

**TINJAUAN PUSTAKA****PLK1 INHIBITOR SEBAGAI NOVEL TERAPI UNTUK KANKER PAYUDARA  
TRIPLENEGATIVE**Louis Felix Djuanda<sup>1</sup>, Jennifer Nathalie Kurniawan<sup>1</sup>, Wilbert Purnamsidi<sup>1</sup>**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Kanker payudara merupakan salah satu penyakit yang jumlahnya terus meningkat setiap tahun di seluruh dunia dengan mortalitas yang cukup tinggi. Reseptor-reseptor yang terdapat pada sel kanker payudara merupakan hal penting yang diperhatikan dalam menentukan terapi yang efektif dan prognosinya. *Triple negative breast cancer* (TNBC) merupakan subtipe kanker payudara yang tidak mengekspresikan sebagian besar reseptor yang umumnya diekspresikan oleh sel-sel kanker payudara. Subtipe ini memiliki mortalitas tinggi yang salah satunya disebabkan oleh pilihan terapi yang sangat terbatas dengan efikasi yang rendah sehingga diperlukan adanya terapi baru untuk TNBC.

**Pembahasan:** Ekspresi berlebihan polo-like kinase 1 (PLK1) dikaitkan dengan buruknya prognosis pada TNBC. Aktivitas PLK1 secara berlebihan menyebabkan tingginya proliferasi sel dan meningkatkan stres proliferasi sel sehingga dapat terjadi kondisi instabilitas kromosom sel. PLK1 *inhibitor* bekerja dengan mempengaruhi sel dan apoptosis dari sel kanker. Saat ini mekanisme PLK1 *inhibitor* belum diketahui jelas, tetapi telah terbukti bahwa absorpsi melalui pemberian oral cukup baik. Efek samping dari penggunaan PLK1 *inhibitor* cukup umum terjadi, tetapi sebagian besar dapat diatasi dengan terapi dasar.

**Kesimpulan:** Mempertimbangkan terbatasnya pilihan terapi TNBC dan efikasi PLK1 *inhibitor* yang cukup baik mendorong rekomendasi penggunaan PLK1 sebagai terapi TNBC terutama pada pasien dengan resistensi terapi terlepas dari efek samping yang dapat ditimbulkan.

**Kata kunci:** *Inhibitor, kanker payudara, PLK1, terapi, dan TNBC*

**ABSTRACT**

**Introduction:** The prevalence of Breast Cancer has increased throughout the years. The disease also carries a high risk of mortality. The receptors found on breast cancer cells are essential considerations in determining effective therapy and prognosis. Triple Negative Breast Cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer that does not express most of the receptors that usually expressed by breast cancer cells. This subtype has high mortality, one of which is due to limited therapeutic options with low efficacy, therefore increasing the need of new therapy for TNBC.

**Discussion:** Overexpression of polo-like kinase 1 (PLK1) is associated with poor prognosis in TNBC. Excessive PLK1 activity causes high cell proliferation and increases cell proliferation stress so that cell chromosome instability can occur. PLK1 inhibitors work by affecting the cell cycle and apoptosis of cancer cells. Currently, the metabolic mechanism of PLK1 inhibitors is not clearly known, but it has been proven that absorption through oral administration is quite good. Side effects from using PLK1 inhibitors are common, but most can be managed

**Conclusion:** Considering the limited treatment options for TNBC and the relatively good efficacy of PLK1 inhibitors, this encourages the recommendation to use PLK1 as a TNBC therapy, especially in patients with therapy resistance, regardless of the side effects that can be caused.

**Keywords:** *Breast cancer, inhibitor, PLK1, TNBC, and therapy*

**PENDAHULUAN**

Kanker merupakan permasalahan kesehatan yang besar di seluruh dunia. Dari perkiraan sebanyak 19,3 juta kasus baru kanker di seluruh dunia pada tahun 2020, sebanyak 2,3 juta diperkirakan merupakan kanker payudara<sup>[1]</sup>. Sejak tahun 2000-an, jumlah ini terus meningkat sekitar 0,5% setiap tahunnya<sup>[2]</sup>. Menurut Riskesdas 2018, terdapat

1.017.290 kasus kanker di seluruh Indonesia<sup>[3]</sup>. Pada tahun 2020, tingkat mortalitas kanker payudara sebesar 13,6% atau terdapat 685 ribu kasus kematian dari 2,3 juta kasus kanker payudara<sup>[1]</sup>. Kasus kanker payudara yang terus meningkat setiap tahunnya disebabkan oleh beberapa

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

faktor, beberapa yang diketahui, yaitu makanan, gaya hidup, dan genetik. Riwayat keluarga yang mengalami kanker payudara meningkatkan risiko seseorang mengalami kanker payudara sebanyak 2-4 kali<sup>[4]</sup>. Makanan tinggi lemak, gaya hidup sedentari, dan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko obesitas dan resistensi insulin yang mampu menyebabkan peningkatan kadar estrogen dalam sirkulasi darah<sup>[5,6]</sup>. Obesitas menjadi faktor risiko yang penting dalam kanker payudara karena berkaitan dengan kondisi hiperglikemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, dan inflamasi kronis jaringan adiposa yang diketahui merupakan faktor risiko kanker<sup>[7]</sup>.

Beberapa protein kunci dalam kanker payudara, yaitu reseptor estrogen (ER), reseptor progesteron (PR), reseptor hormon pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), dan Ki67 menjadi dasar dalam pembagian subtipe kanker payudara. Kanker payudara subtipe *triple-negative* atau yang biasa disebut TNBC merupakan subtipe kanker payudara dengan genetik paling tidak stabil, kecepatan proliferasi paling tinggi, derajat kanker paling buruk, dan secara umum memiliki prognosis yang buruk<sup>[8]</sup>. Subtipe ini memiliki ekspresi negatif pada ER, PR, dan HER2.

Mortalitas pada pasien TNBC mencapai 40% dalam waktu 5 tahun setelah diagnosis dan pada umumnya memiliki waktu harapan hidup lebih pendek dari kanker payudara subtipe lain<sup>[9]</sup>. Terapi untuk TNBC sangat terbatas, satu-satunya terapi sistemik yang bisa dilakukan dan efektif untuk subtipe ini adalah kemoterapi<sup>[10]</sup>.

Metode terapi yang ada saat ini untuk TNBC adalah operasi dan kemoterapi. Kemoterapi merupakan pilihan utama terapi untuk TNBC terlepas dari efikasi yang rendah dan efek samping yang dimiliki<sup>[11]</sup>. Tindakan operasi utama dalam mengintervensi TNBC yang tersedia saat ini adalah mastektomi radikal. Namun, pasca pembedahan dengan teknik ini sering ditemukan pertumbuhan lymphedema dan komplikasi pasca pembedahan lainnya. Selain itu, operasi pengangkatan ini juga memberikan dampak negatif dalam psikososial pasien akibat deformitas tubuh yang dialaminya<sup>[12]</sup>. Hal ini meningkatkan urgensi perlunya novel terapi untuk TNBC.

Metode terapi untuk kanker yang sedang dikembangkan saat ini mampu meningkatkan tingkat harapan hidup dengan cukup signifikan. Novel terapi yang tersedia pada saat ini meliputi *poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor* (PARPi), *CDK inhibitor*, dan terapi berbasis molekul imun<sup>[13]</sup>. Pada saat ini, terapi berbasis imunoterapi merupakan salah satu jenis terapi yang paling banyak dikembangkan untuk kanker termasuk untuk TNBC<sup>[14,15]</sup>. Beberapa jenis

imunoterapi telah menunjukkan efikasi yang cukup baik dalam mengatasi TNBC terutama ketika dilakukan terapi kombinasi<sup>[16]</sup>.

*Human polo-like kinase 1* (PLK1) merupakan protein kinase keluarga serin/teonin yang berperan dalam jalur-jalur replikasi sel pada fase S/G2 dan M dari siklus sel dengan meregulasi fosforilasi faktor-faktor penting yang berperan dalam jalur-jalur persinyalan proliferasi sel<sup>[17]</sup>. PLK1 ditemukan diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker, seperti kanker rektal, kanker kolorektal, kanker pankreas, kanker ovarium, kanker paru-paru, dan kanker payudara<sup>[18]</sup>. Kadar PLK1 pada TNBC ditemukan lebih tinggi dibandingkan subtipe lain pada kanker payudara dan diperkirakan merupakan faktor yang menyebabkan ukuran, tingkat metastasis, dan derajat kanker pada TNBC lebih tinggi daripada subtipe lain<sup>[19]</sup>.

## METODE

Metode penulisan *literature review* dengan menggunakan lima kata kunci yaitu PLK1, inhibitor, kanker, payudara dan TNBC. Jurnal yang penulis gunakan sebagai acuan adalah jurnal yang diterbitkan 10 tahun kebawah. Pencarian dilakukan menggunakan laman jurnal, yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*. Kriteria inklusi adalah studi yang berkaitan dengan kanker payudara dan PLK1 selama 10 tahun terakhir. Jumlah studi yang digunakan dalam tinjauan literatur tertulis ini adalah sebanyak 53 jurnal.

## PEMBAHASAN

### Peran PLK1 dalam Kanker Payudara

*Polo-like kinase 1* (PLK1) berperan penting dalam terjadinya proses mitosis sel, meliputi mengatur masuknya sel ke dalam fase mitosis, maturasi sentrosom, mengkoordinasikan pengikatan kinetokor dengan mikrotubulus, dan sitokinesis<sup>[20]</sup>. Masuknya sel ke dalam fase mitosis oleh PLK1 terjadi dengan proses fosforilasi fosfatase *cell division cycle 25C* (CDC25C) oleh PLK1 yang akan mendorong terjadinya proses mitosis sel<sup>[21]</sup>. Selanjutnya, PLK1 akan membantu proses pembongkaran nuklear serta kondensasi kromosom pada fase sintesis<sup>[20]</sup>. PLK1 berperan penting dalam proses segregasi kromosom dan mengatur pos pemeriksaan perakitan spindel<sup>[18]</sup>. Dalam proses sitokinesis, PLK1 berperan sebagai regulator awal dalam pemanjangan spindel pada proses anafase<sup>[22]</sup>.

Pada sel kanker, ekspresi berlebihan PLK1 dapat menyebabkan instabilitas kromosom dan heterogenitas pada tumor<sup>[23]</sup>. Heterogenitas

pada tumor berkontribusi dalam meningkatkan risiko resistensi terapi dan kemunculan kembali kanker<sup>[24]</sup>. Hal ini sejalan lurus dengan perkiraan adanya kaitan kadar PLK1 yang lebih tinggi pada jenis kanker payudara yang memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan jenis lainnya<sup>[19]</sup>.

Berdasarkan informasi yang diperoleh melalui *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), kanker payudara memiliki insiden kerusakan DNA yang berkaitan dengan PLK1 paling banyak dibandingkan kanker lainnya<sup>[25]</sup>. Kadar PLK1 ditemukan lebih tinggi pada TNBC daripada jenis kanker payudara lainnya dan terkait dengan tingginya proliferasi, invasi, dan migrasi dari sel kanker payudara<sup>[26]</sup>.

Heterogenitas tumor disebabkan oleh adanya instabilitas kromosom yang dapat disebabkan oleh gangguan pada proses segregasi kromosom dan stabilitas telomer<sup>[27]</sup>. Hubungan antara instabilitas kromosom dengan ekspresi berlebihan PLK1 dijelaskan terkait dengan peran PLK1 dalam menyebabkan masuknya sel ke dalam fase mitosis dan perannya dalam pemeriksaan dalam siklus replikasi sel<sup>[23]</sup>. Aktivitas PLK1 yang berlebihan dapat menyebabkan perkembangan siklus sel terjadi secara prematur sehingga menyebabkan peningkatan stres replikasi yang mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA<sup>[28]</sup>. Selain itu, ekspresi berlebihan PLK1 menyebabkan gangguan pada pemeriksaan siklus sel sehingga sel dengan DNA yang rusak tadi ditoleransi oleh tubuh untuk tetap dapat melanjutkan proses replikasi selnya<sup>[29]</sup>. Kanker dengan kadar PLK1 yang tinggi berkorelasi positif dengan agresivitas kanker yang tinggi dan prognosis yang buruk karena kedua proses tersebut terjadi secara terus-menerus sehingga meningkatkan heterogenitas tumor akibat instabilitas kromosom<sup>[19,30]</sup>.

PLK1 berperan dalam memfosforilasi *repressor element 1 silencing transcription factor* (REST) sehingga terjadi degradasi protein oleh proteasome dan menyebabkan penurunan kadar REST. Protein REST merupakan protein penekan tumor yang hampir tidak terdeteksi pada TNBC<sup>[31]</sup>. REST berperan sebagai regulator pada CEMIP dan MMP24 yang diketahui memiliki peran dalam proses invasi dan metastasis. Selain itu, penurunan REST ditemukan mengaktifkan jalur persinyalan estrogen sehingga kadar estrogen meningkat<sup>[32]</sup>. Kanker payudara dengan reseptor estrogen positif ketika diberikan estrogen akan meningkatkan proliferasi dan perkembangan sel kanker<sup>[33]</sup>. Kombinasi kedua hal ini menyebabkan gangguan REST oleh aktivasi berlebihan PLK1 berpengaruh buruk terhadap prognosis kanker. Dengan menghambat

ekspresi PLK1, diharapkan kadar REST dapat berada pada rentang normal dan heterogenitas tumor dapat berkurang sehingga prognosis TNBC dapat menjadi lebih baik<sup>[32,34,35]</sup>.

#### **Farmakodinamik PLK1 Inhibitor**

Hingga saat ini, farmakodinamik agen penghambat PLK1 ini belum sepenuhnya dipahami dan sangat kompleks. Akan tetapi, diperkirakan PLK1 *inhibitor* ini bekerja dengan menyebabkan terhentinya siklus sel kanker dan menyebabkan apoptosis. Pengaruh PLK1 *inhibitor* terdapat pada jalur *checkpoint* G2/M yang memiliki tanggung jawab agar hanya akan melanjutkan ke fase mitosis setelah selesai persiapan dan replikasi DNA<sup>[36]</sup>. Penghambat PLK1 juga membunuh sel-sel yang kekurangan ARID1A melalui pelepasan konsumsi oksigen dan produksi ATP<sup>[37]</sup>. Selain itu, PLK1 juga bermanfaat untuk pembentukan pembuluh darah baru yang menyebabkan tumor terus berkembang sehingga penghambatan PLK1 juga dapat mengurangi pertumbuhan tumor melalui efek antiangiogenesis<sup>[38]</sup>.

Agen PLK1 *inhibitor* mampu meningkatkan radiosensitivitas sel tumor yang telah dibuktikan secara *in vivo*, melalui *inhibitor* selektif GSK461364. Penghambatan PLK1 juga menyebabkan turunnya jumlah spesies oksigen reaktif (ROS) sehingga dapat menghambat autofagi terinduksi radiasi. Hal tersebut yang dapat menekan radioresistensi pada sel tumor sekaligus menekan kekambuhan tumor<sup>[39]</sup>.

#### **Farmakokinetik PLK1 Inhibitor**

Beberapa jenis PLK1 *inhibitor* dapat diberikan dengan cara oral dan hal tersebut menjadi keuntungan dengan mempertimbangkan kenyamanan, peningkatan kepatuhan, dan biaya yang relatif rendah<sup>[40]</sup>. Beberapa jenis penghambat PLK1 yang dapat diberikan secara oral antara lain TAK-960, MLN0905, dan NMS-P937 yang sudah terbukti memiliki daya absorpsi yang baik melalui pemberian oral<sup>[40],[41],[42]</sup>.

Distribusi PLK1 *inhibitor* tersebar meluas pada jaringan tumor dan konsentrasinya didapati lebih tinggi pada inti tumor dibandingkan dengan perifer. Hingga saat ini, informasi yang spesifik dan mendetail mengenai metabolisme agen penghambat PLK1 masih belum diketahui dengan baik. Namun, metabolisme PLK1 *inhibitor* diperkirakan terjadi melalui enzim utama yang terlibat di dalamnya, yaitu enzim sitokrom CYP450. Ekskresi utama PLK1 *inhibitor* adalah melalui hati sebagai rute utama serta melalui ginjal<sup>[43]</sup>.

### Efektivitas PLK1 *Inhibitor* pada TNBC

Pada saat ini ada beberapa terapi yang dilakukan untuk mengobati TNBC. Pertama berupa kemoterapi berbasis platinum dan taxane. Dalam sebuah studi, kedua agen ini tidak menunjukkan adanya keuntungan yang signifikan dalam meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi maupun kelangsungan hidup secara keseluruhan pada populasi TNBC<sup>[44,45]</sup>. Kedua adalah imunoterapi menggunakan anti-PD-1 dan anti-PD-L1 sebagai antibodi monoklonal. Secara global, terapi ini menyebabkan peningkatan kejadian tidak diinginkan yang terkait dengan sistem imun tubuh, terutama infusion reactions, disfungsi tiroid dan toksisitas kulit<sup>[45]</sup>. Oleh karena itu, novel terapi dengan efektivitas dan efek samping yang lebih baik diperlukan untuk TNBC. PLK1 *inhibitor* merupakan obat yang menjadikan PLK1 sebagai target terapinya. Ekspresi gen PLK1 yang berlebihan sering ditemukan pada berbagai jenis kanker dengan prognosis yang buruk<sup>[17,46]</sup>. Deregulasi PLK1 merupakan salah satu faktor penting dari pengobatan terapeutik pada banyak kanker sehingga menjadikan PLK1 sebagai target terapi kanker yang menjanjikan<sup>[17],[46],[47],[48],[49]</sup>. Inhibisi dari PLK1 mampu mengurangi aktivitas kanker untuk berproliferasi dan telah terbukti bahwa kombinasi PLK1 *inhibitor* dengan obat-obatan kemoterapi dapat menjadi terapi kanker yang efektif, bahkan pada pasien yang memiliki resistensi terhadap kemoterapi<sup>[49]</sup>.

Pasien dengan TNBC memiliki prognosis yang lebih buruk daripada pasien dengan kanker payudara tipe lainnya. Inhibisi dari PLK1 dinilai sangat efektif untuk tipe TNBC yang agresif<sup>[35,50]</sup>. Pada jenis TNBC yang kekurangan reseptor hormon dan reseptor HER-2 mengakibatkan hasil klinis yang buruk dan pilihan terapi yang terbatas<sup>[34,35,47]</sup>. Proses mitosis yang dimediasi oleh PLK1 menurunkan efikasi dari agen kemoterapi. Hal ini membuat inhibisi dari PLK1 yang dikombinasikan dengan kemoterapi mampu mengurangi volume tumor secara signifikan dibandingkan hanya menggunakan metode kemoterapi saja. Selain itu, untuk mengatasi resistensi terhadap kemoterapi, inhibisi dari PLK1 dikombinasikan dengan agen kemoterapi dapat menginduksi apoptosis, menghambat viabilitas sel kanker dan tidak mempengaruhi sel yang normal<sup>[50]</sup>.

Saat ini sudah cukup banyak *inhibitor* PLK1 yang dikembangkan, contohnya adalah B12536, volasertib dan onvasertib<sup>[48,51]</sup>. B12536 memiliki profil keamanan yang dapat diterima dengan aktivitas anti-tumor. Pada TNBC, B12536 dikombinasikan dengan doksorubisin dan siklofosamid menghasilkan pengobatan yang memberikan respon lengkap yang lebih cepat

dan mencegah kekambuhan<sup>[17,49]</sup>. Volasertib memiliki aktivitas anti tumor pada tumor yang berbeda dengan profil toksikologi yang aman dan sudah terbukti mampu menyebabkan regresi dari tumor<sup>[17,48,51]</sup>.

### Efek Samping PLK1 *Inhibitor*

Terkait dengan cara kerja dari PLK1 *inhibitor*, terdapat beberapa efek samping yang dapat muncul bersamaan dengan penggunaan agen ini. Agen ini menargetkan semua sel yang membelah dengan cepat, tidak hanya terkhusus ke sel tumor saja. Hal tersebut dapat menyebabkan neurotoksisitas akibat adanya interaksi antara sitoskeleton tubulin pada sel yang tidak membelah<sup>[52]</sup>.

Hampir seluruh pasien mengalami efek samping yang ditimbulkan oleh monoterapi volasertib pada studi uji coba klinis. Efek samping yang sering ditimbulkan, yaitu toksisitas hematologi, seperti anemia, neutropenia, dan trombositopenia yang bersifat reversible dan dapat ditangani dengan perawatan standar<sup>[17,53]</sup>. Kombinasi dari volasertib dengan nintedanib yang dilakukan kepada pasien dengan tumor padat ganas pada salah satu studi eskalasi dosis tahap I mampu memberikan stabilisasi tumor yang signifikan dengan profil keamanan yang dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang tidak diharapkan atau tumpang tindih<sup>[17]</sup>.

### SIMPULAN

PLK1 merupakan agen yang penting dalam mengatur siklus sel dan menjaga stabilitas kromosom. Ekspresi berlebihan PLK1 dapat menyebabkan heterogenitas tumor. Hal ini meningkatkan risiko resistensi terapi dan probabilitas kemunculan kembali kanker pasca terapi. TNBC merupakan jenis kanker dengan prevalensi kerusakan DNA PLK1 yang cukup tinggi. Sesuai dengan hal tersebut, TNBC merupakan jenis kanker payudara yang dikaitkan dengan agresivitas kanker yang tinggi dengan prognosis yang buruk dan pilihan terapi yang terbatas dengan efikasi rendah.

Obat-obat yang menjadikan PLK1 sebagai target terapinya atau PLK1 *inhibitor* ditemukan mampu meningkatkan kelangsungan hidup pasien TNBC. Inhibisi PLK1 mampu meningkatkan efikasi obat kemoterapi sehingga kombinasi PLK1 *inhibitor* dengan kemoterapi dapat direkomendasikan. Penggunaan kombinasi ini pada TNBC ditemukan dapat memberikan respon terapi yang lebih cepat dan mencegah kekambuhan.

Agen penghambat PLK1 atau PLK1 *inhibitor* memiliki beberapa efek samping akibat agen ini bekerja secara tidak spesifik hanya menyerang sel kanker, tetapi juga sel-sel lainnya. Namun,

efek samping yang ditemukan sebagian besar dapat ditoleransi dan dapat ditangani dengan perawatan standar. Oleh karena itu, penggunaan PLK1 *inhibitor* sebagai novel terapi TNBC dapat direkomendasikan terutama pada pasien yang memiliki resistensi terapi.

#### SARAN

Studi lebih lanjut farmakodinamik PLK1 *inhibitor* diperlukan untuk mencari reseptor yang spesifik terhadap sel-sel kanker sehingga efek samping akibat PLK1 *inhibitor* dapat dikurangi. Penggunaan PLK1 *inhibitor* saat ini hanya disarankan untuk kanker dengan resistensi terapi karena efek samping yang cukup umum terjadi.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7–33.
- Indonesia KKR. Laporan Nasional Riskesdas 2018. 2018.
- Han Y, Moore JX, Colditz GA, Toriola AT. Family History of Breast Cancer and Mammographic Breast Density in Premenopausal Women. *JAMA Netw open*. 2022 Feb;5(2):e2148983.
- Dunneram Y, Greenwood DC, Cade JE. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc*. 2019 Aug;78(3):438–48.
- Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021 Mar;15(3):790–800.
- Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*. 2018 Nov;159(11):3801–12.
- Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Sep;5(1):66.
- Yin L, Duan J-J, Bian X-W, Yu S. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res*. 2020 Dec;22(1):61.
- Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of Triple-Negative Breast Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2022 Jan;17(1):181–204.
- Gupta GK, Collier AL, Lee D, Hoefler RA, Zheleva V, Siewertsz van Reesema LL, et al. Perspectives on Triple-Negative Breast Cancer: Current Treatment Strategies, Unmet Needs, and Potential Targets for Future Therapies. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug;12(9):2392.
- Baranova A, Krasnoselskiy M, Starikov V, Kartashov S, Zhulkevych I, Vlasenko V, et al. Triple-negative breast cancer: current treatment strategies and factors of negative prognosis. *J Med Life*. 2022 Feb;15(2):153–61.
- Luo C, Wang P, He S, Zhu J, Shi Y, Wang J. Progress and Prospect of Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022;12(June):1–22.
- Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol*. 2020 Aug;17(8):807–21.
- Qiu D, Zhang G, Yan X, Xiao X, Ma X, Lin S, et al. Prospects of Immunotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *Front Oncol*. 2022;11(January):1–10.
- Li Y, Zhang H, Merkhher Y, Chen L, Liu N, Leonov S, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triplenegative breast cancer. *J Hematol Oncol*. 2022 Aug;15(1):121.
- Chiappa M, Petrella S, Damia G, Brogginini M, Guffanti F, Ricci F. Present and Future Perspective on PLK1 Inhibition in Cancer Treatment. *Front Oncol*. 2022;12(June):1–15.
- Kim T. Recent Progress on the Localization of PLK1 to the Kinetochore and Its Role in Mitosis. *Int J Mol Sci*. 2022 May;23(9):5252.
- García IA, Garro C, Fernandez E, Soria G. Therapeutic opportunities for PLK1 inhibitors: Spotlight on BRCA1 deficiency and triple negative breast cancers. *Mutat Res Mol Mech Mutagen*. 2020 May;821(February):111693.
- Zhang Z, Chen C, Ma L, Yu Q, Li S, Abbasi B, et al. Plk1 is essential for proper chromosome segregation during meiosis I/meiosis II transition in pig oocytes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Dec;15(1):69.
- Kagami Y, Ono M, Yoshida K. Plk1 phosphorylation of CAP-H2 triggers chromosome condensation by

- condensin II at the early phase of mitosis. *Sci Rep*. 2017 Jul;7(1):5583.
22. Adriaans IE, Basant A, Ponsioen B, Glotzer M, Lens SMA. PLK1 plays dual roles in centralspindlin regulation during cytokinesis. *J Cell Biol*. 2019 Apr;218(4):1250–64.
23. Cunningham CE, MacAuley MJ, Vizeacoumar FS, Abuhussein O, Freywald A, Vizeacoumar FJ. The CINs of Polo-Like Kinase 1 in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Oct;12(10):2953.
24. Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Feb;15(2):81–94.
25. Institute NC. PLK1. 2023.
26. Ren Y, Deng R, Zhang Q, Li J, Han B, Ye P. Bioinformatics analysis of key genes in triple negative breast cancer and validation of oncogene PLK1. *Ann Transl Med*. 2020;8(24):1637–1637.
27. Duijf PHG, Nanayakkara D, Nones K, Srihari S, Kalimutho M, Khanna KK. Mechanisms of Genomic Instability in Breast Cancer. *Trends Mol Med*. 2019 Jul;25(7):595–611.
28. Lemmens B, Hegarat N, Akopyan K, Sala-Gaston J, Bartek J, Hochegger H, et al. DNA Replication Determines Timing of Mitosis by Restricting CDK1 and PLK1 Activation. *Mol Cell*. 2018 Jul;71(1):117–128.e3.
29. Gheghiani L, Wang L, Zhang Y, Moore XTR, Zhang J, Smith SC, et al. PLK1 Induces Chromosomal Instability and Overrides Cell-Cycle Checkpoints to Drive Tumorigenesis. *Cancer Res*. 2021 Mar;81(5):1293–307.
30. Quan M, Oh Y, Cho S-Y, Kim JH, Moon H-G. Polo-Like Kinase 1 Regulates Chromosomal Instability and Paclitaxel Resistance in Breast Cancer Cells. *J Breast Cancer*. 2022;25(3):178.
31. de Cárcer G. The Mitotic Cancer Target Polo-Like Kinase 1: Oncogene or Tumor Suppressor? *Genes (Basel)*. 2019 Mar;10(3):208.
32. Cloud AS, Vargheese AM, Gunewardena S, Shimak RM, Ganeshkumar S, Kumaraswamy E, et al. Loss of REST in breast cancer promotes tumor progression through estrogen sensitization, MMP24 and CEMIP overexpression. *BMC Cancer*. 2022 Dec;22(1):180.
33. Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol*. 2018 May;466:2–
- 14.
34. Garlapati C, Joshi S, Bhattarai S, Krishnamurthy J, Turaga RC, Nguyen T, et al. PLK1 and AURKB phosphorylate survivin differentially to affect proliferation in racially distinct triple-negative breast cancer. *Cell Death Dis*. 2023;14(1).
35. Ueda A, Oikawa K, Fujita K, Ishikawa A, Sato E, Ishikawa T, et al. Therapeutic potential of PLK1 inhibition in triple-negative breast cancer. *Lab Investig [Internet]*. 2019;99(9):1275–
86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41374-019-0247-4>
36. Kudo K, Tsuyama N, Nagata K, Imaoka T, Iizuka D, Sugai-Takahashi M, et al.  $\Delta$ Np63 $\alpha$  transcriptionally represses p53 target genes involved in the radiation-induced DNA damage response. *Radiat Oncol*. 2022 Nov;17(1):183.
37. Srinivas US, Ramachandran GK, Wardyn JD, Hoppe MM, Peng Y, Lim S, et al. PLK1 inhibition selectively kills ARID1A deficient cells through uncoupling of oxygen consumption from ATP production. *bioRxiv*. 2021 Jan;2021.06.01.446664.
38. Gutteridge REA, Ndiaye MA, Liu X, Ahmad N. Plk1 Inhibitors in Cancer Therapy: From Laboratory to Clinics. *Mol Cancer Ther*. 2016 Jul;15(7):1427–35.
39. Wang B, Huang X, Liang H, Yang H, Guo Z, Ai M, et al. PLK1 Inhibition Sensitizes Breast Cancer Cells to Radiation via Suppressing Autophagy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]*. 2021;110(4):1234–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.02.025>
40. Hikichi Y, Honda K, Hikami K, Miyashita H, Kaieda I, Murai S, et al. TAK-960, a Novel, Orally Available, Selective Inhibitor of Polo-Like Kinase 1, Shows Broad-spectrum Preclinical Antitumor Activity in Multiple Dosing Regimens. *Mol Cancer Ther*. 2012 Mar;11(3):700–9.
41. Duffey MO, Vos TJ, Adams R, Alley J, Anthony J, Barrett C, et al. Discovery of a Potent and Orally Bioavailable Benzolactam-Derived Inhibitor of Polo-Like Kinase 1 (MLN0905). *J Med Chem*. 2012 Jan;55(1):197–208.
42. Kudo M, Zalles N, Distefano R, Nigita G, Veneziano D, Gasparini P, et al. Synergistic apoptotic effect of miR-1835p and Polo-Like kinase 1 inhibitor NMS-P937 in breast cancer cells. *Cell Death Differ*. 2022;29(2):407–19.

43. Ruf S, Heberle AM, LangelaarMakkinje M, Gelino S, Wilkinson D, Gerbeth C, et al. PLK1 (polo like kinase 1) inhibits MTOR complex 1 and promotes autophagy. *Autophagy*. 2017 Mar;13(3):486–505.
44. Bergin ART, Loi S. Triple-negative breast cancer: Recent treatment advances [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:1–11.
45. Garufi G, Palazzo A, Paris I, Orlandi A, Cassano A, Tortora G, et al. Neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: potential predictive biomarkers of activity and efficacy of platinum chemotherapy, PARP- and immune-checkpoint-inhibitors. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2020;21(6):687–99. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1724957>
46. Iliaki S, Beyaert R, Afonina IS. Polo-like kinase 1 (PLK1) signaling in cancer and beyond. *Biochem Pharmacol*. 2021 Nov;193:114747.
47. Ha GH, Kim DY, Breuer EK, Kim CK. Combination treatment of polo-like kinase 1 and tankyrase-1 inhibitors enhances anticancer effect in triplenegative breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2018;38(3):1303–10.
48. Patel JR, Thangavelu P, Terrell RM, Israel B, Sarkar AB, Davidson AM, et al. A Novel Allosteric Inhibitor Targets PLK1 in Triple Negative Breast Cancer Cells. *Biomolecules*. 2022;12(4).
49. Su S, Chhabra G, Singh CK, Ndiaye MA, Ahmad N. PLK1 inhibition-based combination therapies for cancer management. *Transl Oncol [Internet]*. 2022;16(October 2021):101332. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101332>
50. Lashen AG, Mongan NP, Toss MS, Wootton L, Green AR. Characteristics and prognostic significance of polo-like kinase-1 ( PLK1 ) expression in breast cancer. 2023;1:1–12.
51. Nieto-Jimenez C, Galan-Moya EM, Corrales-Sanchez V, Noblejas-Lopez M del M, Burgos M, Domingo B, et al. Inhibition of the mitotic kinase PLK1 overcomes therapeutic resistance to BET inhibitors in triple negative breast cancer. *Cancer Lett*. 2020;491:50–9.
52. Wei X, Song M, Huang C, Yu Q, Jiang G, Jin G, et al. Effectiveness, safety and pharmacokinetics of Polo-like kinase 1 inhibitors in tumor therapy: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13(February):1–12.
53. Döhner H, Symeonidis A, Deeren D, Demeter J, Sanz MA, Anagnostopoulos A, et al. Adjunctive Volasertib in Patients With Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Therapy: A Randomized, Phase 3 Trial. *HemaSphere*. 2021 Aug;5(8):e617.