POTRÓJNIE NEGATYWNY RAK PIERSI – PERSPEKTYWY ROZWOJU DIAGNOSTYKI I TERAPII

TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER – RECENT DEVELOPMENTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Natalia SIMINIAK[1], Dariusz IŻYCKI[2], Rafał CZEPCZYŃSKI[1]

[1]Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych
[2]Zakład Immunologii Nowotworów
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Pomimo dynamicznego rozwoju metod diagnostycznych i terapeutycznych rak piersi stanowi nadal istotny problem kliniczny. Dotyczy to zwłaszcza podtypu raka potrójnie ujemnego, którego komórki wykazują brak receptorów estrogenowych i progesteronowych, a także receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER-2). Potrójnie ujemny rak piersi charakteryzuje się znacznym potencjałem proliferacyjnym, jest wysoce agresywny i szybko generuje przerzuty. Brak receptorów hormonalnych wyklucza skuteczność leczenia hormonalnego, natomiast brak receptora HER-2 uniemożliwia zastosowanie immunoterapii skierowanej na ten receptor. Skuteczność standardowego leczenia, opierającego się na wielolekowej chemioterapii, jest ograniczona. W najnowszych rekomendacjach uwzględniono terapię inhibitorami polimerazy poli(ADP-rybozy), biorącej udział w mechanizmie naprawy DNA, u pacjentek z potwierdzoną mutacją BRCA. Możliwość nowych metod terapii wskazują także badania nad heterogenicznością potrójnie negatywnego raka piersi, dzięki czemu do schematów leczenia wprowadzono m.in. inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) oraz inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR. Jednakże istotnym problemem klinicznym w terapii potrójnie negatywnego raka piersi jest lekooporność, w mechanizmie jej powstawania sugeruje się możliwość obniżonej ekspresji semaforyny 3A.
Rozwój medycyny nuklearnej umożliwia zastosowanie pozytronowej tomografii emisyjnej do wizualizacji zmian, w tym nawrotów i przerzutów, w sytuacji gdy wyniki innych badań obrazowych są wątpliwe. Ostatnio wykazano obecność antygenu błonowego gruczołu krokowego (PSMA) w komórkach śródbłonka raka piersi, szczególnie potrójnie ujemnego. Stwarza to potencjalną możliwość wykorzystania znakowanych ligandów PSMA zarówno w diagnostyce, jak i w postaci radioimmunofarmaceutyków w terapii izotopowej tego nowotworu.

Słowa kluczowe: rak piersi, TNBC, chemioterapia, radioimmunoterapia

Summary: Despite dynamic development of diagnostics and treatment methods in recent years, breast cancer remains an important clinical problem. It particularly refers to triple negative subtype, in which cells present no estrogen and progesterone receptors as well as no human epithelial growth factor receptor (HER-2). Triple negative breast cancer (TNBC) has a high proliferation potential, is highly aggressive and rapidly generates metastases. Lack of hormone receptors excludes possibility of successful hormone therapy and lack of HER-2 makes immunotherapy oriented on that molecule ineffective. The efficacy of standard treatment based on multiple chemotherapy is limited. Recent guidelines recommend a use of inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase, which is involved in DNA repair, in patients with BRCA mutations. Recent studies on heterogeneity of TNBC indicate novel treatment methods, including inhibitors of epithelial growth factor receptor (EGFR), inhibitors of vascular endothelial growth factor receptors (VEGF) and serine-theonine kinase mTOR inhibitors. However, drug resistance consist an important problem in TNBC treatment and decreased expression of semaphorin 3A is suggested to be involved.
The developments in nuclear medicine enable positron emission tomography to be used for visualization of relapse and metastases, especially when other imaging modalities provide conflicting results. Recently the presence of prostate specific membrane antigen (PSMA) has been shown in endothelial cells of breast cancer, particularly TNBC. Therefore potential use of radiolabeled PSMA ligands in breast cancer diagnosis and radioimmunotherapy is considered.

Keywords: breast cancer, TNBC, chemotherapy, radioimmunotherapy

EPIDEMIOLOGIA I CHARAKTERYSTYKA

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem kobiet według American Cancer Society [31] i drugą co do częstości przyczyną zgonów nowotworowych kobiet w Polsce. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów zachorowalność w ciągu ostatnich trzech dekad wzrosła ponad dwukrotnie [29]. Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą: wielkość guza; typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości; obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami; stan receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PR); naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych; stan HER2, wskaźnik proliferacji Ki67 oraz podtyp biologiczny (ang. *intrinsic subtype*). W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii tak zwanych profili lub sygnatur molekularnych. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego, szczególnie odnośnie do celowości zastosowania chemioterapii (CHT) u chorych na raka hormonozależnego. Metody te, określane są także jako wielogenowe testy predykcyjne.

Wyróżnia się 4 główne podtypy biologiczne (Tab.1), które są podstawą wyboru leczenia systemowego: rak luminalny A, luminalny B, HER2-dodatni (nieluminalny) i rak potrójnie ujemny (TNBC).

TABELA 1. Podział podtypów biologicznych raka piersi ze względu na ocenę patomorfologiczną obecność: receptorów ER (receptor estrogenowy), PR (receptor progesteronowy), HER2 (ang. *Human Epithelial Growth Factor Receptor*), Ki-67 (wskaźnik proliferacji)
TABLE 1. Biological subtypes of breast cancer, based on morphology findings: presence of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), Human Epithelial Growth Factor Receptor 2 (HER2) and Ki-67 (proliferation index)

Luminalny A	ER+, PR+, HER2-, Ki-67<14%
Luminalny B	ER/PR+, HER2+/-, Ki-67 >14%
HER2-dodatni	ER-, PR-, HER2+
Potrójnie negatywny (TNBC)	ER-, PR-, HER2-

LECZENIE POTRÓJNIE NEGATYWNEGO RAKA PIERSI

Potrójnie negatywny rak piersi (ang. *Triple Negative Breast Cancer,* TNBC) należący do grupy bazalnopodobnych raków piersi występuje u około 20% pacjentek z rakiem piersi. TNBC stanowi 80% wszystkich raków tej grupy. Ze względu na brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, a także niską ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu HER2, TNBC charakteryzuje pierwotną opornością na hormonoterapię oraz niewrażliwość na immunoterapię za pomocą Trastuzumabu i Pertuzumabu. Duża heterogenność komórek nowotworowych oraz wysoki potencjał proliferacyjny pogarsza rokowanie, z powodu dużego potencjału tworzenia odległych przerzutów [2]. Leczenie cytostatykami opiera się na wielolekowych schematach chemioterapii, głównie antracyklinami oraz taksoidami [6, 7]. Ostatnie doniesienia wskazują na zasadność zastosowania platyny w terapii neoadjuwantowej, u chorych zaawansowanych z mnogimi przerzutami [20]. U nosicielek mutacji *BRCA1/2* zastosowanie przedoperacyjnej CHT z udziałem karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi klinicznej, ale bez znamiennego wpływu na wskaźniki przeżycia. Włączanie terapii neoadjuwantowej przed operacją w 20% przypadków umożliwia całkowitą remisję, jednakże brak odpowiedzi jest jednoznaczny z wysokim ryzykiem nawrotów i lekooporności w przeciągu pierwszych trzech lat [22]. U chorych na trójujemnego raka piersi, po wcześniejszej uzupełniającej CHT z udziałem antracyklin i ewentualnie taksoidów, karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją *BRCA* zastosowanie karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi.

OPORNOŚĆ NA LECZENIE

Wyjaśnienie dokładnego mechanizmu oporności jest trudne i wielopłaszczyznowe. W powstawaniu oporności uczestniczą między innymi: mikrośrodowisko guza, komórki macierzyste jak i masowe nowotworu oraz różne alternatywy ścieżek sygnalizacyjnych w obrębie komórek. Ponadto, podtyp TNBC charakteryzuje się heterogennością molekularną, co dodatkowo utrudnia określenie jednego mechanizmu chemiooporności [10].

Znaczne różnice w odpowiedzi klinicznej na leczenie jednoznacznie wskazują na obecność różnic molekularnych w obrębie komórki nowotworu. Powszechnie wiadomo, że pacjenci z nowotworami niskozróżnicowanymi oraz szybko generującymi przerzuty są najbardziej narażeni na lekooporność [33]. Jednym z mechanizmów branych pod uwagę jest ekspresja semaforyny 3A (SEMA3A), białka błonowego i wydzielniczego, które początkowo zaliczano do molekuł sygnalizacyjnych, biorących udział w nakierowywaniu aksonów [17]. Wykazano obniżoną ekspresję SEMA3A w raku jajnika, raku żołądka, raku prostaty, czy glejaku wielopostaciowym [17, 18, 34]. Ponadto, obniżona ekspresja korelowała ze stopniem złośliwości czy głębokości inwazji, ale także z generowaniem przerzutów i zróżnicowaniem komórek. SEMA3A charakteryzuje działanie antyangiogenne i może wykazywać właściwości antyonkogenne, takie jak promowanie apoptozy, hamowanie migracji komórek guza, jak i proliferacji [27]. W raku żołądka obniżoną ekspresję SEMA3A określono jako prawdopodobny negatywny czynnik prognostyczny, natomiast w raku prostaty obecność SEMA3A wiązała się z dobrym rokowaniem, np. niskim PSA przedoperacyjnym [21, 36].

W raku piersi wykazano obniżoną ekspresję semaforyny 3A, w porównaniu z prawidłową tkanką gruczołu piersiowego [32]. Konieczne są jednak dalsze badania w celu określenia roli ekspresji semaforyny 3A w mechanizmie lekooporności, jak również jej występowania w obrębie podtypów raka piersi.

NOWE METODY TERAPII

Terapie celowane są głównym wyzwaniem farmakologii przeciwnowotworowej i najbardziej obiecujące w zakresie skuteczności leczenia. Mutacje genów BRCA, które biorą udział w mechanizmie naprawy DNA, wiążą się z ponad 10-krotnym wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi. W podtypie potrójnie negatywnego raka piersi mutacje BRCA1 występują najczęściej [5, 9]. Polimeraza poli(ADP-rybozy) (PARP) to rodzina enzymów naprawiających DNA w mechanizmie wycinania zasad, której aktywność znacznie wzrasta u pacjentów nowotworowych z zaburzeniami rekombinacji homologicznej spowodowanej

mutacją BRCA [12, 19]. Hamując aktywność PARP komórki nowotworowe stają się wrażliwe na leki cytotoksyczne oraz podatne na śmierć komórkową, ponieważ mechanizm naprawy DNA jest zaburzony zarówno w mechanizmie wycinania zasad, jak i rekombinacji homologicznej [1]. W 2019 roku organizacje FDA oraz EMA w swych rekomendacjach zaaprobowały stosowanie inhibitora PARP – olaparibu w leczeniu pacjentek z mutacją BRCA, nie tylko w HER-negatywnym raku piersi, ale również w raku jajnika [13]. Mutacja w obrębie BRCA wiąże się najbardziej z ryzykiem wystąpienia podtypu potrójnie negatywnego, lecz jedynie 10% pacjentek z rakiem piersi jest nosicielem tej mutacji [9].

Receptor naskórkowy (EGFR) występuje w około 60% przypadków potrójnie negatywnego raka piersi. Badania sugerują wykorzystanie inhibitorów EGFR w leczeniu TNBC, stosując przeciwciała monoklonalne, albo inhibitory kinazy tyrozynowej. Do terapii pacjentek wprowadzono także inhibitory czynnika wzrostu śródbłonka naczyń VEGF, ograniczając neowaskualryzację w obrębie guza, a także inhibitory kinaz mTOR, stosowanych w celu zapobiegania generowania przerzutów [28].

HETEROGENICZNOŚĆ POTRÓJNIE NEGATYWNEGO RAKA PIERSI

Podtyp potrójnie negatywny raka piersi od lat był uważany za heterogeniczny molekularnie. W ciągu ostatnich lat wyróżniono jego cztery podtypy: luminalny z receptorem androgenowym (AR), mezenchymalny, bazalny immunosupresyjny oraz bazalny immunoaktywny. Wykorzystanie różnic molekularnych w leczeniu wydaje się obiecujące, jednakże obecnie European Society of Medical Oncology (ESMO) uwzględnia jedynie podtyp luminalny AR jako prawdopodobnie wymagający odrębnej terapii [6].

Receptor androgenowy (AR) należy do rodziny receptorów steroidowych, fizjologicznie odpowiada za rozwój męskich narządów płciowych czy spermatogenezę. Pomimo braku receptorów estrogenowych w badaniu immunohistochemicznym, ich molekularną oznakę wykazano w 1% komórek raka podtypu luminalnego AR. Może to wskazywać na częściową odpowiedź na leczenie hormonalne, stosowane w podtypie ER-dodatnim [5]. Zaobserwowano znaczenie sygnalizacji androgenowej w stymulacji rozwoju komórek raka piersi w różnych liniach komórkowych, co potencjalnie umożliwia skuteczne leczenie antyandrogenowe. Jednakże niewystarczająca liczba dotychczas przeprowadzonych badań uniemożliwia rutynowe stosowanie takiego leczenia.

W przypadku raka potrójnie negatywnego McGhan i wsp. opisali grupę 119 pacjentek, u których wykazano ekspresję AR aż w 23% materiałów tkankowych

[25]. Ekspresję AR zaobserwowali oni szczególnie u pacjentek starszych i z przerzutami do węzłów chłonnych. Gucalp i wsp. opisali II fazę kliniczną oceny leczenia antyandrogenowego bicalutamidem u pacjentek z TNBC. Wskaźnik korzyści klinicznej CBR (ang. *Clinical Benefit Rate*) wyniósł 19%, średnia życia bez progresji 12 tygodni, a leczenie było dobrze tolerowane [14]. Kolejna analiza terapii antyandrogenowej w II fazie badań klinicznych przy pomocy leku abirateron, obejmowała 34 pacjentki, z czego u jednej wystąpiła remisja całkowita oraz u pięciu ponad 6-miesięczna stabilizacja choroby [3]. Ocena zależności ekspresji AR u pacjentek z TNBC jest kluczowa, w celu opracowania nowej skutecznej terapii celowanej.

MEDYCYNA NUKLEARNA W RAKU PIERSI

Badania nad nowymi metodami leczenia, nie opierają się wyłącznie na terapiach systemowych. Medycyna nuklearna jest wykorzystywana w onkologii zarówno w celach diagnostycznych jak i leczniczych. Niestety rola pozytronowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET/CT) w określeniu sposobu postępowania w raku piersi jest ograniczona, głównie ze względu na wysokie koszty. Badanie PET/CT z użyciem ^{18}F-FDG jest wskazane głównie w rozpoznawaniu nawrotów po radykalnym leczeniu, kiedy wyniki innych badań obrazowych są wątpliwe. Jednakże intensywny rozwój medycyny nuklearnej zarówno w zakresie dostępności radiofarmaceutyków, jak i nowych procedur, powoduje zwiększenie obszaru jej wykorzystania. Ostatnim ważnym przełomem w medycynie nuklearnej było udowodnienie wartości PSMA (ang. *Prostate Specific Membrane Antigen*) w raku prostaty, zarówno w diagnostyce PET przy użyciu cząsteczek PSMA znakowanych galem-68 lub fluorem-18, jak i w leczeniu za pomocą cząsteczek znakowanych emiterami promieniowania beta lub alfa [30].

Terapia izotopowa jest najczęściej wykorzystywana jako terapia uzupełniająca po leczeniu chirurgicznym raka tarczycy, ma na celu zlikwidowanie potencjalnych pozostałości komórek nowotworowych [15]. Podobny schemat został wykorzystany przy próbie leczenia izotopowego raka prostaty za pomocą ^{177}Lu-PSMA-617. Analiza skuteczności tego leczenia u prawie 150 pacjentów wykazała wysokie wskaźniki odpowiedzi i bezpieczeństwa [30].

Antygen błonowy gruczołu krokowego (PSMA) to glikoproteina, która występuje w nabłonku wydzielniczym prostaty, ale jej wysoka ekspresja jest obserwowana również w komórkach raka gruczołu krokowego. Już w 1999 roku Chang i wsp. udowodnili immunohistochemicznie obecność PSMA również w komórkach śródbłonka raka piersi oraz raka nerki, pęcherza moczowego, czerniaka i innych nowotworów [8]. Wskazano prawdopodobną rolę PSMA w neowaskularyzacji nowotworowej i nie wykazano jego ekspresji w tkankach nienowotworowych.

W obrębie raka piersi Tolkach i wsp. potwierdzili ekspresję PSMA u 60% chorych. Najwyższą ekspresję wykazywał podtyp potrójnie negatywnego raka piersi, gdzie u wszystkich 33 pacjentek potwierdzono obecność PSMA [35]. Morgenroth i wsp. zbadali śródbłonkową ekspresję PSMA w komórkach potrójnie negatywnego raka piersi, transfekowanych u myszy, przeprowadzając badanie μPET [26]. Wysoki współczynnik akumulacji wiązania znakowanego ligandu PSMA z receptorem został zaobserwowany w komórkach podtypu TNBC, w przeciwieństwie do komórek podtypu ER dodatniego.

Wcześniejsze wykorzystanie ekspresji PSMA do leczenia izotopowego raka prostaty, a także pierwsze opublikowane spostrzeżenia dotyczące obecności tego antygenu na komórkach raka piersi skłaniają do podjęcia w przyszłości podobnych badań klinicznych dotyczących terapii TNBC. Wydaje się, że z uwagi na prawdopodobnie najwyższą ekspresję antygenu PMSA, ten typ raka piersi będzie w przyszłości mógł być leczony przy pomocy liganda będącego radiofarmaceutykiem. Ostatnio opublikowano wyniki pierwszego badania klinicznego, w którym zastosowano terapie znakowanym ligandem PSMA – 177-Lu-PSMA u chorej na potrójnie negatywnego raka piersi [35]. Ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby oraz dużą dynamikę progresji choroby pacjentka nie ukończyła leczenia. Podsumowując, wstępne wyniki badań potwierdzają obecność antygenu PSMA w komórkach potrójnie negatywnego raka piersi, co budzi nadzieję na zastosowanie znakowanych radioaktywnie ligandów tego antygenu w obrazowaniu PET, jak i w zindywidualizowanej terapii.

RAK PIERSI U MĘŻCZYZN

Rak gruczołu piersiowego jest niezwykle rzadki u mężczyzn, stanowi około 1% wszystkich nowotworów i występuje z częstością 100 razy mniejszą niż u kobiet. Nieczęsto dochodzi do wczesnej diagnozy, ze względu na sporadyczność występowania i ograniczoną świadomość zarówno lekarzy jak i pacjentów. Czynniki ryzyka raka piersi u mężczyzn obejmują; predyspozycję genetyczną, wiek, czynniki środowiskowe oraz obciążony wywiad rodzinny [1]. Występująca rodzinnie mutacja BRCA2 predysponuje u mężczyzn nie tylko do występowania raka piersi, ale również raka trzustki, prostaty oraz pęcherzyka żółciowego [4]. Nowotwory pacjentów, u których potwierdzono mutację BRCA2, charakteryzuje wysoki stopień złośliwości, obecność receptorów hormonalnych i wielokrotnie wiąże się z zajęciem węzłów chłonnych [16]. Leczenie raka piersi u mężczyzn opiera się głównie na chirurgicznym usunięciu gruczołu piersiowego i adiuwantową chemioterapią. Jednakże analizy nad inhibitorami PARP zwiększają możliwości terapeutyczne u mężczyzn z mutacją BRCA2. Opublikowano próby leczenia pacjentów olaparibem z BRCA2-dodatnim rakiem prostaty [24], jednakże wię-

cej badań jest potrzebnych by potwierdzić skuteczność leczenia inhibitorami PARP w raku piersi u mężczyzn. Badano skuteczność leczenia antyestrogenowego – tamoksifenem i wykazano statystycznie wyższy czas całkowitego przeżycia w porównaniu z zastosowaniem inhibitorów aromatazy. Interpretacje wyników leczenia wskazują terapię tamoksyfenem jako korzystne leczenie u pacjentów z rakiem piersi z obecną ekspresją receptorów hormonalnych [11].

LITERATURA

[1] Bi L, Li J, Shi Z, Zhu Z, Lu Z. Male accessory breast cancer successfully treated with endocrine therapy: A case report. *Oncol Lett* 2015; **10:** 2495-2498.

[2] Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol* 2012; **23**/suppl_6: vi7-vi12

[3] Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, Saghatchian M, Dalenc F, Mailliez A, L'haridon T, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1). *Ann Oncol* 2016; **27/5**: 812-818

[4] Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**:1310.

[5] Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SAW, Savage MI, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res 2015;* **21/7***: 1688-98.*

[6] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; **30/8**: 1194-1220.

[7] Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; **29/8**: 1634-1657.

[8] Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, Bander NH, Grauer LS, Gaudin PB. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res* 1999; **59/13**: 3192-3198.

[9] Chen H, Wu J, Zhang Z, Tang Y, Li X, Liu S, Cao S, Li X. Association between *BRCA* status and triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018; **9**: 909.

[10] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, Lickley LA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; **13/15**: 4429-4434.

[11] Eggemann H, Ignatov A, Smith BJ, Altmann U, Von Minckwitz G, Röhl FW, Jahn M, Costa SD. Adjuvant therapy with tamoxifen compared to aromatase inhibitors for 257 male breast cancer patients; *Breast Cancer Res Treat* 2013; **137**, 465-470.

[12] Farmer H, Mccabe N, Lord C, et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; **434**: 917-921.

[13] Franzese E, Centonze S, Diana A, Carlino F, Guerrera Lp, Di Napoli M, De Vita F et al. PARP inhibitors in ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2019; **73**: 1-9.

[14] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor–positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; **19**: 5505-5512.

[15] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016; **26/1:** 1-113.

[16] Ibrahim M, Yadav S, Ogunleye F, Zakalik D. Male BRCA mutation carriers: clinical characteristics and cancer spectrum. *BMC Cancer* 2018; **18/1**: 179.

[17] Iżycka N, Sterzynska K, Januchowski R, Nowak-Markwitz E. Semaphorin 3A (SEMA3A), protocadherin 9 (PCDH9), and S100 calcium binding protein A3 (S100A3) as potential biomarkers of carcinogenesis and chemoresistance of different neoplasms, including ovarian cancer — review of literature. *Ginekol Pol* 2019; **90**/4: 223-227.

[18] Jiang H, Qi L, Wang F, Sun Z, Huang Z, Xi Q. Decreased semaphorin 3A expression is associated with a poor prognosis in patients with epithelial ovarian carcinoma. *Int J Mol Med* 2015; **35**: 1374-1380

[19] Juarez-Salinas H, Sims J, Jacobson M. Poly(ADP-ribose) levels in carcinogen-treated cells. *Nature* 1979; **282**: 740-741.

[20] Lebert JM, Lester R, Powell E, Seal M, Mccarthy J. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer. *Curr Oncol* 2018; **25**(Suppl 1): S142-S150.

[21] Li K, Chen MK, Li LY, Lu MH, Shao CK, Su ZL, He D, et al. The predictive value of semaphorins 3 expression in biopsies for biochemical recurrence of patients with low- and intermediate-risk prostate cancer. *Neoplasma* 2013; **60/6**: 683-689.

[22] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, Symmans WF, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J. Clin. Oncol*. 2008; **26**:1275-1281.

[23] Lord CJ, Mcdonald S, Swift S, Turner NC, Ashworth A. A high throughput RNA interference screen for DNA repair determinants of PARP inhibitor sensitivity. *DNA Repair* 2008; **7/12**: 2010-2019,

[24] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015; **373/18**: 1697-708.

[25] Mcghan LJ, Mccullough AE, Protheroe CA, Dueck AC, Lee JJ, Nunez-Nateras R, Castle EP, et al. Androgen receptor-positive triple negative breast cancer: a unique breast cancer subtype. *Ann Surg Oncol* 2014; **21**: 361-367.

[26] Morgenroth A, Tinkir E, Vogg Atj, Sankaranarayanan RA, Baazaoui F, Mottaghy FM. Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2019; **21**: 116.

[27] Morris L, Veeriah S, Chan T. Genetic determinants at the interface of cancer and neurodegenerative disease. *Oncogene* 2010; **29**: 3453-3464.

[28] Nowacka-Zawisza M., Krajewska W. Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; **67:** 1090-1097.

[29] Nowotwory Złośliwe w Polsce 2016, Krajowy Rejestr Nowotworów: *http://onkologia.org.pl/*

[30] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, et al. German multicenter study investigating 177lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017; **58**: 85-90.

[31] Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics 2019. *CA A Cancer J Clin* 2019; **69**: 7-34.

[32] Staton CA, Shaw LA, Valluru M, Hoh L, Koay I, Cross SS, Reed MW, Brown NJ. Expression of class 3 semaphorins and their receptors in human breast neoplasia. *Histopathology* 2011; **59**: 274-282.

[33] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci* 2017; **13/11**: 1387-1397.

[34] Tang C, Gao X, Liu H, Jiang T, Zhai X. Decreased expression of SEMA3A is associated with poor prognosis in gastric carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; **7/8**: 4782-4794.

[35] Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R, et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018; **169**: 447-455.
[36] Yacoub M, Coulon A, Celhay O, Irani J, Cussenot O, Fromont G. Differential expression of the semaphorin 3A pathway in prostatic cancer. *Histopathology* 2009; **55**: 392-398.

Redaktor prowadzący – Michał Nowicki

Otrzymano: 18.12.2019
Przyjęto: 14.01.2020
Natalia Siminiak
e-mail: nsiminiak@gmail.com