

HER-2阳性晚期胃癌二线治疗的临床疗效分析

李 昊, 张明军*

安徽医科大学第二附属医院肿瘤科, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月27日

摘 要

目的: 探讨HER-2阳性晚期胃癌适宜的二线治疗方案。方法: 回顾性分析2017年1月至2024年5月于安徽医科大学第二附属医院以单纯化疗和化疗联合曲妥珠单抗或联合程序性细胞死亡受体-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 单抗, 以及ADC类靶向药物作为二线治疗的HER-2阳性晚期胃癌的临床资料。结果: 收集63例患者, 中位随访时间为11.3个月, 中位无进展生存期(PFS)为3.8个月。曲妥珠单抗联合化疗组(17例)、ADC类靶向药物组(16例)、免疫 + 化疗组(13例)以及单纯化疗组(17例)的客观缓解率(overall response rate, ORR)分别为23.5%、62.5%、23.1%、17.7%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为70.6%、81.3%、46.2%、41.2%, 中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为3.32个月、4.94个月、3.10个月、2.90个月, ADC类靶向药物治疗组与其他三组对比差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 单因素分析显示性别、分化程度、ECOG评分、治疗方案对患者PFS有显著影响($P < 0.05$); 多因素分析显示性别、治疗方案为患者PFS的独立影响因素($P < 0.05$)。结论: 在HER-2阳性晚期胃癌的二线治疗中, ADC类靶向药物临床疗效显著, 是可选择方案。

关键词

HER-2阳性, 胃癌, 二线治疗, 靶向治疗, 疗效

Clinical Efficacy Analysis of Second-Line Treatment for HER-2-Positive Advanced Gastric Cancer

Hao Li, Mingjun Zhang*

Department of Oncology, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 27th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李昊, 张明军. HER-2 阳性晚期胃癌二线治疗的临床疗效分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 1200-1207.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123206

Abstract

Objective: To explore the appropriate second-line treatment options for HER-2-positive advanced gastric cancer. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of HER-2-positive advanced gastric cancer treated with chemotherapy alone or in combination with trastuzumab, or with programmed cell death protein 1 (PD-1) monoclonal antibodies, as well as ADC-targeted drugs as second-line treatments at the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2017 to May 2024. **Results:** A total of 63 cases were collected, with a median follow-up time of 11.3 months and a median progression-free survival (PFS) of 3.8 months. The objective response rate (ORR) for the trastuzumab plus chemotherapy group (17 cases), ADC-targeted drug group (16 cases), immunotherapy plus chemotherapy group (13 cases), and chemotherapy alone group (17 cases) were 23.5%, 62.5%, 23.1%, and 17.7%, respectively. The disease control rate (DCR) was 70.6%, 81.3%, 46.2%, and 41.2%, respectively. The median PFS was 3.32 months, 4.94 months, 3.10 months, and 2.90 months, respectively. The differences in PFS between the ADC-targeted drug group and the other three groups were all statistically significant ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that gender, differentiation degree, ECOG score, and treatment regimen had a significant impact on patient PFS ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that gender and treatment regimen were independent factors affecting patient PFS ($P < 0.05$). **Conclusion:** In the second-line treatment of HER-2-positive advanced gastric cancer, ADC-targeted drugs have significant clinical efficacy and are a viable option.

Keywords

HER-2-Positive, Gastric Cancer, Second-Line Treatment, Targeted Therapy, Efficacy

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

胃癌是消化道肿瘤中常见的恶性肿瘤之一。根据 2020 年全球癌症发病率和死亡率统计, 有超过 100 万胃癌新病例, 约 76.8 万人死亡[1]。在这些胃癌新病例中, 有一部分的患者存在人表皮生长因子受体 2 基因扩增阳性, 这类患者的预后明显较差。虽然一线应用曲妥珠单抗联合化疗能显著延长这一部分患者的生存期, 然而, 在曲妥珠单抗治疗失败后, 目前二线及后线治疗手段却仍饱受争议[2]。

曲妥珠单抗联合化疗是 HER 阳性胃癌一线治疗的首选方案, ToGA 试验首次证实曲妥珠单抗联合顺铂/氟尿嘧啶方案可显著延长 HER-2 阳性晚期胃癌患者的中位总生存期(mOS) (13.8 月 vs 11.1 月) [3]。然而, 部分患者在治疗过程中会出现耐药, 这可能与 p95 HER-2 过表达、HER-2 丢失、ErbB 基因异位等机制有关[4]-[7]。这些患者在一线使用曲妥珠单抗治疗进展后, 二线继续使用曲妥珠单抗的治疗价值似乎并不肯定。一项名为 WJOG7112G (T-ACT) 的研究旨在探索曲妥珠单抗跨线治疗 HER-2 阳性胃癌的疗效, 其将曲妥珠联合紫杉醇和紫杉醇单药的疗效进行了对比, 结果显示联用曲妥珠单抗组的中位 PFS 为 3.68 个月, 而紫杉单药治疗组为 3.19 个月, 两者对比并无统计学意义[8]。ADC 类靶向药物在近几年成为了肿瘤治疗的热门。这类药物是一种由重组单克隆抗体与细胞毒性药物共价结合的新型偶联药物, 维迪西妥单抗(Disitamab Ve-dotin, RC48)是一种抗 HER-2 的新型 ADC 类靶向药物。一项名为 RC48-C008 的研究表明, 接受了维迪西妥单抗单药(2.5 mg/kg, 每 2 周给药 1 次)治疗的患者中, ORR 为 24.8%, 中位 PFS

和中位 OS 分别为 4.1 个月和 7.9 个月, 得到了一定程度的延长[9]。2023 年 CSCO 胃癌指南中已将其上升到三线治疗的 I 级推荐。此外, 肿瘤免疫治疗也是近年来抗肿瘤治疗的热门, 越来越多胃癌患者更早地接受了免疫联合化疗, 并一定程度上从中获益。

在 HER-2 阳性晚期胃癌的临床诊治过程中, 选择单纯化疗或联合曲妥珠单抗或联合免疫治疗或使用 ADC 类靶向药物, 目前暂无足够的试验支持。本研究回顾性分析晚期 HER-2 阳性胃癌患者的临床资料, 探讨晚期胃癌不同抗 HER-2 治疗方案对晚期胃癌患者二线治疗的临床疗效的影响。

2. 材料和方法

2.1. 研究对象

选择 2017 年 1 月至 2024 年 1 月于安徽医科大学第二附属医院接受治疗的 HER-2 阳性晚期胃癌患者共 63 例, 纳入标准: (1) 经病理组织证实的 III 或 IV 期胃癌患者。(2) HER-2 基因检测结果为阳性(结果为 3+或 2+且 FISH 检测阳性)。(3) 一线治疗方案中涉及曲妥珠单抗, 且治疗失败或出现耐药, 二线治疗中含有化疗、靶向治疗、免疫治疗中的一种或多种联合。(4) 预计生存期 > 3 个月。(5) 根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版, 具有一个及以上的可测量病灶。排除标准: (1) 存在其他部位的原发肿瘤。(2) 年龄 < 18 岁。(3) 肝、肾、心、脑等脏器功能严重不全者。(4) HIV 感染、梅毒感染或活动性 HBV 或 HCV 感染。

根据上述标准, 结合治疗方案的差异, 将 63 例患者分为 A 组: 抗 HER-2 单克隆抗体 + 化疗组(抗 HER-2 单克隆抗体为曲妥珠单抗, 化疗药物为铂类联合紫杉类或氟尿嘧啶类), B 组: ADC 类药物组(维迪西妥单抗、DS-8201), C 组: PD-1 单抗 + 化疗组(PD-1 单抗包括信迪利单抗、卡瑞利单抗、帕博利单抗、替雷利单抗, 化疗药物为铂类联合紫杉类或氟尿嘧啶类), D 组: 单药化疗组(化疗药物为铂类联合紫杉类或氟尿嘧啶类), 各种药物剂量均遵循药品说明书, 21 天为 1 个治疗周期, 期间同步进行预防止吐、抑酸护胃、抗过敏等支持治疗。

2.2. 资料收集

(1) 患者基本信息, 包括年龄、性别、身高、体重、病灶部位、分化程度、肿瘤分期、手术史、HER-2 表达水平等。(2) 治疗相关信息: 二线治疗方案等。(3) 影像学资料: 血常规、肝肾功能、尿常规、大便常规、CT、MRI 等。

2.3. 疗效评价

研究各组数据的 PFS, PFS 定义为从治疗开始直至出现疾病进展、死亡或末次随访时间(2024 年 8 月 1 日), 结果以月为单位。根据实体瘤疗效评价标准 1.1 版评估: 完全缓解(complete response, CR): 所有临床病灶消失; 部分缓解(partial response, PR): 靶病灶最大直径之和减少>30%, 无新发病灶; 疾病稳定(stable disease, SD): 靶病灶最大直径之和减少≤30%或增加≤20%; 疾病进展(progressive disease, PD): 靶病灶最大直径之和>20%, 或出现新发病灶; 客观缓解率(overall response rate, ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

2.4. 统计分析

使用 SPSS 26.0 对数据进行统计学分析。对基本特征数据采用描述性统计。采用 χ^2 检验或 Fish 确切概率法分析疗效及不良反应发生率。生存分析采用 Kaplan-Meier 法, GraphPad Prism 9.5.0 软件绘制生存曲线, Log-rank 检验比较组间差异。采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者临床资料

共 63 例 HER-2 阳性胃癌患者, A 组 17 例, B 组 16 例, C 组 13 例, D 组 17 例, 对比各组年龄、性别、肿瘤位置、分化程度、HER-2 表达、手术、合并症等病理特征, 统计结果显示均无统计学意义($P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Clinical characteristics of patients with HER-2-positive advanced gastric cancer
表 1. HER-2 阳性晚期胃癌患者临床特征

基本特征	A 组(n = 17)	B 组(n = 16)	C 组(n = 13)	D 组(n = 17)
年龄				
<70	12	12	8	12
≥70	5	4	5	5
性别				
男	11	11	7	13
女	6	5	6	4
ECOG 评分				
0~1	13	11	8	11
2	4	5	5	6
肿瘤位置				
贲门	4	3	3	5
胃体	9	8	6	7
胃窦	4	5	4	5
分化程度				
中	11	11	8	10
低	6	5	5	7
HER-2 表达				
3+	11	12	11	13
2+且 FISH+	6	4	2	7
手术				
是	8	7	5	11
否	9	9	8	6
合并症				
高血压	4	2	2	5
糖尿病	2	2	1	2
冠心病	2	1	0	2

3.2. 疗效评估

对 63 例患者进行疗效评估, 其中 A 组 CR 0 例, PR 4 例, SD 8 例, PD 5 例; B 组 CR 3 例, PR 7 例, SD 3 例, PD 3 例; C 组 CR 0 例, PR 3 例, SD 3 例, PD 7 例; D 组 CR 0 例, PR 3 例, SD 4 例, PD 10 例。计算各组 ORR、DCR 得出以下结果: B 组的 ORR 与 DCR 均为最高比例, ORR 显著高于 C 组与 D 组, 其他组的 ORR 相互比较均无统计学意义; B 组的 DCR 显著高于 D 组, 其余组 DCR 对比均无统计学意义。结果显示, 二线治疗方案中选择 ADC 类药物可有效控制疾病进展(见表 2)。

Table 2. Clinical efficacy of four treatment regimens
表 2. 四组治疗方案的临床疗效

	A 组	B 组	C 组	D 组
有效(PR + CR)	4	10	3	3
无效(PD)	5	3	7	10
稳定(SD)	8	3	3	4
客观缓解率(ORR)	23.5%	62.5%	23.1%	17.7%
疾病控制率(DCR)	70.6%	81.3%	46.2%	41.2%

3.3. 生存分析

对 63 例患者进行生存分析, 末次随访时间为 2024 年 8 月 1 日, 统计各组的 PFS, 绘制出 K-M 曲线(图 1)并得出以下结果: A 组中位 PFS 为 3.32 个月, B 组中位 PFS 为 4.94 个月, C 组中位 PFS 为 3.10 个月, D 组中位 PFS 为 2.90 个月。B 组 A 组、C 组、D 组中位 PFS 对比均有统计学意义, A 组、C 组、D 组中位 PFS 对比均无统计学意义($P > 0.05$)。以上结果显示 ADC 类药物的临床疗效一定程度上优于曲妥珠单抗联合化疗、免疫联合化疗及单纯化疗。

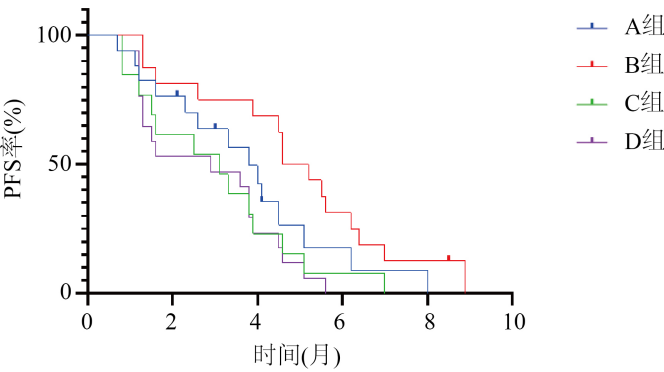


Figure 1. PFS curves of four treatment regimens
图 1. 四种治疗方案的 PFS 曲线

3.4. 预后因素分析

根据四组患者的各种变量(年龄、性别、ECOG 评分、肿瘤位置、分化程度、HER-2 表达、手术、合并症、治疗方案)分别比较各组患者的中位 PFS (见表 3)。单因素分析显示性别、分化程度、ECOG 评分、治疗方案对患者 PFS 有显著影响($P < 0.05$), 进一步进行多因素分析显示性别、治疗方案为患者 PFS 的独立影响因素(见表 4)。

Table 3. Univariate analysis of median PFS in HER-2-positive gastric cancer patients
表 3. HER-2 阳性胃癌患者中位 PFS 单因素分析

基本特征	中位 PFS (月)	P 值
性别(男 vs 女)	3.10 vs 4.39	0.019
年龄(<70 vs ≥70)	3.42 vs 3.77	0.537
分化程度(中分化 vs 低分化)	3.97 vs 2.77	0.025
HER-2 表达(3+ vs 2+且 FISH+)	3.82 vs 3.43	0.525
ECOG 评分(≤1 分 vs >1 分)	3.93 vs 2.79	0.036
手术(有 vs 无)	3.71 vs 3.36	0.584
肿瘤位置(贲门 vs 胃窦 vs 胃体)	3.15 vs 3.80 vs 4.05	0.976
治疗方案(A vs B vs C vs D)	3.32 vs 4.94 vs 3.10 vs 2.90	0.026
合并症(有 vs 无)	3.60 vs 3.33	0.664

Table 4. Univariate and multivariate analysis of median PFS in HER-2-positive gastric cancer patients
表 4. HER-2 阳性胃癌患者中位 PFS 单因素及多因素分析

单因素			多因素	
基本特征	中位 PFS (月)	P 值	HR (95% CI)	P 值
性别(男 vs 女)	3.10 vs 4.39	0.019	1.747 (0.997~3.060)	0.045
分化程度(中分化 vs 低分化)	3.97 vs 2.77	0.025	—	0.114
ECOG 评分(≤1 分 vs >1 分)	3.93 vs 2.79	0.036	—	0.161
治疗方案(A vs B vs C vs D)	3.32 vs 4.94 vs 3.10 vs 2.90	0.026	—	0.013
B vs C	4.94 vs 3.10	0.029	2.500 (1.157~5.400)	0.020
B vs D	4.94 vs 2.90	0.006	2.966 (1.411~6.231)	0.004

4. 讨论

根据最新的研究数据显示, ADC 类靶向药物在 HER-2 阳性晚期胃癌患者中显示出显著的疗效。一项名为 RC48-C008 研究中, ADC 药物维迪西妥单抗(RC-48)治疗 HER-2 阳性晚期胃癌的客观缓解率(ORR)为 24.8%, 中位无进展生存期(mPFS)为 4.1 个月, 中位总生存期(mOS)为 7.9 个月[9]。此外, DESTINY-Gastric01 研究显示, ADC 药物 T-DXd 在 HER-2 阳性胃癌人群中的 ORR 为 51.3%, OS 为 12.5 个月, PFS 为 5.6 个月[10]。而在本研究中, 使用 ADC 类靶向药物治疗的患者对比单纯化疗、免疫联合化疗或曲妥珠单抗联合化疗的患者, mPFS 得到较为显著的延长(4.94 月 vs 2.90 月 vs 3.10 月 vs 3.32 月), 且差异具有统计学意义; 对比各组 ORR 值与 DCR 值, ADC 治疗组依然展示出优越的疗效。此外, 上述数据显示二线治疗继续使用曲妥珠单抗联合化疗对比单纯化疗未能有效延长患者 mPFS, 差异无统计学意义。因此, 上述这些数据均表明 ADC 药物可能在提高患者生存质量和延长生存期方面具有显著优势, 但尽管如此仍有许多问题需要进一步研究。一项研究旨在分析 disitamab vedotin (RC48)联合免疫检查点抑制剂(ICIs)和 RC48 作为晚期胃癌三线及以上治疗的临床疗效和药物毒性, 结果显示: 与 RC48 单药治疗相比, ICIs 联合 RC48 对 HER-2 阳性或 HER-2 低晚期和转移性胃癌患者显示出优越疗效, 且安全性可控[11]。因此, 将 ADC 药物与其他治疗手段结合或许能达到更好的疗效, 此外, 对于 HER-2 低表达的患者, ADC 药物的疗效也需要进一步研究, 这些都将依赖大量临床试验以进一步证实。

一项名为 KEYNOTE-811 的研究中[12], 帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和化疗对比单纯化疗的结果显示: 联合组 PFS 得到显著改善, 在 ITT 人群和 HER-2 阳性且 PD-L1 CPS ≥ 1 人群中均观察到显著获益。ATTRACTON-4 研究显示纳武利尤单抗联合化疗对比安慰剂联合化疗用于晚期胃癌能够延长患者 mPFS (10.94 月 vs 8.48 月; 95% [CI] 0.55~0.82) [13]。而另一项名为 ORIENT-16 研究中信迪利单抗联合化疗将晚期胃癌患者生存期延长至 15.2 个月[14]。以上研究均表明免疫联合化疗可能在 HER-2 阳性晚期胃癌中可以一定程度延长患者生存期。然而在本实验中, 免疫联合化疗组对比单纯化疗组略微延长了 mPFS (3.10 月 vs 2.90 月), 这种差异并无统计学意义, 这可能与本研究的样本量较少、PD-1/PD-L1 阳性率不一致等因素有关。在实际临床诊疗中, 精准选择免疫治疗人群, 明确 PD-1/PD-L1 表达水平, 对于提高治疗效果至关重要。

本研究存在一定的局限性, 例如病例数的限制性、随访时间不足等, 仍需要大量临床研究数据进一步验证。本文结果显示: 在 HER-2 阳性晚期胃癌的二线治疗中, ADC 类靶向药物对比免疫联合化疗或单纯化疗显示出了良好的疗效, 是 HER-2 阳性晚期胃癌患者可选择的治疗方案。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Zhao, D., Klemptner, S.J. and Chao, J. (2019) Progress and Challenges in HER2-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0737-2>
- [3] Bang, Y., Van Cutsem, E., Feyereislova, A., Chung, H.C., Shen, L., Sawaki, A., *et al.* (2010) Trastuzumab in Combination with Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Cancer (Toga): A Phase 3, Open-Label, Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **376**, 687-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61121-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61121-x)
- [4] Sampera, A., Sánchez-Martín, F.J., Arpi, O., Visa, L., Iglesias, M., Menéndez, S., *et al.* (2019) HER-Family Ligands Promote Acquired Resistance to Trastuzumab in Gastric Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **18**, 2135-2145. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-19-0455>
- [5] Saatci, Ö., Borgoni, S., Akbulut, Ö., Durmuş, S., Raza, U., Eyüpoğlu, E., *et al.* (2018) Targeting PLK1 Overcomes T-DM1 Resistance via CDK1-Dependent Phosphorylation and Inactivation of BCL-2/XL in HER2-Positive Breast Cancer. *Oncogene*, **37**, 2251-2269. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0108-9>
- [6] Pietrantonio, F., Caporale, M., Morano, F., Scartozzi, M., Ghoghini, A., De Vita, F., *et al.* (2016) HER2 Loss in HER2-Positive Gastric or Gastroesophageal Cancer after Trastuzumab Therapy: Implication for Further Clinical Research. *International Journal of Cancer*, **139**, 2859-2864. <https://doi.org/10.1002/ijc.30408>
- [7] Liu, N., Zhu, M., Linhai, Y., Song, Y., Gui, X., Tan, G., *et al.* (2018) Increasing HER2 A2,6 Sialylation Facilitates Gastric Cancer Progression and Resistance via the Akt and ERK Pathways. *Oncology Reports*, **40**, 2997-3005. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6680>
- [8] Makiyama, A., Sagara, K., Kawada, J., Kashiwada, T., Hosokawa, A., Horie, Y., *et al.* (2018) A Randomized Phase II Study of Weekly Paclitaxel±Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Advanced Gastric or Gastro-Esophageal Junction Cancer Refractory to Trastuzumab Combined with Fluoropyrimidine and Platinum: WJOG7112G (T-Act). *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 4011-4011. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.4011
- [9] Peng, Z., Liu, T., Wei, J., Wang, A., He, Y., Yang, L., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of a Novel Anti-HER2 Therapeutic Antibody RC48 in Patients with HER2-Overexpressing, Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: A Single-Arm Phase II Study. *Cancer Communications*, **41**, 1173-1182. <https://doi.org/10.1002/cac2.12214>
- [10] Shitara, K., Bang, Y., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M., Sakai, D., *et al.* (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 2419-2430. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2004413>
- [11] Nie, C., Xu, W., Guo, Y., Gao, X., Lv, H., Chen, B., *et al.* (2023) Immune Checkpoint Inhibitors Enhanced the Antitumor Efficacy of Disitamab Vedotin for Patients with HER2-Positive or HER2-Low Advanced or Metastatic Gastric Cancer: A Multicenter Real-World Study. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 1239. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11735-z>
- [12] Cen, S., Yuan, M., Sun, Q., Hou, G., Ying, J., Xu, Q., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Dual Blockade of HER2 and

-
- PD-1 in Patients with HER2-Positive Gastric Cancer: A Retrospective, Multicentre Study. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 25030. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-76296-y>
- [13] Boku, N., Omori, T., Shitara, K., Sakuramoto, S., Yamaguchi, K., Kato, K., *et al.* (2024) Nivolumab Plus Chemotherapy in Patients with HER2-Negative, Previously Untreated, Unresectable, Advanced, or Recurrent Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer: 3-Year Follow-Up of the ATTRACTION-4 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Gastric Cancer*, **27**, 1287-1301. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01535-0>
- [14] Xu, J., Jiang, H., Pan, Y., Gu, K., Cang, S., Han, L., *et al.* (2023) Sintilimab Plus Chemotherapy for Unresectable Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Journal of the American Medical Association*, **330**, Article 2064. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19918>