

Penerapan modalitas Anti-PD-1/PD-L1 pada pasien KPTN di Indonesia

Ibnu Purwanto

Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta
Email: ibnupurwanto@ugm.ac.id

Abstrak. Hingga saat ini tatalaksana KPTN masih belum menghasilkan peningkatan kesintasan yang memuaskan. Jika dibandingkan subtype KPD lainnya, KPTN bersifat lebih imunogenik dengan ekspresi PD-1/PD-L1 yang lebih tinggi sehingga menjadi kandidat yang baik dalam penggunaan anti-PD-1/PD-L1. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa anti-PD-1/PD-L1 dapat digunakan secara efektif dalam terapi KPTN sebagai kombinasi dengan kemoterapi sistemik, baik dalam setting adjuvan maupun neoadjuvan. Tidak semua anti-PD-1/PD-L1 menunjukkan manfaat yang sama dan sejauh ini pembrolizumab merupakan agen anti-PD-1/PD-L1 yang menunjukkan respon paling baik pada KPTN. Telaah literatur ini bertujuan untuk merangkum bukti klinis yang ada serta membuat rekomendasi terkait penerapan agen PD-1/PD-L1 dalam manajemen pasien KPTN di Indonesia.

Kata kunci: kanker payudara, triple negatif, PD-1, PD-L1, terapi

Abstrak. Current treatment approach has not resulted in satisfactory survival improvement for TNBC patients. Compared to other breast cancer subtypes, TNBC is more immunogenic and has higher expression of PD-1/PD-L1, thus is a good candidate for PD-1/PD-L1 inhibitor. Research have shown that PD-1/PD-L1 inhibitor can be used effectively for treatment of TNBC in combination with systemic chemotherapy, both in adjuvant and neoadjuvant settings. However, not all PD-1/PD-L1 inhibitor agents showed the same effectiveness. Pembrolizumab remains the best PD-1/PD-L1 inhibitor option for TNBC at the moment. This literature review aims to summarize all clinical evidence and formulize recommendation on the implementation of PD-1/PD-L1 inhibitor for the management of TNBC patients in Indonesia.

Keyword: breast cancer, triple negative, PD-1, PD-L1, therapy

Introduksi

Kanker payudara triple negatif (KPTN) merupakan subtype kanker payudara (KPD) dengan sifat yang lebih agresif dengan angka kekambuhan serta kematian yang paling tinggi¹. Berbeda dengan subtype lainnya, KPTN bersifat heterogen dengan profil genetik dan molekuler yang sangat bervariasi². Heterogenitas biologis ini menyebabkan respon pasien KPTN yang tidak merata terhadap kemoterapi sistemik. Sayangnya hanya sekitar 20% dari seluruh pasien KPTN menunjukkan respon baik terhadap kemoterapi sistemik, dan selebihnya masih membutuhkan modalitas terapi yang lebih efektif³. Pada telaah literatur sebelumnya, telah dilakukan pemaparan mengenai pemilihan agen kemoterapi sistemik beserta agen – agen yang berpotensi untuk digunakan dalam terapi KPTN⁴. Salah satu modalitas yang paling menjanjikan saat ini adalah agen *immune checkpoint inhibitor*, terutama *anti-programmed cell death protein 1* (PD-1) dan ligananya (PD-L1).

Inhibisi PD-1 dan PD-L1 berdampak pada peningkatan respon imun adaptif pasien terhadap sel kanker dan diamati memberikan manfaat terapeutik terhadap berbagai macam kanker seperti pada KPD, melanoma, kanker paru, limfoma, kanker serviks, kanker kolorektal, kanker nasofaring, dan masih banyak lagi⁵. Telah banyak penelitian mengenai efektivitas berbagai agen PD-1/PD-L1 pada KPTN dengan hasil yang beraneka ragam. Telaah literatur ini bertujuan untuk merangkum bukti klinis yang ada serta membuat rekomendasi terkait penerapan agen PD-1/PD-L1 dalam manajemen pasien KPTN di Indonesia.

Ekspresi PD-1/PD-L1 pada KPTN

Jika dibandingkan dengan subtype KPD lain, KPTN bersifat lebih imunogenik dengan ekspresi PD-1/PD-L1 yang lebih tinggi⁶. Ekspresi PD-1/PD-L1 yang tinggi dapat menyebabkan inaktivasi dan kelelahan sel-T sehingga menumpulkan respon imun pasien

terhadap sel kanker, menyebabkan proliferasi, invasi dan migrasi sel kanker⁷. Berdasarkan imunohistokimia (IHK), studi terdahulu menunjukkan ekspresi PD-1/PD-L1 pada pasien KPTN sekitar 20-60% pada sel tumor dan sekitar 60-70% pada sel imun stroma⁸⁻¹¹. Luasnya rentang dalam pelaporan ekspresi PD-1/PD-L1 pada berbagai studi disebabkan oleh variasi teknik pemeriksaan serta jenis jaringan diperiksa. Data ekspresi PD-1/PD-L1 pada pasien KPTN di Indonesia masih sangat terbatas. Berdasarkan sebuah studi kohort retrospektif di Yogyakarta, ekspresi mRNA PD-L1 ditemukan pada seluruh pasien KPTN. Pada studi yang sama, 21% dari seluruh subjek menunjukkan overekspresi mRNA PD-L1 pada sel tumor dan merupakan faktor prognostik buruk¹². Nilai prognostik PD-1/PD-L1 sendiri masih inkonsisten pada berbagai penelitian¹³, namun inhibisi terhadap PD-1/PD-L1 berdampak pada kesintasan yang lebih baik pada pasien KPTN¹⁴. Temuan dari berbagai penelitian di atas menunjukkan besarnya potensi penggunaan agen anti-PD-1/PD-L1 dalam manajemen pasien KPTN, termasuk di Indonesia.

Efektivitas dari Berbagai Agen Anti-PD-1/PD-L1 dalam Manajemen KPTN

Hingga saat ini telah dilakukan penelitian mengenai efek dari berbagai agen anti-PD-1/PD-L1 pada pasien KPTN dengan hasil yang beranekaragam. Sejauh ini pembrolizumab menunjukkan hasil yang paling superior dan konsisten dalam berbagai uji klinis. Pada uji klinis KEYNOTE-522, kombinasi kemoterapi dan pembrolizumab neoadjuvan menghasilkan *pathologic complete response* (pCR) yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kombinasi kemoterapi dan plasebo (pCR: 64,8% (95% *confidence interval* [CI]: 59,9-69,5) vs. 51,2% (95% CI: 44,1-58,3). Pada studi inidilakukan penelitian ekspresi PD-L1 dengan IHK. Pasien dengan PD-L1 (+) yang mendapatkan pembrolizumab memiliki pCR yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan plasebo (68,9% vs. 54,9%). Menariknya, pemberian pembrolizumab juga menghasilkan pCR yang lebih tinggi pada pasien dengan PD-L1(-) (45,3% vs. 30,3%). Pada studi ini, pembrolizumab diberikan 200 mg setiap 3 minggu atau 400 mg setiap 6 minggu yang dikombinasikan dengan kemoterapi neoadjuvan selama 24 minggu dan dilanjutkan sebagai agen tunggal adjuvan selama 27 minggu. Hasil positif ini masih memerlukan pengamatan lebih lanjut untuk mengetahui efek terapeutik jangka panjang dari pembrolizumab dalam manajemen KPTN¹⁵. Jika diberikan pada stadium lanjut/metastasis jauh, uji klinis KEYNOTE-355 menunjukkan kombinasi pembrolizumab dan

kemoterapi memberikan respon yang lebih baik jika dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan kemoterapi. Akan tetapi, respon positif ini hanya ditunjukkan pada ekspresi PD-L1 tinggi (*combined positive score* [CPS] ≥ 10), dengan median *overall survival* (OS) 23 bulan vs. 16,1 bulan (HR: 0,73 (95%CI: 0,55-0,95), $p < 0,05$). Tidak ada manfaat yang signifikan pada pasien dengan CPS 1 hingga ≤ 10 ¹⁶.

Berbeda dengan pembrolizumab, dampak positif atezolizumab pada KPTN hanya ditemukan pada pasien dengan ekspresi PD-L1. Pada uji klinis IMpassion-131, kombinasi atezolizumab dan kemoterapi sebagai terapi lini pertama pada KPTN stadium lanjut/metastasis jauh tidak memberikan perbedaan kesintasan yang bermakna jika dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan kemoterapi. Pada studi ini diberikan atezolizumab 840 mg setiap 2 minggu dikombinasikan dengan nab-paclitaxel 90 mg/m² (hari 1, 8, 15 pada siklus 28 hari) hingga muncul progresi penyakit atau toksisitas terapi¹⁷. Hasil kurang baik ini juga ditunjukkan pada uji klinis IMpassion-130 yang gagal menunjukkan perbedaan kesintasan bermakna pada pasien KPTN metastasis yang mendapatkan kombinasi atezolizumab dan kemoterapi jika dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan kemoterapi (HR: 0,84; 95% CI: 0,69-1,02, $p: 0,008$)¹⁸. Dalam konteks neoadjuvan, pemberian atezolizumab masih belum memberikan hasil yang konsisten. Pada uji klinis IMpassion-031, dibandingkan antara atezolizumab 840 mg vs. plasebo yang diberikan setiap minggu bersama dengan kemoterapi neoadjuvan nab-paclitaxel 125 mg/m² setiap minggu selama 12 minggu, diikuti dengan doxorubicin 60 mg/m² dan cyclophosphamide 600 mg/m² setiap 2 minggu selama 8 minggu. Pada uji klinis ini, kombinasi atezolizumab dan kemoterapi menghasilkan pCR yang lebih baik jika dibandingkan dengan plasebo dan kemoterapi 58% (95% CI: 50%-65%) vs. 41% (95% CI: 34%-49%; *one-sided p*: 0,0044). Dampak positif dari atezolizumab tampak lebih jelas pada pasien yang mengekspresikan PD-L1, yakni dengan pCR 69% (95% CI: 57%-79%) vs. 49% (95% CI: 38%-61%; *one-sided p*: 0,021) jika dibandingkan dengan plasebo¹⁹. Sayangnya, penambahan atezolizumab (1200 mg IV) pada kemoterapi neoadjuvan (carboplatin 2 AUC dan nab-paclitaxel 125 mg/m² hari 1 dan 8) setiap 3 minggu sebanyak 8 siklus tidak menunjukkan perbedaan pCR yang bermakna pada uji klinis NeoTRIPaPDL1²⁰.

Penggunaan durvalumab dalam tatalaksana KPTN masih dalam tahap awal. Pada uji klinis fase 2 SAFIRO2-BREAST IMMUNO. Pemberian durvalumab 10 mg/kg setiap 2 minggu sebagai terapi

pemeliharaan KPTN stadium 4 lebih unggul jika dibandingkan dengan kemoterapi sistemik, dengan median OS 27,3 bulan vs. 12,1 bulan (*hazard ratio* [HR]: 0,37 [95% CI: 0,12–1,13]) pada pasien PD-L1 (+) dan 19,5 bulan vs. 14,0 bulan (HR: 0,49 [95% CI: 0,18–1,34]) pada pasien PD-L1 (-)²¹. Penggunaan durvalumab dalam seting neoadjuvan juga masih dalam tahap penelitian dini. Sebuah uji klinis tahap 1-2 mengamati penggunaan durvalumab (10 mg/kg setiap 2 minggu) bersama dengan kemoterapi nab-paclitaxel (100 mg/m² setiap minggu sebanyak 12 kali) dilanjutkan dengan doxorubicin 60 mg/m² dan siklofosfamid (600 mg/m²) setiap 2 minggu (ddAC) sebanyak 4 kali. Pada studi ini, pCR pada kelompok pasien PD-L1 (+) adalah 55% (95% CI: 0,38–0,71), sedangkan pada kelompok pasien PD-L1 (-) adalah 32% (95% CI: 0,12–0,56)²². Pada uji klinis GEPARNUEVO, Penambahan durvalumab tidak menghasilkan perbedaan pCR signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Akan tetapi, pemberian monoterapi durvalumab 750 mg sebelum kemoterapi (*window cohort*) menghasilkan perbedaan pCR yang signifikan (pCR 61,0% versus 41,4%, OR: 2,22, 95% CI: 1,06–4,64, *p*: 0,035; interaction *p*: 0,048)²³.

Pertimbangan dalam Penerapan Anti-PD-1/PD-L1 dalam Manajemen KPTN

Berdasarkan bukti klinis yang ada hingga saat ini, pembrolizumab merupakan anti-PD-1/PD-L1 yang paling baik untuk diterapkan dalam manajemen KPTN, baik dalam seting neoadjuvan maupun adjuvan. Pembrolizumab juga dapat memberikan manfaat pada KPTN sekalipun pada tumor yang tidak mengekspresikan PD-L1. Berbeda dengan pada kanker paru, pembrolizumab sebaiknya tidak digunakan sebagai monoterapi pada KPTN. Berdasarkan uji klinis KEYNOTE-119, pemberian pembrolizumab monoterapi tidak memberikan dampak yang bermakna jika dibandingkan dengan kemoterapi sistemik (median OS: 9,9 (95% CI: 8,3–11,4) bulan vs. 10,8 (95%CI: 9,1–12,6) bulan (HR: 0,97 [95% CI: 0,82–1,15])²⁴. Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa berbagai regimen kemoterapi, baik berbasis antrasiklin maupun platinum, menyebabkan peningkatan infiltrasi sel imun pada stroma tumor, peningkatan antigenisitas tumor serta peningkatan respon imunitas individu terhadap tumor^{25,26}. Infiltrasi sel imun pada stroma, khususnya sel-T sitotoksik, diketahui berhubungan erat dengan ekspresi PD-1/PD-L1 serta respon terhadap penggunaan anti-PD-1/PD-L1²⁷⁻²⁹. Peran imunomodulator dari kemoterapi ini yang diperkirakan menjadi dasar dari efek sinergistik

antara kemoterapi sistemik dengan anti-PD-1/PD-L1 pada KPTN.

Walaupun memiliki potensi yang baik, penggunaan atezolizumab dan durvalumab pada KPTN masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Walaupun studi IMpassion-130 dan 131 menunjukkan bahwa atezolizumab tidak menghasilkan kesintasan yang lebih baik dari plasebo, analisis lebih lanjut berdasarkan ekspresi biomarka menunjukkan respon yang bermakna pada kelompok pasien IMpassion 130 yang mengekspresikan PD-L1 pada sel imun³⁰. Disamping itu, efek mielosupresi paclitaxel dan steroid pada kedua studi ini mungkin menyebabkan imunosupresi pada pasien sehingga menumpulkan efektivitas dari atezolizumab. Sedangkan pada durvalumab, uji klinis GEPARNUEVO menunjukkan bahwa penambahan monoterapi durvalumab 750 mg sebelum kemoterapi (*window cohort*) menunjukkan respon terapi yang lebih baik. Pemahaman yang lebih baik mengenai urutan (*sequencing*) kombinasi kemoterapi dan anti-PD-1/PD-L1, serta signifikansi berbagai ekspresi PD-1/PD-L1 terhadap respon terapi (tumor vs. stroma vs. sel imun) dapat mengoptimalkan penggunaan atezolizumab dan durvalumab dalam manajemen KPTN.

Kesimpulan

Agen anti-PD-1/PD-L1 dapat digunakan secara efektif dalam terapi KPTN sebagai kombinasi dengan kemoterapi sistemik, baik dalam seting adjuvan maupun neoadjuvan. Pembrolizumab merupakan agen anti-PD-1/PD-L1 yang menunjukkan respon paling baik pada KPTN. Hasil penelitian dalam penerapan atezolizumab dan durvalumab pada KPTN masih belum konsisten dan strategi optimal dalam penerapan kedua agen ini masih perlu menunggu hasil penelitian lebih lanjut.

Daftar Pustaka

1. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-Negative Breast Cancer: Treatment Challenges And Solutions. Breast Cancer (Dove Med Press). 2016; 8: 93–107.
2. Pareja F, Geyer Fc, Marchiò C, Burke Ka, Weigelt B, Reis-Filho Ks. Triple-Negative Breast Cancer: The Importance Of Molecular And Histologic Subtyping, And Recognition Of Low-Grade Variants. Npj Breast Cancer. 2016 Nov; 2: 16036.
3. Liedtke C, Mazouni C, Hess Kr, André F, Tordai A, Mejia Ja, Et Al. Response To Neoadjuvant Therapy And Long-Term Survival In Patients With Triple-Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar; 26(8): 1275-81.

4. Purwanto I, Dwiprahasto I, Aryandono T, Mubarika S. Treatment Options For Indonesian Triple Negative Breast Cancer Patients: A Literature Review Of Current State And Potentials For Future Improvement. *J Med Sci.* 2020;52(1):81–101.
5. Ai L, Chen J, Yan H, He Q, Luo P, Xu Z, Et Al. Research Status And Outlook Of Pd-1/Pd-L1 Inhibitors For Cancer Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3625-49.
6. Kwa Mj, Adams S. Checkpoint Inhibitors In Triple-Negative Breast Cancer (Tnbc): Where To Go From Here. *Cancer.* 2018 May; 124(10): 2086-103.
7. Budimir N, Thomas Gd, Dolina Js, Salek-Ardakani S. Reversing T-Cell Exhaustion In Cancer: Lessons Learned From Pd-1/Pd-L1 Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Immunol Res.* 2021.
8. Mittendorf Ea, Philips Av, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, Et Al. Pd-L1 Expression In Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014 Apr; 2(4): 361–70.
9. Yoshikawa K, Ishida M, Yanai H, Tsuta K, Sekimoto M, Sugie T. Immunohistochemical Comparison Of Three Programmed Death-Ligand 1 (Pd-L1) Assays In Triple-Negative Breast Cancer. *Plos One.* 2021 Sep; 16(9): E0257860.
10. Rozenblit M, Huang R, Danziger N, Hegde P, Alexander B, Ramkissoon S, Et Al. Comparison Of Pd-L1 Protein Expression Between Primary Tumors And Metastatic Lesions In Triple Negative Breast Cancers. *J Immunother Cancer.* 2020 Nov; 8(2): E001558.
11. Boman C, Zerdes I, Mårtensson K, Bergh J, Foukakis T, Valachis A, Et Al. Discordance Of Pd-L1 Status Between Primary And Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021 Sep; 99: 102257.
12. Purwanto I, Heriyanto Ds, Ghozali A, Widodo I, Dwiprahasto I, Aryandono T, Et Al. Overexpression Of Programmed Death-Ligand 1 Receptor Mrna As An Independent Negative Prognostic Factor For Triple Negative Breast Cancer. *World J Oncol.* 2020; 11(5): 216-22.
13. Matikas A, Zerdes I, Lövrot J, Richard F, Sotiriou C, Bergh J. Prognostic Implications Of Pd-L1 Expression In Breast Cancer: Systematic Review And Meta-Analysis Of Immunohistochemistry And Pooled Analysis Of Transcriptomic Data. *Clin Cancer Res.* 2019 Sep; 25(18): 5717-26.
14. Chen S, Zhang Z, Zheng X, Tao H, Zhang S, Ma J, Et Al. Response Efficacy Of Pd-1 And Pd-L1 Inhibitors In Clinical Trials: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021 Apr; 11: 56231.
15. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, Mcarthur H, Kümmel S, Bergh J, Et Al. Pembrolizumab For Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb; 382(9): 810-1.
16. Cortes J, Cescon Dw, Rugo Hs, Nowecki Z, Im Sa, Yusof Mm, Et Al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy For Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable Or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Keynote-355): A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial. *Lancet.* 2020 Dec; 396(10265):1817-28.
17. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Et Al. Primary Results From Impassion131, A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Phase Iii Trial Of First-Line Paclitaxel With Or Without Atezolizumab For Unresectable Locally Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2021 Aug; 32(8): 994-1004.
18. Schmid P, Adams S, Rugo Hs, Schneeweiss A, Barrios Ch, Iwata H, Et Al. Atezolizumab And Nab-Paclitaxel In Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov; 379(22): 2108-21.
19. Mittendorf Ea, Zhang H, Barrios Ch, Saji S, Jung Kh, Hegg R, Et Al. Neoadjuvant Atezolizumab In Combination With Sequential Nab-Paclitaxel And Anthracycline-Based Chemotherapy Versus Placebo And Chemotherapy In Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (Impassion031): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2020 Oct; 396(10257): 1090-100.
20. Gianni L, Huang C, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, Et Al. Pathologic Complete Response To Neoadjuvant Treatment With Or Without Atezolizumab In Triple-Negative, Early High-Risk And Locally Advanced Breast Cancer. *Neotripapdl1 Michelangelo Randomized Study.* In San Antonio Breast Cancer Symposium; 2019; San Antonio. P. Abstract Gs3-04.
21. Bachelot T, Filleron T, Bieche I, Arnedos M, Campone M, Dalenc F, Et Al. Durvalumab Compared To Maintenance Chemotherapy In

- Metastatic Breast Cancer: The Randomized Phase II Safir02-Breast Immuno Trial. *Nat Med*. 2021 Feb; 27(2): 250-5.
22. Foldi J, Silber A, Reisenbichler E, Singh K, Fischbach N, Persico J, Et Al. Neoadjuvant Durvalumab Plus Weekly Nab-Paclitaxel And Dose-Dense Doxorubicin/Cyclophosphamide In Triple-Negative Breast Cancer. *Npj Breast Cancer*. 2021; 7: 9.
23. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn Bv, Blohmer Ju, Et Al. A Randomised Phase II Study Investigating Durvalumab In Addition To An Anthracycline Taxane-Based Neoadjuvant Therapy In Early Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Results And Biomarker Analysis Of Geparnuevo Study. *Ann Oncol*. 2019 Aug; 30(8): 1279-88.
24. Winer Ep, Lipatov O, Im Sa, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee Ks, Et Al. Pembrolizumab Versus Investigator-Choice Chemotherapy For Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Keynote-119): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr; 22(4): 499-511.
25. Zheng H, Siddharth S, Parida S, Wu X, Sharma D. Tumor Microenvironment: Key Players In Triple Negative Breast Cancer Immunomodulation. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul; 13(13): 3357.
26. Cubas R, Moskalenko M, Cheung J, Yang M, Mcnamara E, Xiong H, Et Al. Chemotherapy Combines Effectively With Anti-Pd-L1 Treatment And Can Augment Antitumor Responses. *J Immunol*. 2018 Oct; 201(8): 2273-86.
27. Ali Hr, Glont Se, Blows Fm, Provenzano E, Dawson Sj, Liu B, Et Al. Pd-L1 Protein Expression In Breast Cancer Is Rare, Enriched In Basal-Like Tumours And Associated With Infiltrating Lymphocytes. *Ann Oncol*. 2015 Jul; 26(7): 1488-93.
28. Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, Nishimura R, Osako T, Arima N, Et Al. The Combination Of Pd-L1 Expression And Decreased Tumor-Infiltrating Lymphocytes Is Associated With A Poor Prognosis In Triple-Negative Breast Cancer. *Oncotarget*. 2017 Feb; 8(9): 15584-92.
29. Voorwerk L, Slagter M, Horlings Hm, Sikorska K, Van De Vijver Kk, De Maaker M, Et Al. Immune Induction Strategies In Metastatic Triple-Negative Breast Cancer To Enhance The Sensitivity To Pd-1 Blockade: The Tonic Trial. *Nat Med*. 2019 Jun; 25(6): 920-8.
30. Emens La, Molinero L, Loi S, Rugo Hs, Schneeweiss A, Diéras V, Et Al. Atezolizumab And Nab-Paclitaxel In Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Biomarker Evaluation Of The Impassion130 Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Aug; 113(8): 1005-16.