



ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Uso da Imunoterapia em Contexto Neoadjuvante para Tumores do Trato Gastrointestinal

Use of Immunotherapy in the Neoadjuvant Setting for Gastrointestinal Tract Tumors

Carolina Rocha Silva¹, Clara Santana Peixoto¹, Hamanda Nery Lopes¹, Júlia de Castro de Souza¹, Maria Cecília Mathias Machado¹, Thereza Inês Barbosa Soares Flores¹, Clarissa Mathias^{1*}

¹Oncoclínicas&Co, Salvador-Bahia, Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A imunoterapia no cenário neoadjuvante para tumores do trato gastrointestinal tem se mostrado uma estratégia promissora, especialmente em pacientes com perfil molecular MSI-H/dMMR, nos quais estudos recentes evidenciam altas taxas de resposta patológica completa e impacto positivo na sobrevida livre de doença. Ensaios clínicos destacam a eficácia de inibidores de checkpoint imunológico, como nivolumabe, ipilimumabe, dostarlimabe e pembrolizumabe, em diferentes subtipos, incluindo câncer colorretal, gástrico, esofágico e de junção esofagogástrica. Entretanto, os resultados ainda são heterogêneos em tumores pMMR e outros subgrupos, ressaltando a necessidade de estudos de Fase III com acompanhamento prolongado. O uso de biomarcadores consolidados (MSI-H/dMMR) e emergentes (PD-L1, EBV, POLE/POLD1, TMB, ctDNA, HER2 e CLDN18.2) será fundamental para selecionar pacientes e individualizar condutas terapêuticas. A integração da imunoterapia com tratamentos convencionais e abordagens cirúrgicas personalizadas pode redefinir o paradigma terapêutico dos tumores gastrointestinais, ampliando as perspectivas de eficácia e qualidade de vida.

Palavras-chave: Imunoterapia; Tumores; Trato Gastrointestinal.

Neoadjuvant immunotherapy for gastrointestinal tract tumors has emerged as a promising strategy, particularly in patients with MSI-H/dMMR molecular profiles, where recent studies have shown high rates of complete pathological response and positive impact on disease-free survival. Clinical trials highlight the efficacy of immune checkpoint inhibitors such as nivolumab, ipilimumab, dostarlimab, and pembrolizumab across various subtypes, including colorectal, gastric, esophageal, and gastroesophageal junction cancers. However, results remain heterogeneous in pMMR tumors and other subgroups, underscoring the need for phase III trials with longer follow-up. The use of established (MSI-H/dMMR) and emerging biomarkers (PD-L1, EBV, POLE/POLD1, TMB, ctDNA, HER2, and CLDN18.2) will be crucial for patient selection and individualized therapeutic strategies. The integration of immunotherapy with conventional treatments and personalized surgical approaches may redefine the therapeutic paradigm for gastrointestinal tumors, expanding prospects for improved efficacy and quality of life.

Keywords: Immunotherapy; Tumors; Gastrointestinal Tract.

Correspondence addresses:

Dra. Clarissa Mathias
clarissa.mathias@medicos.
oncoclinicas.com

Received: June 10, 2025

Revised: August 22, 2025

Accepted: August 31, 2025

Published: September 30, 2025

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2025 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

O uso de terapia neoadjuvante em tumores do trato gastrointestinal baseia-se em múltiplos objetivos: redução do volume tumoral pré-abordagem cirúrgica, aumentando as taxas de ressecção completa, diminuição do risco de recorrência local e tratamento precoce de micrometástases, com potencial de tais desfechos traduzirem melhora da sobrevida global. A escolha da modalidade terapêutica neoadjuvante (quimioterapia, quimiorradioterapia, imunoterapia ou terapia alvo) depende do tipo histológico, localização tumoral e estágio clínico.

O racional para imunoterapia neoadjuvante está em fase de investigação, com estudos iniciais sugerindo resposta imune robusta, *downstaging* tumoral e altas taxas de resposta patológica completa, especialmente em tumores colorretais com deficiência no sistema de reparo de DNA (dMMR). Em pacientes com cirurgia curativa bem-sucedida, ainda observamos risco elevado de recorrência tumoral a nível regional ou a distância, o que é atribuído a inúmeros fatores, como a presença de tumor residual não detectados aos exames convencionais, micrometástases e a persistência de um ambiente carcinogênico.¹

Empenhos de investigação na abordagem neoadjuvante mostram que a cirurgia induz um ambiente imunossupressor que diretamente prejudica a proliferação de células T, levando a apoptose das células T iniciais e o microambiente imunossupressor que circunda a lesão excisada facilita o crescimento de células tumorais, predispondo a recorrência.²

O bloqueio de PD-1/L1 no contexto neoadjuvante ativou e expandiu o *pool* de células T citotóxicas preexistentes no microambiente tumoral. Ao mesmo tempo a maior abundância de neoantígenos na presença do tumor quando comparado ao tumor já ressecado geram maior atividade deste pool celular expandido.

A maioria das células imunes que destroem tumores sofre apoptose, mas algumas células T antígeno-específicas persistem como células T de memória circulantes e células T de memória

residentes em tecidos, fornecendo proteção de longo prazo contra a recorrência tumoral.³

A presença de linfonodos intactos durante a exposição a imunoterapia também parece ser um fator determinante para obtenção de controle de doença duradouro. Estudos utilizando modelos tumorais *in situ* para a análise de subtipos de células T tumorais específicas demonstraram que o início do *priming* de células T e da expressão de PD-1 ocorrem inicialmente nos linfonodos de drenagem tumoral antes do aparecimento de células T que expressam PD-L1 dentro do próprio tumor.⁴ Em modelos pré-clínicos utilizando câncer de cólon, a expressão de PD-L1 ocorreu em exossomos derivados de tumores e não apenas nas próprias células tumorais.⁴ Portanto, manter a integridade dos linfonodos antes da imunoterapia é benéfico para maximizar a eficácia terapêutica.

Em comparação com as neoplasias hematológicas e outras neoplasias sólidas, os tumores gastrointestinais possuem um microambiente tumoral complexo e são mais propensos ao desenvolvimento de tumores resistentes durante o tratamento. A imunoterapia neoadjuvante tem o potencial de desencadear uma resposta imune antitumoral robusta em casos de carga tumoral substancial, o que tem impulsionado os estudos de imunoterapia neoadjuvante em tumores gastrointestinais, e vários ensaios clínicos de Fase III estão em andamento. Identificar biomarcadores adequados e o posicionamento de tal terapia dentro do continuum de tratamento dos pacientes é nosso principal desafio para estabelecimento de conduta.

Biomarcadores em Imunoterapia Neoadjuvante de Tumores Gastrointestinais

A utilização de imunoterapia no cenário neoadjuvante de tumores gastrointestinais (TGI) tem se mostrado promissora, sobretudo em subgrupos moleculares definidos. A seleção adequada de pacientes depende de biomarcadores

validados ou em processo de consolidação, que predizem resposta ao bloqueio imunológico e permitem o desenho de estratégias terapêuticas mais individualizadas.

O biomarcador mais robusto e estabelecido é a deficiência no sistema de reparo de DNA por *mismatch repair* (dMMR) ou a instabilidade de microssatélites (MSI-H). Nesses tumores, os mecanismos de correção de erros do DNA estão falhos, levando ao acúmulo de mutações. Isso torna as células tumorais mais visíveis ao sistema imunológico devido à elevada carga mutacional, neoantigenicidade aumentada e intensa infiltração linfocitária, o que favorece a resposta a bloqueadores de *checkpoint*. No estudo NICHE-2,⁵ pacientes com câncer de cólon dMMR tratados com nivolumabe e ipilimumabe obtiveram taxa de resposta patológica maior (MPR) de 95% e resposta patológica completa (pCR) em 67%. Em câncer de reto localmente avançado dMMR, o uso de dostarlimabe em Fase II resultou em 100% de resposta clínica completa sustentada,⁶ reforçando este biomarcador como determinante na indicação de imunoterapia neoadjuvante. De acordo com o NCCN,⁷ a testagem universal de dMMR/MSI-H é mandatória tanto em câncer de cólon quanto em câncer gástrico localizados e pode modificar o tratamento neoadjuvante.

A expressão de PD-L1, usualmente mensurada pelo *Combined Positive Score* (CPS), constitui marcador exploratório, mas com relevância crescente em adenocarcinomas gástricos e de junção esôfago-gástrica. O PD-L1 é uma proteína que funciona como “escudo” tumoral, inibindo a ação das células de defesa. Tumores com PD-L1 elevado tendem a responder melhor a bloqueadores de PD-1/PD-L1. Ensaios como o KEYNOTE-585⁸ e o MATTERHORN⁹ demonstraram incremento de pCR, com maior magnitude em subgrupos CPS elevados.

Contudo, a correlação entre PD-L1 e benefício clínico em sobrevida livre de eventos (EFS) e sobrevida global (OS) ainda requer maturação.

A positividade para vírus Epstein-Barr (EBV) identifica um subtipo molecular de adenocarcinomas gástricos com perfil imunológico inflamatório, hipermetilação e alta expressão de PD-L1. Evidências no cenário metastático apontam respostas elevadas ao bloqueio de PD-1,¹⁰ e análises translacionais sugerem potencial aplicabilidade em regimes perioperatórios, embora os dados ainda sejam limitados.

Mutações em POLE e POLD1, genes do complexo da DNA polimerase, participam da correção de erros durante a duplicação do DNA. Quando mutados, geram tumores ultramutados, altamente imunogênicos, com taxas de mutação superiores às observadas em MSI-H. Pacientes portadores dessas mutações demonstram respostas excepcionais à imunoterapia em doença metastática.¹¹ O NCCN⁷ recomenda que, em câncer de cólon localizado, além da testagem universal de dMMR, seja considerada a avaliação de mutações em POLE por sequenciamento de nova geração (NGS), dada a sua alta relevância preditiva.

A carga mutacional tumoral (TMB), definida como o número de mutações somáticas por megabase de DNA, está associada à maior imunogenicidade tumoral. Embora TMB ≥ 10 mut/Mb seja critério agnóstico de indicação de imunoterapia em tumores avançados pela FDA,¹² sua utilidade como biomarcador preditivo em tumores gastrointestinais localizados ainda é investigacional.

O DNA tumoral circulante (ctDNA) emerge como marcador dinâmico de resposta. Trata-se de fragmentos de DNA liberados pelo tumor na corrente sanguínea, que podem ser detectados por exames de alta sensibilidade. Em estudos neoadjuvantes de câncer colorretal, a negativação do ctDNA correlacionou-se com pCR e ausência de doença residual mínima (MRD),¹³ sugerindo papel futuro na estratificação prognóstica e na decisão sobre desintensificação ou intensificação terapêutica.

O HER2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2), tradicionalmente

associado à seleção para terapias-alvo em câncer gástrico metastático, ganha relevância também em combinações com imunoterapia. O ensaio KEYNOTE-811¹⁴ demonstrou benefício da adição de pembrolizumabe ao trastuzumabe e quimioterapia em HER2-positivos metastáticos. Esse racional translacional fundamenta a investigação da associação anti-HER2 + ICI em cenários perioperatórios, embora não haja recomendação formal em diretrizes até o momento.

A claudina 18.2 (CLDN18.2) é uma proteína de adesão celular normalmente restrita ao estômago, mas que passa a ser expressa em tumores gástricos. O zolbetuximabe, anticorpo monoclonal anti-CLDN18.2, demonstrou benefício em sobrevida em doença metastática CLDN18.2-positiva.¹⁵ Ensaios em andamento avaliam sua associação a imunoterapia em regimes perioperatórios, posicionando esse marcador como potencial alvo emergente também no cenário neoadjuvante.

Em síntese, o MSI-H/dMMR constitui o biomarcador mais consolidado para indicação de imunoterapia neoadjuvante em TGI. PD-L1, EBV, POLE/POLD1, TMB, ctDNA, HER2 e CLDN18.2 representam biomarcadores complementares ou emergentes, em estágios distintos de validação. Pela diretriz do NCCN,⁷ o MSI-H/dMMR e POLE/POLD1 já modificam a conduta referente ao tratamento neoadjuvante de tumores de cólon e estômago.⁷

Tumores de Esôfago, Estômago e Junção Esofagogástrica

Atualmente o tratamento padrão ouro na neodjuvância para câncer de esôfago é quimiorradioterapia, com a quimioterapia baseada no esquema do estudo CROSS e para o câncer gástrico/JEG segue a quimioterapia perioperatória com esquema FLOT. A imunoterapia vem em evolução no cenário neoadjuvante, galgando espaço com alguns estudos bem recentes e outros ainda em andamento.¹⁶

Carcinoma Escamoso de Esôfago

Em dois de Julho de 2024 foi publicado o ESCORT-NEO/NCCES01, um estudo de Fase III, randomizado, onde 391 pacientes foram inscritos entre 28 de abril de 2021 e 7 de agosto de 2023 e separados em três grupos e evidenciou aumento significativo de pCR ao adicionar camrelizumabe à quimioterapia (paclitaxel + cisplatina ou nab-paclitaxel + cisplatina) vs. quimioterapia isolada. A taxa de pCR foi de 28,0% no grupo camrelizumabe + nab-paclitaxel + cisplatina, significativamente maior do que a do grupo quimioterapia isolada, de 4,7%. A taxa de pCR do grupo Camrelizumabe + paclitaxel/cisplatina também foi significativamente maior, de 15,4%, em comparação ao grupo quimioterapia isolada. Os dados de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (OS) não estão maduros.¹⁷ Uma comparação real-world, estudo retrospectivo incluiu mais de 300 pacientes diagnosticados com CEC de esôfago localmente avançado que foram submetidos à terapia neoadjuvante e esofagectomia radical em três hospitais entre janeiro de 2019 e setembro de 2023, para investigar o impacto real da quimiorradioterapia neoadjuvante (NCRT) e da quimiorradioterapia + imunoterapia neoadjuvante (NICRT). Adicionando os dados do PALACE-1 para a análise, com foco na eficácia e segurança a curto prazo. Este estudo não mostrou superioridade de quimiorradioterapia + ICI *versus* quimiorradioterapia padrão para pCR ou complicações cirúrgicas.¹⁸

Adenocarcinoma de Esôfago e Junção Gastroesofágica (JGE)

No adenocarcinoma de esôfago e JGE, o ensaio clínico EA2174 avaliou 275 pacientes em dois braços, um grupo com nivolumabe + quimiorradioterapia (carboplatina e paclitaxel) aos moldes CROSS trial e o outro grupo quimiorradioterapia. Foi concluído que adicionar nivolumabe à carboplatina neoadjuvante,

paclitaxel e radiação não melhora a taxa de pCR em pacientes com adenocarcinoma de esôfago e JEG ressecado.¹⁹

Adenocarcinoma de Estômago e JEG

O Keynote 585, estudo de Fase III, adicionou pembrolizumabe à quimioterapia perioperatória com regime XP/CF e a uma coorte tratada com FLOT, em pacientes diagnosticados com neoplasia de estômago e JGE em estágio clínico T3-4 com linfonodos positivos ou negativos. Para a coorte FLOT de pacientes o estudo evidenciou que houve uma melhora na taxa de resposta patológica completa para pembrolizumabe adicionado à quimioterapia em comparação à quimioterapia sozinha (17,0% vs. 7,0%), mas nenhuma diferença significativa na sobrevida livre de eventos ou na sobrevida global.²⁰

Um outro estudo é o MATTERHORN, este estudo avaliou o acréscimo de durvalumabe ao esquema FLOT e observou aumento da pCR em 12% no braço durvalumabe.²¹

DANTE, estudo Fase II avaliou Atezolizumabe + FLOT e as análises mostraram pCR maior e melhor regressão tumoral com atezolizumabe + FLOT vs. FLOT; o estudo foi para Fase III com EFS como endpoint, porém ainda não caracteriza como terapêutica padrão, porém fornece mais dados consolidando a tendência de benefício patológico.²²

Em relação aos tumores MSI-H/dMMR gástrico/JEG, o estudo de Fase II NEONIPIGA evidenciou alta taxa de resposta patológica completa com terapia neoadjuvante nivolumab/ipilimumab em pacientes com adenocarcinoma gástrico ou de junção gastroesofágica com reparo de incompatibilidade deficiente localizada (dMMR)/instabilidade de microssatélites alta (MSI-H).²³

Câncer Colorretal (CCR)

Os tumores colorretais com instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência

de enzimas de reparo (dMMR) sabidamente não apresentam boa resposta a quimioterapia padrão e, por ser considerado o subtipo mais imunogênico, a terapia com inibidores de checkpoint imunológicos (ICIs) foi estabelecida como o tratamento padrão para a doença metastática.^{24,25}

No cenário da doença localmente avançada, a deficiência de enzimas de reparo pode ser encontrada em 10 a 15% dos pacientes com câncer de cólon. O NICHE-2, um estudo de Fase II, braço único, que incluiu 115 pacientes com câncer de cólon dMMR, localmente avançados, foi conduzido para avaliar a segurança e eficácia do tratamento com duas doses de nivolumabe (inibidor de PD-1) e dose única de ipilimumabe (inibidor de CTLA-4), seguidos de tratamento cirúrgico.²⁶ Como resultado, 95% dos pacientes apresentaram resposta patológica maior e 68% resposta patológica completa. Em análise mais recente com uma mediana de acompanhamento de 36,5 meses, o estudo NICHE-2 demonstrou uma taxa de sobrevida livre de doença de 100% em 3 anos, ou seja, todos os pacientes estavam vivos e sem evidência de recorrência. Além disso, eventos adversos de grau 3 ou 4 ocorreram apenas em 4% dos pacientes.²⁷

Outro estudo de Fase II, o NEOPRISM-CRC, avaliou eficácia e segurança do uso de pembrolizumabe neoadjuvante por 3 ciclos, estratificado pela carga mutacional tumoral (TMB), em pacientes com CCR MSI-H/dMMR de alto risco, estágios II e III. Nesse estudo, a taxa de pCR em pacientes com TMB alto ou médio foi de 59%.²⁸ No NICHE-3, a combinação de nivolumabe com relatlimabe (anti-LAG3) demonstrou eficácia em taxa de resposta, com resposta patológica completa de 68% e resposta patológica maior de 92%.^{29,30}

Está em andamento o ensaio clínico de Fase 3 AZUR-2 (NCT05855200), ainda em processo de recrutamento. Se trata de um estudo randomizado, que tem como objetivo avaliar a eficácia de dostarlimabe perioperatório em monoterapia em comparação com o tratamento padrão de câncer

de cólon MSI-H/dMMR localmente avançado ressecável.

Em contrapartida, dados do estudo FOxTROT, que analisou o papel da quimioterapia neoadjuvante no câncer de cólon, mostram que respostas patológicas foram observadas em apenas 7% dos pacientes com tumores dMMR,³¹ corroborando com os dados prévios de baixa resposta dos tumores com este perfil à quimioterapia.

Diferente do câncer de cólon, apenas 3% dos tumores de reto em estágio inicial são MSI-H/dMMR. O tratamento do câncer de reto constantemente envolve radioterapia associado ou não a quimioterapia, seguidas por cirurgia com excisão total do mesorreto, com risco de ostomia definitiva nos casos de localização em reto baixo. O dostarlimabe (inibidor de PD-1) foi avaliado em contexto neoadjuvante, administrado por 6 meses em uma coorte de 12 pacientes com câncer retal dMMR, com taxa de resposta clínica completa em 100% dos pacientes, sem a necessidade de radioterapia, cirurgia ou quimioterapia até a última avaliação.^{32,33}

Um outro estudo, o ECOG-ACRIN EA2201 investigou a eficácia de nivolumabe e ipilimumabe por dois ciclos como terapia neoadjuvante associado a radioterapia de curta duração em câncer retal localmente avançado MSI-H/dMMR, sem tratamento prévio. Os pacientes eram então reavaliados e submetidos a cirurgia. A análise dos resultados do tratamento em 14 pacientes demonstrou uma taxa de resposta patológica ou clínica completa de 57,1%.^{34,35}

Os dados atuais são limitados sobre biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia em tumores com proficiência de enzimas de reparo (pMMR).³⁶ Apesar de vários estudos ainda não terem divulgado seus resultados finais, há um entusiasmo quanto ao uso da imunoterapia no manejo do câncer colorretal não metastático com perfil MSI-H/dMMR. As diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) já sugerem a avaliação de imunoterapia como parte de tratamento para

doença localmente avançada MSI-H/dMMR, porém a superioridade dessas drogas em relação ao tratamento padrão ainda não está plenamente estabelecida.

Conclusão

A imunoterapia em contexto neoadjuvante para tumores do trato gastrointestinal representa um campo em rápida evolução, com resultados promissores, sobretudo em subgrupos moleculares específicos, como os tumores MSI-H/dMMR. Evidências de estudos recentes demonstram altas taxas de resposta patológica completa e potencial impacto na sobrevida livre de doença, reposicionando a imunoterapia como estratégia central em determinados cenários. No entanto, em outros subtipos tumorais, os benefícios ainda se mostram limitados ou inconsistentes, reforçando a necessidade de ensaios clínicos de Fase III e maior tempo de acompanhamento para consolidar dados de eficácia e segurança.

A correta seleção de pacientes, baseada em biomarcadores robustos, como MSI-H/dMMR, e emergentes, como PD-L1, EBV, POLE/POLD1, TMB, ctDNA, HER2 e CLDN18.2, será determinante para maximizar o benefício clínico e evitar tratamentos desnecessários. Nesse sentido, a integração entre imunoterapia, terapias sistêmicas já consolidadas e abordagens cirúrgicas personalizadas tende a redefinir o paradigma terapêutico nos tumores gastrointestinais.

Assim, embora a imunoterapia ainda não constitua padrão universal no cenário neoadjuvante do trato gastrointestinal, os avanços científicos sinalizam que seu papel tende a se expandir, oferecendo perspectivas concretas de melhora nos desfechos oncológicos e na qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer

- of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202185. doi:10.1371/journal.pone.0202185.
2. Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *Science*. 2020;367:eaax0182. doi:10.1126/science.aax0182.
 3. Notarbartolo S, Abrignani S. Human T lymphocytes at tumor sites. *Semin Immunopathol*. 2022;44:883–901.
 4. Callahan MK, Wolchok JD. Recruit or reboot? How does anti-PD-1 therapy change tumor-infiltrating lymphocytes? *Cancer Cell*. 2019;36:215–217.
 5. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(21):1949–58.
 6. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363–72.
 7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): colon cancer; gastric cancer. Plymouth Meeting: NCCN; 2025. Available from: <https://www.nccn.org>.
 8. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2024;25(2):212–24.
 9. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, et al. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(3):217–30.
 10. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med*. 2018;24(9):1449–58.
 11. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):216.
 12. United States. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. Silver Spring; 2020. Available from: <https://www.fda.gov>. Accessed 2024 Sept 5.
 13. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5586–94.
 14. Janjigian YY, Maron SB, Chatila WK, et al. First-line pembrolizumab and trastuzumab in HER2-positive oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):821–31.
 15. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023;29(8):2133–41.
 16. Awada G, et al. The rapidly evolving paradigm of neoadjuvant immunotherapy across cancer types. *Nat Cancer*. 2025.
 17. Qin J, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without camrelizumab in resectable esophageal squamous cell carcinoma: the randomized phase 3 ESCORT-NEO/NCCES01 trial. *Nat Med*. 2024;30(9):2549–57.
 18. Shi S, et al. Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy *versus* chemoradiotherapy plus immunotherapy for esophageal squamous cell carcinoma in a real-world multicenter cohort: a propensity score matching study. *Sci Rep*. 2024;14(1).
 19. Eads JR, et al. A phase II/III study of peri-operative nivolumab (nivo) and ipilimumab (ipi) in patients with locoregional esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of the neoadjuvant pathologic complete response (pCR) rate (ECOG-ACRIN EA2174). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):4000.
 20. Shitara K, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy *versus* chemotherapy as perioperative therapy in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: final analysis of the randomized, phase III KEYNOTE-585 study. *J Clin Oncol*. 2025.
 21. Janjigian YY, et al. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2025.
 22. Lorenzen S, et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial. *J Clin Oncol*. 2023;42(4):410–20.
 23. André T, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability–high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):255–65.
 24. André T, et al. Nivolumab plus ipilimumab in microsatellite-instability-high metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2024;391:2014–26.
 25. André T, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:2207–18.

26. Chalabi M, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:1949-58.
27. Chalabi M, et al. LBA24 Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced MMR-deficient colon cancer: 3-year disease-free survival from NICHE-2. *Ann Oncol*. 2024;35:S1217-8.
28. Shiu KK, et al. NEOPRISM-CRC: neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:LBA3504.
29. Verschoor YL, et al. LBA31 Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab (anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: the NICHE-3 study. *Ann Oncol*. 2023;34:S1270.
30. De Gooyer PGM, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med*. 2024;30:3284-90.
31. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1541-52.
32. Cercek A, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2363-72.
33. Cercek A, et al. Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:LBA3512.
34. Ciombor KK, Hong SC, Eng C, et al. EA2201: Um estudo de fase II ECOG-ACRIN de nivolumabe neoadjuvante mais ipilimumabe e radiação de curta duração em tumores retais MSI-H/dMMR. *J Clin Oncol*. 2022;40.
35. Ciombor KK, Hong S, Eng C, et al. 242MO Nivolumabe neoadjuvante mais ipilimumabe em tumores retais MSI-H/dMMR: ECOG-ACRIN EA2201. *Ann Oncol*. 2024;35:S104.
36. Chalabi M, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020;26:566-76.