

## O USO DE PEMBROLIZUMABE NO TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA TRIPLO-NEGATIVO

THE USE OF PEMBROLIZUMAB IN THE TREATMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST

EL USO DE PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA MAMA TRIPLE NEGATIVA

Athaluama Pires da Silva Inocêncio<sup>1</sup>  
Daniel de Oliveira Meireles<sup>2</sup>  
Isadora de Almeida Gonçalves Antunes<sup>3</sup>  
Nátalia Alves de Paula Nunes<sup>4</sup>  
Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>5</sup>

**RESUMO:** O câncer de mama triplo negativo (TNBC) é um subtipo agressivo de câncer que não expressa receptores hormonais (estrogênio e progesterona) e não superexpressão HER2. A imunoterapia, especialmente o uso de inibidores do checkpoint imunológico, como o pembrolizumabe, surgiu como uma estratégia promissora no tratamento do TNBC. O objetivo deste trabalho é analisar o nível de eficácia e possíveis efeitos colaterais do uso do Pembrolizumabe. Foi realizada uma revisão de literatura através das principais bases de dados médicas utilizando os descritores “triplo negativo”, “câncer de mama” e “pembrolizumab”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2021-2024 foram incluídos na análise primária. Foi observado em estudos clínicos que a adição de pembrolizumabe à quimioterapia em pacientes com TNBC metastático pode aumentar a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão. PD-L1, sugerindo que a seleção de pacientes com base na expressão deste biomarcador pode otimizar os resultados terapêuticos. Contudo, a toxicidade associada à imunoterapia, incluindo reações autoimunes, requer monitorização cuidadosa. Portanto, o pembrolizumab representa uma nova abordagem promissora para o tratamento do câncer de mama triplo negativo, oferecendo esperança aos pacientes com essa forma agressiva da doença.

3667

**Palavras-chave:** Câncer de Mama. Tratamento. Pembrolizumabe.

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>4</sup>Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>5</sup>Docente da Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of cancer that does not express hormone receptors (estrogen and progesterone) and does not overexpress HER2. Immunotherapy, especially the use of immune checkpoint inhibitors such as pembrolizumab, has emerged as a promising strategy in the treatment of TNBC. The objective of this work is to analyze the level of efficacy and possible side effects when using Pembrolizimab. A literature review was carried out through the main medical databases using the descriptors “triple negative”, “breast cancer” and “pembrolizumab”, using the Boolean operator “AND”. All articles published between 2021-2024 were included in the primary analysis. It was observed in clinical studies that the addition of pembrolizumab to chemotherapy in patients with metastatic TNBC can increase the response rate and progression-free survival. PD-L1, suggesting that patient selection based on expression of this biomarker can optimize therapeutic outcomes. However, toxicity associated with immunotherapy, including autoimmune reactions, requires careful monitoring. Therefore, pembrolizumab represents a promising new approach to treatment. of triple-negative breast cancer, offering hope for patients with this aggressive form of the disease.

**Keywords:** Breast Cancer. Treatment. Pembrolizumab.

**RESUMEN:** El cáncer de mama triple negativo (TNBC) es un subtipo agresivo de cáncer que no expresa receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y no sobreexpresa HER2. La inmunoterapia, especialmente el uso de inhibidores de puntos de control inmunológico como pembrolizumab, se ha convertido en una estrategia prometedoras en el tratamiento del TNBC. El objetivo de este trabajo es analizar el nivel de eficacia y posibles efectos secundarios del uso de Pembrolizimab. Se realizó una revisión de la literatura a través de las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores “triple negativo”, “cáncer de mama” y “pembrolizumab”, utilizando el operador booleano “Y”. Todos los artículos publicados entre 2021 y 2024 se incluyeron en el análisis primario. En estudios clínicos se observó que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia en pacientes con TNBC metastásico puede aumentar la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión. PD-L1, lo que sugiere que la selección de pacientes basada en la expresión de este biomarcador puede optimizar los resultados terapéuticos. Sin embargo, la toxicidad asociada con la inmunoterapia, incluidas las reacciones autoinmunitarias, requiere una vigilancia cuidadosa. Por tanto, pembrolizumab representa un nuevo enfoque de tratamiento prometedor. de cáncer de mama triple negativo, ofreciendo esperanza a los pacientes con esta forma agresiva de la enfermedad.

3668

**Palavras-chave:** Câncer de Mama. Tratamiento. Pembrolizumab.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das causas de maior mortalidade e morbidade no mundo. Ele figura como o segundo mais comum tipo de câncer no mundo e a mais frequente neoplasia a

acometer a população feminina, compreendendo 16% de todos os cânceres documentados em mulheres e causando aproximadamente 519.000 óbitos da população feminina em 2004 (PARKIN, 2001). O levantamento do Projeto Globocan reportou 115.000 novos casos de câncer de mama na América Latina em 2008 e de 14,1 milhões de novos casos de câncer, e um total de 8,2 milhões de mortes por este diagnóstico(3,5) . De acordo com a estimativa do Globocan, foram esperados para o ano de 2015, 1,79 milhões de casos de câncer de mama em todo mundo (FACINA, 2014).

Os tumores de mama triplo-negativo (CMTN) definem-se, pela sua histopatologia, como a ausência de expressão do receptor de estrogênio e do receptor de progesterona e pela ausência de superexpressão e/ou amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) (R Dent, M Trudeau, KI Pritchard, et al, 2014). O CMTN representa até 20% de todos os cânceres de mama. 3 Embora não seja sinônimo do subtipo basal definido pelo perfil de expressão gênica, aproximadamente 70% dos CMTN têm características basais (RAKHA et al., 2009). O CMTN é mais comum em mulheres mais jovens, aquelas de ascendência africana, (GUCALP; TRAINA, 2011) e aquelas com mutações da linha germinativa BRCA1 (RAKHA et al., 2009).

Esses tumores são conhecidos por terem baixo resultado com o uso da hormonioterapia, com altas taxas de recorrências e sobrevida inferior, como também apresentam características histológicas desfavoráveis, tais como a pobre diferenciação e grau histológico aumentado. As respostas à quimioterapia ocorrem, mas geralmente são de curta duração e frequentemente acompanhadas de toxicidade considerável.(GUCALP; TRAINA, 2011). Dados os resultados abaixo do ideal com a quimioterapia, novas terapias direcionadas para CMTN se tornaram necessárias.

Dessa forma, alguns estudos observaram que o CMTN tem maior expressão de PD-L1 e linfócitos infiltrantes de tumor (TILs) em comparação com outros subtipos. Estudos subsequentes relataram que PD-L1 é expresso em aproximadamente 20% a 30% de CMTN, tornando-o o subtipo mais provável de se beneficiar da imunoterapia. Entre estes, o inibidor de PD-1 pembrolizumab é aprovado para pacientes com PD-L1-positivo avançado e doença de alto risco inicial, exibindo grande potencial terapêutico.

O Pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal altamente seletivo e de alta afinidade contra PD-1 (HUANG et al., 2003). O pembrolizumabe é aprovado em vários países para o

tratamento de melanoma avançado. Além disso, estudos clínicos com pembrolizumabe demonstraram eficácia promissora com respostas duráveis e um perfil de segurança administrável em muitas malignidades avançadas, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas, câncer de cabeça e pescoço, câncer gástrico, e câncer urotelial (ALI et al, 2015). As imunoterapias têm relevância clínica significativa para o CMTN, pois a combinação de ICIs com quimioterapia produziu resultados terapêuticos promissores em pacientes com CMTN.

Sendo assim, Investigações subsequentes devem ser conduzidas para elucidar regimes de imunoterapia eficazes, oferecendo assim novas abordagens para aumentar a eficácia terapêutica do CMTN. Devido a relevância da doença em questão e necessidade de um aprofundamento da terapêutica baseada no uso do pembrolizumabe, esta revisão de literatura teve como objetivo reunir informações acerca da eficácia do uso de no tratamento do câncer de mama triplo-negativo, além de destacar em quais estágios da doença há maior benefício dessa conduta farmacológica.

## MÉTODOS

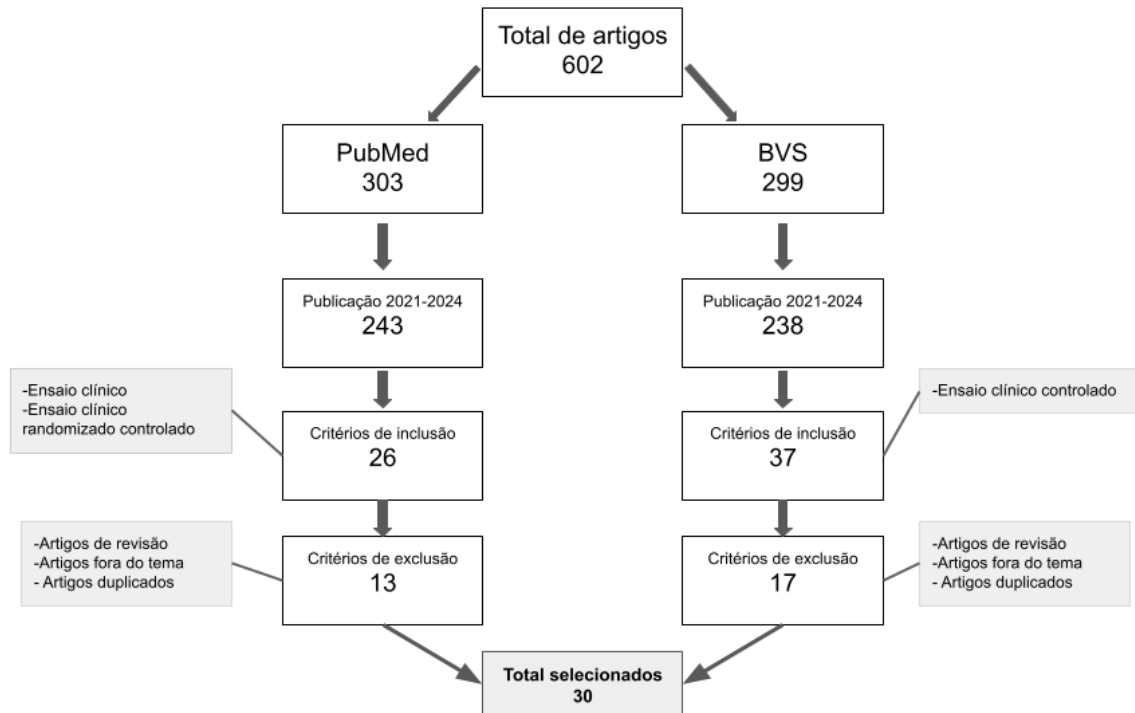
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “triple negative”, “breast cancer” e “pembrolizumab”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 03 anos (2021-2024); nos idiomas inglês, português e espanhol; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico e estudo clínico randomizado controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 602 trabalhos. Foram encontrados 303 artigos na base de dados PubMed e 299 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

foram selecionados 13 artigos na base de dados PubMed e 17 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



Fonte: Autores (2024)

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, eficácia e efeitos colaterais.

Autor	Ano	Título	É eficaz?	Efeitos colaterais
MASUDA, J et al.	2022	Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer	Sim	Fadiga, náuseas
SCHMID, P. et all.	2022	Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer.	Sim	Fadiga, náusea
SHARMA, P. et al.	2024	Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer	Sim	Fadiga, náusea, pele seca, alterações de sono
TURNER, N C et al.	2022	Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high-risk early stage triple negative breast cancer.	Sim	Fadiga, náusea

TAKAHAS HI, M et al.	2023	Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Pembrolizumab in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer	Sim	Fadiga ,náusea, pele seca
MILES, D et al.	2021	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	Sim	Fadiga, náusea
HATTORI, D et al	2023	Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355.	Sim	Fadiga, náusea
EGELSTON , C. A. et al	2023	Immunogenicity and efficacy of pembrolizumab and doxorubicin in a phase I trial for patients with metastatic triple-negative breast cancer	Sim	Fadiga, pele seca, alteração no sono
CESCON, D. W. et a	2023	Health-related quality of life with pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for advanced triple-negative breast cancer: KEYNOTE-355	Não (baixa qualidade de evidência)	Fadiga, pele seca, cefaléia
ANDERS, C. K et al.	2022	Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer..	Sim	Fadiga, náusea, cefaléia
HUANG, M et al.	2022	Q-TWiST analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer that expresses PD-L1.	Sim	Fadiga, náusea, pele seca
SHAH, M et al	2022	Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer	Sim	Fadiga, pele seca
TOLANEY, M et al	2021	Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study.	Sim	Fadiga, cefaléia, alteração do sono
IWASE, T. et al	2024	Maintenance pembrolizumab therapy in patients with metastatic HER2-negative breast cancer with prior response to chemotherapy	Sim	Fadiga, alteração do sono

CORTESI, L et al	2023	A phase II study of pembrolizumab plus carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer (PEMBRACA)	Não (baixa qualidade de evidência)	Fadiga, pele seca, problemas cardiovasculares
LI, Y et al.	2024	Reconstruction of unreported subgroup survival data with PD-L1-low expression in advanced/metastatic triple-negative breast cancer using innovative KMSubtraction workflow	Sim	Fadiga, náusea, pele seca
WANG DD et al	2021	Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis	Sim	Fadiga, náusea, pele seca
FASCHING, P. A. et al	2023	Pembrolizumab in combination with nab-paclitaxel for the treatment of patients with early-stage triple-negative breast cancer - A single-arm phase II trial (NeoImmunoboost, AGO-B-041)	Sim	Fadiga
MORSE, W. et a	2022	Combination of chemotherapeutic agents and biological response modifiers (immunotherapy) in triple-negative/Her2(+) breast cancer, multiple myeloma, and non-small-cell lung cancer	Sim	Fadiga, náusea, pele seca
HUANG, M. et al.	2023	Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States.	Sim	Fadiga, náusea
MITTAL, N. et al	2022	Immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer	Sim	Fadiga, náusea
SANTA-MARIA, C. A. et al	2022	Integrating Immunotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Practical Evidence-Based Considerations	Sim	Fadiga, náusea
UCHIMIAK, K. et al	2022	Current State of Knowledge on the Immune Checkpoint Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer Treatment: Approaches, Efficacy, and Challenges	Sim	Fadiga, náusea
BAGEGNI, N. A. et al	2022	Targeted Treatment for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Spotlight on Pembrolizumab. Breast Cancer: Targets and Therapy	Sim	Fadiga, náusea, cefaléia, pele seca

DI SPAZIO, L. et al	2022	The Degree of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positivity as a Determinant of Outcomes in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Treated With First-Line Immune Checkpoint Inhibitors.	Sim	Fadiga, náusea
MILES, D. et al	2021	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	Não (baixa qualidade de evidência)	Fadiga, náusea
DE LA CRUZ-MERINO, L. et al	2022	Pembrolizumab in combination with gemcitabine for patients with HER2-negative advanced breast cancer: GEICAM/2015-04 (PANGEA-Breast) study	Sim	Fadiga, náusea, cefaléia
HYUN CHEOL CHUNG. et al	2024	Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated, advanced, triple-negative breast cancer: Results from the triple-negative breast cancer cohort of the phase 2 LEAP-005 Study	Sim	Fadiga, náusea, pele seca
CHUN, B. et al	2022	Changes in T-cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer	Sim	Fadiga, alteração do sono
SUN, K. et al	2022	A Phase 2 Trial of Enhancing Immune Checkpoint Blockade by Stereotactic Radiation and In Situ Virus Gene Therapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	Sim	Fadiga, náusea

3674

Fonte: Autores (2024)

Dos 30 estudos selecionados, vinte e sete deles observaram que os pacientes que fizeram uso do Pembrolizimabe obtiveram resultados positivos no percurso do tratamento do câncer de mama triplo-negativo. Três estudos apresentaram baixa qualidade de evidência desse anticorpo monoclonal em termos de redução dos desfechos negativos da doença.

Quanto aos efeitos colaterais, todos os 30 trabalhos relataram o sintoma negativo "fadiga" nos pacientes expostos ao Pembrolizimabe (Quadro 1). Destes, 23 associaram episódios



de náuseas. 11 trabalhos relataram pele seca, 5 descreveram alterações no sono e um deles mencionou problemas cardiovasculares como efeito consequente ao uso desse tratamento.

## DISCUSSÃO

O pembrolizumabe é eficaz em todos os estágios de pacientes com câncer de mama triplo-negativo, independentemente do status PD-L1. Os ensaios de fase inicial mostraram melhores resultados em pacientes PD-L1+ vs. pacientes PD-L1-. A diferença observada foi provavelmente devido a diferenças nas características basais de dois grupos ou provavelmente devido ao efeito aleatório por acaso. O outro inibidor de PD-L1 atezolizumabe mostrou melhores resultados apenas em pacientes PD-L1+, e nenhuma melhora foi observada em pacientes PD-L1-. Essa diferença foi talvez devido à diferença no mecanismo de inibição dos receptores PD-L1, ou uma diferença no perfil do medicamento. Há um estudo clínico duplo-cego de Fase 3 em andamento, Keynote-335, sobre Pembrolizumabe com quimioterapia vs. placebo com quimioterapia em TNBC metastático (mTNBC) para verificar a eficácia do pembrolizumabe em pacientes com câncer de mama triplo-negativo metastático PD-L1+ e PD-L1- ( Cortés et al., 2018 ).

Foi observado que o pembrolizumabe neoadjuvante mais quimioterapia seguido por pembrolizumabe adjuvante melhorou significativamente a sobrevida global em comparação com a quimioterapia neoadjuvante sozinha. O benefício com relação à sobrevida global foi observado em certos subgrupos de pacientes definidos de acordo com fatores de risco prognósticos, incluindo envolvimento de linfonodos e tamanho do tumor, e foi observado independentemente do status de expressão de PD-L1 e do resultado com relação à resposta patológica completa. A quimioterapia com pembrolizumabe continuou a ser associada à sobrevida livre de eventos melhorada após um acompanhamento mediano de mais de 6 anos. Esses resultados fornecem suporte adicional para pembrolizumabe mais quimioterapia neoadjuvante seguida por pembrolizumabe adjuvante como tratamento para câncer de mama triplo-negativo de alto risco em estágio inicial.

Os eventos adversos observados no grupo pembrolizumabe-quimioterapia foram geralmente consistentes com os perfis de segurança conhecidos da quimioterapia neoadjuvante contendo platina para pacientes com câncer de mama triplo-negativo precoce e com os perfis de segurança conhecidos da monoterapia com pembrolizumabe. Os efeitos colaterais de baixo grau

relacionaram-se, em sua maioria, com fadiga, ressecamento cutâneo, náuseas e alterações de sono.

A adição de pembrolizumabe não aumentou os efeitos tóxicos relacionados à quimioterapia, como mielossupressão, insuficiência renal e neuropatia. Os efeitos colaterais mais comuns de grau 3 ou superior (neutropenia, anemia, diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril) foram consistentes com os efeitos tóxicos tipicamente observados com quimioterapia baseada em platina. A incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento foi maior no grupo pembrolizumabe-quimioterapia do que no grupo placebo-quimioterapia. No entanto, isso não prejudicou a capacidade de administrar quimioterapia neoadjuvante, o que é importante, uma vez que a administração de menos doses de quimioterapia neoadjuvante do que o planejado está associada a piores resultados em longo prazo.

A incidência de eventos adversos de interesse foi maior no grupo pembrolizumabe-quimioterapia do que no grupo placebo-quimioterapia; essa incidência foi impulsionada principalmente por reações de infusão e reações cutâneas graves, refletindo a contribuição tanto do pembrolizumabe quanto da quimioterapia neoadjuvante. A gravidade e o resultado dessas reações foram consistentes com aqueles relatados anteriormente para a monoterapia com pembrolizumabe e os regimes de quimioterapia neoadjuvante. Dessa forma, eventos adversos imunomediados do sistema endócrino podem ser irreversíveis e, além do tratamento precoce com agentes imunossupressores, também podem levar ao uso de longo prazo da terapia de reposição hormonal.

3676

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil de segurança dessa terapia é aceitável e bem tolerado em pacientes com CMTN. O Pembrolizumabe é eficaz nesses pacientes em estágio inicial e avançado. A adição de Pembrolizumabe à quimioterapia mostrou resultados superiores à quimioterapia sozinha em TNBC em estágio inicial, independentemente do status PD-L1. Além disso, foi observado ser tão eficaz quanto a quimioterapia de agente único em CMTN em estágio avançado PD-L1+ e PD-L1-. KEYNOTE-355 é um ensaio clínico em andamento para avaliar a eficácia de pembrolizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia em CMTN em estágio avançado. Os resultados provisórios do KEYNOTE-355 mostraram resultados a favor da terapia combinada

com pembrolizumabe. No entanto, ensaios clínicos multicêntricos randomizados e duplo-cegos adicionais são necessários sobre pembrolizumabe para confirmar esses resultados. Assim também, mais ensaios também são necessários em diferentes combinações de pembrolizumabe para uma avaliação definitiva das suas contribuições.

## REFERÊNCIAS

- 1-MASUDA, J. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in triple-negative breast cancer. *The Lancet*, 2021; 398 (10294): 24-32.
- 2-SCHMID, P. et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022; 386 (6,): 556-567.
- 3-SHARMA, P. et al. Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin Plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 2024; 10(2): 227-227.
- 4-TURNER, N. C. et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high-risk early stage triple negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 2022; 58 (3): 11-23.
- 5-TAKAHASHI, M. et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Pembrolizumab in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA network open*, 2023; (11): 2342-3421.
- 6-MILES, D. 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. *Annals of Oncology*, 2021; 32 (8): 994-1004.
- 7-HATTORI, M. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: Results from KEYNOTE-355. *Cancer Medicine*, 2023; 22(9): 33-41.
- 8-EGELSTON, C. A. et al. Immunogenicity and efficacy of pembrolizumab and doxorubicin in a phase I trial for patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 2023; 72 (9): 3013-3027.
- 9-CESCON, D. W. et al. Health-related quality of life with pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy for advanced triple-negative breast cancer: KEYNOTE-355. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2023; 27 (13): 754-766.
- 10-ANDERS, C. K. et al. Evaluating the efficacy of a priming dose of cyclophosphamide prior to pembrolizumab to treat metastatic triple negative breast cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2022; 10(2): 3427-3441.

11-HUANG, M. et al. Q-TWiST analysis of pembrolizumab combined with chemotherapy as first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer that expresses PD-L1. *European Journal of Cancer*, 2022; 177(6): 45-52.

12-SHAH, M. et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Neoadjuvant and Adjuvant Treatment of Patients with High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 2022; 28(24): 5249-5253.

13-TOLANEY, S. M. et al. Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study, 2021; 27 (11): 3061-3068.

14-IWASE, T. et al. Maintenance pembrolizumab therapy in patients with metastatic HER2-negative breast cancer with prior response to chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, 2024; 13(2): 77-99.

15-CORTESI, L. et al. A phase II study of pembrolizumab plus carboplatin in BRCA-related metastatic breast cancer (PEMBRACA). *ESMO Open*, 2023; 8(2): 1012-1019.

16-LI, Y. et al. Reconstruction of unreported subgroup survival data with PD-L1-low expression in advanced/metastatic triple-negative breast cancer using innovative KMSubtraction workflow. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2024; 12(1): 7931-7939.

17-WANG DD et al. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *PubMed*, 2021; 25(7): 2866-2884.

18-FASCHING, P. A. et al. Pembrolizumab in combination with nab-paclitaxel for the treatment of patients with early-stage triple-negative breast cancer – A single-arm phase II trial. *NeoImmunoboost*, 2023; 184(1): 1-9. 3678

19-MORSE, W. et al. Combination of chemotherapeutic agents and biological response modifiers (immunotherapy) in triple-negative/Her2(+) breast cancer, multiple myeloma, and non-small-cell lung cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2022; 202(2): 34-58.

20-HUANG, M. et al. Cost-Effectiveness of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Chemotherapy Followed by Adjuvant Single-Agent Pembrolizumab for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer in the United States, 2023; 40(3): 1153-1170.

21-MITTAL, N. et al. Immune checkpoint inhibitors as neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2022; 18(6): 1754-1769.

22-SANTA-MARIA, C. A. et al. Integrating Immunotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Practical Evidence-Based Considerations. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2022; 20(7): 738-744.

23-UCHIMIYAK, K. et al. Current State of Knowledge on the Immune Checkpoint Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer Treatment: Approaches, Efficacy, and Challenges. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 2022; 16(1): 117-123..

24-BAGEGNI, N. A. et al. Targeted Treatment for High-Risk Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Spotlight on Pembrolizumab. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 2022; 14(1): 113-123.

25-DI SPAZIO, L. et al. The Degree of Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) Positivity as a Determinant of Outcomes in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Treated With First-Line Immune Checkpoint Inhibitors. *Cureus*, 2022;14(1):e 210-230.

26-MILES, D. 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. *Annals of Oncology*, 2021; 32(8): 994-1004.

27-DE LA CRUZ-MERINO, L. et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine for patients with HER2-negative advanced breast cancer: GEICAM/2015-04 (PANGEA-Breast) study. *BMC Cancer*, 2022; 22(1): 779-796.

28-HYUN CHEOL CHUNG et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for patients with previously treated, advanced, triple-negative breast cancer: Results from the triple-negative breast cancer cohort of the phase 2 LEAP-005 Study. *Cancer*, 2024;130(19): 3278-3288.

29-CHUN, B. et al. Changes in T-cell subsets and clonal repertoire during chemoimmunotherapy with pembrolizumab and paclitaxel or capecitabine for metastatic triple-negative breast cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022; 10(1): 33-40.

30-SUN, K. et al. A Phase 2 Trial of Enhancing Immune Checkpoint Blockade by Stereotactic Radiation and In Situ Virus Gene Therapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res*, 2022; 28(20) 4392-4401.