)和癌胚抗原(CEA)是常见的消化道肿瘤血清标志物, 但这些在诊断食管鳞癌时敏感性和特异性均不足。P53 是一种重要的肿瘤抑制基因, Zhong 等研究发现, 即使在食管癌发生的早期阶段也可以观察到 P53 突变。携带突变 P53 的 ESCC 患者细胞中 p53 网络的正常功能丧失基因, 诱导肿瘤发展、放射抗性、化疗抗性和免疫抑制, 促进进展和转移, 从而导致总体预后不良, 据研究显示, 98% 左右的 ESCC 患者携带突变的 TP53 基因, 因此 P53 抗体被认为是一种 ESCC 高敏感性的诊断标志物, 但 P53 抗体特异性不高, 仍需开展深入研究[6] [7]。甘油磷脂代谢的产物包括磷脂酰丝氨酸合酶 1 (PTDSS1)和溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 1 (LPCAT1), 参与癌细胞的信号传导和生长途径, 并有助于细胞正常的增殖生长和程序性细胞死亡, 是 ESCC 发生和进展过程中重要辅助因子的代谢产物, Yang 等认为 PTDSS1 和 LPCAT1 具有良好的 ESCC 诊断价值, 目前相关研究较少, 具有较高的发展潜力[8]。

### 2.2. 影像学

影像学在 ESCC 的临床中应用广泛, 不仅用于疾病的诊断, 还可指导治疗和判断预后。

X 线食管钡剂造影通常是疑似 ESCC 患者的最初检查, 在食管癌中早期食管癌的检出率要高于 CT。价格低廉、无创及无痛苦是 X 线食管钡剂造影的主要优势。但是早期 ESCC 侵犯浸润深度浅、食管病变

范围小, X 线下较难明确鉴别诊断, 同时由于 X 线造影中的造影剂在食管中停留时间过短, 不容易显影观察而易发生漏诊或误诊。

计算机断层扫描技术(computed tomography, CT)在食管疾病变化的实时观察方面不如 X 线食管钡剂造影, 但其主要优点在于可以准确地扫描出 ESCC 在消化道中的扩散情况, 对 ESCC 的分期进行进一步判断。增强扫描可以更加准确地显示 ESCC 发展过程中癌壁的增厚以及侵犯周围组织及邻近器官的程度。CT 通常被用作诊断食管癌的影像检查, 但由于 CT 具有对于软组织扫描分辨能力较差的缺陷, 食管壁的分层结构和形态在图像的显示上并不清晰[9], 同时食管在无刺激及静息状态下不会明显扩张, 较易与扩张状态下的管壁增厚混淆, 因此早期 ESCC 导致的食管管壁狭窄在 CT 横断面上很难作出明确诊断。

PET-CT 是一种与正电子发射型电子计算机断层(positron emission computed tomography, PET)和 CT 组合在一起的显像技术, 对诊断晚期食管癌具有优势, PET-CT 在晚期病人的治疗评估方面也具有意义。同时 PET-CT 对检测 ESCC 的特异性为 87%, 并且对隐匿性淋巴结转移也有一定的诊断价值[10], 但由于 PET-CT 同样对食管软组织的分辨率较差, 对描述 ESCC 发展过程中肿瘤在食管内延伸程度方面存在一定的劣势。

食管超声内镜(endoscopic ultrasonography, EUS)是一种将超声技术与内镜检查相结合的诊断方法。它不仅能够通过内镜直接观察 ESCC 管壁的形态变化, 还可以利用超声扫描探测食管内的组织结构和周围淋巴结的转移情况。与其他影像学检查相比, EUS 在评估局部肿瘤浸润和区域淋巴结方面具有明显的优势。由于早期远处淋巴结转移相对少见, 因此对于临床上高度怀疑早期 ESCC 的患者, EUS 仍然是主要的影像检查方法。然而 EUS 在探查远处组织和淋巴结时存在一定的局限性, 其对邻近器官及远处淋巴结的癌转移观察准确率低于 CT 扫描[11]。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是一种多参数成像技术, 具有出色的软组织分辨率。它能够更清晰地描绘食管内肿瘤的扩展, 并具备较高的诊断特异性, 因此在评估患者预后方面具有重要价值。然而, MRI 的成像时间较长, 且容易受到食管呼吸运动的干扰, 这些缺点限制了其临床应用[12]。

### 2.3. 肿瘤分期

ESCC 主要通过活检标本的组织学及影像学确定肿瘤分期, 肿瘤分期对于确定预后和指导治疗决策至关重要, 准确的术前分期将指导最合适的治疗选择。最广泛使用的分期系统是由美国癌症联合委员会(AJCC)开发的 TNM (肿瘤、淋巴结、转移)分类。当前肿瘤分期主要以第 8 版的食管癌和食管胃交界癌 AJCC 分期系统为主, 纳入了诊断时的临床分期(临床分期)、新辅助治疗后的病理分期(yp 分期)和未经新辅助治疗的病理分期(p 分期), 以及每种情况的预后估计, 使分期更加精确[13]。

## 3. 治疗

目前 ESCC 的治疗方法包括内镜治疗、手术治疗、化疗、放疗、免疫治疗以及靶向治疗等多种手段。尽管手术治疗一般被考虑为早期局部 ESCC 主要治疗方式, 但高死亡率、吻合口瘘及肺部并发症等增大了手术治疗的风险。化疗是转移性疾病或多部位复发患者的首选全身治疗方法, 但无法获得满意的预后。化疗、放疗及联合治疗可为复杂性食管癌的治疗提供帮助, 但目前缺少满意的统一方案。其中没有一种单一的方法可以获得理想疗效[14]。

### 3.1. 内镜治疗和手术治疗

食管手术的首次明确记载可以追溯到 1738 年, 当时的目的是从胸段食管中取出异物。然而, 食管外科手术的并发症和较高的死亡率促使了微创外科手术的发展[15]。多项国内外指南表明, 对于局部晚期 ESCC 患者, 新辅助治疗后进行根治性手术切除因其能够降低肿瘤分期和提高切除率, 因而被推荐为首选

治疗方式。

内镜治疗和手术治疗是 ESCC 的重要切除手段。内镜手术治疗主要是内镜下黏膜切除术及内镜黏膜下剥离术等，其优势在于有效增加 ESCC 的围术期疗效并减少相关并发症，同时具有手术创伤小、解剖结构清晰、肺功能影响小、切口疼痛小、肺部感染发生率下降等优点。手术治疗有较大的切口，但由于手术视野的优势，在处理分离粘连和出血方面更具有安全性。但在术后短期内开放性食管手术治疗的患者术后疼痛要比内镜治疗的患者严重很多，剧烈的疼痛会导致患者抗拒咳嗽咳痰、下床活动，这些缺点会导致肺部感染和低氧血症的发生。但内镜治疗和手术治疗的肿瘤根治效果无法明确判断，手术方式的选择需要依靠患者的病情和术中情况决定[16]。

### 3.2. 化疗

化疗是不可切除的局部晚期、转移性或复发性的 ESCC 的重要治疗手段。据研究显示，目前晚期或转移 ESCC 患者化疗的一线治疗主要是铂类化疗药物治疗。中国常用铂类化疗药物和紫杉醇结合疗法，而其他国家则首选铂类化疗药物和 5-氟尿嘧啶结合使用。然而，单纯接受铂类药物作为一线化疗的晚期或转移性食管癌患者的中位总生存期 < 12 个月。

在一项临床研究中，研究人员观察到，信迪利单抗、顺铂、紫杉醇三联疗法在晚期或转移性 ESCC 患者的一线治疗中提升了患者的总生存期和无进展生存期。信迪利单抗联合化疗组比安慰剂化疗组的 12 个月总生存率提高 12%，无进展生存率提高 23%。他们认为，添加信迪利单抗这一药物对治疗效果更加明显[17]。同时学者们发现，派姆单抗、替雷利珠单抗在联合化疗中同样可以提升 ESCC 患者的总生存期和无进展生存期，与单纯化疗相比，提供了更可靠的安全性[18] [19]。

单纯的化疗在 ESCC 的治疗中总的疗效并未令人十分满意，总体生存率并未有显著提高，还需要进行进一步的研究。联合化疗在生存性、安全性等多个方面展现了比单纯化疗更大的优势，可能将成为目前化疗的发展趋势。

### 3.3. 放疗

放疗可作用于治疗局部晚期(包括可切除和不可切除)、拒绝或不适合手术的 ESCC 患者，优势在于可以提高患者存活率和较弱的全身毒性。常见的放疗方式包括常规野照射(CFI)、选择性淋巴结照射(ENI)、受累野照射(IFI)、同时集成增强技术(SIBT)或调强放射治疗(IMRT)。研究显示，ESCC 的放疗效果要优于食管腺癌，使保留患者食管具有更高的可行性。目前术前放疗联合化疗已证实是改善 ESCC 患者局部症状和远期预后的重要手段，49% ESCC 患者在术前放疗联合化疗后可达到病理完全缓解(PCR)。学者认为，基于癌症分期和肿瘤位置的个体化放射计划相当重要[20] [21]。

然而放射抗性是提高放疗疗效的重大障碍。放疗中辐射诱导的 DNA 损伤反应可促进细胞因子和趋化因子的释放，引发炎症反应和肿瘤微环境的变化，从而抑制免疫功能，引起食管鳞癌的侵袭和转移。放射抗性是癌症疾病进展和死亡的主要原因，并且与异质性相关。放射抵抗的可能机制包括癌症干细胞的存在、DNA 损伤修复能力的增强、清除活性氧(ROS)的能力的增强、上皮间质转化和程序性细胞死亡的异常调节。尽管进行了大量研究，但 ESCC 患者对放疗反应的分子机制尚未完全了解，仍需进一步研究[22]。

### 3.4. 免疫治疗和靶向治疗

目前对于 ESCC 新疗法最前沿的治疗方式是免疫疗法和靶向治疗[23]。

免疫疗法是通过激活免疫系统来诱导对肿瘤的免疫反应，而不是通过直接用药物治疗肿瘤细胞。目前，临床上针对 ESCC 的免疫疗法主要采用免疫检查点抑制剂。一些研究表明，程序性死亡受体 1 (PD-



1)及其配体(PD-L1)抗体的免疫检查点阻断(ICB)疗法在治疗 ESCC 的临床应用中取得了显著成效,因而使免疫治疗成为了一种重要的治疗选择。ICB 疗法通过作用于细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4)和 PD-1 等免疫检查点,增强免疫反应或减轻免疫抑制。目前,最先进的 ICB 药物是 PD-1/PD-L1 抗体,因为 T 细胞在肿瘤的免疫监测中发挥着关键作用。然而有研究显示,单纯免疫治疗的疗效仅为 20%~40%。免疫联合化疗可能将成为提高肿瘤缓解率的发展方向[24]。

靶向治疗作为一种新型的治疗方式,已被证实在食管癌的治疗中具有重要作用。靶向药物的作用机制主要包括针对表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、表面抗原和信号通路和作用于免疫检查点等来遏制肿瘤发展。EGFR 通路是靶向关键信号通路。西妥昔单抗是一种针对 EGFR 的单克隆抗体,通过抑制 EGFR 激活,从而阻止癌症进展,可改善可切除 ESCC 患者的无进展生存期和总生存期,且不会增加毒性和术后复发率[25]。类似作用的药物还包括尼妥珠单抗、吉非替尼和埃克替尼等。除了 EGFR 通路外,HER-2、VEGFR 和 c-Met 等信号通路也是靶向治疗的关键靶点。尽管靶向药物显著改善了 ESCC 的治疗效果,但仍存在一些待解决的问题。例如,靶向治疗的费用通常高于常规放疗和化疗,并且由于耐药性,难以实现肿瘤的完全治愈。此外,联合放化疗与靶向治疗可能增加并发症的风险[26]。

#### 4. 总结

ESCC 是我国最常见且预后较差的一种食管癌类型,ESCC 的诊断与治疗都存在一定的挑战。早期诊断对于改善 ESCC 患者的预后至关重要,通过血清标志物以及 X 线、CT、PET/CT、EUS、MRI 等影像学检查可明确诊断。

ESCC 的治疗方案广泛而多样,不同的治疗方法各有其优势及缺点,治疗方案的选择取决于疾病的变化。对于早期局部 ESCC 患者,根据肿瘤浸润深度和淋巴结受累情况选择内镜治疗或手术治疗。晚期或不可切除病例需要根据疾病情况选择化疗、放疗、免疫治疗及靶向治疗或联合治疗。单一治疗方法对于 ESCC 的疗效往往无法满意,随着研究的深入,未来将会出现更加完善的治疗方法,提高 ESCC 患者的治愈率。

#### 参考文献

- [1] Chen, Y., Zhu, S., Liu, T., Zhang, S., Lu, J., Fan, W., *et al.* (2023) Epithelial Cells Activate Fibroblasts to Promote Esophageal Cancer Development. *Cancer Cell*, **41**, 903-918.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.001>
- [2] Wen, T., Wang, W. and Chen, X. (2022) Recent Advances in Esophageal Squamous Cell Precancerous Conditions: A Review. *Medicine*, **101**, e32192. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032192>
- [3] Sheikh, M., Roshandel, G., McCormack, V. and Malekzadeh, R. (2023) Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer. *Cancers*, **15**, Article 765. <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>
- [4] Zhu, H., Ma, X., Ye, T., Wang, H., Wang, Z., Liu, Q., *et al.* (2022) Esophageal Cancer in China: Practice and Research in the New Era. *International Journal of Cancer*, **152**, 1741-1751. <https://doi.org/10.1002/ijc.34301>
- [5] Silva, M.L.S. (2015) Cancer Serum Biomarkers Based on Aberrant Post-Translational Modifications of Glycoproteins: Clinical Value and Discovery Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1856**, 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.07.002>
- [6] Zhong, L., Li, H., Chang, W., Ao, Y., Wen, Z. and Chen, Y. (2023) TP53 Mutations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **28**, Article 219. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2809219>
- [7] Sabapathy, K. and Lane, D.P. (2019) Corrigendum to 'Understanding P53 Functions through P53 Antibodies'. *Journal of Molecular Cell Biology*, **11**, 1105-1105. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz110>
- [8] Yang, T., Hui, R., Nouws, J., Sauler, M., Zeng, T. and Wu, Q. (2022) Untargeted Metabolomics Analysis of Esophageal Squamous Cell Cancer Progression. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03311-z>
- [9] 马广婷. 细节护理在消化内科护理中的应用探析[J]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 180-181.
- [10] Ma, D., Zhang, Y., Shao, X., Wu, C. and Wu, J. (2022) PET/CT for Predicting Occult Lymph Node Metastasis in Gastric

- Cancer. *Current Oncology*, **29**, 6523-6539. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090513>
- [11] Withey, S.J., Goh, V. and Foley, K.G. (2022) State-of-the-Art Imaging in Oesophago-Gastric Cancer. *The British Journal of Radiology*, **95**, Article 20220410. <https://doi.org/10.1259/bjr.20220410>
- [12] Finkenzeller, T., Zorger, N., Kühnel, T., Paetzel, C., Schuierer, G., Stroszczyński, C., *et al.* (2012) Novel Application of T1-Weighted BLADE Sequences with Fat Suppression Compared to TSE in Contrast-Enhanced T1-Weighted Imaging of the Neck: Cutting-Edge Images? *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **37**, 660-668. <https://doi.org/10.1002/jmri.23843>
- [13] Wang, Y., Mukkamalla, S.K.R., Singh, R., Babiker, H.M. and Lyons, S. (2024) Esophageal Cancer. StatPearls Publishing.
- [14] Xiang, G., Xu, C., Chai, G., Lyu, B., Li, Z., Wang, B., *et al.* (2023) Re-Irradiation for Local Primary-Recurrence Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with IMRT/VMAT. *Radiation Oncology*, **18**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02265-w>
- [15] Laios, K., Apostolou, K.G., Vavlas, A., Ntousopoulos, A., Chrysikos, D., Troupis, T., *et al.* (2023) The History of Esophageal Surgery. *Acta Chirurgica Belgica*, **123**, 712-723. <https://doi.org/10.1080/00015458.2023.2254604>
- [16] 杨泽波, 张媛媛, 胡旭. 食管鳞癌 Mckeown 微创与开放手术的疗效分析[J]. 巴楚医学, 2023, 6(3): 100-104.
- [17] Lu, Z., Wang, J., Shu, Y., Liu, L., Kong, L., Yang, L., *et al.* (2022) Sintilimab versus Placebo in Combination with Chemotherapy as First Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (ORIENT-15): Multicentre, Randomized, Double Blind, Phase 3 Trial. *British Medical Journal*, **377**, e068714. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068714>
- [18] Sun, J.M., Shen, L., Shah, M.A., Enzinger, P., *et al.* (2021) KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for First-Line Treatment of Advanced Oesophageal Cancer (KEYNOTE-590): A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **398**, 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
- [19] Xu, J., Kato, K., Raymond, E., Hubner, R.A., *et al.* (2023) Tislelizumab plus Chemotherapy versus Placebo plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced or Metastatic Oesophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-306): A Global, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet Oncology*, **24**, 483-495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00108-0)
- [20] Weidenbaum, C. and Gibson, M.K. (2022) Approach to Localized Squamous Cell Cancer of the Esophagus. *Current Treatment Options in Oncology*, **23**, 1370-1387. <https://doi.org/10.1007/s11864-022-01003-w>
- [21] Harada, K., Rogers, J.E., Iwatsuki, M., Yamashita, K., Baba, H. and Ajani, J.A. (2020) Recent Advances in Treating Oesophageal Cancer. *F1000Research*, **9**, 1189. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22926.1>
- [22] An, L., Li, M. and Jia, Q. (2023) Mechanisms of Radiotherapy Resistance and Radiosensitization Strategies for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01839-2>
- [23] Puhr, H.C., Preusser, M. and Ilhan-Mutlu, A. (2021) Immunotherapy for Esophageal Cancers: What Is Practice Changing in 2021? *Cancers*, **13**, Article 4632. <https://doi.org/10.3390/cancers13184632>
- [24] Wei, D.D., Fang, J.M., Wang, H.Z., Chen, J., Kong, S., Jiang, Y., *et al.* (2024) Perioperative Immunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1330785. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1330785>
- [25] Huang, Z., Ma, X., Zhang, J., Li, X., Lai, N. and Zhang, S. (2018) Cetuximab for Esophageal Cancer: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1170. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5040-z>
- [26] Yang, Y., Hong, P., Xu, W.W., He, Q. and Li, B. (2020) Advances in Targeted Therapy for Esophageal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 229. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00323-3>