

## CAPÍTULO 14

# Neoadyuvancia en el cáncer del colon

El tratamiento quirúrgico es fundamental para el buen pronóstico de la enfermedad dado que la recurrencia local es baja si la cirugía es efectiva. Esta debe ser oncológicamente adecuada, lo que implica resección *en bloc*, ligadura vascular central, linfadenectomía extensa y una escisión completa del mesocolon en lo que se refiere a su integridad. Los resultados oncológicos están directamente relacionados con los resultados quirúrgicos. La forma de recaída fundamental es la sistémica.

La SLE a 5 años varía del 35 al 88% con tratamiento adyuvante y del 14 al 79,6% con cirugía sola. El beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante va del 8,7% al 22%.<sup>1</sup>

### Indicaciones de la neoadyuvancia

Según NCCN la neoadyuvancia se indica en los tumores T4b y los N voluminosos, que definen los pacientes de riesgo.<sup>2</sup> ESMO en sus últimas guías no aclara la indicación.<sup>3</sup>

Los ensayos publicados incluyen los pacientes con tumores T3, T4, con o sin N, voluminosos o extensos, los tumores del colon derecho y los pacientes frágiles de inicio para la cirugía.

### Fundamentos de la adyuvancia

Estos conceptos están ampliamente desarrollados en el capítulo de adyuvancia, pero sintéticamente:

- El estudio MOSAIC en 2009 demostró una SLE a 5 años del 73,3% y una SG a 6 años del 72,9% con FOLFOX.<sup>4</sup>
- El NSABP R04 reportó una SLE a 5 años del 66-67% y una SG a 5 años del 80 al 81%. La recurrencia general fue del 11,2 al 12,1% y en las resecciones R0 del 3,1 al 5,1%.<sup>5</sup>
- La supervivencia está relacionada con las micrometástasis a distancia y su único tratamiento es la quimioterapia. Dado que la supervivencia del paciente con cáncer del colon está relacionada con la recaída sistémica, cabe preguntarse por qué no comenzar el tratamiento antes, aplicando la neoadyuvancia.

En los pacientes con tumores del colon localmente avanzados, la quimioterapia neoadyuvante o la radioterapia pueden resultar en la regresión del tumor y facilitar una resección con márgenes negativos. Evidencia IIB.<sup>6</sup>

La quimioterapia neoadyuvante puede facilitar la resección completa de un cáncer del colon localmente avanzado.<sup>7-9</sup> Las actuales guías de NCCN consideran el uso de neoadyuvancia con oxaliplatino (OXA) en los pacientes con tumores del colon T4b.<sup>2</sup> En la Tabla 14.1 se muestra un análisis comparativo de las resecciones R0, SG y SLE logradas con la neoadyuvancia y la adyuvancia asociadas a la cirugía.

**Tabla 14.1.** Comparación de los resultados oncológicos de la cirugía asociada a la neoadyuvancia y adyuvancia.

Resultados oncológicos	Neoady + Cx + Ady	Cx + Ady	Valor de p
Resección R0 (%)	90,6	85,9	0,001
SLE a 3 años (%)	81,2	76,3	0,001
SG a 3 años (%)	83,8	79,4	0,001

Neoady: Neoadyuvancia. Cx: Cirugía. Ady: Adyuvancia. SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SG: Supervivencia global.

En una revisión sistemática de seis estudios en el 2020, la quimioterapia neoadyuvante resultó en una reducción del volumen tumoral en las dos terceras partes de los pacientes y una regresión patológica mayor en el 4 al 37% ( $p = 0,005$ ). Además, produjo una mejora en la SLE a 3 años en los pacientes respondedores comparados con los no respondedores (94 vs. 63%) y un índice de muerte a 3 años 23% menor en los pacientes cT4b, pero sin beneficio en los cT3 y cT4a.<sup>9</sup>

Las potenciales ventajas de la neoadyuvancia son:

- Estrategia eficaz y bien establecida en otros tumores del tubo digestivo y otros órganos.
- Oportunidad de tratamiento sistémico precoz.
- Mejorar la cirugía mediante *downstaging* y *downsizing*.
- Menor riesgo de resección incompleta o mayor tasa de resección R0.
- Menor riesgo de diseminación de células tumorales.
- Tratamiento precoz de la enfermedad micrometastásica.
- Mejorar la tolerancia y compliance con menor pérdida del tratamiento.
- Prueba de sensibilidad *in vivo* de la respuesta patológica, valorando la regresión como un factor de mejor pronóstico.
- Rehabilitación: periodo de preparación para la cirugía para mejorar el riesgo de morbilidad con el tratamiento incluido.

- Potencial y teórica conducta no quirúrgica en el cáncer del colon.

Obviamente, existe controversia respecto a esta conducta por las que se podría considerar desventajas:

- Progresión local y a distancia (15-20% de los pacientes progresan en los primeros 3 meses del tratamiento sistémico).
- Sobretratamiento (pacientes con estadio bajo, pacientes no respondedores).
- Toxicidad que afecta potencialmente la cirugía.
- Potencial mayor índice de complicaciones postoperatorias.
- Menor índice de cirugía completa por potencial progresión de la enfermedad.

A continuación se detallan los hallazgos más importantes de los principales estudios publicados al respecto.

El ensayo FOxTROT,<sup>10</sup> un estudio prospectivo randomizado de 1053 pacientes del Reino Unido, Dinamarca y Suecia, comparó pacientes con tumores T3-T4 no metastásicos, sin riesgo de obstrucción, tratados con 6 semanas de quimioterapia con FOLFOX y luego cirugía con el estándar de cirugía más adyuvancia. El endpoint primario fue la ausencia de enfermedad recurrente o persistente después de 2 años. Los objetivos secundarios incluyen seguridad, estadio histológico, integridad de la resección y SG.

La neoadyuvancia fue factible en el 90% de los pacientes, con mayor proporción de adyuvancia que en el grupo control. Los datos relacionados con la cirugía, fundamentalmente la morbimortalidad, fueron similares al grupo control. Los pacientes con quimioterapia neoadyuvante tuvieron una reducción del estadio tumoral significativa para el T y el N, una respuesta patológica completa del 3,8% y una tendencia a presentar menor recurrencia y persistencia de la enfermedad a 2 años (14 vs. 17,5%).

La recurrencia a 2 años disminuyó 28%, hubo un mayor índice de resección R0 (94 vs. 81%), menor cirugía incompleta por presencia de R2 o metástasis residual (5,1 vs. 10,3%) y hallazgos de T4 (21 vs. 31%), N0-1-2 (59, 25 y 15% vs. 48,8, 25 y 25,9%) y N positivo apical (3,8% vs. 7,5%), todos con diferencia significativa.

Los pacientes con regresión tumoral o mejor respuesta histopatológica tuvieron menor recurrencia, con un obvio mejor pronóstico. Los pacientes con dMMR no respondieron a la quimioterapia y tuvieron peor evolución. El estado MMR parecería predecir la resistencia a la quimioterapia, dado que la respuesta en los dMMR, medida por regresión tumoral, es menor que en el grupo de pacientes proficientes MMR (7 vs. 23%;  $p < 0,001$ ). Esto apoya también la determinación de la MSI antes de comenzar la neoadyuvancia en el cáncer del colon.

Acorde al FOxTROT, la neoadyuvancia es segura, bien tolerada, no incrementa la morbilidad perioperatoria y tiene una tendencia a presentar un menor índice de complicaciones severas. La evidencia de regresión histopatológica fue

vista en el 59%, incluyendo respuesta patológica completa. Hubo evidente *downstaging* histológico y se redujeron las resecciones incompletas (94 vs. 89%). Demostró menor enfermedad residual o recurrencia a 2 años (16,9 vs. 21,5%). La regresión tumoral estuvo relacionada fuertemente con la menor recurrencia. El panitumumab no demostró memoria o beneficio en la neoadyuvancia. Además hubo poco beneficio en los tumores dMMR. Concluyen que la neoadyuvancia mejora la evolución oncológica y quirúrgica y debería considerarse como tratamiento del cáncer del colon.<sup>1,11</sup>

El ensayo PRODIGE 22, un estudio multicéntrico randomizado francés de 104 pacientes con tumores T3-T4, N0-2 tratados con FOLFOX perioperatorio vs. cirugía más adyuvancia.<sup>12,13</sup> Demostró que los pacientes incluidos en la rama de neoadyuvancia tuvieron más posibilidad de regresión tumoral (44 vs. 8%) y reducción significativa del estadio patológico pTNM. Sin embargo, no hubo diferencias en la SG a 3 años (90,3 vs. 90,4%) ni en la SLE (76,8 vs. 69,2%). Una limitación de este estudio fue la sobreestadificación clínica en un tercio de los pacientes, indicando un probable sobretratamiento en la rama experimental.<sup>12</sup>

Junto al FOxTROT, ambos estudios aleatorizaron un grupo control con cirugía y quimioterapia adyuvante vs. el grupo experimental con neoadyuvancia seguida de cirugía y quimioterapia adyuvante. Mientras ninguno de ellos encontró ventaja en la SG, un análisis retrospectivo del National Cancer Database del 2018 encontró una ventaja en la SG a 3 años (74 vs. 66%;  $p < 0,001$ ) en los pacientes cT4b tratados con neoadyuvancia comparados con quimioterapia adyuvante. En este subgrupo, la SG fue un 23% más alta en los pacientes con neoadyuvancia.<sup>14</sup>

En el estudio OPTICAL desarrollado en China, se randomizaron pacientes con tumores T3-T4, N1-2 tratados con FOLFOX o CAPOX seguido de cirugía y quimioterapia adyuvante por 3 meses vs. cirugía y quimioterapia opcional. Los resultados, presentados pero no publicados, mostraron que el 26% de los pacientes del grupo control fueron EII de bajo riesgo, indicando un sobretratamiento. Al igual que en el FOxTROT, 94% de los pacientes recibieron 6 semanas de neoadyuvancia pero solo el 69% lo completó. No hubo diferencias en los índices de cirugía laparoscópica, resección R0 y morbilidad postoperatoria.<sup>15</sup> En el grupo de estudio, hubo una mejoría significativa de la SG a 3 años (94,9 vs. 88,5%). A los 20 meses, la curva de supervivencia se separó y se mantuvo a 5 años. Sin embargo, la mejoría del 2% (78,7 vs. 76,6%) de la SLE a 3 años no significativa, excepto en las mujeres (84,2 vs. 74,7%). El 7% del grupo de neoadyuvancia tuvo respuesta patológica completa. Hubo una reducción absoluta del 10% en pT4 y 5% en pN2. Los pacientes con dMMR fueron más resistentes a la quimioterapia con un 51% de respuesta pobre o falta de respuesta.<sup>15</sup>

El estudio escandinavo NeoCol incluye 250 pacientes no metastásicos con tumores T3-T4, N0-2, randomizados con 4 ciclos de FOLFOX o 3 ciclos CAPOX seguido de cirugía con quimioterapia adyuvante por 3 meses vs. cirugía de inicio con quimioterapia adyuvante. No hubo diferencias en la SLE a 5 años (85%) ni en la SG (90%). La respuesta completa fue del 3%. Hubo poca reducción del pT4 con 3 ciclos pero la enfermedad ganglionar negativa fue más común con la neoadyuvancia (59 vs. 48%) al igual que la invasión linfovascular (25 vs. 39%). La resección R0 fue mayor en el grupo de estudio (93 vs. 90%), en el que hubo también más laparoscopia y menos dehiscencia anastomótica.<sup>16</sup>

En resumen, tres estudios randomizados y controlados demostraron la seguridad de la quimioterapia preoperatoria, con una compliance a 6 semanas excelente. No es aplicable a los tumores dMMR por falta de respuesta. La eficacia varía entre los estudios. El FOxTROT demostró mejoría en la enfermedad recurrente o residual, el OPTICAL demostró beneficio en la SG, mientras el NeoCol no encontró diferencia a 5 años en la SG o SLE. El FOxTROT y el OPTICAL demostraron *downstaging*, no así el estudio NeoCol (Tabla 14.2).

**Tabla 14.2.** Análisis de regresión tumoral y supervivencia con neoadyuvancia

Estudio	T	N	RG (%)	SLE a 3 años (%)
FOXTROX	+	+	93 vs. 88	80,7 vs. 75,8
PRODIGE 22	+	+	94 vs. 98	76,8 vs. 69,2
OPTICAL	+	+	97 vs. 95	78,7 vs. 76,6
NeoCol	+	+	93 vs. 90	p = NS

RG: Regresión tumoral. SLE: Supervivencia libre de enfermedad. NS: No significativa.

Un análisis del período 2003-2023, con 2729 pacientes en 8 estudios (4 ensayos randomizados controlados y 4 retrospectivos) de neoadyuvancia en el cáncer del colon, demostró una tasa de respuesta patológica completa del 4,6% y comprobó que la cirugía puede realizarse con buen criterio oncológico, obteniendo mejores índices de resección R0, SLE y SG. Concluyó que es una conducta práctica y avalada por los datos y la evidencia de la literatura.<sup>17</sup> La Tabla 14.3 resume los resultados de los estudios de neoadyuvancia en el cáncer del colon.

**Tabla 14.3.** Resultados de los estudios de neoadyuvancia en el cáncer del colon.

Estudio	N	Edad	rT4	rN+ (%)	Neo+ (%)	Cx segura	Endpoint
FOXTROX	1052	65	25,5	75,3	90	+	R2 - Recurrencia 2a
PRODIGE 22	104	63	11,5	76,9	96	+	TRG
OPTICAL	738	56	75,4	77,2	93,5	+	SLE 3a
NeoCol	250	66	26%			+	SLE 2a

Neo: Neoadyuvancia. Cx: Cirugía. TRG: Tasa de regresión tumoral. SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

## Radioterapia

La radioterapia neoadyuvante no es ampliamente utilizada. Un estudio de un solo centro y otro del National Cancer Database concluyeron que la radioterapia neoadyuvante podría estar asociada a una mayor disminución del estadio tumoral, mejor índice de resección R0 y mayor SG.<sup>18,19</sup>

## Inmunoterapia neoadyuvante acorde al estado MMR

### Inmunoterapia en los tumores pMMR

El sistema de reparación por apareamiento erróneo (mismatch repair o dMMR) se encarga de la reparación de pequeños errores de secuencia (1 a 4 pares de bases) producidos durante la replicación del ADN. El estado de dicho sistema puede ser proficiente (pMMR) o deficiente (dMMR) y esto tiene implicancia terapéutica.

El estudio NICHE 1 sugiere un posible rol para la inmunoterapia neoadyuvante en los pacientes no metastásicos, con tumores localmente avanzados o potencialmente resecables. Se estudiaron 31 pacientes pMMR tratados con neoadyuvancia con ipilimumab más nivolumab vs. un grupo control tratado con 2 dosis de celecoxib (inhibidor de la ciclooxigenasa y PGE2). Hubo un 13% de toxicidad leve. Los resultados fueron impresionantes en 9 pacientes, con 4 respuestas completas, 3 respuestas mayores con menos del 10% de tumor viable y 2 respuestas parciales con menos del 50% de tumor remanente. Los 22 pacientes restantes fueron no respondedores con más del 50% de viabilidad. Solo hubo 2 pacientes con recurrencia, clasificados como no respondedores. Considerando que los pacientes pMMR metastásicos tienen poca respuesta a los inhibidores de checkpoint, la eficacia lograda por la inmunoterapia en el NICHE 1 tiene resultados sin precedentes y sugiere que el contexto inmunológico en los estadios iniciales del tumor primario es más sensible a la inmunoterapia que en el contexto metastásico. La presencia de células T con expresión de CD8 y PD1 mejoró la respuesta, resultando un biomarcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia a validar.<sup>20</sup>

El ensayo NEST1 (NCT05571293) evaluó la neoadyuvancia con inmunoterapia con botensilimab (agente anti CTLA4 mejorado) más balstilimab (antiPD1) en EI-III en los tumores proficientes. Se informó una respuesta patológica dramática en 2 pacientes.<sup>21</sup> Similar situación ocurrió en el estudio NICOLE con el uso de antiPD1, donde 2 de los 18 pacientes tuvieron una respuesta patológica mayor y 1 de ellos una respuesta completa.<sup>22</sup>

La neoadyuvancia es ideal para evaluar la eficacia de las terapias dirigidas con BRAF V600E mutado o HER2 amplificado para la enfermedad en estadio temprano.

### **Inmunoterapia en los tumores dMMR**

Los tumores metastásicos dMMR son raros (5%), siendo más comunes en estadios más iniciales (EII: 15-18%, EIII 11%). Los tumores dMMR tienen pronóstico más favorable pero son menos sensibles a la quimioterapia, por lo que la quimioterapia adyuvante no se recomienda para los EII dMMR. Tanto el FOxTROT como el OPTICAL demostraron en estos casos una falta de respuesta o resistencia a la quimioterapia neoadyuvante.<sup>11,15</sup>

En el estudio NICHE1, el grupo dMMR (47% T4 y 78% N+) tuvo excelente respuesta clínica y patológica. Luego de un seguimiento de 32 meses la supervivencia libre de recurrencia fue del 100%.<sup>20</sup> El estudio NICHE2 incluyó 113 pacientes con tumores dMMR resecables no metastásicos, tratados con el mismo esquema de neoadyuvancia. La mayoría de los pacientes eran de alto riesgo (63% T4, 62% N2 y 48% T4N2). Se observó una respuesta patológica mayor en el 95% con un 67% de respuesta patológica completa. El 100% tuvieron R0, sin impacto en la evolución quirúrgica oncológica. Con un seguimiento de 13 meses la supervivencia libre de recurrencia fue del 100%. La terapia inmunológica fue extremadamente bien tolerada sin mortalidad relacionada.<sup>23</sup>

El ensayo PICC realizado en China, estudió un grupo con terapia neoadyuvante con inhibidores de checkpoint inmunológico comparándolo con un grupo control con celecoxib. Se incluyeron 34 pacientes, 17 con toripalimab (antiPD1) por 3 meses y 17 con celecoxib. Todos tuvieron R0 y la respuesta completa fue del 88 vs. 65%, respectivamente. Luego de un seguimiento de 15 meses, la SG y SLE fueron del 100%.<sup>24</sup>

El estudio NICHE3, presentado recientemente en el Congreso Europeo de Oncología, evaluó el tratamiento de pacientes resecables con tumores dMMR con 2 dosis de nivolumab con relatlimab (anticuerpo antiLAG3). Incluyó pacientes T4N2 inestables que no requerían cirugía de urgencia, quienes recibieron 2 aplicaciones de nivolumab (antiPD1) e ipilimumab (antiCTLA4). Todos se resecaron con resultado R0. La toxicidad fue menor, 4% de eventos adversos serios. La respuesta patológica completa fue del 100% en los dMMR

y del 27% en los pMMR. La tolerancia fue excelente y el resultado impresionante, con respuesta patológica mayor del 89% y respuesta patológica completa del 79%.<sup>25</sup>

Entre el estudio NICHE1 y NICHE2 hubo una desaparición tumoral del 67% y una regresión del 95%, sin recaída.

La evidencia de la inmunoterapia neoadyuvante en los tumores no metastásicos del colon es convincente. Solamente el estudio NICOLE no encontró respuesta patológica completa. Por lo tanto, acorde al estudio NICHE se recomienda que los pacientes con cT4b, dMMR, no metastásicos, sean tratados con ipilimumab más nivolumab. Asimismo, podría usarse un antiPD1 si el enfoque es no quirúrgico. La monoterapia es menos tóxica, pero la combinación parecería ser más eficaz.

### **Comentarios finales**

A pesar de la evidencia existente, la neoadyuvancia no debería ser considerada como terapia estándar para los tumores del colon. Sin embargo:

- El tratamiento de 6 semanas de quimioterapia demostró ser seguro con reducción de la tasa de recurrencia a 2 años.
- Puede ser considerada, particularmente para los tumores localmente avanzados (T4 o N2), con mayor riesgo de cirugía o resección incompleta.
- En el caso de MSI, no considerar la aplicación de quimioterapia sin inmunoterapia asociada.

### **Neoadyuvancia en los tumores localmente irreseccables**

Se recomienda la neoadyuvancia en algunas situaciones de tumores avanzados. Los esquemas descritos son el FOLFOX y CAPOX. Cuando un tumor localmente avanzado es inicialmente irreseccable, o no cumple las condiciones adecuadas para su resecabilidad, se sugiere valorar la conversión a resecable mediante el uso de quimio y radioterapia preoperatorias (neoadyuvancia de conversión). Se comunicó una disminución del 23% del riesgo de muerte a 3 años en los pacientes con T4b que recibieron neoadyuvancia.<sup>9,24</sup>

Un estudio prospectivo randomizado de pacientes con T3-T4, N0-N2, tratados con FOLFOX preoperatorio, comprobó una regresión histopatológica del 59% y respuesta patológica completa del 3,5%, observando además menor índice de resección incompleta, mayor índice de resección R0 y menor recurrencia a 2 años, aunque sin diferencia significativa en la SLE a 2 años.<sup>11</sup>

### **REFERENCIAS**

1. 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.

2. Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. Colon cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*;22. Epub ahead of print June 2024. DOI: 10.6004/jnccn.2024.0029.
3. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:1291–305.
4. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109–16.
5. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25:2198–204.
6. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2022;65:148–77.
7. Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:379–85.
8. Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, et al. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. *J Clin Oncol*. 2011;29:3146–52.
9. Arredondo J, Pastor E, Simó V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2020;24:1001–15.
10. Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:3504.
11. FOxTROT Collaborating Group. risk of bowel obstruction in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for high-risk colon cancer: a nested case-control-matched analysis of an international, multicenter, randomized controlled trial (FOxTROT). *Ann Surg*. 2024;280:283–93.
12. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg*. 2020;271:637–45.
13. McGough DP, Price AD, Whitrock JN, et al. National landscape of neoadjuvant therapy in potentially resectable colon cancer. *J Surg Res*. 2024;302:611–20.
14. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with clinical T4b colon cancer. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:242–49.
15. Hu H, Huang M, Li Y, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): A multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2022;40:3500.
16. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO, et al. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: The NeoCol trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:LBA3503.
17. Gosavi R, Chia C, Michael M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:2063–70.
18. Hawkins AT, Ford MM, Geiger TM, et al. Neoadjuvant radiation for clinical T4 colon cancer: A potential improvement to overall survival. *Surgery*. 2019;165:469–75.
19. Krishnamurthy DM, Hawkins AT, Wells KO, et al. Neoadjuvant Radiation Therapy in Locally Advanced Colon Cancer: a Cohort Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:906–12.
20. Verschoor YL, van den Berg J, Beets G, et al. Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. *J Clin Oncol*. 2022;40:3511.
21. Kasi PM, Jafari MD, Yeo H, et al. Neoadjuvant botensilimab plus baltolimab in resectable mismatch repair proficient and deficient colorectal cancer: NEST-1 clinical trial. *J Clin Oncol*. 2024;42:117.
22. Avallone A, De Stefano A, Pace U, et al. 491P Neoadjuvant nivolumab in early stage colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2020;31:S449.
23. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant immunotherapy in locally advanced mismatch repair-deficient colon cancer. *N Engl J Med*. 2024;390:1949–58.
24. Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:38–48.
25. Verschoor YL, van den Berg J, Balduzzi S, 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.