



# Meme Kanserinde PD-1/PD-L1 Hedefli Tedaviler

## PD-1/PD-L1 Targeted Therapies in Breast Cancer

Güneş ÖZEN EROĞLU<sup>1,2</sup>, İlhan YAYLIM<sup>1</sup>, Uğur GEZER<sup>3</sup>, Serap KURUCA<sup>4,5</sup>

GOE: 0000-0003-3681-9336 İY: 0000-0003-2615-0202 UG: 0000-0001-8471-5254 SK: 0000-0001-7878-9994

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul-Türkiye

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>4</sup> İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

<sup>5</sup> İstanbul Atlas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

### Öz

Meme kanseri, kadınlarda en yaygın görülen kanserlerden biridir ve dünyadaki en yüksek insidansa sahip kanser türüdür. Meme kanseri gelişiminde cinsiyet, yaş, östrojen düzeyi, aile öyküsü, gen mutasyonları ve sağlıklı yaşam tarzı gibi çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi, hormonal tedaviler, kemoterapi ve hedefe yönelik tedavilerdir. Hedefe yönelik tedavilerin içinde immünoterapi son yıllarda oldukça yaygın bir tedavi stratejisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Meme kanseri immün sistemden bağımsız bir kanser olduğu düşüncesinin aksine, artık meme kanserinin immün temelli bir kanser türü olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda diğer kanser türlerinde olduğu gibi, meme kanserinde de immünoterapinin hedeflediği moleküllerden programlanmış hücre ölümü-1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1) ile yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. PD-1 ve PD-L1 hedefli tedaviler günümüzde meme kanseri tedavisinde uygulanmaktadır. Meme kanseri alt tipleri olarak ele alındığında; farklı alt tipler arasında heterojen bir dağılım olmakla birlikte tümör hücrelerinde artmış PD-L1 ekspresyonu gözlenmektedir. Ayrıca, PD-L1 ekspresyonu, genç yaş, ileri evre, tümör infiltrate eden lenfositlerin (TIL'ler) varlığı ve agresif moleküler alt tipler ile pozitif korelasyon göstermektedir. Şimdilik sadece üçlü negatif meme kanserinin (TNMK) tedavisinde yer alan immünoterapi, yapılacak daha fazla araştırma sonucunda, diğer meme kanseri alt tiplerinde de kombinasyon ya da tek tedavi olarak yer alabilecektir.

Meme kanseri tedavisinde, PD-1 ve PD-L1 düzenlemesinin ayrıntılı mekanizmasını anlamak; tedavilere direncin üstesinden gelmesi ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu derlemede meme kanserinde PD-1 ve PD-L1 hedefli tedavilerin incelenmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** meme kanseri, PD-1, PD-L1, immünoterapi

### Abstract

Breast cancer is one of the most common cancers among women and has the highest incidence globally. Many risk factors for breast cancer progression include gender, age, estrogen level, family history, gene mutations, and unhealthy lifestyle. Besides, current treatment options are surgery, radiotherapy, hormonal treatments, chemotherapy, and targeted therapies. Among the targeted therapies, Immunotherapy has emerged as a very common treatment strategy in recent years. Contrary to the thought that breast cancer is an immune system-independent cancer, it is presently acknowledged that breast cancer is an immune-based cancer type. In this context—as in other cancer types—many studies are conducted with programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PD-L1) molecules targeted by Immunotherapy in breast cancer. PD-1 and PD-L1 targeted therapies are currently used to treat breast cancer. Although there is a heterogeneous distribution among different subtypes, increased PD-L1 expression is observed in tumor cells—when considering breast cancer subtypes. Moreover, PD-L1 expression correlates positively with young age, advanced stage, presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), and aggressive molecular subtypes. Therefore, Immunotherapy, which is currently only used in the treatment of triple-negative breast cancer (TNBC), may be used as a combination of treatment or single treatment procedure in other breast cancer subtypes—after further research. To better understand the detailed mechanism of PD-1 and PD-L1 regulation in breast cancer treatment, overcoming resistance to treatments and achieving better clinical outcomes is important. This review aims to investigate PD-1 and PD-L1 targeted therapies in breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, PD-1, PD-L1, immunotherapy



Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignitelere biridir ve gelişmiş ülkelerde prevalansı giderek artmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre meme kanseri dünyada en yüksek insidansa sahip malign hastalık olup (%11,7), mortalite sıralamasında tüm kanserler arasında akciğer, kolon, karaciğer ve mide kanserlerinden sonra 5. sırada yer almaktadır. Türkiye’de ise mortalite oranları açısından sıralama akciğer, kolon, mide, pankreas ve meme kanseri olarak devam etmektedir (1).

Meme kanseri sıklıkla kemik, karaciğer, akciğer ve beyin gibi uzak organlara metastaz yapar. Hastalığın erken teşhisi, iyi bir prognoza ve yüksek bir sağkalım oranına imkân sağlayarak tedavi açısından oldukça büyük önem taşır. Meme kanseri gelişme olasılığını arttırabilecek cinsiyet, yaşlanma, östrojen, aile öyküsü, gen mutasyonları ve sağlıksız yaşam tarzı gibi çok sayıda risk faktörü vardır (2). Meme kanseri tedavi yaklaşımlarını; cerrahi, radyoterapi, hormonal tedaviler, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler oluşturmaktadır (3-5).

Östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörlerinin (hormon reseptörleri: HR’ler) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörünün (HER2) ekspresyonuna dayalı heterojen bir hastalık olarak genel hatlarıyla dört farklı moleküler alt tipe sahiptir (6). Luminal A (ER-pozitif /PR-pozitif/ HER2-negatif), luminal B (ER-pozitif/ PR-pozitif/ HER2-pozitif ya da HER2-negatif, yüksek Ki-67 ekspresyonu, HER2 ekspresyonu pozitif (ER-negatif/ PR-negatif/HER2-pozitif) ve dördüncü olarak ER, PR ve HER2 ekspresyonu negatif olan bazal/TNMK alt tiplerine göre hedefe yönelik tedavi seçenekleri bulunmaktadır (7-9).

Güncel bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olan immünoterapi, birçok kanser türünde olduğu gibi meme kanserinde de umut vericidir. İmmünoterapi özellikle ilerlemiş meme kanserlerinde tedavide alternatif bir yaklaşım olmuştur. Metastatik TNMK için mevcut PD-1/PD-L1 inhibitörü tedavi modaliteleri, monoterapinin yanı sıra kemoterapi veya küçük molekülü inhibitörlerle kombinasyon tedavisini içermektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Meme kanserinde United States Food and Drug Administration (FDA) onayı alan immünoterapi ilaçları (10)

Antikor	Etken madde	Piyasa ismi	Kanser türü, alt tipi	Endikasyon	Notlar
Anti-PD-L1	Atezolizumab	Tecentriq+nab-paklitaksel	Unrezektabl lokal ileri evre veya metastatik TNMK	İlk onay aldığı PD-L1 (SP142) pozitif hastalarda	IMpassion130 klinik çalışması ile hızlandırılmış onay almıştı; IMpassion131 çalışması PFS beklentisini karşılamadı. Ağustos 2021’de bu onay geri çekildi.
Anti-PD-1	Pembrolizumab	Keytruda (neoadjuvan kemo ile kombine; adjuvan monoterapi)	Yüksek riskli erken evre TNMK	Neoadjuvan tedavide karboplatin artı paklitaksel, takiben doksorubisin veya epirubisin artı siklofosomid. Adjuvan tek ajan olarak	
	Pembrolizumab	Keytruda + paklitaksel / nab-pak / gemsitabin + karboplatin	Lokal rekürren unrezektabl veya metastatik TNMK	Birinci basamak. PD-L1 CPS* >= 10	

\*(CPS: Combined Positive Score, ileri evre TNMK’de PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde kullanılır.)

## İmmünoterapi

İmmün sistemin düzenleyicileri olarak görev yapan moleküllerin keşfi, kanser tedavisinde yeni bir alan açmıştır. 2018 Nobel ödülü sahipleri James Allison (CTLA-4 (sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili protein 4)) ve Tasuku Honjo (PD-1) proteinlerinin keşfi ve bu konudaki çalışmaları ile onkoloji alanında 'kontrol noktası blokaj immünoterapileri' adı altında yeni bir tedavi stratejisi ortaya koymuşlardır (11).

Önemli immün kontrol noktalarından PD-1, T hücreleri üzerinde ifade edilen bir moleküldür. PD-1 reseptörünün CD274 veya B7-H1 olarak da adlandırılan PD-L1 ve PD-L2 ligandları bulunmaktadır (12). PD-1 ve ligandları arasındaki etkileşimin, fizyolojik koşullarda aşırı T hücre aktivasyonunu inhibe ettiği ve otoimmüniteyi önlediği ortaya konmuştur. Kanser hücreleri PD-L1 ifadesini arttırarak, T hücre-aracılı immün denetimden kaçmaya çalışırlar. PD-1'in inhibisyonu ile T hücre aktivitesini arttırarak kanser hücreleriyle savaşmada etkili sonuçlar elde edilmiştir (13-15). (Şekil 1).

### PD-1 ve PD-L1'in moleküler yapısı ve özellikleri

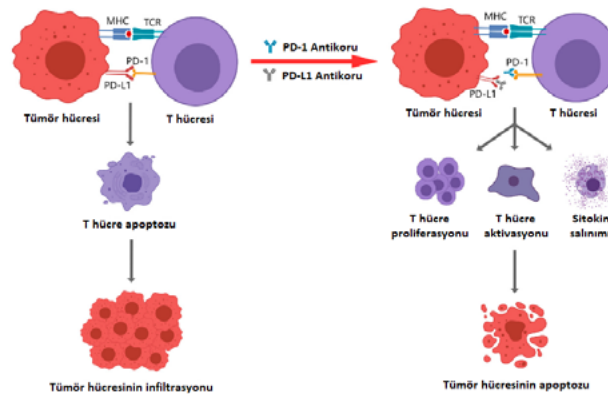
#### PD-1

288 amino asitten oluşan 55 kDa'lık bir glikoprotein olan PD-1, sinyal dizisini de içeren N-terminal IgV benzeri domainden, 20 aminoasitlik bir sap bölümünden, bir transmembran domainden ve iki tirozin bazlı sinyal

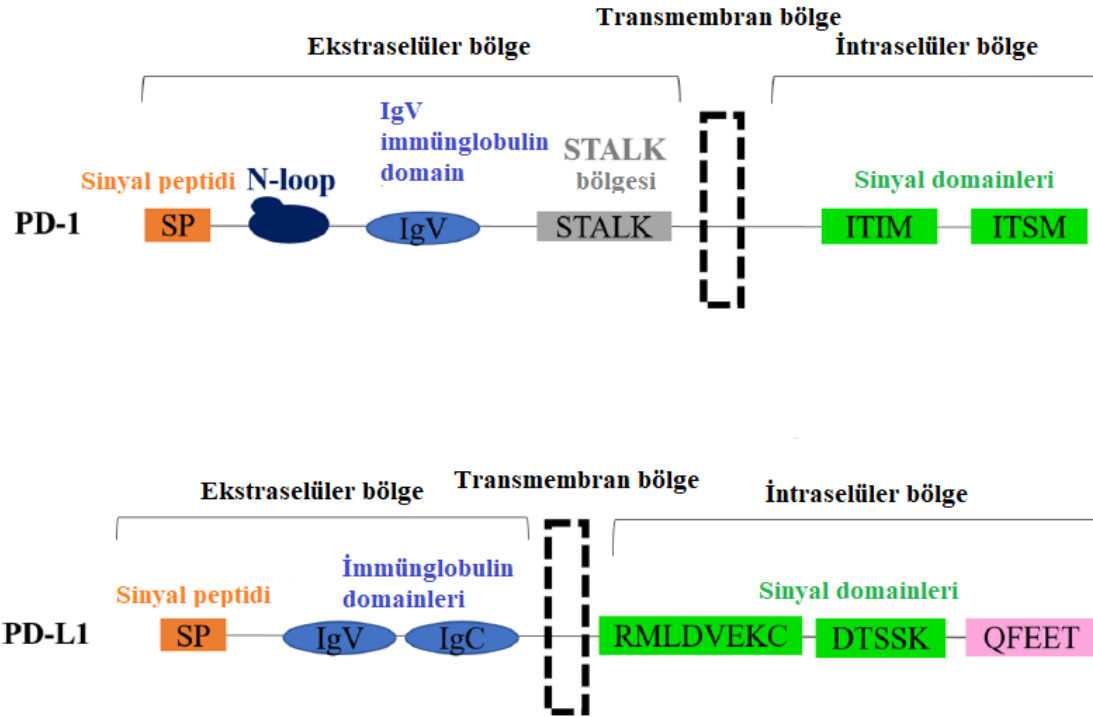
motiflerini (ITIM ve ITSM) içeren 95 amino asitlik bir intrasitoplazmik domainden oluşur (16,17) (Şekil 2). PD-1, homodimerizasyon için gerekli olan sistein kalıntısından yoksun olduğu için monomer olarak üretilir (18). PD-1, hem adaptif hem de doğuştan gelen immün yanıtların bir inhibitörüdür ve aktive edilmiş T, doğal öldürücü (NK) ve B lenfositleri, makrofajlar, dendritik hücreler (DC'ler) ve monositler üzerinde eksprese edilir (19).

#### PD-L1

İnsan PD-L1'i 290 amino asitten oluşur, insan PD-L2 ile %40 ve murin ortologu ile %70 amino asit benzerliği taşır (12). PD-L1, immünooglobulin (Ig) tipi ekstraselüler domain, kısa bir intramembran domain ve sitoplazmik kuyruk kısmından oluşan bir tip I transmembran glikoproteindir (20). İntraselüler domain çok kısadır (uzunluk, 30 amino asit) ve türler arasında yüksek oranda korunur. Ekstraselüler bölge, kısa bir bağlayıcı sekans ile ayrılmış iki domainden oluşur. Sitoplazmik zardan N terminaline kadar, bir IgG benzeri C2 tipi domain ve bir IgG benzeri V tipi domain vardır (20) (Şekil 2). Bu bölge,  $\beta$  sarmallarından oluşur ve temel olarak PD-1 reseptörü ve antagonistik antikolar ile etkileşime girmektedir (20, 21). PD-L1, yapısal olarak T ve B hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar, mezenkimal kök hücreleri ve kemik iliği kaynaklı mast hücreleri üzerinde eksprese edilir (22). Anti-tümör yanıtlardan



**Şekil 1.** PD-1 ve PD-L1 bağlantısı ve inhibisyon mekanizması (15). PD-1 ve PD-L1'in bağlanması, T-hücresi apoptozunu indükler, böylece tümör hücreleri infiltre olur; PD-1 veya PD-L1 inhibitörlerinin kullanımı, T hücre proliferasyonunu, aktivasyonunu ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır ve T hücrelerinin tümör öldürme etkisini artırır (15).



Şekil 2. PD-1 ve PD-L1'in moleküler yapıları (17)

kaçmak için tümör hücreleri tarafından da eksprese edilen PD-L1, bir "adaptif bağışıklık mekanizması" olarak çalışır (23).

İmmün tanımda görevli T hücreleri, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri tarafından sunulan peptitleri tanımak için T hücresi reseptörü (TCR) olarak adlandırılan yüzey reseptörlerini kullanır. MHC tarafından sunulan peptit, konakçı proteinlerden, patojenlerden veya tümörlerin parçalanması ile ortaya çıkar. T hücrelerinin kendinden olan ve yabancı peptitler arasında ayırım yapması üzerine TCR tarafından yönlendirilen bu tanıma, bağışıklık tepkisinden önce gelen T hücresi aktivasyonunun kritik ilk adımınıdır (24). MHC-TCR etkileşimi ve inflamatuvar sitokinler lenfositlerin yüzeyindeki PD-1 protein ekspresyonunu uyarır. Hedef hücrelerde ortamdaki IFN $\gamma$  varlığı PD-L1 ve PD-L2 ligandlarının üretimine neden olur. Lenfositler üzerinde bulunan PD-1 proteini bu ligandlarla eşleştğinde IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokin üretiminin

baskılanmasına neden olur ve T hücre inaktivasyonuna ve immün baskılamaya yol açar (25). İmmün baskılamının ortadan kaldırılması immünoterapinin temel mekanizmasını oluşturur.

### Meme kanserinde PD-1 ve PD-L1 etkileşimi

PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları, endometriyal kanserler, malign melanom, mesane kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, over kanserleri ve renal kanserler de dahil olmak üzere pek çok tümörde gösterilmiştir (26). PD-L1, immün yanıtın negatif düzenleyicisi olarak işlev görmektedir. PD-L1, "sıcak" olarak tanımlanan tümör mikroçevresi ve immün yanıtı olan kanser hücreleri ile ilişkilidir (27). Yüksek tümör mutasyon yüküne sahip melanom, akciğerin skuamoz hücreli kanserleri ve akciğer adenokarsinomunda yine yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gözlenmektedir (28).

PD-1/PD-L1 etkileşiminin tümör ortamı ve immün

kaçıştaki kritik rolü incelendiğinde, çoğu kanserde olduğu gibi meme kanserinde de yüksek PD-L1 ekspresyonu ile kötü prognosis arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. (26, 29). Ayrıca kemoterapinin, tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunu indükleyebildiği ve bu şekilde immünoterapinin terapötik etkisini arttırdığı bildirilmektedir (30). Bu sebeple güncel tedavilerde kemoterapi ile kombine edilmiş immünoterapi yaklaşımları rağbet görmektedir (Tablo 1).

Meme kanserinde, tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu %20 ila %34 arasında değişir ve farklı alt tipler arasında heterojen dağılım gösterir. Genç yaş, ileri evre, TIL'lerin varlığı ve agresif moleküler alt tipler (TNMK, bazal, HER2 zengin) ile pozitif olarak ilişkilidir (31-34). PD-L1 ekspresyonunun, meme karsinomunun farklı alt tiplerine göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. PD-L1 ekspresyonu luminal A tümörlerde %11,5, luminal B (HER2-) tümörlerde %8,6, luminal B (HER2+) tümörlerde %7,7 ve TNMK'lerde %55,9 oranında bulunmuştur (35). Bir başka çalışmada tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyon oranları HER2+ tümörler için %20, luminal tümörlerde %33 ve TNMK'lerde %59 bulunmuştur (26). Büyük ölçekli yapılan bir çalışmada PD-L1'in meme kanserinde bazal benzeri tümörlerde anlamlı olarak arttığı, TIL'ler ile ilişkili olduğu fakat yine de nadir olarak tespit edildiği ve bu sebeple PD-L1 ekspresyonu açısından daha fazla hastanın taranması gerektiği bildirilmiştir (36). Buna karşılık, 192 meme kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada ise PD-L1 ekspresyonunun genel sağkalım ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Yüksek oranda PD-L1 ekspresyonu gösteren meme kanseri alt tiplerinde immünoterapinin daha etkili olacağı öngörülerek tedavi rejimleri bu yönde belirlenmektedir.

Yapılan tüm çalışmalar doğrultusunda onay alınan ilaçlarla ya da klinik çalışma kapsamındaki ilaçlarla immünoterapi tedavisi alan hastalarda kemoterapiye benzer şekilde direnç gelişmektedir. PD-1 ve PD-L1 moleküllerini hedef alan immünoterapilere direnç, birkaç mekanizma ile açıklanmaktadır. Antijen stimülasyon sinyalinin yokluğu, diğer immün kontrol noktalarının ekspresyonları, tümör mikroçevresinin etkisi, TIL'lerin başlangıç oranı, immünosüpresif hücrelerin varlığı ve değişken tümör PD-L1 ifadesi immünoterapilerin etkinliğinde rol oynamaktadır (38).

## Sonuç

İmmün alt yapıya sahip olan meme kanserinde tümör mikroçevresi birçok immün hücre ile donatılmıştır. Her farklı hücre grubunun kanser üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bu hücreler arasındaki etkileşimlerin açıklığa kavuşturulması kanser tedavisi açısından oldukça önemlidir. Bu bağlamda, PD-1 ve PD-L1 düzenlemesinin ayrıntılı mekanizmasını anlamak; tedavilere direncin üstesinden gelmek ve daha iyi klinik sonuçlara ulaşmak için büyük önem taşımaktadır.

## Destek ve Teşekkür

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 35486

Aynı zamanda çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı başta İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü olmak üzere, 100/2000 YÖK Doktora Burs Programı'na ve 2211-C Yurt İçi Öncelikli Alanlar Doktora Burs Programı ile TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Received/Geliş Tarihi: 27.12.2022

Accepted/Kabul Tarihi: 24.04.2023

## Kaynaklar

1. GLOBOCAN 2020. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> Erişim tarihi: 30.11.2022
2. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387.
3. Zhang M, Sun H, Zhao S, Wang Y, Pu H, Zhang Q. Expression of PD-L1 and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):31347.
4. Kazemi T, Younesi V, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Immunotherapeutic approaches for cancer therapy: an updated review. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2016;44(3):769-79.
5. Nikkhoo A, Rostami N, Hojjat-Farsangi M, Azizi G, Yousefi B, Ghamlarsa G, et al. Smac mimetics as novel promising modulators of apoptosis in the treatment of breast cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019;120(6):9300-14.
6. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.

7. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, et al. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*. 2015;5(10):2929.
8. Gao JJ, Swain SM. Luminal A breast cancer and molecular assays: A review. *The oncologist*. 2018;23(5):556-65.
9. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clinical medicine & research*. 2009;7(1-2):4-13.
10. <https://www.drozdogan.com/immunoterapiler-ve-kanser-asilari/> Erişim tarihi: 7.12.2022
11. Ljunggren HG, Jonsson R, Höglund P. Seminal immunologic discoveries with direct clinical implications: The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine honours discoveries in cancer immunotherapy. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;88(6):e12731.
12. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *International immunology*. 2007;19(7):813-24.
13. Bryan LJ, Gordon LI. Blocking tumor escape in hematologic malignancies: the anti-PD-1 strategy. *Blood reviews*. 2015;29(1):25-32.
14. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual review of immunology*. 2008;26(1):677-704.
15. Ren Y, Song J, Li X, Luo N. Rationale and Clinical Research Progress on PD-1/PD-L1-Based Immunotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):8878.
16. Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1767-78.
17. Chocarro de Erauso L, Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A, Hernandez C, Fernandez G, et al. Resistance to PD-L1/PD-1 blockade immunotherapy. A tumor-intrinsic or tumor-extrinsic phenomenon?. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:441.
18. Zhang X, Schwartz JC, Guo X, Bhatia S, Cao E, Chen L, et al. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*. 2004;20(3):337-47.
19. Lin DY, Tanaka Y, Iwasaki M, Gittis AG, Su HP, Mikami B, et al. The PD-1/PD-L1 complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(8):3011-6.
20. Collins M, Ling V, Carreno BM. The B7 family of immune-regulatory ligands. *Genome biology*. 2005;6(6):1-7.
21. Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, Ibañez-Vea M, Lorenzo L, Fernandez-Hinojal G, et al. PDL1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity. *Cell reports*. 2017;20(8):1818-29.
22. Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, Matsuda H, Aoki M, Tanno Y, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *The Journal of Immunology*. 2002;169(10):5538-45.
23. Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(1):24-33.
24. Schwartz RH. T cell anergy. *Annual review of immunology*. 2003;21:305.
25. Baram T, Oren N, Erlichman N, Meshel T, Ben-Baruch A. Inflammation-Driven Regulation of PD-L1 and PD-L2, and Their Cross-Interactions with Protective Soluble TNF $\alpha$  Receptors in Human Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*. 2022;14(14):3513.
26. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2014;23(12):2965-70.
27. Li X, Wetherill CS, Krishnamurti U, Yang J, Ma Y, Styblo TM, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer. *American Journal of Clinical Pathology*. 2016;146(4):496-502.
28. Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer research*. 2015;75(11):2139-45.
29. Muenst S, Schærli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Droeser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2014;146(1):15-24.
30. Bailly C, Thuru X, Quesnel B. Combined cytotoxic chemotherapy and Immunotherapy of cancer: modern times. *NAR cancer*. 2020;2(1):zcaa002.
31. Sabatier R, Finetti P, Mameissier E, Adelaide J, Chaffanet M, Ali HR et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(7):5449.
32. Matikas A, Zerdes I, Löfvrot J, Richard F, Sotiriou C, Bergh J, et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in breast cancer: systematic review and meta-analysis of immunohistochemistry and pooled analysis of transcriptomic data. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(18):5717-26.
33. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer immunology research*. 2014;2(4):361-70.
34. Tsang J, Au WL, Lo KY, Ni YB, Hlaing T, Hu J, et al. PD-L1 expression and tumor infiltrating PD-1+ lymphocytes associated with outcome in HER2+ breast cancer patients. *Breast cancer research and treatment*. 2017;162(1):19-30.
35. Qin T, Zeng YD, Qin G, Xu F, Lu JB, Fang WF, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2015;6(32):33972.
36. 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. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1488-93.



37. Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SF, Pinto GA, Vassallo J. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer. *Human pathology*. 2016;47(1):78-84. 2020;9(21):8086-121.
38. Wang Z, Wu X. Study and analysis of antitumor resistance mechanism of PD1/PD-L1 immune checkpoint blocker. *Cancer medicine*.