

# Techniki diagnostyczne w raku piersi. Część III: Nowe metody biologiczne i genetyczne

Diagnostic techniques in breast cancer detection.  
Part III. The New Cytobiological Methods

Ślubowski Tadeusz<sup>1</sup>, Ślubowska Małgorzata<sup>1</sup>, Wojciechowski Artur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Amberheart Breast Cancer Foundation, Kanada

<sup>2</sup> I Zakład Radiologii Lekarskiej, Akademia Medyczne, Warszawa

## Streszczenie

*Publikacja ta zawiera przegląd technik i technologii biologiczno-genetycznych stosowanych w diagnostyce raka piersi. Odnosi się ona do metod tworzonych de novo i ocenianych jako przełomowe. Integracja tych metod diagnostycznych ze standardowymi procedurami diagnostycznymi takimi jak mammografia i inne techniki obrazowe, stała się niezbędna dla sprostania wymogom wczesnego wykrywania nowotworów piersi, warunkujących pozytywne wyniki leczenia oraz dłuższe okresy przeżywalności pacjentów.*

Słowa kluczowe: **rak piersi / diagnostyka genetyczna / profile białkowe /  
/ profile genetyczne / współpraca interdyscyplinarna /**

## Abstract

*This publication contains an overview of the cyto-biological technologies utilized in breast cancer diagnosis. It refers to technologies created de novo and heralded as a breakthrough ones, as well as to those existing for years. An integration of new diagnostic biogenetic methods, with imaging techniques such as mammography, have become essential in order to cope with the requirements of early detection of breast tumours. Apart from the new and innovative diagnostic techniques, this publication also presents an outline of recommendations for genetic diagnostics as well as cooperative and multidisciplinary integrative activities, which are prerequisites for successful diagnosis and treatment and, consequently, longer survival periods upon which patients rely.*

Key words: **breast cancer / genetic testing / protein profiles / gene profiles /  
/ multidisciplinary cooperation /**

## Adres do korespondencji:

Artur Wojciechowski  
I Zakład Radiologii Klinicznej Akademii Medycznej  
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa  
e-mail: artur@amwaw.edu.pl

Otrzymano: 05.12.2006

Zaakceptowano do druku: 12.01.2007

## Wstęp

Burzliwy rozwój technologii i postęp w pojmowaniu biologii nowotworów spowodował, że w diagnostyce raka piersi ulepszone lub stworzone na nowo metody biologicznych i genetycznych technik diagnostycznych. Niektóre z nich, zostały zaakceptowane pod względem uniwersalności oraz przydatności i są powszechnie stosowane, inne używane są jako pomocnicze, w sytuacjach wymagających pogłębionej diagnostyki. Sądzi się, że metody te odegrają z czasem istotną rolę w obniżeniu wskaźnika umieralności na raka piersi, zwłaszcza wtedy, kiedy staną się łatwo dostępne, proste w użyciu a ich stosowanie uzasadnione ekonomicznie.

## Biologiczne techniki diagnostyczne

### Profilowanie białek

Znajdowanie specyficznych profili białek w osoczu i innych płynach ustrojowych może przyczynić się do bardziej precyzyjnego diagnozowania chorób nowotworowych, w tym także raka piersi. Metoda ta oparta jest o założenie, że rozwój nowotworu może prowadzić do powstania i występowania grupowo niewielkich zmian w obrębie profili białkowych [1].

Sądzi się, że zmiany te mogą być identyfikowane na poziomie molekularnym, przy pomocy spektroskopii masowej, oceniającej anomalie w budowie cząsteczkowej. Wypracowanie specyficznych algorytmów charakteryzujących zmiany struktury białek oraz porównanie względnych poziomów każdego z nich pozwoliło na wypracowanie modeli związanych z rozwojem choroby. Wykazano, że kompleksowa analiza białek, których indywidualne poziomy mogą nie odbiegać od normy oraz porównanie ich wzajemnych wartości, może stanowić wzorzec diagnostyczny prowadzący do wykrycia raka [2, 3].

Badanie polega na pobraniu krwi lub innego płynu ustrojowego, np. płynu aspiracyjnego z brodawki, uzyskanego od niekarmiących kobiet. Stwierdzono, że porównawcze badania wzorców białkowych w raku piersi mogą cechować się czułością około 90 procent a specyficznością rzędu 70 procent. Należy jednak podkreślić, że są one zdecydowanie niższe niż ocena wzorców białkowych w przypadku raka jajnika, w którym zarówno czułość, jak i specyficzność sięga 99% [4].

W ostatnich latach notuje się znaczny postęp w dziedzinie wykorzystania analizy profili białkowych i uważa się, że w przyszłości staną się one powszechnym testem diagnostycznym wykonywanym „przy łóżku pacjenta”. W chwili obecnej jednak, potwierdzenie użyteczności poszczególnych testów wymaga prowadzonych na szeroką skalę prac badawczych [5].

W prowadzonych obecnie badaniach dąży się do tego, aby procedura umożliwiała uzyskanie wyników w czasie poniżej jednej minuty. Należy stwierdzić, że niedogodnością w badaniach profili białek osocza, nawet, jeżeli będą w stanie stwierdzić z dużym prawdopodobieństwem istnienie nowotworu, jest brak możliwości identyfikacji jego lokalizacji – co wiąże się z koniecznością wspomaganie przez zastosowanie technik obrazowych.

### Profilowanie genetyczne

Pozwala na ocenę pobranego materiału tkankowego na podstawie specyficznych cech genetycznych komórek oraz dynamiki ich rozwoju. Dominującą techniką jest stosowanie

mikromacierzy. Jest ono używane do tworzenia molekularnego obrazu wielu nowotworów w tym także nowotworów piersi [6]. Technika ta jest w stanie ocenić jednocześnie ekspresję tysięcy genów przy pomocy mikromacierzy DNA (*DNA microarray*). Pozwala to na klasyfikację zmian nowotworowych, a także na stwierdzenie czy nowotwory złośliwe, w porównaniu do zmian łagodnych, posiadają inną charakterystykę wzrostu, zależną od poszczególnych genów i ich względnej aktywności.

Technika polega na naniesieniu na szkiełko mikroskopowe lub nylon cDNA lub oligonukleotydów o znanej aktywności genowej. RNA izolowany z populacji komórek, przeważnie z grupy kontrolnej i z grupy eksperymentalnej, jest znaczone barwnikami fluorescencyjnymi, radioizotopowo lub grupami haptenowymi takimi jak np. biotyna, digoxygenina. Następnie RNA jest hybrydowany do mikromacierzy DNA. Po standardowej hybrydyzacji, preparat jest skanowany a poziom intensywności fluorochromów, izotopu lub innego znacznika jest porównywany w kontroli i w grupie eksperymentalnej. Wyniki ocenia się przy pomocy oprogramowania, które umożliwia grupowanie genów wykazujących ten sam poziom i charakter aktywności. Dzięki zastosowaniu tej techniki w raku piersi, możliwe jest prognozowanie rokowania oraz działań leczniczych [7].

Mikromacierze mogą być także stosowane w nowotworach piersi w celu identyfikacji unikalnego profilu genetycznego, tzw. „profilu złego rokowania”, na podstawie którego można przewidzieć wystąpienie przerzutów. W tym przypadku zespół 70 genów regulacyjnych, odpowiedzialny jest za cykl komórkowy, inwazyjność, skłonność do separacji komórek z podstawowej masy guza oraz angiogenezę. Uważa się, że w przyszłości profilowanie genetyczne ma szansę na zastąpienie prognozowania klinicznego, opartego o takie kryteria jak stopień zajęcia węzłów chłonnych czy klasyfikację histologiczną. Technika ta może być stosowana również w identyfikacji pacjentów, którzy kwalifikują się do terapii adjuwantowej, co pozwala na uniknięcie leczenia przypadków, w których terapia ta nie odniesie skutku.

Profilowanie genetyczne ma także zastosowanie jako postępowanie eliminujące liczbę niepotrzebnych biopsji – zwłaszcza chirurgicznych. Aby pokonać, wiele problemów technicznych takich jak: standaryzacja pobieranego materiału, ujednoczenie metodyki czy standaryzacja odczytu sygnału, konieczne jest przeprowadzenie odpowiednio licznych prób klinicznych, zanim technika ta będzie miała szansę na rutynowe zastosowanie w diagnostyce.

### Diagnostyka genetyczna

Niewielka procentowo ilość nowotworów piersi (5-10%) związana jest z czynnikami dziedzicznymi, takimi jak mutacje genów BRCA1 lub BRCA2. Białka genów BRCA, które nie uległy mutacji, wykazują cechy supresyjne (hamujące wzrost) w stosunku do komórek nowotworowych. Delecyjna mutacja tych genów powoduje, że przestaje działać ich funkcja ochronna i wzrasta ryzyko zachorowania na raka piersi i raka jajnika [8].

Istnieje wiele charakterystycznych cech klinicznych, związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem istnienia mutacji genów BRCA [9-13].

Należą do nich rak piersi diagnozowany w młodym wieku, rak piersi obustronny, równoczesne występowanie raka piersi i raka jajnika, mnogie przypadki raka piersi występujące w rodzinie, równoczesne występowanie w rodzinie raka piersi i raka jajnika, istnienie u jednego lub więcej członków rodziny dwóch nowotworów o charakterze pierwotnym, obecność raka piersi u jednego lub więcej mężczyzn w rodzinie, a także pochodzenie żydowskie z Europy Wschodniej (Ashkenazi).

Mutacje BRCA1 i BRCA2 odpowiedzialne są za ponad 60% wszystkich dziedzicznych raków piersi. Istnieją sugestie, że mutacje innych, nieodkrytych jeszcze genów, zarówno o wysokiej jak i niskiej penetracji odpowiedzialne są za pozostałe 40% zachorowań, włączając nowotwory piersi, bez dominujących dziedzicznych cech autosomalnych występujące rodzinie. Niestety, istnieje także relatywnie duży procent (10%-15%) fałszywie ujemnych wyników badań mutacji BRCA1 i BRCA2, utrudniający proces identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem [14].

Badanie genetyczne w kierunku zmutowanego genu polega na pobraniu niewielkiej ilości krwi, z komórek której analizuje się DNA poszukując defektu genetycznego. Diagnostyka genetyczna BRCA1 i BRCA2 zarówno w przypadkach stwierdzenia mutacji jak i testu negatywnego niesie za sobą określone konsekwencje.

#### **Korzystnymi aspektami stwierdzenia mutacji genu BRCA jest:**

1. Ustalenie realnego ryzyka (zwłaszcza wtedy, kiedy istnieje sugerujący mutację wywiad rodzinny).
2. Wprowadzenie częstszych, regularnych badań kontrolnych.
3. Możliwość zmiany trybu życia i eliminacji dodatkowych czynników ryzyka.
4. Zastosowanie innych metod aktywnej profilaktyki takiej jak chemoprewencja czy w skrajnych przypadkach chirurgia profilaktyczna.

#### **Niekorzystnym aspektem stwierdzenia mutacji genu jest:**

1. Wzrost poziomu obawy przed zachorowaniem.
2. Psychologiczne uzależnienie od decyzji lekarskich.
3. Wzrost poczucia winy, nasilenie stanów depresyjnych.
4. Reperkusje w postaci dyskryminacji zawodowej.

Wykluczenie mutacji genu BRCA posiada także aspekty korzystne jak i negatywne. Pozytywnym jest fakt, że eliminuje dyskryminację genetyczną i ustawia kobietę na tym samym poziomie ryzyka jak reszta populacji, wyklucza agresywną profilaktykę (chemoprewencja) i zmniejsza poziom obciążenia dziedzicznego dla dzieci. Aspektem negatywnym jest fałszywe poczucie bezpieczeństwa i wynikająca z niego rezygnacja z okresowej profilaktyki.

Należy stwierdzić, że negatywny wynik badania genetycznego w kierunku BRCA nie wyklucza w zupełności ryzyka istnienia mutacji tychże genów w rodzinie ani nie świadczy o tym, że nie istnieje mutacja w obrębie innego genu zwiększającego predyspozycje do zachorowania. Potrzebny jest szereg prac eksperymentalno-klinicznych, aby stwierdzić jak duży procent nowotworów piersi występujących rodzinie jest związany z genami innymi niż BRCA1 i BRCA2, których identyfikacja na poziomie rutynowej diagnostyki jest w chwili obecnej niemożliwa.

#### **Badania Genetyczne – Rekomendacje i Postępowanie**

Istnieje wiele modeli rekomendacji dotyczących testów genetycznych BRCA. Niektóre organizacje, opublikowały własne zalecenia na temat badań genetycznych u kobiet podejrzanych o mutacje genetyczne.

Amerykańskie Kolegium Medycyny Genetycznej (*The American College of Medical Genetics*) zaleca aby przed wykonaniem testów mutacji BRCA1/BRCA2 dokonywać oceny ryzyka i konsultować genetycznie osoby, które ze względu na czynniki osobnicze lub rodzinne należą do grup podwyższonego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub, jajnika [15].

Podobne stanowisko, zajmuje Narodowa Sieć Świadomości Raka (*The National Comprehensive Cancer Network*) rekomendując testy genetyczne, po uprzedniej ocenie ryzyka i konsultacji genetycznej, dla kobiet odpowiadających kryteriom wysokiego ryzyka raka piersi i/lub jajnika, występujących dziedzicznie [16].

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (*The American Society of Clinical Oncology*) rekomenduje, aby testy genetyczne były wykonywane:

- 1) u pacjentek z obciążeniem osobniczym lub rodzinnym, które sugeruje możliwość wystąpienia raka na podłożu genetycznym,
- 2) badanie genetyczne powinno być właściwie zinterpretowane i zależnie od wyniku powinno mieć wpływ na rozpoznanie i postępowanie zarówno w odniesieniu do pacjenta jak i członków rodziny [17].

Według opinii Komitetu ds. Genetyki Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) skринingowe testy genetyczne mutacji BRCA powinny być wykonywane w rodzinach, w których wiele kobiet chorowało na raka piersi lub jajnika, a także w przypadkach, kiedy poprzednio u jakiegokolwiek członka rodziny stwierdzono mutację BRCA [18].

Najpełniejsze, oparte o analizę danych klinicznych i dokumentację literaturową rekomendacje, można znaleźć w zaleceniach Amerykańskiego Zespołu Operacyjnego do Spraw Działań Prewencyjnych (*The U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*) [19].

#### **Ta grupa ekspertów ustaliła dwie podstawowe rekomendacje:**

Po pierwsze, wypowiedziała się przeciwko rutynowemu kierowaniu na konsultacje genetyczne i wykonywanie badań genetycznych mutacji BRCA1 i BRCA2 u pacjentek, których wywiad rodzinny nie wskazuje na delecyjną mutację tych genów.

Wykazano bowiem, że kobiety bez cech wzmożonego ryzyka w wywiadzie rodzinnym, wykazują niewielkie ryzyko zachorowania na raka piersi lub jajnika w związku z mutacją BRCA1 lub BRCA2.

Stwierdzono także, że rutynowe konsultacje i testy genetyczne wykonywane u tych kobiet, oprócz braku istotności niosą za sobą niekorzystne skutki etyczne, prawne i społeczne. Podobnie, ze względu na potencjalne działania o charakterze interwencyjnym, takie jak chemoprewencja, intensywny skринing czy chirurgia prewencyjna mogą one przynieść więcej szkody niż pożytku.

W drugiej rekomendacji zaleca się aby kobiety, które na podstawie wywiadu rodzinnego zostały zaszerogowane do

grupy ryzyka, w związku z delecyjną mutacją genów BRCA1 lub BRCA2, były kierowane na konsultacje i testy genetyczne BRCA.

Racjonalizacja tego stanowiska wynika z faktu, że kobiety wykazujące podwyższone ryzyko rodzinne mają zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi lub jajnika w związku z istnieniem mutacji w obrębie BRCA1 lub BRCA2. Stwierdzono, że kobiety te powinny korzystać z konsultacji genetycznych aby móc podjąć świadomą decyzję co do testów genetycznych i postępowania profilaktycznego. Na podstawie istniejących dowodów naukowych nie można stwierdzić, czy u kobiet z delecyjną mutacją genów BRCA istnieje korzystny efekt chemoprewencji i intensywnych badań przesiewowych.

Istnieje jednak w miarę dobrze udokumentowane twierdzenie, że chirurgia profilaktyczna zmniejsza w sposób znaczący występowanie u tych kobiet zarówno raka piersi jak i raka jajnika. Stąd konsultacje genetyczne oraz dyskusja nad opcjami leczenia profilaktycznego podyktowana jest potencjalnymi korzyściami jakie mogą wynikać z tego działania. W ocenie USPSTF nie znaleziono wystarczających dowodów na temat negatywnych aspektów etycznych, prawnych i społecznych w odniesieniu do konsultacji i testów genetycznych u kobiet z grup wysokiego ryzyka.

Na podstawie analizy danych z populacji, na których przeprowadzono badania losowe poziomu ryzyka i występowania mutacji BRCA, nie znaleziono dowodów wiążących je ze specyficznym poziomem zachorowań na raka piersi i/lub jajnika oraz zależnym od nich specyficznym poziomem umieralności [11]. Dlatego przeprowadzono analizę dokładności metod oceny ryzyka, efektywności działalności prewencyjnej i niebezpieczeństw związanych z działalnością skringingową i interwencyjną.

Jakkolwiek egzystuje kilka modeli używanych do przewidywania ryzyka delecyjnych mutacji BRCA, to nie istnieją potwierdzone naukowo dowody na ich efektywność przesiewową populacji w podstawowej opiece zdrowotnej [20]. Wśród programów oceny ryzyka należy wymienić modele Myriad Genetic Laboratories, Couch, BRCAPRO i Tyrer [11].

Z tego powodu, że większość danych, która posłużyła do opracowania tych modeli pochodzi od kobiet z już istniejącym nowotworem, ich poziom odniesienia do populacji bezobjawowych, nie chorujących na nowotwór kobiet jest nieznaną. Opracowano również trzy modele, mające charakter przewodnika dla lekarzy pierwszego kontaktu, służące do oceny ryzyka i wytycznych do kierowania pacjentów na badania genetyczne. Należą do nich: Program Oceny Ryzyka Rodzinnego (*The Family History Risk Assessment Tool*), Manchesterski System Punktowy (*The Manchester scoring system*) i Wyznacznik Ryzyka Genetycznego (*The Risk Assessment in Genetics*) [21].

#### **Ocena czułości i specyficzności tych programów dla mutacji BRCA1 lub BRCA2 kształtuje się następująco:**

- Program Oceny Ryzyka Rodzinnego – czułość 94% specyficzność 51%.
- Manchesterski System Punktowy – czułość 87% specyficzność 66% [22].
- Wyznacznik Ryzyka Genetycznego, który jest programem komputerowym przeznaczonym dla lekarzy oceniających występujące rodzinnie nowotwory piersi lub jajnika [23],

kwalifikuje pacjentki do trzech grup ryzyka: niskiego (<10%), średniego (10%-25%) i wysokiego (>25%). Na jego podstawie lekarze pierwszego kontaktu mogą stwierdzić niski poziom ryzyka istnienia mutacji a w przypadku podwyższonego ryzyka skierować pacjentkę do poradni onkologicznej lub na konsultację genetyczną [24].

Istnieje kilka rodzajów postępowania interwencyjnego u kobiet ze stwierdzoną mutacją delecyjną BRCA1 lub BRCA2 oraz w przypadku dużego wrodzonego ryzyka raka piersi. Obejmują one intensywne postępowanie skringingowe, chemoprewencję, profilaktyczną mastektomię lub ooforektomię albo jakiegokolwiek połączenie wymienionych metod. Stwierdzono, że nie istnieją wystarczające dowody na temat zależności między często powtarzaniem testowaniem nosicieli mutacji BRCA1 i BRCA2 a redukcją zapadalności i umieralności. Ostatnie doniesienia oparte o prace kliniczne sugerują, że u pacjentów BRCA-pozytywnych istnieje zwiększone ryzyko dla tak zwanych raków interwałowych tzn. tych, które mogą pojawić się pomiędzy badaniami mammograficznymi u kobiet wykonujących coroczną mammografię. Dotyczy to zarówno kobiet, u których nowotwór nie był nigdy stwierdzony, jak i pacjentek z poprzednim rozpoznaniem nowotworowym. Wyniki te sugerują, że coroczna mammografia może nie być adekwatna dla wykrycia guzów o wysokiej agresywności występujących u nosicieli mutacji BRCA [11].

Istnieje więc opinia grupy ekspertów zalecająca intensywne postępowanie skringingowe dla pacjentów z mutacją BRCA [25]. Stwierdzono, że połączenie ultrasonografii z mammografią i rezonansem magnetycznym daje najwyższą czułość – rzędu 95%, jednak nie istnieją jednoznaczne dowody wpływu podwyższonej wykrywalności na poziom zapadalności czy umieralności.

Pomimo tego, że obecnie nie istnieje żaden pewny sposób zapobiegania rakowi piersi, stosuje się metody, które zmniejszają indywidualne ryzyko zachorowania. Należą do nich zapobiegawcze stosowanie leków (chemoprewencja) oraz chirurgia prewencyjna. Stwierdzono, że w pewnych przypadkach zapobiegawcze stosowanie tamoksifenu, który ostatnio porównuje się w próbach klinicznych z raloksifenem, może zmniejszać ryzyko zachorowania u kobiet z grup wysokiego ryzyka [26]. U pacjentek, u których stwierdzono mutacje genu, poza częstszym skringingiem, który powinien zacząć się średnio dziesięć lat wcześniej niż w populacji bez nasilonego ryzyka, zaleca się także stosowanie zbalansowanej diety, redukcję nadwagi, ograniczenie konsumpcji alkoholu, unikanie palenia tytoniu, regularne ćwiczenia a także unikanie kontaktu ze znanymi czynnikami karcinogennymi oraz mutagennymi takimi jak promieniowanie czy specyficzne środki chemiczne np. pestycydy.

Pomimo negatywnych względów chirurgii profilaktycznej Amerykański Zespół Operacyjny do Spraw Działań Prewencyjnych [19] ocenia, że zakres niekorzystnych aspektów jest relatywnie niewielki a przeważają potencjalne korzyści kierowania kobiet obciążonych ryzykiem, ze względu na wywiad rodzinny, do ośrodków zajmujących się chirurgią prewencyjną.

Istnieją w miarę dobrze udokumentowane dane na temat efektywności chirurgii profilaktycznej w zapobieganiu powstawania raków piersi i jajnika.

Należy jednak pamiętać, że masowe badania oceniające chirurgię profilaktyczną napotykają na szereg istotnych ograniczeń metodycznych, znacznie utrudniających ich interpretację i uogólnianie wyników. Należą do nich odchylenie w doborze przypadków, planowanie badań retrospektywnych, brak możliwości zestawienia grup kontrolnych dla oceny potencjalnych korzyści z nie stosowania zabiegu w grupach nieleczonych oraz niemożność oceny redukcji ryzyka wyłącznie po mastektomii i pacjentek poddanych równoczesnej mastektomii i ooforektomii [27].

Niezależnie od rodzaju postępowania należy wziąć pod uwagę, że wszystkie wymienione metody interwencyjne mogą wiązać się z określonym ryzykiem powikłań i objawów ubocznych. Potencjalnym niebezpieczeństwem intensywnego skryningu jest przeddiagnozowanie i nadmierne leczenie. W przypadku chemoprewencji, istnieje szereg dobrze udokumentowanych przesłanek na temat skutków ubocznych leków z grupy tamoksifenu [11], włączając zmiany zakrzepowe, raki *endometrium*, czy uderzenia gorąca. Istnieją także, dobrze udokumentowane doniesienia na temat komplikacji po profilaktycznej mastektomii, takich jak: krwiaki, zakażenia, zmiany bliznowate, pęknięcia implantów (po rekonstrukcji piersi) a w przypadku prewencyjnej ooforektomii, zakażenia, krwawienia, uszkodzenia układu moczowego i jelit oraz przedwczesna menopauza.

### Technologia. Integracja. Multidyscyplinarność.

Niezależnie od postępów w diagnozowaniu, opartym o konwencjonalne i nowe techniki obrazowania, biopsje pod kontrolą obrazu, biomarkery, profilowanie białek nowotworowych, a także ocenę endoskopową i cytologiczną wczesnych zmian w gruczole sutkowym, integracja i multidyscyplinarne działania diagnostyczne i terapeutyczne pozostają jednym z ważniejszych aspektów wczesnego wykrywania, poprawności rozpoznania, obniżenia kosztów i zmniejszenia umiarkowości. Multidyscyplinarność i zespołowe działanie w raku piersi jest wymogiem podyktowanym heterogennością choroby oraz szeroką gamą istniejących metod diagnostycznych i postępowania leczniczego. Standardowy zespół specjalistyczny, który może działać pod jednym dachem, tak jak to ma miejsce w specjalistycznych centrach raka piersi lub w sposób mniej formalny wymuszany jedynie przepływem pacjentów lub informacją, składa się z reguły z chirurgów, radiologów, patologów, onkologów, radioterapeutów, chirurgów plastycznych, lekarzy pierwszego kontaktu, ginekologów, pielęgniarek, pracowników opieki społecznej, przedstawicieli grup interesów pacjentów i konsultantów genetycznych [28].

W niektórych okolicznościach grupa multidyscyplinarna dzielona jest na kilka podzespołów: diagnostyczny (radiolog, chirurg, patolog), leczący (chirurg, radioterapeuta i onkolog), oraz podzespół wspierający. O ile rola chirurga i radiologa w podzespołe diagnostycznym jest w miarę dobrze zdefiniowana, rola patologów obejmuje szeroki zakres oceny materiału uzyskanego w czasie własnej procedury pobrania lub od innych członków zespołu. Materiał ten obejmuje zarówno materiał cytologiczny (biopsja aspiracyjna cienkoigłowa, płukanie przewodów) jak również preparaty histologiczne z materiału pobranego przed-, śród- lub pooperacyjnie.

Rola przepływu informacji i konsultacji w ramach podzespołu diagnostycznego jest jednym z istotniejszych aspektów właściwego rozpoznania. We właściwie pracujących modułach multidyscyplinarnych patolodzy powinni omawiać rozpoznanie dla każdego pacjenta na spotkaniach zespołu diagnostycznego, leczącego i wspomagającego [29].

Z tego powodu, że patologia zmian występujących w piersi jest często niejednoznaczna, o czym mogą świadczyć ciągle modyfikowane kryteria klasyfikacji, zwłaszcza w kontekście pojawiania się nowych markerów komórkowych i ograniczonego rozumienia biologii nowotworów sutka, precyzyjne rozpoznanie histopatologiczne warunkuje właściwy wybór leczenia, postępowania pooperacyjnego i prowadzenia pacjentek. [30, 31].

W przypadkach trudnych i niejednoznacznych, konieczny jest często udział drugiego patologa jako konsultanta albo oceniającego materiał w sposób niezależny. Aby podkreślić istotną rolę patologów w diagnostyce raka piersi, zwłaszcza w krajach z ograniczonymi środkami finansowymi przeznaczonymi na opiekę onkologiczną wysunięto propozycję programu pod nazwą Światowy Program Doskonalenia w Patologii Sutka [32].

Zespołowe zaangażowanie w profilaktykę, diagnostykę i leczenie powinno uwzględniać respektowanie potrzeb pacjentów, definiować odpowiedzialność poszczególnych członków zespołu, wprowadzać zasady wzajemnego poszanowania zawodowego i adekwatnego przepływu informacji adaptowanego do modyfikacji i uwspółcześniania modelu działania [33].

Funkcjonowanie grup specjalistycznych posiada również większy wpływ na poprawę poziomu diagnostyki i terapii przez zastosowanie nowych technologii i metod, które wkrótce pojawią się jako samodzielne lub uzupełniające metody diagnostyczne i terapeutyczne. Istnienie zespołów multidyscyplinarnych powinno wpłynąć także na poprawę metod komunikowania pomiędzy grupą leczącą a chorymi, mierzoną poziomem satysfakcji pacjentek, które powinny mieć prawo do podejmowania świadomych decyzji opartych o niezbędne, przekazane w sposób zrozumiały informacje.

### Piśmiennictwo

1. Zangar R, Varnum S, Covington C, [et al.]. A rational approach for discovering and validating cancer markers in very small samples using mass spectrometry and ELISA microarrays. *Dis Markers*. 2004, 20, 135-148.
2. Isidoro A, Casado E, Redondo A, [et al.]. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis*. 2005, 26, 2095-2104.
3. Petricoin E, Zoon K, Kohn E, [et al.]. Clinical proteomics: translating bedside promise into bedside reality. *Nat Rev Drug Discov*. 2002, 1, 683-695.
4. Liotta L, Kohn E, Petricoin E. Clinical proteomics: personalized molecular medicine. *JAMA*. 2001, 286, 2211-2214.
5. Vlahou A, Laronga C, Wilson L, [et al.]. A novel approach toward development of a rapid blood test for breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2003, 4, 203-209.
6. Bertucci F, Houlgatte R, Granjeaud S, [et al.]. Prognosis of breast cancer and gene expression profiling using DNA arrays. *Ann N Y Acad Sci*. 2002, 975, 217-231.
7. Van't Veer L, Dai H, van de Vijver M. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002, 415, 530-536.
8. Welch P, King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet*. 2001, 7, 705-713.
9. Couch F, DeShano M, Blackwood M, [et al.]. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997, 336, 1409-1415.

Ślubowski Tadeusz et al.

10. Frank T, Deffenbaugh A, Reid J, [et al.]. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 1480-1490.
11. Nelson H, Huffman L, Fu R, [et al.]. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility. *Systematic evidence synthesis* 2005. <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspstfbrgen.htm>
12. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, [et al.]. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA.* 1997, 278, 1242-1250.
13. Srivastava A, McKinnon W, Wood M. Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories. *Oncology.* 2001, 15, 889-902.
14. Hartman A. The problems with risk selection; scientific and psychosocial aspects. *Recent Results Cancer Res.* 2005, 166, 125-144.
15. American College of Medical Genetics Foundation. Genetic susceptibility to breast and ovarian cancer: Assessment, counseling and testing guidelines. 1998. <http://www.health.state.ny.us/nysdoh/cancer/obcancer/contents.htm>
16. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Genetic/familial high risk assessment: Breast and ovarian cancer. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf)
17. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 2397-2406.
18. ACOG committee opinion. Breast-ovarian cancer screening. Number 239, August 2000. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Genetics. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001, 75, 339-340.
19. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2005, 143, 355-361.
20. Domchek S, Eisen A, Calzone K, [et al.]. Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol.* 2003, 21, 593-601.
21. Gilpin C, Carson N, Hunter A. A preliminary validation of a family history assessment form to select women at risk for breast or ovarian cancer for referral to a genetics center. *Clin Genet.* 2000, 58, 299-308.
22. Evans D, Eccles D, Rahman N, [et al.]. A new scoring system for the chances of identifying a BRCA1/2 mutation outperforms existing models including BRCAPRO. *J Med Genet.* 2004, 41, 474-480.
23. Emery J, Walton R, Coulson A, [et al.]. Computer support for recording and interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care (RAGs): qualitative evaluation with simulated patients. *BMJ.* 1999, 319, 32-36.
24. Emery J, Walton R, Murphy M, [et al.]. Computer support for interpreting family histories of breast and ovarian cancer in primary care: comparative study with simulated cases. *BMJ.* 2000, 321, 28-32.
25. Burke W, Daly M, Garber J, [et al.]. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA.* 1997, 277, 997-1003.
26. Chlebowski R, Col N, Winer E, [et al.]. American Society of Clinical Oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol.* 2002, 20, 3328-3343.
27. Klaren H, van't Veer L, van Leeuwen F, [et al.]. Potential for bias in studies on efficacy of prophylactic surgery for BRCA1 and BRCA2 mutation. *J Natl Cancer Inst.* 2003, 95, 941-947.
28. Rabinowitz B. Interdisciplinary breast cancer care: declaring and improving the standard. *Oncology.* 2004, 18, 1263-1268.
29. Kanbour-Shakir A, Harris K, Johnson R, [et al.]. Breast care consultation center: role of the pathologist in a multidisciplinary center. *Diagn Cytopathol.* 1997, 17, 191-196.
30. Charafe-Jauffret E, Ginesier C, Monville F, [et al.]. How to best classify breast cancer: conventional and novel classifications (review). *Int J Oncol.* 2005, 27, 1307-1313.
31. Komaki K, Sano N, Tangoku A. Problems in histological grading of malignancy and its clinical significance in patients with operable breast cancer. *Breast Cancer.* 2006, 13, 249-253.
32. Masood S. The expanding role of pathologists in the diagnosis and management of breast cancer: Worldwide Excellence in Breast Pathology Program. *Breast J.* 2003, 9 Suppl 2, S94-S97.
33. Kataoka A, Ohno S, Sagara Y, [et al.]. Team approach to providing the multidisciplinary medical treatment derived by the patients and their family. *Breast Cancer.* 2005, 12, 21-25.