

CAPÍTULO 4

IMUNOTERAPIA NO CÂNCER GÁSTRICO: AVANÇOS CLÍNICOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS



<https://doi.org/10.22533/at.ed.156132516044>

Data de aceite: 05/05/2025

Carolina Pimentel Fogaça de Souza

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5262047207999808>

<http://lattes.cnpq.br/8075456891369731>

Ramon Fraga de Souza Lima

Docente na Universidade de Vassouras - RJ
<https://lattes.cnpq.br/7103310515078667>

Maisa Cristina Ramos Batista

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras - RJ
<http://lattes.cnpq.br/0837775919724069>

Matheus de Castro Fernandes Andrade

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras - RJ
<http://lattes.cnpq.br/2458146658534249>

Débora Lucy de Souza Bastos Antonio

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras – RJ
<http://lattes.cnpq.br/5092083425548421>

Juliana Tavares de Araújo

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras - RJ
<http://lattes.cnpq.br/7727215381519105>

Matheus de Souza Joaquim

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras - RJ
<http://lattes.cnpq.br/0637959946887498>

Beatriz Almeida Assed Kiki

Estudante de Medicina na Universidade de Vassouras – RJ

RESUMO: A imunoterapia tem sido uma abordagem inovadora no tratamento do câncer gástrico, proporcionando novas estratégias terapêuticas para pacientes com doença avançada. O uso de inibidores de PD-1/PD-L1 demonstrou benefícios significativos, especialmente em tumores com alta expressão de PD-L1. Além disso, a combinação de imunoterapia com quimioterapia, inibidores de tirosina quinase e vacinas terapêuticas tem mostrado potencial para melhorar a resposta clínica. No entanto, desafios como resistência ao tratamento, toxicidade e heterogeneidade tumoral limitam sua eficácia. A identificação de biomarcadores preditivos tem sido essencial para otimizar a seleção de pacientes. Estudos futuros devem explorar novas estratégias, incluindo imunomoduladores e inteligência artificial, para aprimorar a personalização do tratamento. Embora a imunoterapia

represente um avanço significativo no câncer gástrico, a necessidade de estudos adicionais para superar seus desafios ainda é evidente, visando melhorar a eficácia e a segurança dessa abordagem.

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia; câncer gástrico; avanço.

IMMUNOTHERAPY IN GASTRIC CANCER: CLINICAL ADVANCES, CHALLENGES, AND FUTURE PERSPECTIVES

ABSTRACT: Immunotherapy has emerged as an innovative approach for gastric cancer treatment, offering new therapeutic strategies for patients with advanced disease. The use of PD-1/PD-L1 inhibitors has demonstrated significant benefits, particularly in tumors with high PD-L1 expression. Additionally, combining immunotherapy with chemotherapy, tyrosine kinase inhibitors, and therapeutic vaccines has shown potential in improving clinical outcomes. However, challenges such as treatment resistance, toxicity, and tumor heterogeneity limit its effectiveness. The identification of predictive biomarkers has been essential in optimizing patient selection. Future studies should explore novel strategies, including immunomodulators and artificial intelligence, to enhance treatment personalization. While immunotherapy represents a significant breakthrough in gastric cancer, further research is needed to overcome its current limitations and improve both its efficacy and safety.

KEYWORDS: Immunotherapy; gastric cancer; advances.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é uma das neoplasias malignas mais incidentes e letais em todo o mundo, sendo especialmente prevalente em regiões da Ásia, América Latina e Leste Europeu. Apesar dos avanços nas técnicas de diagnóstico e tratamento, a sobrevida dos pacientes continua baixa, principalmente devido ao diagnóstico tardio e à elevada taxa de recidiva tumoral (Mao et al., 2024). A complexidade dessa neoplasia reside na sua heterogeneidade molecular, tornando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes um desafio significativo. As abordagens convencionais incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia, porém, nos últimos anos, a imunoterapia tem emergido como uma alternativa promissora, revolucionando o manejo da doença e oferecendo novas perspectivas para pacientes com doença avançada ou metastática (Ji et al., 2024).

A elevada taxa de mortalidade associada ao câncer gástrico reflete as limitações das terapias tradicionais, que frequentemente falham em erradicar completamente a doença ou apresentam efeitos adversos severos. Em estágios iniciais, a gastrectomia associada à linfadenectomia pode proporcionar uma chance de cura, porém, em casos mais avançados, a eficácia da cirurgia isolada é limitada (Dreyer et al., 2024). A quimioterapia sistêmica com agentes como fluoropirimidinas, platinas, taxanos e irinotecano tem sido amplamente utilizada para prolongar a sobrevida, mas sua eficácia é variável, com muitos pacientes desenvolvendo resistência ao tratamento. Além disso, os efeitos colaterais, como mielossupressão, neuropatia e toxicidade gastrointestinal, frequentemente comprometem a qualidade de vida dos pacientes (Sundar et al., 2024).

O surgimento da imunoterapia trouxe uma nova abordagem para o tratamento do câncer gástrico, baseando-se na modulação do sistema imunológico para reconhecer e eliminar as células tumorais. A descoberta dos inibidores de pontos de controle imunológico, como os bloqueadores do receptor de morte programada 1 (PD-1) e seu ligante (PD-L1), bem como os inibidores de CTLA-4, revolucionou o cenário oncológico, incluindo o tratamento do câncer gástrico avançado (Chu et al., 2024). Essas terapias atuam restaurando a capacidade das células T de atacar as células cancerígenas, muitas vezes suprimidas pelo microambiente tumoral imunossupressor. Os resultados de ensaios clínicos têm demonstrado que pacientes que expressam altos níveis de PD-L1 tendem a apresentar respostas mais robustas à imunoterapia, reforçando a importância da seleção criteriosa dos candidatos ao tratamento (Li et al., 2024).

O mecanismo de ação da imunoterapia no câncer gástrico envolve a inibição de vias que suprimem a resposta imunológica antitumoral. Tumores gástricos frequentemente exploram mecanismos de evasão imunológica, como a expressão de PD-L1 e a presença de células supressoras derivadas da medula óssea (Tobias et al., 2024). Ao bloquear esses mecanismos, os inibidores de PD-1/PD-L1, como pembrolizumabe, nivolumabe e camrelizumabe, permitem que as células T reconheçam e destruam o tumor de forma mais eficaz. Além disso, terapias que visam outras vias imunes, como a proteína LAG-3, também estão sendo exploradas para potencializar a resposta imune e superar a resistência tumoral (Mao et al., 2024).

Os avanços clínicos com a imunoterapia no câncer gástrico têm sido notáveis, com diversos ensaios clínicos demonstrando melhora na sobrevida global e na taxa de resposta objetiva. Estudos recentes indicam que a imunoterapia pode ser mais eficaz quando administrada em combinação com outras estratégias terapêuticas, como a quimioterapia e a radioterapia de baixa dose (Ji et al., 2024). Por exemplo, a combinação de tislelizumabe com o regime SOX demonstrou resultados promissores em pacientes com câncer gástrico localmente avançado, sugerindo que essa abordagem pode aumentar a eficácia do tratamento neoadjuvante e melhorar as chances de ressecabilidade cirúrgica (Zhang et al., 2024).

As terapias combinadas têm desempenhado um papel crucial na otimização da resposta clínica à imunoterapia. A associação de inibidores de PD-1 com agentes antiangiogênicos, como lenvatinibe e surufatinibe, tem sido investigada para melhorar a resposta tumoral ao modificar o microambiente tumoral e facilitar a infiltração de células imunes (Deng et al., 2024). Além disso, combinações de imunoterapia com inibidores de tirosina quinase e vacinas terapêuticas estão sendo exploradas para ampliar a resposta imune e reduzir os mecanismos de resistência tumoral (Zhang et al., 2024). Apesar dos avanços, a toxicidade combinada continua sendo um desafio, exigindo monitoramento rigoroso e manejo adequado dos eventos adversos (Li et al., 2024).

Um dos principais desafios na aplicação da imunoterapia no câncer gástrico é a resistência ao tratamento. Muitos pacientes não respondem de maneira duradoura à imunoterapia, devido à heterogeneidade molecular do tumor e à presença de mecanismos de escape imunológico (Sundar et al., 2024). A resistência primária pode ocorrer devido à baixa imunogenicidade do tumor, enquanto a resistência adquirida pode surgir após um período inicial de resposta favorável, frequentemente associada à mutação de vias imunorreguladoras ou ao recrutamento de células imunossupressoras no microambiente tumoral (Chu et al., 2024). Identificar biomarcadores preditivos de resposta à imunoterapia é essencial para selecionar os pacientes mais beneficiados e evitar tratamentos ineficazes (Tobias et al., 2024).

A identificação de biomarcadores preditivos tem sido fundamental para personalizar a imunoterapia e otimizar seus benefícios clínicos. A expressão de PD-L1 tem sido amplamente utilizada como um critério para a seleção de pacientes que podem se beneficiar dos inibidores de PD-1/PD-L1 (Li et al., 2024). No entanto, outros biomarcadores, como a carga mutacional do tumor (TMB), a instabilidade de microssatélites (MSI) e a assinatura imunológica do microambiente tumoral, também estão sendo explorados para refinar a seleção dos pacientes e prever a resposta à imunoterapia (Ji et al., 2024). Estudos recentes sugerem que a combinação de múltiplos biomarcadores pode oferecer um perfil mais preciso para guiar a tomada de decisão clínica (Dreyer et al., 2024).

Novas abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para ampliar as opções de imunoterapia no câncer gástrico. As vacinas terapêuticas, como a HER-Vaxx, têm mostrado potencial ao estimular a resposta imunológica contra células tumorais que expressam HER2 (Tobias et al., 2024). Além disso, imunomoduladores, como β-glucanos e agonistas de Toll-like receptores (TLRs), estão sendo investigados como estratégias para reforçar a resposta imune inata e adaptativa (Chu et al., 2024). Ensaios clínicos em andamento buscam avaliar a eficácia dessas abordagens e determinar sua aplicabilidade na prática clínica (Sundar et al., 2024).

O futuro da imunoterapia no câncer gástrico depende da realização de ensaios clínicos robustos que permitam validar novas combinações terapêuticas e estratégias personalizadas de tratamento. A integração de dados multiômicos, inteligência artificial e biologia computacional tem potencial para acelerar a identificação de novos alvos terapêuticos e melhorar a predição da resposta ao tratamento (Mao et al., 2024). Além disso, estratégias para reduzir a toxicidade da imunoterapia e melhorar sua eficácia a longo prazo continuarão sendo foco de pesquisa, com o objetivo de transformar a imunoterapia em uma abordagem padrão no tratamento do câncer gástrico avançado (Ji et al., 2024).

Diante desse cenário, este artigo tem como objetivo discutir os avanços e desafios da imunoterapia no câncer gástrico, abordando suas principais estratégias terapêuticas, mecanismos de ação, terapias combinadas, desafios clínicos e perspectivas futuras. A imunoterapia representa um marco significativo na oncologia moderna, mas sua implementação

plena ainda exige a superação de obstáculos como a resistência tumoral, a identificação de biomarcadores eficazes e o desenvolvimento de estratégias que maximizem sua eficácia e segurança (Li et al., 2024; Ji et al., 2024; Zhang et al., 2024; Tobias et al., 2024). O objetivo deste estudo foi discutir os avanços e desafios da imunoterapia no tratamento do câncer gástrico, analisando sua evolução, mecanismos de ação, eficácia clínica e limitações. Foram avaliadas abordagens combinadas, incluindo imunoterapia associada à quimioterapia, inibidores de tirosina quinase e vacinas terapêuticas, bem como os desafios relacionados à resistência tumoral e toxicidade. Além disso, este trabalho destacou a importância da identificação de biomarcadores preditivos e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para melhorar a seleção de pacientes e a personalização do tratamento. A necessidade de ensaios clínicos mais amplos e a exploração de novas tecnologias, como inteligência artificial e análises multiomómicas, também foram abordadas, visando aprimorar a eficácia e a segurança da imunoterapia no câncer gástrico.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*Immunotherapy; gastric cancer; advances.*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2020 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1431 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos (2020-2024), resultou em um total de 1002 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 52 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 51 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 42 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 20 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

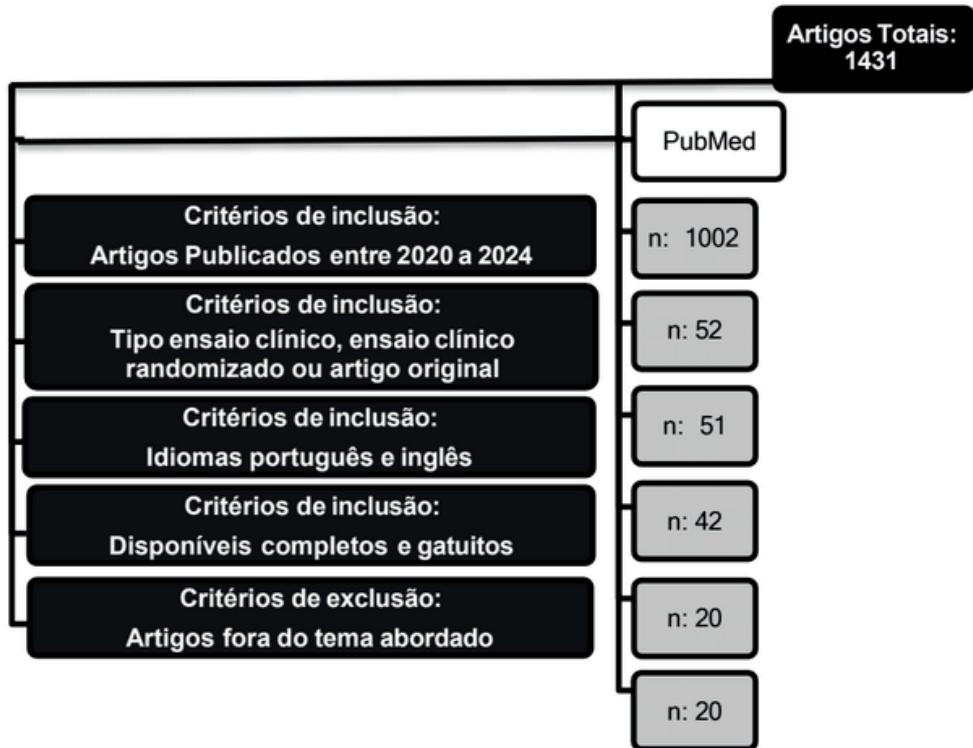


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

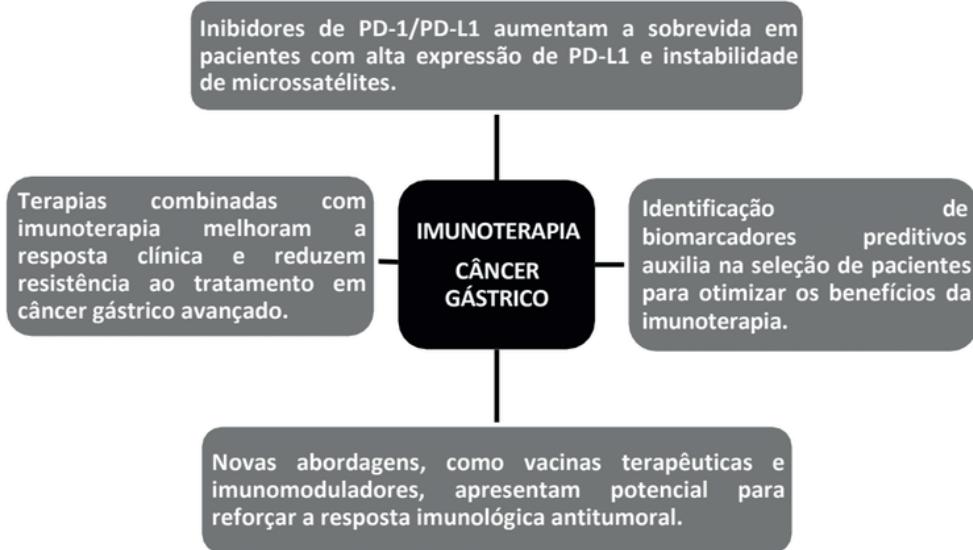


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A imunoterapia emergiu como uma abordagem promissora no tratamento do câncer gástrico, um dos tumores mais agressivos e letais do trato digestivo. O desenvolvimento de inibidores de pontos de controle imunológico, terapias combinadas e novas estratégias terapêuticas tem transformado o panorama clínico da doença. No entanto, desafios como resistência ao tratamento, heterogeneidade tumoral e efeitos adversos limitam sua eficácia em muitos casos. A pesquisa recente foca na identificação de biomarcadores preditivos de resposta e na combinação de imunoterapias com outras modalidades terapêuticas para melhorar os desfechos clínicos (Mao et al., 2024).

Entre as estratégias imunoterapêuticas mais estudadas, a inibição conjunta de LAG-3 e PD-1, como demonstrado no estudo de Mao et al. (2024), se mostrou promissora em tumores sólidos avançados, incluindo o câncer gástrico. A combinação de IBI110 e sintilimabe revelou resultados clínicos encorajadores, aumentando a taxa de resposta objetiva. No entanto, a eficácia da dupla inibição ainda precisa ser mais bem avaliada em ensaios clínicos de fase III para confirmar sua superioridade em relação às abordagens monoterapêuticas (Mao et al., 2024).

A reconfiguração do microambiente tumoral (TME) após imunoterapia neoadjuvante também tem sido um campo de intenso estudo. Ji et al. (2024) realizaram uma análise multiômica de pacientes com câncer gástrico avançado tratados com imunoterapia combinada com quimioterapia e observaram remodelação significativa do TME, caracterizada por maior infiltração de células T e ativação de vias inflamatórias. Esses achados reforçam a importância da imunovigilância na resposta ao tratamento e sugerem que a manipulação do TME pode potencializar a eficácia da imunoterapia (Ji et al., 2024).

A terapia combinada também se mostrou eficaz na abordagem neoadjuvante. Zhang et al. (2024) investigaram a combinação de SOX (S-1 e oxaliplatina) com tislelizumabe e radioterapia de baixa dose e observaram uma melhora na taxa de resposta patológica completa. Essa abordagem pode representar uma nova opção terapêutica para pacientes com adenocarcinoma localmente avançado da junção gastroesofágica, mas ainda há a necessidade de validar esses achados em estudos clínicos de maior escala (Zhang et al., 2024).

No tratamento do câncer gástrico metastático, a associação de quimioterápicos tradicionais com imunoterapia também tem sido explorada. Dreyer et al. (2024) analisaram a combinação de FOLFOX com nab-paclitaxel e encontraram melhora na sobrevida global em comparação com a quimioterapia isolada. Embora a resposta tenha sido positiva, os efeitos colaterais, como toxicidade hematológica, representaram desafios consideráveis para a adoção generalizada dessa estratégia (Dreyer et al., 2024).

No contexto das metástases peritoneais, a terapia combinada de PIPAC-oxaliplatina com nivolumabe foi avaliada no estudo PIANO de Sundar et al. (2024). Os resultados demonstraram segurança e eficácia promissora, sugerindo que a imunoterapia pode melhorar os resultados em pacientes com disseminação peritoneal. Esse achado é significativo, pois as metástases peritoneais geralmente apresentam prognóstico desfavorável e opções terapêuticas limitadas (Sundar et al., 2024).

Uma abordagem inovadora envolveu a combinação de β-glucano com camrelizumabe e quimioterapia SOX. O estudo exploratório de Chu et al. (2024) indicou que essa combinação pode melhorar a resposta imunológica e a eficácia da terapia de primeira linha para o câncer gástrico avançado. O β-glucano atua como um modulador do sistema imune, potencializando a ação dos inibidores de PD-1. No entanto, mais estudos são necessários para determinar a aplicabilidade clínica dessa abordagem (Chu et al., 2024).

A introdução de vacinas terapêuticas no tratamento do câncer gástrico também tem ganhado destaque. Tobias et al. (2024) avaliaram a eficácia da HER-Vaxx, uma vacina peptídica baseada em células B para pacientes com câncer gástrico HER2-positivo. Os resultados indicaram que a combinação da vacina com quimioterapia baseada em platina levou a respostas duradouras e aumento na sobrevida livre de progressão. No entanto, desafios como a variabilidade da resposta imunológica e a necessidade de identificar os pacientes mais beneficiados pela terapia ainda persistem (Tobias et al., 2024).

A personalização da imunoterapia com base em biomarcadores específicos tem sido outro ponto crucial. O estudo SAFFRON-104, conduzido por Li et al. (2024), investigou o uso de sitravatinibe, um inibidor de tirosina quinase, em combinação com tislelizumabe. A combinação mostrou-se promissora, especialmente em pacientes com perfis imunológicos favoráveis, destacando a importância da estratificação molecular para otimizar os resultados terapêuticos (Li et al., 2024).

Por fim, a imunoterapia livre de quimioterapia também tem sido explorada. Zhang et al. (2024) investigaram a combinação de surufatinibe e toripalimabe como alternativa à quimioterapia para pacientes com adenocarcinoma avançado da junção gastroesofágica. A resposta clínica positiva sugere que essa estratégia pode representar uma opção viável para pacientes que não toleram a toxicidade da quimioterapia tradicional. Contudo, a aplicabilidade clínica ainda requer estudos adicionais para confirmar a durabilidade da resposta e os impactos na sobrevida global (Zhang et al., 2024).

Em suma, a imunoterapia no câncer gástrico tem avançado significativamente, com diversas abordagens terapêuticas sendo testadas e refinadas. Desde inibidores de pontos de controle imunológico até vacinas terapêuticas e terapias combinadas, a pesquisa continua a expandir as opções para pacientes com essa doença altamente agressiva. No entanto, desafios como resistência ao tratamento, efeitos adversos e identificação de biomarcadores preditivos ainda precisam ser superados para otimizar a eficácia da imunoterapia e transformá-la em uma estratégia padrão para o câncer gástrico avançado (Mao et al., 2024; Ji et al., 2024; Zhang et al., 2024).

CONCLUSÃO

A imunoterapia tem revolucionado o tratamento do câncer gástrico, proporcionando novas possibilidades para pacientes com doença avançada ou metastática. O desenvolvimento de inibidores de pontos de controle imunológico, como PD-1/PD-L1 e CTLA-4, mostrou eficácia significativa em determinados subgrupos de pacientes, especialmente aqueles com alta expressão de PD-L1 e instabilidade de microssatélites. No entanto, desafios como resistência ao tratamento, heterogeneidade tumoral e toxicidade permanecem obstáculos importantes para a ampla implementação dessa abordagem. A pesquisa tem avançado na identificação de biomarcadores preditivos de resposta, permitindo a seleção mais precisa dos pacientes que podem se beneficiar da imunoterapia. As terapias combinadas têm demonstrado grande potencial para melhorar os resultados clínicos, ao associar imunoterápicos a quimioterápicos, inibidores de tirosina quinase e agentes imunomoduladores. Ensaios clínicos recentes indicam que essas combinações podem aumentar a resposta imunológica e reduzir os mecanismos de resistência tumoral. Além disso, o uso de vacinas terapêuticas e imunomoduladores, como β -glucanos, está sendo explorado como novas estratégias para reforçar a resposta antitumoral. No entanto, ainda há necessidade de estudos clínicos mais amplos e de longo prazo para confirmar sua eficácia e segurança. Apesar dos avanços, a imunoterapia ainda não pode ser considerada uma solução universal para todos os pacientes com câncer gástrico. A resposta ao tratamento continua sendo altamente variável, e a resistência adquirida representa um grande desafio para a durabilidade dos efeitos terapêuticos. Estratégias futuras devem focar na combinação personalizada de terapias, levando em conta características individuais dos tumores e do microambiente tumoral. O uso de inteligência artificial e análises multiômicas pode ajudar na predição da resposta à imunoterapia, permitindo abordagens mais precisas e eficazes. Portanto, este estudo reforça a importância da imunoterapia como uma abordagem inovadora no tratamento do câncer gástrico, destacando seus avanços e desafios. Embora tenha mostrado benefícios significativos, é essencial continuar investindo em pesquisas para superar as limitações atuais, melhorar a seleção de pacientes e desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras. O futuro da imunoterapia no câncer gástrico dependerá do aprimoramento das estratégias combinadas e da individualização dos tratamentos para otimizar os resultados clínicos e prolongar a sobrevida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- MAO, C. et al. Dual inhibition of LAG-3 and PD-1 with IBI110 and sintilimab in advanced solid tumors: the first-in-human phase Ia/Ib study. *Journal of Hematology & Oncology*, v. 17, n. 1, p. 132, 2024.
- JI, Z. et al. Multiomics reveals tumor microenvironment remodeling in locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant immunotherapy and chemotherapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, v. 12, n. 12, p. e010041, 2024.
- ZHANG, P. F. et al. SOX combined with tislelizumab and low-dose radiation therapy for the neoadjuvant treatment of locally advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: study protocol for a prospective, multicenter, single-arm, phase Ib/II clinical trial. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1431957, 2024.
- DREYER, M. S. et al. A phase II study of FOLFOX combined with nab-paclitaxel in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric, gastroesophageal junction adenocarcinoma: a Big Ten Cancer Research Consortium trial. *Oncologist*, v. 29, n. 12, p. 1044-1050, 2024.
- SUNDAR, R. et al. Phase I PIANO trial-PIPAC-oxaliplatin and systemic nivolumab combination for gastric cancer peritoneal metastases: clinical and translational outcomes. *ESMO Open*, v. 9, n. 9, p. 103681, 2024.
- CHU, Y. et al. An exploratory clinical study of β-glucan combined with camrelizumab and SOX chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric adenocarcinoma. *Frontiers in Immunology*, v. 15, p. 1448485, 2024.
- LI, J. et al. SAFFRON-104: a phase Ib/II study of sitravatinib alone or with tislelizumab in advanced hepatocellular carcinoma and gastric cancer/gastroesophageal junction cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 73, n. 11, p. 219, 2024.
- TOBIAS, J. et al. Phase II Trial of HER-Vaxx, a B-cell Peptide-Based Vaccine, in HER2- Overexpressing Advanced Gastric Cancer Patients Under Platinum-Based Chemotherapy (HERIZON). *Clinical Cancer Research*, v. 30, n. 18, p. 4044-4054, 2024.
- DENG, T. et al. Combinational zimberelimab plus lenvatinib and chemotherapy for alpha-fetoprotein elevated, advanced gastric cancer patients (AFPGC): a phase 1 dose- escalation study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 73, n. 8, p. 154, 2024.
- ZHANG, P. et al. Efficacy and safety of surufatinib plus toripalimab, a chemotherapy-free regimen, in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, or biliary tract cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, v. 73, n. 7, p. 119, 2024.
- ZHAO, Y. et al. Comprehensive multi-omics analysis of resectable locally advanced gastric cancer: Assessing response to neoadjuvant camrelizumab and chemotherapy in a single-center, open-label, single-arm phase II trial. *Clinical and Translational Medicine*, v. 14, n. 5, p. e1674, 2024.
- BAO, Z. H. et al. Safety and efficacy of a programmed cell death 1 inhibitor combined with oxaliplatin plus S-1 in patients with Borrmann large type III and IV gastric cancers. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, v. 16, n. 4, p. 1281-1295, 2024.

MOREAU, M. et al. **A multicenter study evaluating efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-colorectal digestive cancers with microsatellite instability**. *European Journal of Cancer*, v. 202, p. 114033, 2024.

KELLY, R. J. et al. **Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus LAG-3 inhibitor relatlimab in resectable esophageal/gastroesophageal junction cancer: a phase Ib trial and ctDNA analyses**. *Nature Medicine*, v. 30, n. 4, p. 1023-1034, 2024.

WEI, Q. et al. **Apatinib Plus Toripalimab (Anti-PD1 Therapy) as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Gastric or Esophagogastric Junction Cancer: Results From a Randomized, Open-Label Phase II Study**. *Oncologist*, v. 29, n. 4, p. 364-e578, 2024.

AN, M. et al. **Early Immune Remodeling Steers Clinical Response to First-Line Chemoimmunotherapy in Advanced Gastric Cancer**. *Cancer Discovery*, v. 14, n. 5, p. 766- 785, 2024.

VERSCHOOR, Y. L. et al. **Neoadjuvant atezolizumab plus chemotherapy in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: the phase 2 PANDA trial**. *Nature Medicine*,

v. 30, n. 2, p. 519-530, 2024.

YOSHIMATSU, M. et al. **Hangeshashinto for prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase II study**. *Supportive Care in Cancer*, v. 31, n. 12, p. 707, 2023.

SHI, J. W. et al. **Clinical efficacy and safety of adjuvant immunotherapy (Tislelizumab) plus chemotherapy vs. adjuvant chemotherapy alone in lymph node-positive patients with gastric cancer after D2 radical resection: a prospective, 2-arm, phase II study**. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 27, n. 21, p. 10472-10480, 2023.

CYTRYN, S. L. et al. **First-line regorafenib with nivolumab and chemotherapy in advanced oesophageal, gastric, or gastro-oesophageal junction cancer in the USA: a single-arm, single-centre, phase 2 trial**. *The Lancet Oncology*, v. 24, n. 10, p. 1073-1082, 2023.