

Received: 21.01.2020
Accepted: 11.09.2020
Published: 11.12.2020

Mammaglobina A jako diagnostyczny marker i cel terapii w raku piersi*

Mammaglobin A as a diagnostic marker and therapeutic target in breast cancer

Natalia Lisiak¹, Maria Sierszulska², Julia Bajsert²

¹Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – student

*Praca finansowana z budżetu Katedry i Zakładu Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie:

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym rozpoznawanym u kobiet. Ze względu na dużą heterogenność oraz wielość typów histologicznych w obrębie tego typu nowotworu, ekspresja markerów raka piersi jest bardzo zróżnicowana. Stąd też, ogromnie istotny dla prawidłowego rozpoznania i oceny progностycznej byłby biomarker charakteryzujący się wysoką czułością i swoistością. Takim biomarkerem wydaje się mammaglobina A. Nadekspresja tego białka jest ściśle związana z procesem nowotworowym w obrębie gruczołu piersiowego i jest aż w 80% przypadków nowotworów złośliwych piersi. W związku z licznymi doniesieniami postuluje się, że mammaglobina A może być bardzo przydatna do rozpoznawania chorób nowotworowych, jak również może być czynnikiem progностycznym, predykcyjnym oraz celem terapeutycznym. W artykule przedstawiono obecny stan wiedzy na temat budowy mammaglobiny A, jej funkcji, a także roli w procesie nowotworzenia oraz wykorzystania tego białka jako markera diagnostycznego i celu terapii w raku piersi.

Słowa kluczowe:

mammaglobina A, rak piersi, diagnostyka, terapia

Summary:

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignant tumor in women. Due to the high heterogeneity and multiplicity of histological subtypes within this type of cancer, the expression of breast cancer markers is very diverse. Therefore, a biomarker with high sensitivity and specificity would be extremely important for the correct diagnosis and prognosis assessment in breast cancer patients. Mammaglobin A seems to be such a biomarker. Overexpression of this protein is closely related with carcinogenesis in the mammary gland and is observed in up to 80% of cases of the malignant breast cancers. According to many reports, it is postulated that mammaglobin A may be a promising tool in the diagnostics of cancers but also a prognostic, predictive and therapeutic factor. The information contained in this publication presents the current state of knowledge about the structure of mammaglobin A, its function, role in the tumorigenesis and the use of this protein as a diagnostic marker and therapeutic target in breast cancer.

Keywords:

mammaglobin A, breast cancer, diagnostics, therapy

GICID

01.3001.0014.5782

DOI:

10.5604/01.3001.0014.5782

Word count:

2 964

Tables:

–

Figures:

1

References:

24

Adres autorki: dr n. farm. Natalia Lisiak, Katedra i Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, ul. Przyby-
ziewskiego 49, 60-355 Poznań; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;
e-mail: nlisiak@ump.edu.pl

Wykaz skrótów: **βL** – beta-laktamaza, **CA.15.3** – antygen nowotworowy 15-3 (cancer antigen 15-3), **CA.27.29** – antygen nowotworowy 27-29 (cancer antigen 27-29), **CEA** – antygen karcynoembrionalny (carcino-embryonic antigen), **CTC** – krążące komórki nowotworowe (circulating tumor cells), **DTC** – rozsiane komórki nowotworowe (disseminated tumor cells), **EMT** – przejście epithelialno-mezenchymalne (epithelial-mesenchymal transition), **ER** – receptor estrogenowy (estrogen receptor), **ERK** – kinazy MAPK regulowane przez sygnał zewnątrzkomórkowy (extracellular signal-regulated kinases), **FAK** – kinaza ogniskowo-adhezyjna (focal adhesion kinase), **FDA** – Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration), **HER2** – receptor ludzkiego epidermalnego czynnika wzrostu 2 (human epidermal growth factor receptor 2), **hMAG-A** – ludzka mammaglobina A (human mammaglobin A), **JNK** – kinaza MAPK fosforylująca N-koniec białka c-Jun (c-Jun N-terminal kinase), **MAPK** – kinazy białkowe aktywowane mitogenem (mitogen-activated protein kinases), **MGB1** – ludzka mammaglobina A (human mammaglobin A), **MGBA** – ludzka mammaglobina A (human mammaglobin A), **MMPs** – metaloproteiny (matrix metalloproteinases), **MUC1** – mucyna-1 (mucin-1), **NFκB** – czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa B), **p38** – kinaza MAPK aktywowana mitogenem o m.c. 38 kDa (protein 38 kDa), **PFS** – czas przeżycia bez progresji (progression-free survival), **PR** – receptor progesteronowy (progesterone receptor), **SCGB2A** – ludzka mammaglobina A (human mammaglobin A), **TK** – kinaza tymidynowa (thymidine kinase), **TPA** – tkankowy antygen polipeptydowy (tissue polypeptide antigen), **uPA** – urokinazowy aktywator plazminogenu (urokinase-type plasminogen activator), **ZEB1** – czynniki transkrypcyjne o strukturze palców cynkowych (zincfinger E-box-bindinghomeobox 1).

RAK PIERSI

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem u kobiet w Polsce [9], nowotwór ten należy do bardzo heterogennej grupy chorób. Wprawdzie zbadano wiele czynników ryzyka zachorowania na raka piersi oraz czynników decydujących o wyborze metody leczenia pacjenta (wiek, wywiad rodzinny itp.), to status receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PR) czy receptora naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) jest najbardziej przydatnym markerem w diagnozowaniu i prognozowaniu odpowiedzi na leczenie [11].

Na podstawie analizy histopatologicznej wyodrębniono cztery główne podtypy molekularne raka piersi: luminalny A (ER+/PR+/HER2-), luminalny B (ER+/PR+/HER2-), HER-dodatni (ER-/PR-/HER2+) i bazalny, określane również jako potrójnie negatywny (ER-/PR-/HER2-). Każdy podtyp molekularny charakteryzuje różne ryzyko progresji, różna odpowiedź na leczenie i czas przeżycia pacjenta [2].

Szczegółowa diagnostyka raka piersi polega na wykrywaniu swoistych markerów nowotworowych, określeniu stopnia zaawansowania choroby i monitorowaniu wyników jej leczenia. Poza stężeniem hormonów ER/PR/HER2, w diagnostyce raka piersi wykorzystuje się markery nowotworowe, tj.: antygen karcynoembrionalny (CEA), tkankowy antygen polipeptydowy (TPA), TK, p53, uPA lub rodzinę białek MUC1 (CA.15.3; CA.27.29) [8]. Jednak, ze względu na wysoką heterogenność raka piersi oraz nieswoistość wymienionych markerów nowotworowych, ich poziom wśród pacjentów jest zróżnicowany. Bardzo ważny dla prawidłowego rozpoznania i oceny prognostycznej wśród chorych

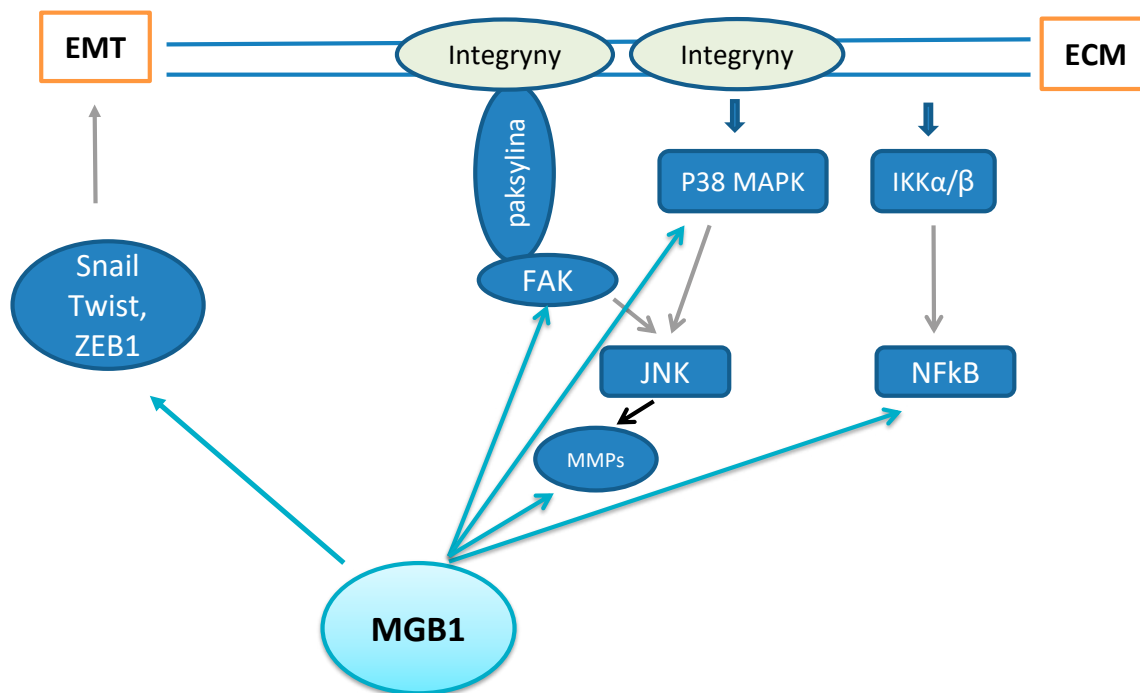
z rakiem piersi byłby biomarker charakteryzujący się dużą czułością i swoistością. Takim markerem może być mammaglobina A, białko należące do rodziny sekretoglobiny.

MAMMAGLOBINA A

Mammaglobina A (MGB1, SCGB2A, hMAG-A, MGBA) jest małym wydzielniczym białkiem, zbudowanym z 93 aminokwasów, umiejscowionym w komórce w obrębie błony komórkowej oraz cytoplazmy [4, 24]. Ze względu na swoją budowę chemiczną oraz lokalizację genów kodujących, białko należy do nadrodziny sekretoglobiny, na którą składają się 23 różne białka, m.in.: mammaglobina A i B, uteroglobina, lipofilina A i B [1].

Gen kodujący mammaglobinę A zidentyfikowali w 1996 r. Watson i Fleming, wykorzystując reakcję łańcuchową polimerazy. Geny kodujące MGB1 oraz większość członków ludzkiej nadrodziny sekretoglobiny znajdują się na chromosomie 11q12.3-13.1, w skupieniu obejmującym nie więcej niż 400 kbp. MGB1 może ulegać glikozylacji i w zależności od tego przybiera różną masę cząsteczkową, 25 lub 18 kDa (odpowiednio dla glikozylowanych i deglikozylowanych /częściowo glikozylowanych form).

Ponadto białko to tworzy rozpuszczalne, kowalencyjnie połączone z lipofiliną B heterodimery. Charakterystyczna dla tego kompleksu jest budowa alfa-helikalna, w której osiem połażdowanych łańcuchów białkowych łączy się ze sobą tworząc rdzeń, zdolny do wiązania cząsteczek hydrofobowych. Lipofilina B łączona jest z cząsteczką mammaglobiny A w sposób przeciwnoległy, co umożliwia utworzenie między dwoma cząsteczkami tego białka trzech mostków dwusiarczkowych. Znane są również formy



Ryc. 1. Rola mammaglobiny A w powstawaniu i rozwoju raka piersi. Ekspresja MGB1 aktywuje ścieżki sygnałowe z udziałem białek z grupy kinaz aktywowanych mitogenem, takich jak: p38, JNK, ERK, ale także białka zaangażowane w adhezję komórek: kinazę ognisk adhezji, metaloproteinazy oraz czynnik jądrowy kappa B. MGB1 modeluje również czynniki transkrypcyjne, tj. Snail, Twist i ZEB1, odpowiedzialne m.in. za regulację przejścia epitelialno-mezenchymalnego; ECM – macierz zewnątrzkomórkowa; EMT – przejście epitelialno-mezenchymalne; MMPs – metaloproteinazy; JNK – kinaza c-Jun; NF-κB – czynnik jądrowy kappa B; FAK – kinaza ognisk adhezji; IKK – kinaza I kappa B; MAPK – kinazy białkowe aktywowane mitogenem

heterotetrameryczne mammaglobiny, o wielkości około 45 kDa, w których dochodzi do niekwalencyjnego połączenia dwóch heterodimerów [4, 6].

EKSPRESJA I FUNKCJA MAMMAGLOBINY A

Sekretoglobiny wykazują ekspresję głównie w błonie śluzowej i występują w dużych stężeniach w wielu wydzielinach, np. z gruczołów macicy czy prostaty.

Watson i Fleming, analizując ekspresję mRNA mammaglobiny A w różnych tkankach, zbadali jej podwyższone stężenie m.in.: w tkance gruczołu piersiowego, płucach, gruczołach ślinowych, węzłach chłonnych czy szpiku kostnym. Wykazali jednak, że występowanie tego białka jest ograniczone głównie do tkanki gruczołu piersiowego [1, 23].

Najnowsze badania dowodzą, że MGB1 obecna jest również w obrębie prawidłowej oraz nowotworowej tkanki żeńskich narządów rozrodczych (tj.: endometrium, jajnik, macica). Natomiast stężenie tego białka w tych narządach było znacząco niższe w porównaniu do mammaglobiny A u pacjentek z nowotworem gruczołu piersiowego [7].

Jak dotąd niewiele wiadomo o fizjologicznej roli sekretoglobiny, w tym mammaglobiny A. Wiadomo jednak, iż niektóre z tych białek są zaangażowane w utrzymanie homeostazy

i odbudowie tkanki płucnej, regulacji układu odpornościowego, chemotaksji oraz – ze względu na swoją budowę chemiczną – transport cząsteczek aromatycznych, np. hormonów steroidowych [4, 23].

MAMMAGLOBINA A I JEJ ROLA W MECHANIZMIE NOWOTWORZENIA

Wiele badań dowodzi, że nadekspresja MGB1 jest ściśle związana z procesem nowotworowym w obrębie gruczołu piersiowego i stwierdzana aż w 80% przypadków raka piersi. Sugeruje się, że podwyższone stężenie mammaglobiny A może korelować z guzami dodatnimi estrogenowo, wykazującymi mniej agresywny fenotyp. Zaobserwowano również, że wzrost ekspresji tego białka nie wpływa na proliferację linii komórkowych raka piersi i prawdopodobnie nie ma również wpływu na regulację procesu podziału komórek [6, 23].

W oparciu o wysoce specyficzny poziom MGB1 dotyczący raka piersi zasugerowano, że białko to może być klinicznie użytecznym markerem raka piersi oraz może być wykorzystane do identyfikowania krążących (CTC, circulating tumor cells) oraz rozsianych (DTC, disseminated tumor cells) komórek nowotworowych, a także przerzutów komórek nowotworowych wywodzących się z raka piersi [5]. Badania przeprowadzone przez Picot i wsp. wykazały

spadek ekspresji MGB1 w powiązaniu z obniżeniem proliferacji, migracji i właściwości inwazyjnych komórek raka piersi [18]. Wykazano w nich, że ekspresja MGB1 aktywuje ścieżki sygnałowe z udziałem białek z grupy kinaz aktywowanych mitogenem (MAPK), takich jak: p38, JNK, ERK. Ponadto zaobserwowano, że ekspresja mammaglobiny A jest powiązana z aktywacją białek zaangażowanych w adhezję komórek: kinazy ogniskowo-adhezyjnej (FAK), metaloproteinaz (MMPs) oraz czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B) [18]. Zaobserwowano również, że MGB1 reguluje właściwości przejścia epithelialno-mezenchymalnego (EMT), które towarzyszy rozwojowi i progresji nowotworów. EMT to proces, podczas którego komórki nowotworowe nabywają zdolności do naciekania okolicznych tkanek. Proces EMT jest regulowany przez czynniki transkrypcyjne, tj. Snail, Twist i ZEB1, a jak wykazano, MGB1 jest również związana z modulacją poziomu ekspresji wszystkich trzech wymienionych czynników transkrypcyjnych (ryc. 1) [19].

Ta sama grupa badaczy wykazała zdolność mamaglobiny A do zwiększania wrażliwości komórek raka piersi na leki przeciwnowotworowe, indukujące apoptozę (tj. paklitaksel, docetaksel i doksorubicyna), co dobrze rokuje o powodzeniu terapii przeciwnowotworowej [18].

PRZYDATNOŚĆ KLINICZNA MAMMAGLOBINY A

Mimo stałego postępu, jaki dokonuje się w dziedzinie onkologii, wciąż istnieje potrzeba poprawy narzędzi diagnostycznych, prognostycznych oraz terapeutycznych do wczesnego wykrywania choroby, monitorowania i przewidywania odpowiedzi na leczenie czy oceny ryzyka nawrotu choroby. W większości nowotworów brakuje markerów o wystarczającej czułości i swoistości, które spełniłyby te warunki. W raku piersi powszechnie stosuje się oznaczanie białek CEA (carcinoembryonic antigen, antygen nowotworowy) oraz CA 15-3. Jednak ich niewielka czułość i swoistość sprawiają, że są mało wiarygodnymi markerami w diagnostyce nowotworów gruczołu piersiowego [17]. Niedawne badania dowodzą, że mammaglobina A może być przydatna zarówno do rozpoznawania chorób nowotworowych, jak również być czynnikiem prognostycznym, predykcyjnym oraz celem terapeutycznym [12].

Jak już podkreślono wcześniej, mammaglobina A wykazuje dużą swoistość w stosunku do tkanki gruczołu piersiowego. Specyfika tego białka polega na tym, że występuje ono głównie w obrębie tej tkanki, a w przypadku toczonego się procesu nowotworowego obserwuje się znaczący wzrost stężenia MGB1. W związku z tym może się stać obiecującym markerem diagnostycznym raka piersi. Obecnie trwają badania mające na celu wdrożenie tego markera jako dodatkowego badania przesiewowego, które miałyby uzupełnić badanie mammograficzne, będące obecnie jedynym badaniem przesiewowym o udowodnionej wartości w przypadku raka piersi [1, 3]. Istnieje wiele badań wskazujących na to, że mammaglobina A, może być niezależną wartością prognostyczną u pacjentów z rakiem piersi. Obecność tego białka we krwi wskazuje na istnienie krążących komórek nowotworowych (CTC), a ich

monitorowanie za pomocą mammaglobiny A pozwala na ocenę ryzyka wystąpienia guza wtórnego, umożliwia ocenę ewentualnej progresji choroby, jak również identyfikuje osoby o zwiększonym ryzyku jej nawrotu [10, 13].

Wykazano, że podwyższone stężenie MGB1 we krwi obwodowej pacjentów z rakiem piersi jest związane z większym rozmiarem guza oraz wyższym indeksem proliferacji Ki67. Poziom MGB1 jest wykorzystywany do detekcji ognisk wtórnych raka piersi o wielkości powyżej 0,2 mm² (i.e., GeneSearchTMBreast Lymph Node (BLN) Assay) [15, 18].

CEL TERAPII

Mammaglobina A może być także bardzo użyteczna w postępowaniu terapeutycznym. Wciąż trwają badania, w których MGB1 jest celem terapii immunologicznej u chorych na raka piersi, której zadaniem jest obniżenie poziomu tego białka w nadziei na powstrzymanie rozwoju tego nowotworu [20].

Ze względu na dużą swoistość i immunogenność, mammaglobina A jest ważnym antygenem w terapii z zastosowaniem szczepionki przeciw rakowi piersi [12]. Co ważne, szczepionki przeciwnowotworowe mogą potencjalnie indukować odporność przeciwnowotworową, bez działań niepożądanych, występujących w bardziej tradycyjnych metodach leczenia.

W badaniach *in vitro* komórki wykazujące nadekspresję mammaglobiny A można wykorzystać do wytworzenia komórek T CD8⁺ i CD4⁺ swoistych dla mammaglobiny A, które są zdolne do specyficznego rozpoznawania i lizy nowotworów piersi wykazujących właśnie ekspresję tego białka. Warto zauważyć, że komórki T CD8 specyficzne dla mammaglobiny A wykryto u pacjentów z rakiem piersi, natomiast nie występują u ludzi zdrowych. W badaniach klinicznych fazy I szczepionka skutecznie indukowała odpowiedź immunologiczną komórek T CD8⁺ i T CD4⁺ ICOS^{hi} oraz zwiększała czas przeżycia bez progresji (PFS – progression-free survival) u pacjentów z rakiem piersi, bez znaczących działań niepożądanych. Przypuszcza się, że po zastosowaniu szczepionki u osób w mniej zaawansowanym stadium raka wyniki mogą być jeszcze bardziej obiecujące [12, 14, 21].

Za wykorzystaniem MGB1 jako celu terapeutycznego przemawiają również badania przeprowadzone przez zespół Zuo. Eksperymenty te wykazały, że część mammaglobiny A jest umiejscowiona w obrębie błony komórkowej łagodnego, jak i złośliwego nowotworu piersi. Stąd też pojawiła się hipoteza, iż MGB1 związana z powierzchnią komórki nowotworowej może zostać wykorzystana jako molekularny marker do celowanego dostarczenia leku w terapii raka piersi [24].

Natomiast Goedegebuure i wsp. zaproponowali nową strategię eliminacji komórek raka piersi przez wiązanie przeciwciał anti-MGB1 do genu beta-laktamazy (β L) [6]. β L indukuje śmierć komórek raka poprzez zmianę proleku, pochodnej musztardowej cefalosporyny (7-(4-karboksybutanamido)

cefalsporyna) do cytotoksycznego związku. Występowanie białka MGB1 związanego z membraną na komórkach raka piersi może wskazywać na powodzenie takiej strategii terapeutycznej, zwłaszcza gdy przeciwciała anty-MGB1 jest wykorzystane do dostarczania leku.

Przykładem wykorzystania w terapii przeciwnowotworowej przeciwciała jest herceptyna (trastuzumab), lek wprowadzony w terapii celowanej raka piersi, zatwierdzony przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) w 1998 r. [16]. Lek ten wiąże się z receptorem HER2/neu na powierzchni membrany komórek raka piersi, prowadząc do kaskady reakcji, których następstwem jest zablokowanie ścieżek prowadzących do zahamowania angiogenezy i cyklu komórkowego oraz indukcji apoptozy komórek. Jednak Her-2 ulega ekspresji tylko w około 20% raków piersi, stąd większość pacjentów nie może czerpać

korzyści ze stosowania tego leku [22]. W przeciwieństwie do HER2, mammaglobina A wykazuje dużą i swoistą ekspresję w komórkach raka piersi różnych podtypów, dlatego też białko to mogłoby być biomarkerem uzupełniającym w terapii celowanej raka piersi [24].

PODSUMOWANIE

Mammaglobina A, choć nie jest jeszcze dokładnie poznana, ma już udowodnioną wartość prognostyczną, diagnostyczną i terapeutyczną wśród pacjentów z rakiem piersi. W tym małym białku tkwi potencjał, który wymaga dalszych, bardziej dogłębnych analiz funkcjonalnych, badań molekularnych oraz klinicznych, dzięki którym będzie można jeszcze lepiej poznać raka piersi, by móc go zwalczać jeszcze skuteczniej.

PIŚMIENICTWO

- [1] Al Joudi F.S.: Human mammaglobin in breast cancer: A brief review of its clinical utility. *Indian J. Med. Res.*, 2014, 139; 675–685
- [2] Cho N.: Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography*, 2016; 35: 281–288
- [3] Fuller M.S., Lee C.I., Elmore J.G.: Breast cancer screening: An evidence-based update. *Med. Clin. North Am.*, 2015; 99: 451–468
- [4] Ghersevich S., Ceballos M.P.: Mammaglobin A: Review and clinical utility. *Adv. Clin. Chem.*, 2014; 64: 241–268
- [5] Ghossein R.A., Carusone L., Bhattacharya S.: Molecular detection of micrometastases and circulating tumor cells in melanoma prostatic and breast carcinomas. *In vivo*, 2000; 14:237–250
- [6] Goedegebuure P.S., Watson M.A., Viehl C.T., Fleming T.P.: Mammaglobin-based strategies for treatment of breast cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2004, 4: 531–542
- [7] Hagemann I.S., Pfeifer J.D., Cao D.: Mammaglobin expression in gynecologic adenocarcinomas. *Hum. Pathol.*, 2013; 44: 628–635
- [8] Hamrita B., Ben Nasr H., Hamman P., Kuhn L., Ben Anes A., Dimassi S., Chaieb A., Khairi H., Chahed K.: Towards a better knowledge of breast cancer physiopathology: the proteomics approach. *Ann. Biol. Clin.*, 2012; 70: 553–565
- [9] Harbeck N., Gnant M.: Breast cancer. *Lancet*, 2017; 389: 1134–1150
- [10] Hassan E.M., Willmore W.G., McKay B.C., DeRosa M.C.: In vitro selections of mammaglobin A and mammaglobin B aptamers for the recognition of circulating breast tumor cells. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 14487
- [11] Hon J.D., Singh B., Sahin A., Du G., Wang J., Wang V.Y., Deng F.M., Zhang D.Y., Monaco M.E., Lee P.: Breast cancer molecular subtypes: From TNBC to QNBC. *Am. J. Cancer Res.*, 2016; 6: 1864–1872
- [12] Hu Y., Liu P., Wu D., Jiang Y.: Prognostic role of plasma mammaglobin A expression in breast carcinoma patients: A meta-analysis. *Oncol. Targets Ther.*, 2018; 11: 3245–3255
- [13] Kamal M., Razaq W., Leslie M., Adhikari S., Tanaka T.: Circulating tumor cells in breast cancer: A potential liquid biopsy. *W: Breast Cancer. From Biology to Medicine*, eds.: P.V. Pham. Intech Open Limited, London 2017
- [14] Kim S.W., Goedegebuure P., Gillanders W.E.: Mammaglobin-A is a target for breast cancer vaccination. *Oncoimmunology*, 2016; 5: e1069940
- [15] Liu Y.H., Xu F.P., Liao N., Li L., Zhang G.C., Zhuang H.G., Mei P., Xu J., Zhu X.L., Luo X.L., Kuang L.J.: Efficacy of intraoperative Gene Search Breast Lymph Node (BLN) Assay for breast cancer metastasis detection in sentinel lymph node in Chinese patients. *Cancer Sci.*, 2010; 101: 1920–1924
- [16] Miller E.M., Schwartzberg L.S.: Biosimilars for breast cancer: A review of HER2-targeted antibodies in the United States. *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2019; 11: 1758835919887044
- [17] Nicolini A., Carpi A., Ferrari P., Morganti R., Mazzotti V., Barak V., Duffy M.J.: An individual reference limit of the serum CEA-TPA-CA 15-3 tumor marker panel in the surveillance of asymptomatic women following surgery for primary breast cancer. *Cancer Manag. Res.*, 2018; 10: 6879–6886
- [18] Picot N., Guerrette R., Beauregard A.P., Jean S., Michaud P., Harquail J., Benzina S., Robichaud G.A.: Mammaglobin 1 promotes breast cancer malignancy and confers sensitivity to anticancer drugs. *Mol. Carcinog.*, 2016; 55:1150–1162

[19] Soini Y., Tuhkanen H., Sironen R., Virtanen I., Kataja V., Auvinen P., Mannermaa A., Kosma V.M.: Transcription factors zeb1, twist and snai1 in breast carcinoma. *BMC Cancer*, 2011; 11: 73

[20] Soysal S.D., Muenst S., Kan-Mitchell J., Huarte E., Zhang X., Wilkinson-Ryan I., Fleming T., Tiriveedhi V., Mohanakumar T., Li L., Herndon J., Oertli D., Goedegebuure S.P., Gillanders W.E.: Identification and translational validation of novel mammaglobin-A CD8 T cell epitopes. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2014; 147: 527–537

[21] Svoboda M., Navrátil J., Slabý O.: Immunotherapy for the prevention and treatment of breast cancer. *Klin. Onkol.*, 2015; 28: 416–425

[22] Wang J., Xu B.: Targeted therapeutic options and future perspectives for HER2-positive breast cancer. *Sig. Transduct. Target Ther.*, 2019; 4: 34

[23] Zehentner B.K., Carter D.: Mammaglobin: A candidate diagnostic marker for breast cancer. *Clin. Biochem.*, 2004; 37: 249–257

[24] Zuo L., Li L., Wang Q., Fleming T.P., You S.: Mammaglobin as a potential molecular target for breast cancer drug delivery. *Cancer Cell Int.*, 2009; 9: 8

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.