



## **AVANÇOS NA IMUNOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO: EFICÁCIA, SEGURANÇA E BIOMARCADORES PREDITIVOS DE RESPOSTA COM ANTI-PD1 E ANTI-PDL1**

Gabriella Juliane Garcia Neves<sup>1</sup>, Ana Luiza Quevedo<sup>1</sup>, Luiz Antonio Lupi Júnior<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p2321-2333>

Artigo recebido em 23 de Julho e publicado em 13 de Setembro

### ARTIGO DE REVISÃO

#### RESUMO

O câncer de mama triplo-negativo (CMTN) é uma das formas mais agressivas de câncer de mama, caracterizado pela ausência dos receptores de estrogênio, progesterona e HER2, o que limita as opções terapêuticas tradicionais e está associado a um prognóstico desfavorável. Este estudo investiga a eficácia e segurança da imunoterapia com inibidores de PD-1 e PD-L1 no tratamento de pacientes com CMTN. A revisão integrativa da literatura incluiu estudos clínicos randomizados, não randomizados, observacionais e ensaios pré-clínicos que avaliaram a imunoterapia com PD-1 e PD-L1. As bases de dados consultadas foram PubMed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo os dados extraídos sobre autores, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, intervenções realizadas, desfechos avaliados, resultados principais e conclusões. Os resultados mostraram que a imunoterapia é uma abordagem promissora para o tratamento do CMTN. A combinação de atezolizumab com nab-paclitaxel melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a quimioterapia isolada e foi associada a uma sobrevida global prolongada em pacientes com CMTN metastático. A presença de linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) foi identificada como um biomarcador preditivo de melhor resposta à imunoterapia, destacando a importância da seleção de pacientes com base em biomarcadores. No entanto, desafios como a resistência à terapia e eventos adversos imunomediados, incluindo pneumonite e colite, foram frequentemente observados e exigem manejo cuidadoso. Apesar dos avanços, a imunoterapia com PD-1 e PD-L1 enfrenta desafios em termos de toxicidade, resistência e custo-efetividade, que podem limitar seu acesso e aplicação ampla. Estratégias para superar esses obstáculos incluem a combinação de imunoterapia com outros tratamentos, como quimioterapia e inibidores de vias moleculares específicas, bem como o desenvolvimento de novos biomarcadores para uma seleção mais precisa de pacientes. Conclui-se que a imunoterapia com PD-1 e PD-L1 representa uma nova esperança para pacientes com CMTN, mas uma abordagem integrada e inclusiva é essencial para maximizar os benefícios e garantir que mais pacientes possam se beneficiar desses avanços terapêuticos.

**Palavras-chave:** Câncer de mama triplo-negativo, imunoterapia, PD-1, PD-L1, biomarcadores.

# Advances in Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Efficacy, Safety, and Predictive Biomarkers of Response with Anti-PD1 and Anti-PDL1

## ABSTRACT

Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive forms of breast cancer, characterized by the absence of estrogen, progesterone, and HER2 receptors, which limits traditional therapeutic options and is associated with a poor prognosis. This study investigates the efficacy and safety of immunotherapy with PD-1 and PD-L1 inhibitors in the treatment of patients with TNBC. An integrative literature review included randomized and non-randomized clinical trials, observational studies, and preclinical trials that evaluated immunotherapy with PD-1 and PD-L1. The databases consulted were PubMed, Scopus, Web of Science, and Virtual Health Library (VHL), with data extracted on authors, year of publication, study type, sample size, interventions performed, outcomes evaluated, main results, and conclusions. The results showed that immunotherapy is a promising approach for the treatment of TNBC. The combination of atezolizumab with nab-paclitaxel significantly improved progression-free survival (PFS) compared to chemotherapy alone and was associated with prolonged overall survival in patients with metastatic TNBC. The presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) was identified as a predictive biomarker of better response to immunotherapy, highlighting the importance of patient selection based on biomarkers. However, challenges such as therapy resistance and immune-mediated adverse events, including pneumonitis and colitis, were frequently observed and require careful management. Despite these advances, immunotherapy with PD-1 and PD-L1 faces challenges in terms of toxicity, resistance, and cost-effectiveness, which may limit its access and broad application. Strategies to overcome these obstacles include combining immunotherapy with other treatments, such as chemotherapy and molecular pathway inhibitors, as well as developing new biomarkers for more precise patient selection. In conclusion, immunotherapy with PD-1 and PD-L1 represents new hope for patients with TNBC, but an integrated and inclusive approach is essential to maximize benefits and ensure that more patients can benefit from these therapeutic advances.

**Keywords:** Triple-negative breast cancer, immunotherapy, PD-1, PD-L1, biomarkers.

**Instituição afiliada** – 1 Discente do curso de Medicina da Universidade do Oeste Paulista, Campus Jaú. 2 Professor Doutor do curso de Medicina da Universidade do Oeste paulista, Campus Jaú;

**Autor correspondente:** Gabriella Juliane Garcia Neves [gabriella\\_neves170402@hotmail.com](mailto:gabriella_neves170402@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

O câncer de mama é uma das condições médicas mais desafiadoras do nosso tempo, representando uma ameaça significativa à saúde global das mulheres. Como uma das neoplasias mais prevalentes entre as mulheres em todo o mundo, o câncer de mama exibe uma diversidade intrínseca de subtipos, cada um com características biológicas e prognósticas distintas. Esta complexidade e heterogeneidade tornam o câncer de mama um alvo difícil para terapias padronizadas, exigindo abordagens mais personalizadas e específicas. Entre os subtipos de câncer de mama, o câncer de mama triplo-negativo (CMTN) se destaca como um dos mais agressivos e, infelizmente, um dos mais carentes de opções terapêuticas específicas. De acordo com Sung et al. (2021), o CMTN é particularmente desafiador devido à sua agressividade e à falta de opções de tratamento direcionadas.

Os dados epidemiológicos atuais reforçam a relevância do CMTN como um desafio clínico significativo. Embora esse subtipo de câncer de mama seja menos frequente do que outros, sua natureza agressiva está associada a um prognóstico frequentemente desfavorável. Estima-se que, globalmente, o câncer de mama afete aproximadamente 2,3 milhões de mulheres por ano, com cerca de 17% dos casos correspondendo ao CMTN (SUNG et al., 2021). Além disso, o CMTN é mais comum entre mulheres jovens e aquelas com predisposição genética, como mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, o que agrava a complexidade do manejo clínico (FENG et al., 2020).

A biologia única do CMTN, caracterizada pela ausência de receptores hormonais de estrogênio, progesterona e da proteína HER2, limita as opções terapêuticas, como terapias hormonais e agentes direcionados ao HER2, que são pilares no tratamento de outros subtipos de câncer de mama (ADAMS et al., 2019). Como resultado, o tratamento padrão para CMTN tem sido predominantemente baseado em quimioterapia, que, embora eficaz em alguns casos, não é direcionada e pode resultar em efeitos colaterais significativos e alta taxa de recorrência (DUNN, 2003). A resistência à quimioterapia e a toxicidade a longo prazo são desafios adicionais que reforçam a necessidade urgente de novas estratégias terapêuticas (PARK et al., 2021).

Nos últimos anos, o crescimento da imunoterapia como uma abordagem



emergente no tratamento oncológico trouxe novas esperanças para pacientes com CMTN. A imunoterapia envolve o uso de medicamentos que mobilizam o sistema imunológico do próprio paciente para combater as células cancerígenas. Isso representa uma mudança de paradigma no tratamento do câncer, afastando-se de métodos que visam diretamente as células tumorais e, em vez disso, fortalecendo as defesas naturais do corpo (PARDOLL, 2012). A história da imunoterapia remonta ao final do século XIX, quando o médico William B. Coley observou uma possível relação entre infecções bacterianas e a regressão espontânea de tumores, levando ao desenvolvimento das chamadas "toxinas de Coley" (COLEY, 1910). Desde então, a imunoterapia evoluiu significativamente, culminando na descoberta de checkpoints imunológicos, como PD-1 e PD-L1, que têm se mostrado alvos terapêuticos eficazes em vários tipos de câncer (SCHMID *et al.*, 2018).

A introdução de inibidores de checkpoint imunológico, como aqueles que bloqueiam as proteínas PD-1 e PD-L1, revolucionou o campo da oncologia. Esses inibidores impedem que as células cancerígenas escapem da detecção imunológica, restaurando a capacidade do sistema imunológico de reconhecer e destruir células tumorais. Estudos recentes demonstraram que a imunoterapia com inibidores de PD-1 e PD-L1, como pembrolizumab e atezolizumab, pode melhorar significativamente a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global em pacientes com CMTN, especialmente quando combinada com quimioterapia (SCHMID *et al.*, 2018; ADAMS *et al.*, 2019).

Embora os benefícios da imunoterapia sejam notáveis, a sua aplicação no CMTN apresenta desafios, incluindo toxicidade, desenvolvimento de resistência à terapia e altos custos de tratamento, que limitam o acesso de pacientes em regiões menos desenvolvidas (DING, 2020). A busca por novos biomarcadores preditivos, como a carga de mutação tumoral e a densidade de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs), é fundamental para identificar melhor os pacientes que podem se beneficiar dessas abordagens, permitindo uma personalização ainda maior dos tratamentos (LOI *et al.*, 2019).

Portanto, compreender o cenário atual da imunoterapia no CMTN e explorar novas abordagens para superar os desafios existentes é essencial para melhorar os

desfechos clínicos dos pacientes. Este trabalho visa explorar a eficácia e segurança da imunoterapia com inibidores de PD-1 e PD-L1 em pacientes com CMTN, ressaltando a importância de novas abordagens terapêuticas para tratar essa população de pacientes, que muitas vezes enfrentam um prognóstico sombrio.

Nesse sentido, o objetivo principal deste trabalho, é investigar a eficácia e a segurança da imunoterapia com PD-L1 em pacientes com CMTN e, ao mesmo tempo, avaliar os desafios e perspectivas dessa abordagem terapêutica inovadora no contexto dessa forma agressiva de câncer de mama.

## **METODOLOGIA**

A questão orientadora desta revisão literária foi: qual é a eficácia e segurança da imunoterapia com PD-L1 no tratamento de pacientes com câncer de mama triplo-negativo (CMTN) e quais são os principais biomarcadores preditivos de resposta a essa abordagem terapêutica?

Para responder a essa pergunta, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão rigorosos para a seleção dos estudos. Os critérios de inclusão englobaram: (1) estudos clínicos randomizados e não randomizados que avaliem a imunoterapia com PD-L1 no tratamento de pacientes com CMTN; (2) estudos observacionais, como coorte e caso-controle, que investiguem a eficácia e segurança da imunoterapia com PD-L1; e (3) estudos experimentais (ensaios pré-clínicos) que explorem a imunoterapia com PD-L1 em modelos de CMTN. Os estudos clínicos randomizados foram priorizados devido à sua alta qualidade metodológica e capacidade de gerar evidências robustas. Estudos observacionais e experimentais foram incluídos por sua relevância prática e por complementarem as evidências clínicas com informações adicionais sobre segurança, mecanismos de ação e biomarcadores preditivos.

Os critérios de exclusão abrangeram: (1) estudos sem relevância direta para a imunoterapia com PD-L1 no CMTN; (2) estudos com tamanhos de amostra muito pequenos que comprometam a significância estatística dos resultados; (3) estudos com deficiências metodológicas, como falta de controles adequados, randomização inadequada ou dados insuficientes; e (4) estudos que não estavam disponíveis em texto completo. A exclusão de estudos com amostras muito pequenas visou evitar conclusões



baseadas em dados estatisticamente não significativos, enquanto a exclusão de estudos metodologicamente frágeis assegurou a qualidade e validade das evidências apresentadas.

A estratégia de busca foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados termos de busca específicos combinados com operadores booleanos, como "triple-negative breast cancer", "immunotherapy", "PD-L1", "efficacy", "safety", e "biomarkers". A busca foi limitada a estudos publicados em inglês e português e não restritos por data de publicação. A seleção inicial de artigos foi feita com base na leitura dos títulos e resumos, seguida pela avaliação completa dos textos para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Para a extração de dados, foram coletadas informações relevantes dos artigos selecionados, incluindo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho da amostra, intervenções realizadas, desfechos avaliados, resultados principais e conclusões. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando instrumentos de avaliação de risco de viés, como o Cochrane Risk of Bias Tool para estudos randomizados e a ferramenta Newcastle-Ottawa Scale para estudos observacionais.

A análise e síntese dos dados foram realizadas por meio de uma síntese narrativa dos principais achados, destacando a eficácia e segurança da imunoterapia com PD-L1 no CMTN e a identificação dos principais biomarcadores preditivos de resposta terapêutica. As divergências entre os estudos foram exploradas e discutidas, considerando a heterogeneidade das populações estudadas, dos regimes de tratamento e dos métodos de avaliação de desfechos.

A discussão dos resultados foi orientada pela pergunta de pesquisa e pelas evidências coletadas na literatura, analisando criticamente os dados disponíveis, identificando lacunas no conhecimento e sugerindo direções futuras para a pesquisa. Essa abordagem metodológica sistemática e abrangente permitiu investigar a eficácia e segurança da imunoterapia com PD-L1 em pacientes com CMTN, fornecendo uma base sólida para a interpretação dos resultados e para a discussão das implicações clínicas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A imunoterapia tem se mostrado uma estratégia promissora no tratamento de diversos tipos de câncer, especialmente o câncer de mama triplo-negativo (CMTN). Este subtipo de câncer é caracterizado pela ausência dos receptores hormonais de estrogênio, progesterona e do receptor HER2, o que limita significativamente as opções terapêuticas e está associado a um prognóstico desfavorável (LOI *et al.*, 2019; WOOD *et al.*, 2024). O TNBC compreende aproximadamente 10% de todos os casos de câncer de mama nos EUA e é particularmente agressivo, destacando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (LOI *et al.*, 2019). Os subtipos imunes e o microambiente tumoral influenciam a resposta ao tratamento, como evidenciado pela correlação positiva entre altos níveis de linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) e respostas patológicas completas (pCR) em TNBC tratados com quimioterapia neoadjuvante (WOOD *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, a utilização de inibidores de checkpoint imunológico, particularmente aqueles que bloqueiam as vias PD-1 e PD-L1, tem mostrado resultados promissores no tratamento do CMTN (PARDOLL, 2012). A expressão de PD-L1, tanto em células tumorais quanto em macrófagos, foi associada à resposta ao tratamento neoadjuvante com durvalumab e quimioterapia no TNBC (AHMED *et al.*, 2020). Em ensaios clínicos recentes, a expressão de PD-L1 foi descrita em termos de positividade em células tumorais (PD-L1-TC) versus células imunes (PD-L1-IC). A positividade de PD-L1-IC correlacionou-se com aumento de pCR no grupo placebo mais quimioterapia, em vez do grupo durvalumab mais quimioterapia (LOIBL *et al.*, 2019).

Diversos estudos clínicos têm investigado o papel da imunoterapia com PD-L1 no CMTN, destacando resultados promissores. O estudo KEYNOTE-355, por exemplo, avaliou o pembrolizumab (anti-PD-L1) em combinação com quimioterapia em pacientes com CMTN metastático, e os resultados demonstraram uma melhoria significativa na sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com a quimioterapia isolada (ADAMS *et al.*, 2019). Além disso, o estudo IMpassion130 investigou o atezolizumab (anti-PD-L1) em combinação com nab-paclitaxel em pacientes com CMTN PD-L1 positivo. Os resultados revelaram um aumento na sobrevida global nesse subgrupo de pacientes, demonstrando o potencial da imunoterapia em melhorar os desfechos





clínicos (SCHMID et al., 2018; ADAMS et al., 2019).

Outro estudo realizado por Emens et al. (2019) mostrou que a terapia com atezolizumab resultou em respostas duradouras e foi associada a uma sobrevida global prolongada em pacientes com CMTN metastático. A presença de linfócitos infiltrantes tumorais (TILs) foi correlacionada com uma melhor resposta, reforçando a importância dos biomarcadores na predição de resultados clínicos (EMENS et al., 2019). A resistência à terapia, entretanto, continua sendo um desafio significativo, com alguns pacientes não respondendo inicialmente à imunoterapia ou desenvolvendo resistência após uma resposta inicial (GATELLIER et al., 2021). Mutações nos genes JAK1/2 que afetam a sinalização do IFN-g, por exemplo, podem limitar a expressão de PD-L1, resultando em resistência primária à imunoterapia em certos tipos de câncer (CHEN et al., 2018). A resistência adquirida pode envolver a regulação epigenética de genes-chave como PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 e TIGIT, através de modificações pós-translacionais de histonas (SASIDHARAN NAIR et al., 2018).

Embora a imunoterapia com PD-L1 geralmente apresente um perfil de toxicidade gerenciável, é importante destacar os eventos adversos imunomediados associados a essa abordagem. Eventos como fadiga, reações cutâneas, distúrbios gastrointestinais e eventos autoimunes têm sido relatados em pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico. A monitorização cuidadosa dos pacientes durante o tratamento é fundamental para a identificação precoce de eventos adversos e para garantir a gestão adequada desses efeitos colaterais, como citado nos estudos (ADAMS et al., 2019; CORTES et al., 2020). Além disso, os tratamentos com inibidores de PD-1 e PD-L1 são caros e podem não ser acessíveis a todos os pacientes, especialmente em países com recursos limitados. Ding (2020) destacou que os custos associados aos inibidores de PD-1 e PD-L1 podem ultrapassar US\$ 100.000 por ano de tratamento, tornando-os inacessíveis para muitos pacientes (DING, 2020).

Para superar essas barreiras, são necessárias estratégias multidimensionais. Políticas públicas focadas na redução de custos dos medicamentos e na expansão da cobertura de planos de saúde para incluir imunoterapias são essenciais. A implementação de programas de apoio financeiro e subsídios governamentais pode ajudar a tornar esses tratamentos mais acessíveis a uma população mais ampla. O





investimento em infraestrutura de saúde, particularmente em regiões com poucos recursos, é crucial para garantir que todos os pacientes possam acessar tratamentos de ponta. Parcerias público-privadas e colaborações internacionais podem desempenhar um papel importante na distribuição equitativa de recursos e no compartilhamento de melhores práticas (GATELLIER et al., 2021).

As perspectivas futuras para a imunoterapia com PD-1 e PD-L1 no tratamento do CMTN incluem a exploração de combinações terapêuticas e estratégias para superar os obstáculos identificados. A combinação de inibidores da via PI3K/AKT, como o eganelisib (IPI-549), com atezolizumab e nab-paclitaxel como terapia de primeira linha em TNBC localmente avançado ou metastático mostrou dados promissores de eficácia e segurança (HATEM et al., 2022). Estratégias que combinam imunoterapia com quimioterapia, radioterapia ou outros agentes imunomoduladores podem potencializar a eficácia terapêutica (SCHMID et al., 2020). O desenvolvimento de novos biomarcadores preditivos, como a carga de mutação tumoral e o infiltrado imune, também é uma área de pesquisa contínua. Loi et al. (2019) associaram a presença de TILs com melhores desfechos clínicos, sugerindo que os TILs podem servir como biomarcadores importantes para a seleção de pacientes para imunoterapia.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, nota-se que a imunoterapia com PD-1 e PD-L1 representa uma nova esperança para pacientes com câncer de mama triplo-negativo, oferecendo uma estratégia terapêutica que pode melhorar significativamente os desfechos clínicos. No entanto, para maximizar o potencial da imunoterapia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com CMTN, é essencial abordar as questões de toxicidade, resistência à terapia e acessibilidade. Com uma abordagem integrada e inclusiva, será possível superar as barreiras atuais e garantir que mais pacientes possam se beneficiar desses avanços terapêuticos.

## **REFERÊNCIAS**

ADAMS, S.; G.-M., M.-K. Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review. JAMA



**Oncol**, v. 5, n. 8, p. 1205-1214, 2019.

ADAMS, S.; LOI, S.; SCHMID, P.; et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. **Ann Oncol**, v. 30, n. 3, p. 405–411, 2019.

AHMED, F.S., et al. PD-L1 protein expression on both tumor cells and macrophages are associated with response to neoadjuvant durvalumab with chemotherapy in triple-negative breast cancer. **Clin. Cancer Res.**, v. 26, p. 5456–5461, 2020.

CHEN, M., POCKAJ, B., ANDREOZZI, M., et al. JAK2 and PD-L1 amplification enhance the dynamic expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer. **Clin Breast Cancer**, v. 18, n. 5, p. e1205–e1215, 2018.

COLEY, W. B. The Treatment of Inoperable Sarcoma by Bacterial Toxins (the Mixed Toxins of the Streptococcus erysipelas and the Bacillus prodigiosus). **Proc R Soc Med.**, v. 3, n. Surg Sect, p. 1-48, 1910.

CORTES, J.; CEKOL, D.; 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. **The Lancet**, v. 396, n. 10265, p. 817-1828, 2020.

DIECI, M. V.; CRISCITIELLO, C.; et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShorthER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. **Ann Oncol.**, v. 30, n. 3, p. 418-423, 2019.

DING, H.; XU, W.; et al. Cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer: A systematic review. **PLoS One**, v. 15, n. 9, p. e0239987, 2020.

DOVEDI, S.J., et al. MEDI5752: A novel PD-1/CTLA-4 bispecific checkpoint inhibitor in advanced solid tumors. **Journal for Immunotherapy of Cancer**, v. 9, n. 2, p. e002788, 2021.

DUNN, G. P.; OLD, L. J.; SCHREIBER, R. D. The three Es of cancer immunoediting. **Annu Rev Immunol.**, v. 22, n. 1, p. 329-360, 2004.

EMENS, L. A.; CRISCITIELLO, C.; et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. **JAMA Oncology**, v. 4, n. 1, p. 74-82, 2018.

FENG, Y., SPEYER, L. G., KONG, A., et al. Germline BRCA mutation and outcome in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 183, p. 385-394, 2020.

GATELLIER, L.; SARKIS, A.; et al. The Impact of COVID-19 on Cancer Care in the Post Pandemic World: Five Major Lessons Learnt from Challenges and Countermeasures of Major Asian Cancer



Centres. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 22, n. 3, p. 681-690, 2021.

HATEM, S., et al. Updated efficacy, safety and translational data from MARIO-3, a phase II open-label study evaluating a novel triplet combination of eganelisib (IPI-549), atezolizumab (Atezo), and nab-paclitaxel (Nab-Pac) as first-line (1L) therapy for locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). **Cancer Res.**, v. 82, P5-16-02, 2022.

HA, J. Y.; KIM, J. H.; et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab. **Journal of Breast Cancer**, v. 23, n. 4, p. 359-366, 2020.

LOIBL, S., 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.**, v. 30, p. 1279–1288, 2019.

LOI, S., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: Hopes and pitfalls. **J. Clin. Oncol.**, v. 37, n. 26, p. 2629-2636, 2019.

PARK, H., TANG, C., ZHANG, J., et al. Resistance to chemotherapy and its impact on outcomes in triple-negative breast cancer: clinical insights from an academic institution. **J. Clin. Oncol.**, v. 39, n. 15, p. 2403-2410, 2021.

PARDOLL, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. **Nat Rev Cancer**, v. 12, n. 4, p. 252-264, 2012.

SASIDHARAN NAIR, V., TOOR, S.M., ALI, B.R., ELKORD, E. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells. **Expert Opin Ther Targets**, v. 22, n. 6, p. 547–557, 2018.

SCHMID, P.; ADAMS, S.; RUGO, H. S.; et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. **N Engl J Med.**, v. 379, n. 22, p. 2108-2121, 2018.

SCHMID, P.; ADAMS, S.; RUGO, H. S.; SCHNEEWEISS, A.; BARRIOS, C. H.; IWATA, H.; DIÉRAS, V.; HEGG, R.; IM, S. A.; SHAW, WRIGHT, G.; HENSCHER, V.; MOLINERO, L.; CHUI, S. Y.; FUNKE, R.; HUSAIN, A.; WINER, E. P.; LOI, S.; EMENS, L. A.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 22, p. 2108-2121, 2018.

SPRANGER, S., BAO, R., GAJEWSKI, T.F. Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. **Nature**, v. 523, n. 7559, p. 231-235, 2015.

SUN, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARUM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin.**, v. 70, n. 4, p. 209-249, 2021.



TERRANOVA-BARBERIO, M., THOMAS, S., ALI, N., et al. HDAC inhibition potentiates immunotherapy in triple-negative breast cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 69, p. 114156–114172, 2017.

VAN BERCKELAER, C., RYPENS, C., VAN DAM, P., et al. Infiltrating stromal immune cells in inflammatory breast cancer are associated with an improved outcome and increased PD-L1 expression. **Breast Cancer Res.**, v. 21, n. 1, p. 28, 2019.

WEI, S.C., DUFOURSKAIA, N.A., et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 116, p. 22699–22709, 2019.

WU, S., SHI, X., WANG, J., et al. Triple-negative breast cancer: intact mismatch repair and partial co-expression of PD-L1 and LAG-3. **Front Immunol.**, v. 12, p. 561793, 2021.

ZERDES, I., WALLERIUS, M., SIFAKIS, E.G., et al. STAT3 activity promotes programmed-death ligand 1 expression and suppresses immune responses in breast cancer. **Cancers**, v. 11, n. 10, p. 1479, 2019.