

Pokrok a perspektíva imunoterapie v liečbe karcinómu prsníka

MUDr. Michaela Miškovičová, Ph.D.

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra

Liečba karcinómu prsníka je veľmi komplexná a zahŕňa všetky dostupné terapeutické modalities. Postupne dochádza k zásadnému zlepšeniu prognózy pre mnohých pacientov, a to hlavne vďaka včasnej diagnostike a významnému rozvoju liečebných možností. Jeden z najväčších pokrokov terapie nádorových ochorení v poslednom období predstavuje imunoterapia. Inhibítory kontrolných bodov transformovali liečebné algoritmy a sú schválené a používané na terapiu mnohých zhubných novotvarov vrátane karcinómu prsníka. Ten bol považovaný za nádor minimálne imunogénny, predstavuje však heterogénnu skupinu ochorení a dnes už vieme, že existujú i karcinómy prsníka s výraznou imunopatologickou zložkou. Pozornosť sa zameriava predovšetkým na agresívny triple negatívny subtyp. Indikácia imunoterapie sa okrem liečby pokročilého ochorenia pomerne recentne rozšírila aj o neoadjuvantné a adjuvantné podávanie. Vedľa štandardizovanej terapie pokročilých malignít prebieha veľké množstvo ďalších klinických štúdií aj pre iné solídne a hematologické nádory.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, imunoterapia, inhibítory kontrolných bodov, imunogenita, triple negatívny subtyp

Progress and perspective of immunotherapy in the treatment of breast cancer

Breast cancer treatment is very complex and includes all available therapeutic modalities. The prognosis for many patients is gradually improving, mainly thanks to the early diagnosis and significant development of treatment options. One of the biggest advances recently in cancer therapy is immunotherapy. Checkpoint inhibitors have transformed treatment algorithms and are approved and used for the therapy of many malignant tumors, including breast cancer. It was considered as a minimally immunogenic tumor, but it is a heterogeneous group of diseases and today we already know that there are also breast cancers with a significant immunopathological component. The focus is primarily on the aggressive triple negative subtype. In addition to the treatment of advanced disease, the indication for the immunotherapy has recently expanded to include neoadjuvant and adjuvant administration. In addition to the standardized therapy of advanced malignancies, a large number of other clinical trials are also ongoing for other solid and hematological tumors.

Key words: breast cancer, immunotherapy, checkpoint inhibitors, immunogenicity, triple negative subtype

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(1):21-25

Úvod

Navzdory úspešnému napredovaniu špecifickej onkologickej terapie a postupnému rozširovaniu liečebného armamentária pacienti s karcinómom prsníka často dospievajú po prekonanej neoadjuvantnej či adjuvantnej liečbe k relapsu ochorenia (1, 2). Nemalá skupina z nich je diagnostikovaná iniciálne už v lokálne pokročilom inoperabilnom štádiu alebo v štádiu generalizácie (3, 4). Na liečbu tohto ochorenia využívame všetky dostupné modalities, možnosti pri triple negatívnom karcinóme prsníka sú na druhej strane pomerne obmedzené a výsledky našej liečby tak mnohokrát nie sú uspokojivé. Zásluhou vývoja nových účinných terapeutických stratégií sa nám darí túto skutočnosť aspoň čiastočne zvrátiť.

Jednu z týchto inovatívnych možností predstavuje moderná imunoterapia pomocou inhibítorov kontrolných bodov imunitného systému, tzv. checkpoint inhibítorov. Vzťah medzi imunitným sys-

témom a rozvojom nádorového ochorenia je známy už dlho, pomocou recentných imunologických a molekulárne biologických poznatkov dochádza k hlbšiemu poznaniu týchto mechanizmov. Imunoterapia inhibítormi kontrolných bodov zosilňuje prirodzenú imunitnú protinádorovú reakciu T lymfocytov. Zablokovanie prirodzených brzd imunitného systému vytvára robustnú aktivitu bunkovej imunity (5). V súčasnosti má imunoterapia v liečbe karcinómu prsníka už svoje pevné miesto.

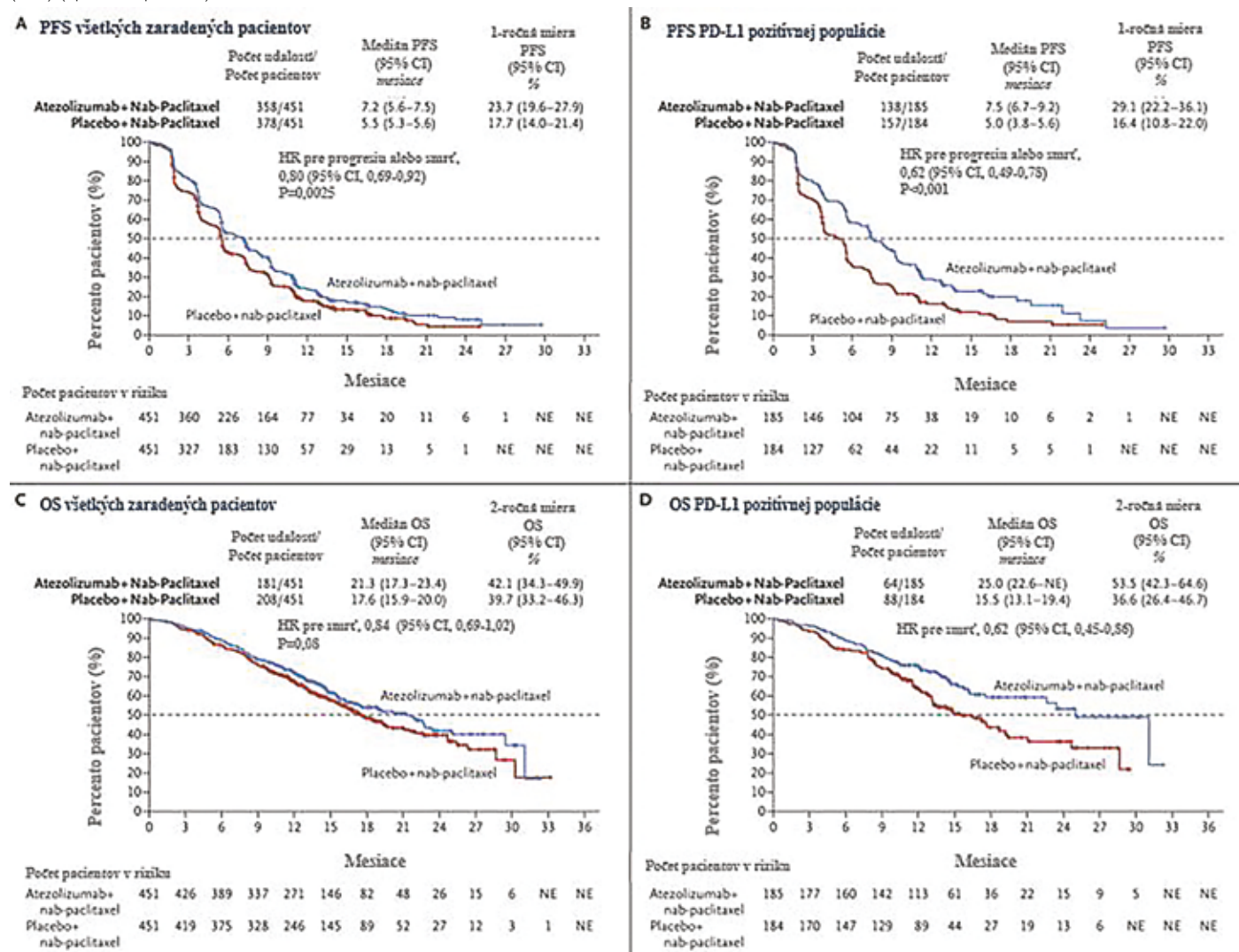
Triple negatívny karcinóm prsníka a imunoterapia

Karcinóm prsníka sa tradične považuje za „studený“ typ nádoru, najvhodnejším subtypom pre imunoterapeutické stratégie je jednoznačne triple negatívny karcinóm (triple negative breast cancer, TNBC). V porovnaní s inými subtypmi karcinómu prsníka je pre TNBC typická významná koncentrácia tumor infiltrujúcich lymfocytov (TILs) a vysoká

mutačná nálož. Triple negatívny karcinóm prsníka vykazuje taktiež vyššiu mRNA expresiu ligandu programovanej bunkovej smrti 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1), ktorý je ligandom pre receptor PD-1 (proteín programovanej bunkovej smrti-1, programmed cell death-1). Vázba ligandu na tento receptor vedie k potlačeniu aktivity imunitnej odpovede sprostredkovanej T bunkami proti nádorovým bunkám (6). Z týchto dôvodov sa v terapii TNBC uplatnili práve monoklonálne protilátky proti receptoru PD-1 (pembrolizumab) a jeho ligandu PD-L1 (atezolizumab).

Schválenie ich užívania v liečbe TNBC prináša potenciálne zlepšenie účinnosti dostupných terapeutických režimov pre túto diagnózu. Obe tieto molekuly vykazujú bezpečný profil z hľadiska nežiaducich účinkov a ich podávanie v kombinácii s konvenčnou chemoterapiou zásadne nezvyšuje toxicitu onkologickej liečby. Vzhľadom na to, že v prípade TNBC ide o agresívny subtyp, je nutné profilovať

Obrázok 1. Výsledky štúdie IMpassion130 – Kaplanova-Meierova analýza PFS a OS všetkých zaradených pacientov (A, C) a PD-L1 pozitívnej populácie (B, D) (upravené podľa 7)



PFS – interval bez progresie; OS – celkové prežítie; NE – nejde odhadnúť; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1

podskupinu pacientov, ktorí z tejto terapie profitujú. Snahou je rozšíriť cieľovú populáciu, ktorá by bola liečená inhibítormi kontrolných bodov s klinickým benefitom. Údajov, ktoré preukazujú ich prínos (aj bez ohľadu na PD-L1 pozitivitu), neustále pribúda.

Imunoterapia pri pokročilom TNBC

Zo začiatku boli inhibítory kontrolných bodov imunitného systému užívané a schválené len pre pacientov s neresekabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým TNBC s expresiou PD-L1. Ich účinnosť preukázali štúdie IMpassion 130 a KEYNOTE-355, ktoré tak otvorili éru imunoterapie pre TNBC.

IMpassion130

Do medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdie fázy III

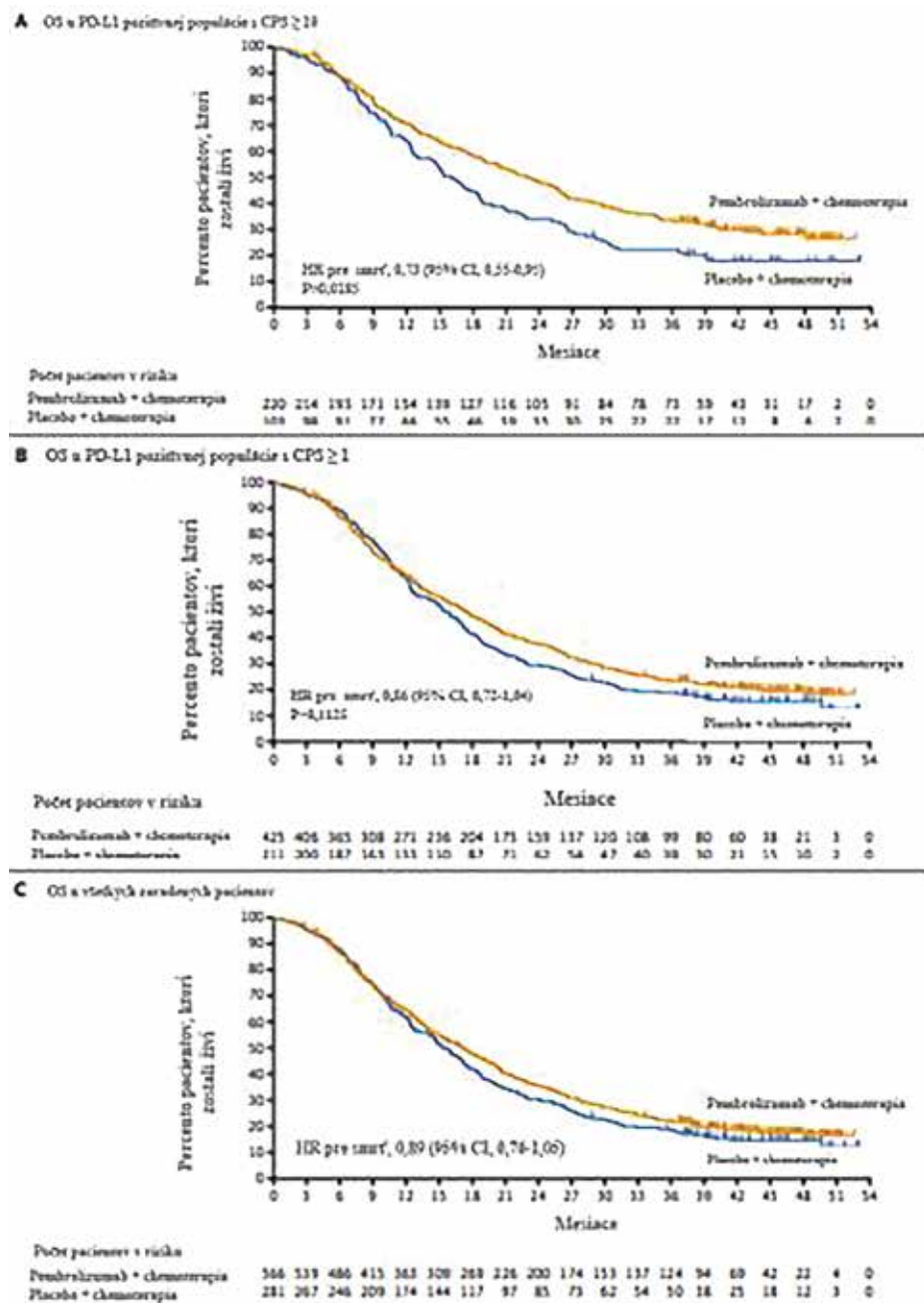
IMpassion130 (7) bolo zaradených 902 pacientov s metastázujúcim alebo lokálne pokročilým inoperabilným karcinómom prsníka, u ktorých ešte nebola podávaná chemoterapia pre pokročilé ochorenie. Stratifikovaní boli najmä na základe expresie PD-L1 na imunitných bunkách (immune cells, IC) ako pozitívni (PD-L1 $\geq 1\%$) vs. negatívni (PD-L1 $< 1\%$). Pacienti boli liečení do progresie alebo neprijateľnej toxicity v dvoch skupinách, kombinované rameno ($n = 451$) zahŕňalo podávanie atezolizumabu v dávke 840 mg 1. a 15. deň v priebehu 28-denného cyklu v kombinácii s nab-paclitaxelom v dávke 100 mg/m² 1., 8. a 15. deň v priebehu 28-denného cyklu. V kontrolnom ramene ($n = 451$) bola pacientom aplikovaná terapia nab-paclitaxelom v totožnom dávkovaní a placebo v schéme podávania atezolizumabu. Expresia PD-L1 (definovaná ako expresia PD-L1 $\geq 1\%$ na tumor infiltrujúcich imunitných bunkách)

bola potvrdená celkom u 41 % pacientov. Spoločné primárne cieľové parametre účinnosti zahŕňali PFS (progression-free survival, interval bez progresie) a OS (overall survival, celkové prežítie) v skupine s imunoterapiou u pacientok s karcinómom prsníka s expresiou PDL1 $\geq 1\%$. Výsledky štúdie IMpassion130 reflektuje obrázok 1.

Podľa analýzy všetkých zaradených pacientov bol dosiahnutý medián PFS pri liečbe atezolizumab + nab-paclitaxel 7,2 mesiaca v porovnaní s 5,5 mesiaca v ramene placebo + nab-paclitaxel (pomer rizík [hazard ratio, HR] progresie alebo úmrtia 0,80; 95% CI [0,69 – 0,92]; $p = 0,002$). V prípade pacientov s PD-L1 pozitívnym nádorom bol rozdiel medzi mediánom PFS štatisticky významný, a to 7,5 mesiaca vs. 5,0 mesiaca (HR 0,62; 95 % CI [0,49 – 0,78]; $p < 0,001$).

Kombinácia atezolizumabu s nab-paclitaxelom predĺžila celkové prežítie všetkým pacientom s metastázujúcim

Obrázok 2. Výsledky štúdie KEYNOTE-355 – Kaplanova-Meierova analýza celkového prežívania u PD-L1 pozitívnej populácie s CPS ≥ 10 , CPS ≥ 1 a u všetkých zaradených pacientov (upravené podľa 8)



CPS – kombinované pozitívne skóre

TNBC, medián OS dosiahol v prípade ramena s atezolizumabom 21,3 mesiaca vs. 17,6 mesiaca v ramene s placebom (HR 0,84; 95% CI [0,69 – 1,02]; p = 0,08). U pacientov s expresiou PD-L1 boli preukázané ešte lepšie výsledky a významnejšie rozdiely, medián celkového prežívania bol v prípade liečby atezolizumabom + nab-paklitaxelom 25,0 mesiaca a 15,5 mesiaca v prípade liečby placebom + nab-paklitaxelom (HR 0,62; 95 % CI [0,45 – 0,86]).

Terapia bola dobre tolerovaná, nebola pozorovaná žiadna významná kumulatívna toxicita. Expresia PD-L1 na

imunitných bunkách predikuje klinický benefit tejto kombinovanej liečby. Štúdia IMpassion130 bola prvou štúdiou, ktorá preukázala významný profit z imunoterapie pre pacientov s generalizovaným TNBC v prvej línii paliatívnej systémovej špecifickej onkologickej terapie.

KEYNOTE-355

V prípade KEYNOTE-355 (8) ide o randomizovanú, placebom kontrolovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy III, realizovanú v 29 štátoch, do ktorej boli zaradení pacienti s neliečeným lokálne

recidivujúcim inoperabilným alebo generalizovaným TNBC (n = 847), náhodne rozdelení v pomere 2 : 1.

Pacientom (n = 566) bola podávaná kombinácia imunoterapie pembrolizumab (v dávke 200 mg každé 3 týždne) s chemoterapiou (nab-paklitaxel, paklitaxel alebo gemcitabín + karboplatina) vs. kombinácia placeba s chemoterapiou (n = 281). Randomizácia bola stratifikovaná podľa typu chemoterapie v štúdiu (taxán vs. gemcitabín + karboplatina), expresie PD-L1 (kombinované pozitívne skóre [combined positive score, CPS] ≥ 1 alebo < 1) a predchádzajúcej chemoterapie v neoadjuvantnej alebo adjuvantnej indikácii.

Spôsob výpočtu CPS bol daný počtom všetkých pozitívnych buniek (nádorových, lymfocytov, makrofágov) delený počtom všetkých vitálnych nádorových buniek (PD-L1 pozitívnych i negatívnych) násobených 100. Maximálne skóre CPS je definované ako 100. Primárnymi parametrami hodnotenia účinnosti v rámci tejto štúdie je prežívanie bez progresie a celkové prežívanie v PD-L1 pozitívnej populácii s CPS ≥ 10 a) (HR pre progresiu alebo úmrtie 0,65; 95% CI [0,49 – 0,86]; p = 0,0012).

Pacienti s CPS ≥ 10 vykazovali medián PFS 9,7 mesiaca pri podávaní chemoterapie s pembrolizumabom vs. 5,6 mesiaca pri chemoterapii s placebom (obrázok 2) (HR pre progresiu alebo úmrtie 0,65; 95 % CI [0,49 – 0,86]; p = 0,0012). U pacientov s CPS ≥ 1 bol medián PFS 7,6 vs. 5,6 mesiaca (HR 0,74; 95% CI [0,61 – 0,90]; p = 0,0014).

V podskupine pacientov s CPS ≥ 10 bol dosiahnutý medián celkového prežívania 23 mesiacov v ramene s pembrolizumabom + chemoterapiou vs. 16,1 mesiaca v ramene s chemoterapiou a placebom (HR 0,73; 95 % CI [0,55 – 0,95]; p = 0,0185). V podskupine CPS ≥ 1 dosiahli pacienti medián OS 17,6 vs. 16 mesiacov (HR 0,86; 95 % CI [0,72 – 1,04]; p = 0,1125). V celkovej randomizovanej skupine pacientov bol medián OS 17,2 vs. 15,5 mesiaca (HR 0,89; 95 % CI [0,76 – 1,05]).

Účinok liečby pembrolizumabom je priamo úmerný narastajúcej hodnote PD-L1. U pacientov s pokročilým TNBC, ktorých nádor exprimoval PD-L1 s CPS ≥ 10 , vedie pridanie pembrolizumabu k chemoterapii k významnému zlepšeniu PFS a signifikantnému predĺženiu celkového prežívania (obrázok 2).

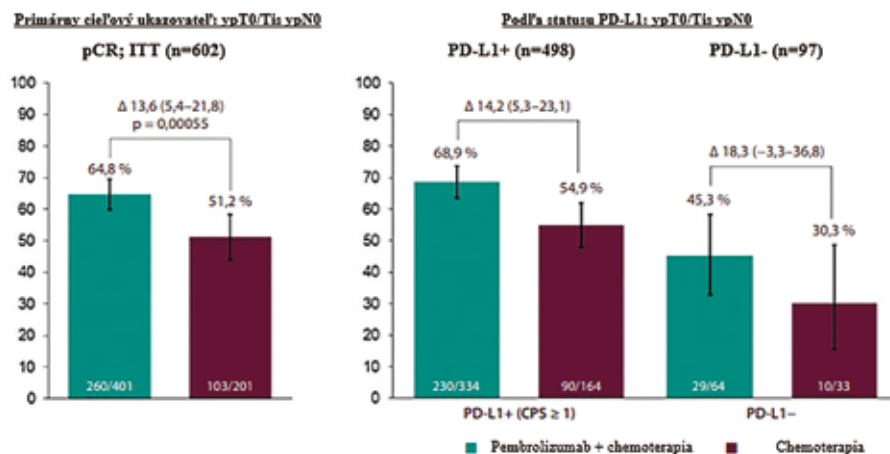
Imunoterapia pri včasnóm TNBC

Na základe uvedených sľubných údajov začali štúdie skúmať výsledky kombinácie inhibítorov kontrolných bodov s chemoterapiou i u pacientov s TNBC v skorých štádiách.

KEYNOTE-522

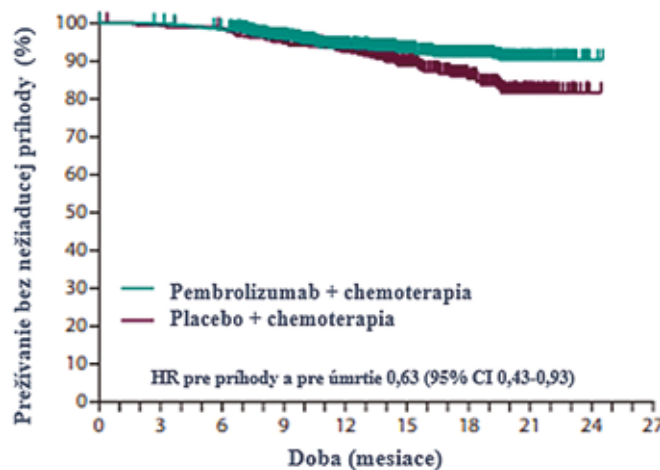
Randomizovaná, dvojito zaslepená, multicentrická, placebo-kontrolovaná štúdia KEYNOTE-522 (9) signifikantne preukázala benefit a účinnosť pembrolizumabu v kombinácii s chemoterapiou v neoadjuvantnej a následne adjuvantnej liečbe pacientov s vysokorizikovým včasným TNBC, a to pri hodnotení oboch primárnych cieľových ukazovateľov (obrázky 3 a 4), tzn. patologickej kompletnej odpovedi (pathologic complete response, pCR [ypT0/Tis ypN0]) a prežívania bez nežiaducej príhody (event free survival, EFS). Do štúdie boli zaradení pacienti s neliečeným nemetastázujúcim TNBC (štádia T1c N1-2 alebo T2-4 N0-2) a následne randomizovaní (n = 1174) v pomere 2 : 1 k neoadjuvantnej terapii pembrolizumabom (n = 784) v dávke 200 mg každé 3 týždne vs. placebo (n = 390), obidve možnosti boli podávané spolu so štandardnou neoadjuvantnou chemoterapiou: 4 cyklami kombinácie karboplatina (AUC 5 mg/ml/min. každé 3 týždne 1. deň 1. – 4. cyklu liečebného režimu alebo AUC 1,5 mg/ml/min. každý týždeň 1. deň, 8. deň a 15. deň 1. – 4. cyklu liečebného režimu) + paklitaxel (v dávke 80 mg/m² každý týždeň 1. deň, 8. deň a 15. deň 1. – 4. cyklu liečebného režimu) nasledované kombináciou pembrolizumabu (200 mg každé 3 týždne)/placeba s 4 cyklami doxorubicínu (v dávke 60 mg/m²) alebo epirubicínu (v dávke 90 mg/m²) každé 3 týždne 1. deň 5. – 8. cyklu liečebného režimu podávaných spolu s cyklofosfamidom (v dávke 600 mg/m² každé 3 týždne 1. deň 5. – 8. cyklu liečebného režimu). Po chirurgickom zákroku bolo pacientom podaných 9 cyklov adjuvantného pembrolizumabu/placeba v dávke 200 mg každé 3 týždne. V prípade, že to bolo indikované, pacienti podstúpili adjuvantnú rádioterapiu pred alebo konkomitantne s adjuvantným pembrolizumabom/placebom. Liečba pembrolizumabom/placebom pokračovala až do dokončenia liečby (17 cyklov), progresie ochorenia, ktorá vylučuje

Obrázok 3. Výsledky štúdie KEYNOTE-522, hodnotenie patologickej kompletnej odpovede (upravené podľa 9)



CPS – kombinované pozitívne skóre; ITT – populácia podľa liečebného zámeru; pCR – patologická kompletnej odpovedi; PD-L1 – ligand programovanej bunkovej smrti 1

Obrázok 4. Výsledky štúdie KEYNOTE-522, hodnotenie prežívania bez nežiaducej príhody (upravené podľa 9)



Počet pacientov v riziku:

Pembrolizumab + chemoterapia	784	780	765	666	519	376	242	73	2	0
Placebo + chemoterapia	390	386	380	337	264	186	116	35	1	0

definitívny chirurgický zákrok, recidívy ochorenia v priebehu adjuvantnej fázy alebo neprijateľnej toxicity.

Pacienti s PD-L1 pozitívnym nádorom dosiahli všeobecne s väčšou pravdepodobnosťou pCR bez ohľadu na podávanie pembrolizumabu. Expresia PD-L1 na druhej strane neselektovala pacientov, ktorí mali z liečby pembrolizumabom prospech. Čo sa týka hodnotenia celkového prežívania, údaje vzhľadom na krátke sledovanie v štúdii sú zatiaľ nezrelé. Znásanlivosť liečby je porovnateľná so štandardným liečebným prístupom.

Iné neoadjuvantné štúdie s imunoterapiou

Dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia fázy III IMPassion031 (10) hodnotila

účinnosť atezolizumabu (dávka 840 mg každé 2 týždne) v neoadjuvantnej indikácii u predtým neliečených pacientov s TNBC štádia II-III v kombinácii s chemoterapiou (nabpaklitaxel v dávke 125 mg/m² každý týždeň počas 12 týždňov nasledovaný doxorubicínom v dávke 60 mg/m² a cyklofosfamidom v dávke 600 mg/m² každé 2 týždne počas 8 týždňov) v porovnaní s placebom plus chemoterapiou (randomizácia 1 : 1, tzn. 165 a 168 pacientov). Po tejto liečbe pacienti podstúpili chirurgický zákrok. Stratifikácia bola realizovaná podľa klinického štádia a stavu PD-L1. Výsledky tejto štúdie dokázali štatisticky významné zlepšenie pCR pre PD-L1 pozitívne (≥ 1) i PD-L1 negatívne nádory v prospech ramena s atezolizumabom. Kompletnej patologickej odpovedi bola zdokumentovaná

u 95 (58 %, 95 % CI [50 – 65]) pacientov v skupine s atezolizumabom + chemoterapiou a u 69 (41 %, 95 % CI [34 – 49]) pacientov v skupine s placebom + chemoterapiou. V PD-L1 pozitívnej populácii bola pCR zdokumentovaná u 53 (69 %, 95 % CI [57 – 79]) zo 77 pacientov v ramene atezolizumab + chemoterapia v porovnaní s 37 (49 %, 95 % CI [38 – 61]) zo 75 pacientov v ramene s placebom (miera rozdielu 20 %, 95 % CI [4 – 35]; $p = 0,021$).

V súčasnosti je aktívna globálna, prospektívna, randomizovaná štúdia fázy III ALEXANDRA/IMpassion030, ktorá skúma účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetický profil adjuvantného atezolizumabu podávaného zároveň so štandardnou adjuvantnou chemoterapiou antracyklínmi a taxánmi v porovnaní s chemoterapiou samotnou pri včasnom štádiu TNBC. V pláne je zaradiť celkom 2 300 pacientov, primárne ukončenie štúdie sa odhaduje na august 2023 a zhodnotenie finálnych výsledkov sa očakáva v auguste 2025.

Pred rokom boli publikované výsledky metaanalýzy, ktorá hodnotila účinnosť atezolizumabu a pembrolizumabu v liečbe TNBC v adjuvantnej i neoadjuvantnej indikácii (11). Zahŕňala analýzu 6 klinických štúdií, do ktorých sa zaradilo celkom 3 612 pacientov. Posudzované boli tri adjuvantné štúdie (konkrétne IMpassion130, IMpassion131, KN355) a tri neoadjuvantné štúdie (NeoTRIP, IMpassion031, KN522), ktoré uvádzali výsledky údajov pacientov liečených jedným z uvedených inhibítorov kontrolných bodov. Metaanalýza potvrdila štatisticky významný rozdiel v účinnosti v prospech atezolizumabu alebo pembrolizumabu pridaných do kombinácie so štandardnou chemoterapiou a celkovo lepšie liečebné odpovede. Bol dokázaný pozitívny vplyv na OS v porovnaní s kontrolnými skupinami, ktoré boli liečené placebom a chemoterapiou samotnou ($p < 0,001$). V neoadjuvantnej liečbe dosiahli pacienti v liečebných ramenách s imunoterapiou vyššiu mieru pCR než kontrolné skupiny ($p = 0,001$).

Pembrolizumab, atezolizumab a ich indikácie

Pembrolizumab (registrovaný podľa EMA, Európska lieková agentúra, European Medicines Agency) je v kombinácii s chemoterapiou indikovaný

v neoadjuvantnej terapii a následne po chirurgickom zákroku v monoterapii v adjuvantnej liečbe pacientok s lokálne pokročilým alebo včasným TNBC s vysokým rizikom recidívy. Ďalej je pembrolizumab indikovaný v kombinácii s chemoterapiou na liečbu lokálne rekurentného neresekabilného alebo metastázujúceho TNBC u pacientok, ktorých nádory exprimujú PD-L1 s CPS ≥ 10 a ktoré ešte neboli liečené chemoterapiou pre metastatické ochorenie. Na druhej strane, atezolizumab v kombinácii s chemoterapiou už nie je schválený FDA (Food and Drug Administration) pre liečbu pacientov s pokročilým TNBC, ktorých nádory exprimujú PD-L1 (IC skóre ≥ 1 %), aj napriek tomu drží túto indikáciu podľa EMA. Uvidíme, ako sa v budúcnosti upraví a obohatí indikácia a dostupnosť týchto monoklonálnych protilátok po získaní a uverejnení ďalších, veríme, že pozitívnych, výsledkov ďalších štúdií.

Záver a výhľad do budúcnosti

Vzhľadom na neustály pokrok v porozumení biológie solídnych nádorov sa bude imunoterapia iste ďalej rozvíjať. S ohľadom na celkové náklady a toxicitu je potrebné nachádzať ďalšie molekulárne a klinické prediktory, ktoré by umožnili výber cieľovej populácie, u ktorej predpokladáme najväčšiu pravdepodobnosť prospechu z liečby, a optimalizovať tak terapeutické postupy.

Výhľadovo bude nevyhnutný výber najúčinniejšieho chemoterapeutika a skúmanie selektívnych výsledkov jednotlivých kombinácií v terapii včasného štádia TNBC. K zlepšeniu účinnosti a vedenia liečby by sa malo zväziť aj zahrnutie ďalších prediktívnych biomarkerov pre imunoterapiu, napr. tumor infiltrujúce lymfocyty. Cieľom prebiehajúcich štúdií je rozšírenie klinického prínosu imunoterapie a vyhodnocovanie nových liečebných kombinácií, ktoré budú schopné prekonať rezistenciu proti blokade PD-(L)1. V súčasnosti sa testuje niekoľko nových imunoterapeutických stratégií nad rámec blokády PD-(L)1, ktoré odrážajú sľubný vývoj smerom k personalizovanejšiemu prístupu v liečbe TNBC (12). Do budúcnosti zostáva splniť ešte niekoľko ďalších cieľov vrátane hlbšieho pochopenia heterogenity TNBC,

identifikácie spoľahlivých prediktívnych biomarkerov odpovede na inhibítory kontrolných bodov imunitného systému a skúmanie menej prebádaného potenciálu dlhodobej toxicity (napr. vplyvu na plodnosť, sexualitu a tehotenstvo).

Sme svedkami významného prielomu v liečbe TNBC, verím, že tieto sľubné pokroky budú v blízkej budúcnosti náležite začlenené aj do našej každodennej klinickej praxe.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Toss A, Venturelli M, Civarello M, et al. Predictive factors for relapse in triple-negative breast cancer patients without pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Front. Oncol.* 2022;12:1016295.
2. Tevaarwerk AJ, Gray R, Schneider BP, et al. Survival in Metastatic Recurrent Breast Cancer after Adjuvant Chemotherapy: Little Evidence for Improvement Over the Past Three Decades. *Cancer.* 2013;119(6):1140-1148.
3. Guo F, Kuo Y, Berenson AB. Breast Cancer Incidence by Stage Before and After Change in Screening Guidelines. *Am J Prev Med.* 2019;56(1):100-108.
4. Khil L, Heidrich J, Wellmann I, et al. Incidence of advanced-stage breast cancer in regular participants of a mammography screening program: a prospective register-based study. *BMC Cancer.* 2020;20(1):174.
5. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol.* 2015;35(Suppl):S158-198.
6. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-571.
7. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nabpaclitaxel in advanced triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-2121.
8. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triplenegative breast cancer (KEYNOTE355). *N Engl J Med.* 2022;387(3):217-226.
9. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. KEYNOTE522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab vs placebo for early stage TNBC. *Ann Oncol.* 2021;32(9):1198-1200.
10. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nabpaclitaxel and anthracyclinebased chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triplenegative breast cancer (IMpassion031): a randomised, doubleblind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-1100.
11. Latif F, Jabbar HBA, Malik H, et al. Atezolizumab and pembrolizumab in triplenegative breast cancer: a metaanalysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(2):229-235.
12. Agostinetto E, Losurdo A, NaderMarta G, et al. Progress and pitfalls in the use of immunotherapy for patients with triple negative breast cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2022;31(6):567-591.

MUDr. Michaela Miškovičová, Ph.D.

Onkologická klinika, Fakultná nemocnica Nitra
Špitálska 6, 949 01 Nitra
michaela.miskovicova@fnnitra.sk