

Rak piersi – rozwój wczesnej diagnostyki nieinwazyjnej w celu ograniczenia umieralności i złagodzenia konsekwencji psychologicznych choroby

Breast cancer: development of early non-invasive diagnostics to reduce disease mortality and psychological outcomes

Magdalena Jeznach, Philip Jordan, Alexandre Akoulitchev

Oxford BioDynamics, Oxford, United Kingdom

Psychoonkologia 2013, 2: 35–49

Adres do korespondencji:

mgr Magdalena Jeznach
Oxford BioDynamics
26 Beaumont Street
OX1 2NP Oxford UK
tel. +44 1865 518 910
faks +44 1865 511 418
e-mail:
magdalena.jeznach@oxfordbiodynamics.com

Streszczenie

Rak piersi jest najczęściej występującym rodzajem agresywnego raka u kobiet na świecie i najczęstszą przyczyną zgonów kobiet. W krajach rozwiniętych zostały wprowadzone ogólnokrajowe badania przesiewowe w celu wczesnego rozpoznania raka piersi u kobiet z grupy ryzyka i w konsekwencji zmniejszenia ich śmiertelności. Mammografia jest złotym standardem w wykrywaniu wszystkich rodzajów raka piersi. Badania mammograficzne przyczyniły się do obniżenia wskaźnika umieralności, jednak mają one swoje ograniczenia. Wiele badań wykazało, że mammografia może dawać fałszywe wyniki, co prowadzi do nadrozpoznowalności i nieuzasadnionego leczenia. W badaniu mammograficznym zostaje wykrytych wiele przypadków nowotworów niskiego ryzyka, takich jak rak piersi *in situ*, który nie wymaga leczenia. Uzyskanie błędnej lub opóźnionej diagnozy może wpłynąć na wystąpienie poważnych problemów psychologicznych u kobiet i brak zaufania wobec stosowanych metod diagnostycznych. Dlatego istnieje ogromna potrzeba rozwijania nowych nieinwazyjnych metod diagnostycznych, o większej czułości, które mogłyby być stosowane w połączeniu z istniejącymi już metodami w celu zwiększenia dokładności diagnostycznej i wykrywalności raka. Coraz większa wiedza na temat molekularnej różnorodności raka piersi, a także postępy w badaniach molekularnych otworzyły nowe możliwości wczesnego wykrywania zmian nowotworowych. Ten zaawansowany rozwój umożliwił stratyfikację nowotworów na podstawie występujących pomiędzy nimi różnic molekularnych, a także indywidualne leczenie dostosowane do potrzeb pacjenta. Opracowano również jeden z najbardziej nowoczesnych testów służących do diagnozy i prognozy raka piersi. Nowoczesna diagnostyka nieinwazyjna oparta na zmianach epigenetycznych w najważniejszych genach raka piersi umożliwia wczesną diagnozę, z wysoką czułością i dokładnością, niezależnie od stadium rozwoju czy rodzaju raka piersi – jeszcze tego samego dnia.

Abstract

Worldwide, breast cancer is the most common invasive cancer in women and accounts for the highest number of deaths in women. Population-based mammography screening has been introduced throughout the developed world for early diagnosis of women at risk and to reduce mortality. Mammography is currently the gold standard for detection of all forms of breast cancer. Despite the fact that mammography screening has been proven to reduce mortality rate, the test has its limitations. Many studies have shown that mammography leads to false results, over-diagnosis and over-treatment. In fact, many cases of low-risk cancers such as carcinomas *in situ*, which do not require treatment are detected by mammography. Receiving a false or delayed diagnosis may result in considerable psychological problems and lack of trust towards current diagnostic methods. Thus,

there is a great need for better diagnostic technologies to be developed using more sensitive and non-invasive techniques to boost cancer diagnostic accuracy when used in combination with the existing methods. Increased knowledge of molecular heterogeneity in breast cancer and advances in molecular research have opened new opportunities for early breast cancer detection. As a result, stratification of tumours based on their molecular signatures and tailored personalised treatments have been made possible. Several cutting edge tests have been developed for diagnosis or prognosis of breast cancer with the use of this technology. Novel non-invasive diagnostics based on epigenetic differences in key breast cancer biomarkers offers the same day diagnosis with high specificity and sensitivity regardless of the type and stage of breast cancer.

Słowa kluczowe: rak piersi, mammografia, wczesna diagnoza, molekularne testy diagnostyczne, zaburzenia psychologiczne.

Key words: breast cancer, mammography, early diagnosis, molecular diagnostic tests, psychological disorders.

Rak piersi – wróg współczesnej kobiety

Rak piersi jest uznawany za najczęściej występujący rodzaj agresywnego raka u kobiet na świecie. W roku 2010 został on zdiagnozowany u blisko 1,5 miliona kobiet [1]. W roku 2009 tylko w Polsce rozpoznano 15 752 przypadki raka piersi, co stanowi 22,8% wszystkich zachorowań na raka zdiagnozowanych u kobiet w Polsce w tym okresie [2]. W skali globalnej przewiduje się, że na raka piersi zachoruje w pewnym momencie życia jedna na dziesięć kobiet. Liczba ta wzrasta do jednej na osiem kobiet w krajach Ameryki Północnej, Polsce, Wielkiej Brytanii, Australii i Nowej Zelandii [3]. Częstość występowania raka piersi wykazuje tendencję wzrostową zwłaszcza w krajach rozwiniętych lub o wysokiej dynamice rozwoju (ryc. 1.). Przyczyną tego zjawiska upatruje się w stylu życia, a także stosowaniu bardziej czułych metod wykrywania nowotworu piersi [4].

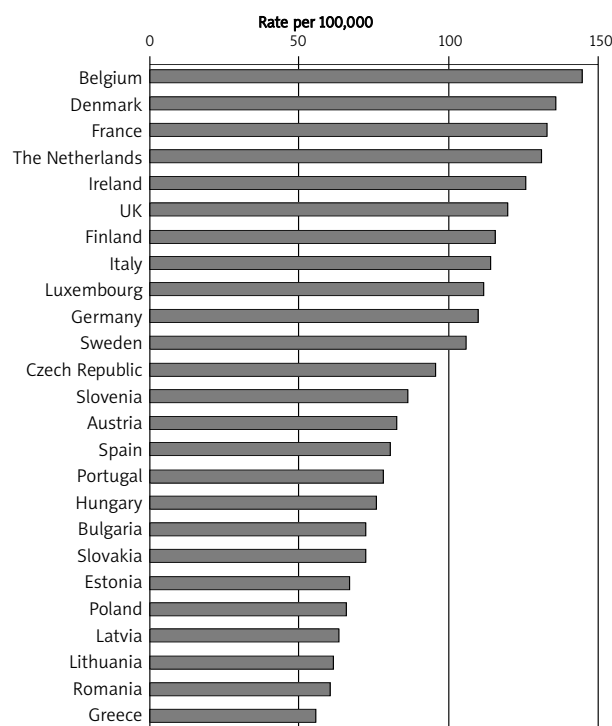
Za większość przypadków raka piersi odpowiadają czynniki środowiskowe, a tylko za 5–10% wpływy genetyczne [5]. Współczesne wybory życiowe kobiet, takie jak opóźnienie wieku rodzenia dzieci, mniejsza liczba ciąż, stosowanie terapii hormonalnej, zwiększone spożycie alkoholu, brak aktywności fizycznej, a w konsekwencji otyłość, przyczyniają się do rozwoju raka, co odzwierciedla większa częstość występowania raka piersi w krajach zachodnich [5, 6].

Stosowane formy terapii

W zależności od rodzaju komórek, z jakich rozwija się nowotwór, wyróżnia się kilka typów raka piersi. Najczęściej występujące to: rak przewodowy inwazyjny (*intrahepatic bile duct cancer* – IDBC) i rak

Breast cancer

Worldwide, breast cancer is the most common invasive cancer in women, with almost 1.5 million females diagnosed in 2010 [1]. In Poland, 15,752 women were diagnosed with breast cancer in 2009, accounting for 22.8% of all cancers diagnosed in women in the country [2]. Globally, 1 in 10 women will develop the disease at one point in their lives,



Rycina 1 Wskaźnik zachorowalności na raka piersi w Europie na 100 000 osób w roku 2008 (dane Cancer Research UK).

Figure 1. European age-standardised incidence rates per 100,000 population, 2008 (Cancer Research UK. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/breast/incidence/>. Accessed on 17th October 2013).

przewodowy *in situ* (*ductal carcinoma in situ* – DCIS). Typ IDBC stanowi 70–80% przypadków raka piersi i zajmuje otaczające komórki tkanki przewodowej. Typ DCIS, pomimo że rozwija się w tych samych obszarach tkankowych co IDBC, nie jest agresywny i nie wymaga leczenia [7]. Prawidłowa diagnostyka różnicowa pomiędzy tymi formami jest więc trudna, ale niezbędna. Ze względu na istnienie receptorów na powierzchni komórek nowotworowych, na podstawie badania histopatologicznego raka piersi dzieli się także na raka hormonozależnego: ER/PR(+), hormononiezależnego: ER/PR(-), HER2(+/-), a także – najtrudniejszego do leczenia i dającego najmniejszą szansę 5-letniego przeżycia – raka potrójnie negatywnego: ER/PR/HER2(-). Raka piersi uwarunkowanego genetycznie (BRCA1 i/lub BRCA2 dodatni) potwierdza się badaniem krwi [8].

Złotym standardem w wykrywaniu wszystkich form raka piersi jest mammografia [9] – metoda o wysokiej skuteczności, wykorzystująca niską dawkę promieniowania rentgenowskiego w celu wykrycia wczesnych zmian w tkance piersi, zanim jeszcze są one wyczuwalne lub zanim wystąpią jakiegokolwiek objawy [10]. W Wielkiej Brytanii wykonanie tego badania zaleca się kobietom w wieku 50–70 lat, a także młodszym, przed 50. rokiem życia, z grupy podwyższonego ryzyka – o zmutowanych genach *BRCA1* lub *BRCA2*. Kobietom, w których rodzinach występował rak piersi, zaleca się regularne badania ultrasonograficzne (USG), rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) i właśnie badania mammograficzne [9]. Pozytywny wynik mammografii jest podstawą do przeprowadzenia kolejnych badań, takich jak biopsja igłowa lub cienkoigłowa (ryc. 2.) [11].

Kobiety ze zdiagnozowanym rakiem piersi poddawane są różnym formom terapii, w zależności od etapu i stopnia rozwinięcia się guza, ogólnego stanu zdrowia i od tego, czy kobieta przeszła już menopauzę. Poszczególne metody terapii mogą być stosowane pojedynczo lub w połączeniu z innymi metodami, na przykład chirurgia (mastektomia, lumpektomia), radioterapia, chemioterapia, terapia hormonalna (nowotwory z dodatnimi receptorami estrogenowymi (ER+) i progesteronowymi (PR+), a także biologiczna terapia celowana (HER2+) [10].

Realizacja programów przesiewowych badań mammograficznych oraz ograniczenie zastosowania terapii hormonalnej przyczyniły się do zmniejszenia liczby przypadków śmiertelnych raka piersi w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej w porównaniu z krajami Azji, Ameryki Łacińskiej, Europy Wschodniej i Afryki [12]. Pomimo to rak piersi jest wciąż najczęstszą przyczyną zgonów kobiet na świecie. W skali globalnej tylko w roku 2008 liczbę zgonów spowodowanych rakiem piersi oszacowa-

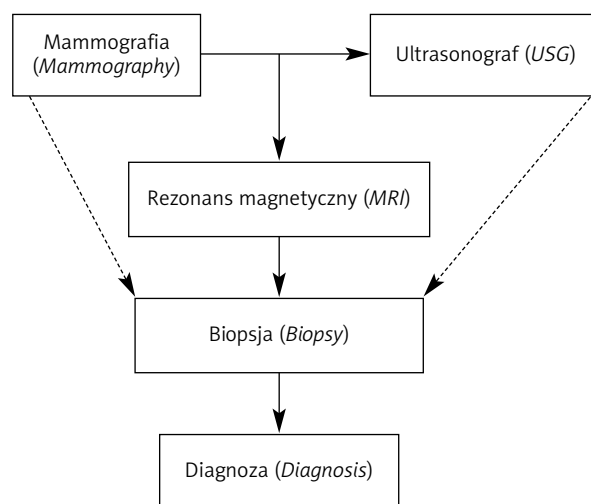
with this proportion increasing to 1 in 8 in North America, Poland, the UK, Australia and New Zealand [3]. The incidence has been increasing, especially in more developed countries (Fig. 1), due to lifestyle-related factors and more sensitive detection methods [4].

Most breast cancer cases develop due to environmental factors and only 5-10% are inherited [5]. Lifestyle choices such as delaying child bearing age, fewer pregnancies, menopausal hormone therapy, increased alcohol consumption, lack of physical exercise and obesity contribute to this, which largely reflects why the incidence of breast cancer is higher in Western countries [5, 6].

Treatment options

Breast cancer types can originate from different cell types, and the two most common forms are invasive ductal breast cancer (IDBC) and ductal *in situ* carcinoma (DISC). Invasive ductal breast cancer accounts for 70-80% of breast cancer cases and it affects the cells surrounding ductal tissue, while DISC develops in the same tissue areas as IDBC but is non-invasive and treatment may be avoidable [7]. A correct differential diagnosis between these two forms is therefore difficult but essential. Breast cancer can be differentiated by the expression of the hormone receptors: oestrogen (ER), progesterone (PR) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) via histopathology. Triple negative breast cancer, i.e. cancer negative for ER/PR/HER2 receptors, is the most difficult to treat and associated with the poorest five-year survival. Heritable breast cancer (*BRCA1/2* positive) is confirmed with a blood test [8].

Currently, mammography is the gold standard for detection of these common, and other rarer,



Rycina 2. Współczesne metody diagnozowania raka piersi.
Figure 2. Current methods in breast cancer diagnosis.

no na 7,6 mln [13]. Prognoza zależy w dużym stopniu od wieku kobiety i zaawansowania nowotworu. Jeśli nowotwór jest rozpoznany wcześniej, rokowania prawie zawsze są korzystniejsze [14]. Pacjentki w I grupie ryzyka (grupa najmniejszego ryzyka) mają 93% szans na przeżycie kolejnych 5 lat, podczas gdy w grupie IV (najbardziej inwazyjnej) szanse na przeżycie tego okresu od momentu postawienia diagnozy ma zaledwie 15% kobiet [15]. Badania przeprowadzone w Wielkiej Brytanii w latach 1971–1975 i 2001–2006 wykazały, że szansa 5-letniego przeżycia patientek we wszystkich grupach ryzyka nowotworowego wzrosła z 52% do 82% [14]. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten wynosi obecnie ok. 89% [4], natomiast w Polsce powyżej 70%. Sytuacja jest jednak zróżnicowana w zależności od województwa (ryc. 3.). Sugeruje się, że niski wskaźnik przeżywalności w niektórych województwach jest spowodowany późnym zgłaszaniem się kobiet na badania przesiewowe – już w zaawansowanym stadium choroby, a także małą liczbą kobiet korzystających z tych badań [16]. Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii w Warszawie, śmiertelność kobiet na skutek raka piersi w Polsce wzrosła od roku 2000 do roku 2008 o 14%, z 4712 do 5362 przypadków. Proponowane powody tego wzrostu to zwiększenie liczby ludności, zwiększenie liczby osób starszych, a także zmiany w stylu życia [17].

W poniższym przeglądzie omówiono zalety i wady stosowanej obecnie metodologii badań przesiewowych w kierunku raka piersi, a także psychologiczne konsekwencje postawienia prawidłowej lub błędnej diagnozy tego nowotworu. Praca ma również na celu pokazanie różnic w podejściu, leczeniu i traktowaniu raka piersi w różnych krajach. Na koniec przedstawiono, w jaki sposób postępy w diagnostyce, a szczególnie w diagnostyce molekularnej, mogą się przyczynić do poprawy rozpoznawania raka piersi w przyszłości.

Mammografia i związane z nią problemy

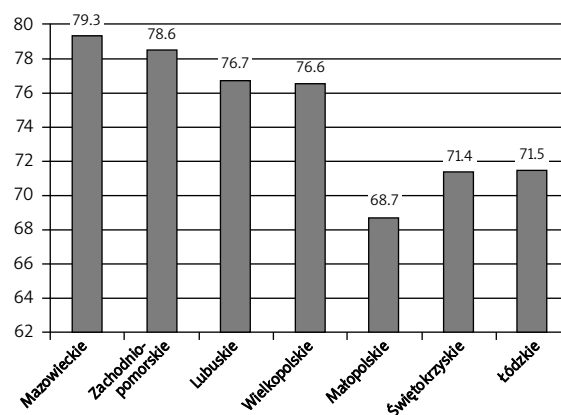
W krajach rozwiniętych zostały wprowadzone ogólnokrajowe badania przesiewowe w celu wczesnego rozpoznania raka piersi u kobiet z grupy ryzyka i w konsekwencji zmniejszenia ich śmiertelności. W różnych krajach funkcjonują różne przepisy określające, które z kobiet są zagrożone i powinny być poddane badaniom mammograficznym.

W Stanach Zjednoczonych coroczne badanie zaleca się kobietom w wieku 50 lat i starszym. Kobiętom z grupy podwyższonego ryzyka (ok. 20–25% kobiet) zaleca się badanie MRI w połączeniu z badaniem przesiewowym. Amerykańskie Stowarzyszenie Raka rekomenduje kobietom młodszym, w wie-

forms of breast cancer [9]. It uses low dose X-rays to examine human breast tissue to detect early changes before they can be felt or symptoms develop [10]. In the UK, the test is recommended for women aged 50 to 70, but younger women at higher risk such as those with the *BRCA1* or *BRCA2* gene mutation or a strong family history of breast cancer are recommended to undergo regular ultrasound (USG), magnetic resonance imaging (MRI) and mammography tests [9]. Positive results may be followed by a fine needle aspiration and/or a needle biopsy (Fig. 2) [11].

Women, who receive the diagnosis of breast cancer, have different treatment options, dependent upon the stage and grade of the tumour, a patient's general health and whether a woman has undergone menopause. They may be a single treatment or a combination of treatments such as surgery (mastectomy, lumpectomy); radiotherapy; chemotherapy; hormone therapy (ER+/PR+ cancers) and biological therapy (HER2+ cancers) [10].

The early implementation of mammography screening programmes and a reduction in prescribing hormone replacement therapy have contributed to reducing breast cancer mortality rates in Western Europe and North America in comparison to Asia, Latin America, Eastern Europe and Africa [12]. Globally, it is still the highest cause of death in women, estimated to have caused 7.6 million deaths in 2008 [13]. Prognosis depends largely upon the age of a patient and stage of cancer, with early diagnosis almost always being advantageous [14]. Patients with stage I cancer (early stage) have a 93% five-year survival rate, while only 15% of women with stage IV cancer (late stage) survive for five years [15]. Studies conducted in the UK during 1971-1975 and 2001-2006 showed that the five-year survival rate for all stage cancers increased from



Rycina 3. Wskaźnik przeżycia pięcioletnich w Polsce u kobiet z rakiem piersi w wieku 15–99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000–2002 [16].

Figure 3. Five year survival rates in women between 15 and 99 diagnosed in Poland in 2000–2002 [16].

ku 20–30 lat, palpacyjne badanie piersi (*clinical breast examination* – CBE) co 3 lata [18]. W roku 2008 badaniu mammograficznemu w Stanach Zjednoczonych zostało poddanych 53% kobiet w wieku 40 lat lub starszych, jednak 26% kobiet w tym kraju nie posiada ubezpieczenia zdrowotnego, które mogłoby pokryć koszty badań [19].

W 2007 r. kraje europejskie, m.in. Polska i Wielka Brytania, wprowadziły ogólnokrajowe przesiewowe badanie mammograficzne jako standard dla wczesnego rozpoznawania raka piersi u kobiet w najwyższej kategorii ryzyka (wiek 50–69 lat) [20]. W Wielkiej Brytanii program skriningowy realizowany przez Narodową Służbę Zdrowia (*National Health Service* – NHS) oferuje bezpłatne badania piersi co 3 lata kobietom w wieku 50–70 lat (od 2012 r. także kobietom od 47. do 73. roku życia). Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia (*National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE) zaleca jednak, aby kobiety w grupie podwyższonego ryzyka rozpoczęły badania w młodszym wieku [21]. Frekwencja w badaniach w grupie kobiet w wieku 50–70 lat jest duża i wynosi ponad 75%. W rezultacie w Wielkiej Brytanii tylko w latach 2004 i 2005 mammografię wykonało 1,7 mln kobiet, z czego 5% zostało skierowanych na dalsze badania [9].

W Polsce podejmowano próby wprowadzenia badań mammograficznych jeszcze przed 2007 r., nie było jednak stałego, ogólnokrajowego programu, który oferowałby bezpłatne badania dla kobiet. Od momentu wprowadzenia europejskiego programu badań przesiewowych w 2007 r. mammografia w Polsce stała się znacznie bardziej dostępna [22]. Według wskazań Polskiej Unii Onkologii, aby zmniejszyć śmiertelność spowodowaną rakiem piersi, kobiety powinny być poddawane temu badaniu regularnie, raz na rok lub na 2 lata [23]. W pierwszych badaniach, przeprowadzonych u 3 mln kobiet na Dolnym Śląsku, zorganizowanych przez Regionalne Centrum Onkologii, uzyskano 40-procentową frekwencję [22, 24].

Badania przesiewowe przyczyniły się do obniżenia wskaźnika umieralności, jednak mają one swoje ograniczenia. Co zaskakujące, wciąż trudno jest określić zalety i wady mammografii [19]. W celu oceny czułości i dokładności badania mammograficznego przeprowadzono duże badania z randomizacją w grupie 0,5 mln kobiet w Ameryce Północnej i Europie (Kanada 1980, Edynburg 1978, Göteborg 1982, Malmö 1976, Nowy Jork 1963, Sztokholm 1981, Two-County 1977), ale bilans plusów i minusów tej metody wciąż nie jest jasny [25–31]. Wiele spośród tych badań wykazało, że mammografia daje fałszywe wyniki, prowadzi do nadrozpoznowalności i nieuzasadnionego leczenia [22, 32].

52% to 82% [14]. In the United States, this figure is currently around 89% [4], whereas in Poland it is above 70%. However, this survival rate varies across the Polish provinces (Fig. 3). It has been suggested that such low survival rates are caused by women with late stage cancers delaying their mammography appointments as well as by the low numbers of women turning up for their appointments [16]. According to the National Centre of Oncology in Warsaw, mortality has increased in Poland by 14%, from 4712 to 5362 cases, between 2000 and 2008. The proposed reasons for this are the increasing Polish population, rising numbers of elderly people, as well as the change in lifestyle factors [17].

In this review we will discuss the advantages and disadvantages of the current breast cancer screening methodology and the psychological impact this has on women who are diagnosed or misdiagnosed. We will also highlight differences in the approach to, and treatment of, breast cancer in different countries. Finally, we will discuss how the advances in diagnostics, and particularly in molecular diagnostics, can help to improve breast cancer diagnosis in the future with the benefits this has.

Breast cancer screening and associated problems

Population-based mammography screening has been introduced throughout the developed world for early diagnosis of women at risk and to reduce mortality. Different countries have different guidelines about who is at risk and should be screened.

In the USA, women aged 50 or older are recommended yearly mammograms, while women at higher risk (~20–25%) should have MRI in conjunction with their mammograms. The American Cancer Society recommends that younger women, in their 20s and 30s, should attend a clinical breast examination (CBE) every three years [18]. In 2008, 53% of women aged 40 or older were screened, but 26% of the population lack the health insurance to pay for the test [19].

In 2007, European countries such as Poland and the UK introduced population-based mammography screening for early diagnosis of women in the highest risk categories (aged 50 to 69) [20]. In the UK, the National Health Service (NHS) Breast Screening Programme provides free breast screening for women aged 50 to 70 (between 47 and 73 from 2012) every three years, but NICE recommends that women at higher risk should be screened from a younger age [21]. Attendance is high in the UK where 75% of women turn up for their appointments. As a result, 1.7 million women were screened

Jedną z głównych pułapek mammografii to odsetek fałszywych wyników, które są podstawą błędnej diagnozy. Wynik fałszywie dodatni wskazuje, że kobieta ma raka piersi, gdy w rzeczywistości jest ona zdrowa. Wynik fałszywy ujemny oznacza, że kobieta chora na raka piersi jest błędnie powiadamiana, że jest zdrowa. Wykrycie raka nie zawsze oznacza, że pacjentka będzie wyleczona [33, 34], ale fałszywe wyniki mogą dodatkowo wpływać na poziom opieki, co z kolei może mieć niekorzystny wpływ na przebieg choroby.

Według Amerykańskiego Instytutu Raka (*National Cancer Institute* – NCI), prawie 20% przypadków raka piersi nie zostaje wykrytych podczas mammografii [35]. Najczęstszą przyczyną tego błędu jest duża gęstość tkanki piersi, szczególnie u młodszych kobiet, co może doprowadzić do opóźnień w rozpoznaniu i leczeniu. Na dziesięć kobiet cztery otrzymują mylną diagnozę (czułość testu 70–90%) i wymagają dalszych badań, takich jak biopsja [36]. Spośród wyników badań mammograficznych, które zostały przekazane do dalszej analizy, 80–90% okazuje się przypadkami niezłóśliwymi [37].

W wielu krajach (Australia, Finlandia, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone) w ostatnich latach zaobserwowano duży wzrost zachorowań na raka piersi wśród kobiet w wieku 50–69 lat. Przypadków tych nie można określić mianem wczesnej diagnozy, ale jako wyniki fałszywie dodatnie [38]. Dane dostarczone przez Norweski Rejestr Nowotworów z siedmiu cykli mammograficznych badań przesiewowych, przeprowadzonych w latach 1991–2009, wykazały wzrost częstości występowania raka piersi aż o 50%. Oznacza to, że u jednej na trzy kobiety rak piersi został błędnie zdiagnozowany. W konsekwencji osiemset kobiet usłyszało nieprawidłową diagnozę i zostało poddanych niepotrzebnemu leczeniu [32]. Zjawisko to zaobserwowano również we Francji – zostało ono opisane przez Bernarda Junoda i wsp. jako „epidemia raka piersi”. Autor sugeruje, że gwałtowny wzrost zachorowań na raka piersi w tym kraju w okresie od 1980 r. do 2005 r. mógł wynikać z nadrozpoznawalności wolno postępujących, nieinwazyjnych form raka, a także ze zwiększenia odsetka błędnej diagnozy kobiet z niepostępującymi formami nowotworów [39, 40]. Wyniki te były zgodne z wynikami podobnych badań dotyczących nadrozpoznawalności w skринingu raka piersi [41, 42].

Nadrozpoznawalność dotyczy głównie nowotworów rozwijających się powoli, które gdyby nie zostały wykryte podczas tego badania, mogłyby nigdy się nie ujawnić podczas życia pacjentki, gdyż jej śmierć w przyszłości nastąpiłaby z innych przyczyn [43]. W badaniu mammograficznym zostaje wykryta duża liczba przypadków nowotworów niskiego

w 2004 to 2005 with 5% being referred for further tests [9].

There have been multiple attempts to introduce organised mammography in Poland in the past, but there was no continuous programme that would offer free testing to women. It was not only until the introduction of the European Screening Programme in 2007 that mammography became more accessible [22] and the Polish Oncology Union recommended that women should be screened every one to two years to decrease mortality rates [23]. To date, the first follow-up report from the study, conducted on three million women in the region of Lower Silesia (organised by the Regional Cancer Centre in Poland), showed that approximately 40% of women attended their screening appointments [22, 24].

Despite the fact that mammography screening has been proven to reduce the mortality rate, the test has its limitations. Surprisingly, it is still difficult to pinpoint the pros and cons of mammography [19]. Large randomised trials have been performed on half a million women in North America and Europe to assess the sensitivity and effectiveness of using mammography (Canada 1980; Edinburgh 1978; Goteborg 1982; Malmo 1976; New York 1963; Stockholm 1981; Two-County 1977), but the balance between the advantages and disadvantages of this method is still not clear [25-31]. Many of these studies have shown that mammography leads to false results, overdiagnosis and overtreatment [22, 32].

One of the major pitfalls of mammography is the proportion of false results, which leads to the misdiagnosis of patients. A false positive result indicates that a woman has breast cancer when in fact she is healthy, while a woman with breast cancer who receives a false negative result is wrongly given an all-clear result. Diagnosing cancer does not always mean that the patient will be saved [33, 34], but false results may further affect the level of care received by patients which, in turn, can have detrimental effects on the outcome.

According to the National Cancer Institute (NCI), almost 20% of breast cancers are missed using mammography [35]. This is usually due to high breast tissue density, i.e. tumours are harder to detect in women with denser breast tissue (especially in younger women) and can lead to postponed diagnosis and delays in treatment. Four out of 10 women with breast cancer are misdiagnosed (test sensitivity of 70-90%) and require further tests such as biopsies [36]. 80-90% of mammograms that are forwarded for further analysis are benign [37].

A large increase in breast cancer incidence has been observed in women aged 50-69 in various countries (Australia, Finland, Norway, Sweden, the UK and the USA), which cannot be explained

ryzyka, takich jak rak piersi *in situ*, natomiast mniej niż połowa z nich może się rozwinąć w inwazyjną chorobę [44]. Oznacza to, że ponad połowa kobiet, u których mylnie postawiono pozytywną diagnozę, będzie nadmiernie leczona chemioterapią i radioterapią, które są szczególnie szkodliwe w przypadku raka o niskim ryzyku [45, 46]. W rezultacie badań przesiewowych wzrosła również liczba mastektomii przeprowadzanych u kobiet w wieku 50–69 lat. W samej Wielkiej Brytanii liczba ta zwiększyła się o 36% w przypadku guzów inwazyjnych i o 422% dla raka *in situ* w latach 1990–2001 [47].

Psychologiczne aspekty diagnozy raka piersi

Diagnoza raka piersi jest zawsze bardzo przykrym i w wielu przypadkach traumatycznym doświadczeniem, wzbudzającym szereg emocji i stanów psychofizjologicznych, które mogą znacząco wpłynąć na obniżenie jakości życia kobiety. Temat diagnozy raka, jej wpływu na psychikę kobiety, a w konsekwencji na rozwój choroby, był wielokrotnie poruszany w literaturze naukowej. Dane dotyczące psychofizycznych konsekwencji zdiagnozowania raka piersi, pomimo badań i publikacji, wydają się niespójne [48, 49].

Tylko w niewielkiej liczbie badań wykazano, że w przypadku nowo zdiagnozowanego raka piersi kobiety dobrze sobie radzą z ustalonym rozpoznaniem [50] i tylko niektóre z nich silnie odczuwają rodzaj cierpienia emocjonalnego [51]. Wywiady przeprowadzone przez Norweski Szpital Uniwersytecki w Bergen w latach 2006 i 2007 z pacjentkami z nowo zdiagnozowanym nowotworem oczekującymi na operację wykazały, że kobiety te, pomimo że są świadome ryzyka, nie chcą poddać się uczuciu rozpacz i są na tyle optymistycznie nastawione, aby poradzić sobie z zagrożeniem. Własny strach i uczucia okazywane im przez innych, m.in. litość, wywoływały w chorych poczucie bezsilności. Dlatego też decydowały one o samodzielnym poradzeniu sobie z tą psychicznie trudną sytuacją [52].

Znakomita większość badań przeprowadzonych u kobiet z nową diagnozą lub już leczonych wykazuje, że cierpią one na rozmaite dolegliwości psychiczne. Różne zaburzenia psychofizyczne, takie jak szok, strach, poczucie izolacji, brak zaufania, dezorientacja, gniew, bezsenność i brak apetytu, odczuwa ok. 23–56% kobiet [53]. U większości z nich objawy te stały się przewlekłe w ciągu następnych 12 miesięcy [54]. Kobiety, które przeszły mastektomię, często cierpią na bardzo niskie poczucie wartości, wiele z nich ma poważne problemy z dosto-

through early diagnosis but by false positive results [38]. Data supplied by the Cancer Registry of Norway based on seven screening mammography rounds performed during 1991–2009 showed an increase in incidence as large as 50%. This implies that up to 1 in 3 women were wrongly diagnosed as having breast cancer. As a consequence, 800 women were given unnecessary cancer diagnosis and treatment [32]. This phenomenon has also been observed in France and described as a “breast cancer epidemic” by Junod *et al.* He suggested that a sharp rise in cancer incidence in this country between 1980 and 2005 may have been due to overdiagnosis of slowly progressing, non-invasive cancers and increases in misdiagnosis of women with non-progressive tumours [39, 40]. This was consistent with other studies on overdiagnosis in breast cancer screening [41, 42].

Overdiagnosis occurs largely due to the identification of slow-growing cancers that otherwise would not be detected as the patient would die of other causes [43]. In fact, many more cases of low-risk cancers such as carcinomas *in situ* are detected by mammography, but less than a half of these cases may become invasive [44]. This means that more than half of these cases will be over-treated with surgery, chemotherapy and radiotherapy, which are particularly harmful to women at low risk [45, 46]. Screening has also increased the number of mastectomies performed on women aged 50 to 69. In the UK itself, this has increased by 36% for invasive tumours and by 422% for carcinomas *in situ* between 1990 and 2001 [47].

Psychological aspects of breast cancer diagnosis

Being diagnosed with cancer is a life changing and very distressing experience, which exposes women to a whole range of feelings, physical and emotional states that may impair their quality of life. However, there is a debate in the research literature about whether cancer diagnosis contributes to the development of psychological morbidity. Although a number of studies describing psychophysiological effects of cancer have been published, the data seem to be inconsistent [48, 49].

A limited number of studies concluded that women seem to manage well after their breast cancer diagnosis [50] and only some suffer from severe distress [51]. Interviews conducted at the Norwegian University hospital, Bergen (2006–2007) with newly diagnosed women who were awaiting surgery revealed that they were aware of the risks involved, but wanted to avoid being overwhelmed

sowaniem się do nowej sytuacji i zaakceptowaniem fizycznych zmian w swoim ciele [55]. Kobiety, które reagują na tak silny stres zaburzeniami psychofizjologicznymi, mogą mieć w konsekwencji osłabiony układ immunologiczny. Zwiększa to ryzyko wysokiego ciśnienia krwi, przyspieszenia czynności serca i wzrostu stężenia glukozy we krwi [56–58]. Jeśli objawy te utrzymują się przez dłuższy czas, mogą mieć szkodliwy wpływ na zdrowie kobiety i zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju innych chorób [59].

Wyniki te zostały dodatkowo potwierdzone przez Szkołę Psychologii w Adelajdzie (Australia) w 2008 r. Wykazano, że w życiu kobiet z nowo zdiagnozowanym rakiem często pojawiają się także różnorodne problemy psychospołeczne. Zostały one podzielone na pięć głównych kategorii: 1) radzenie sobie z efektami ubocznymi choroby; 2) umiejętność dostosowania się do zmian; 3) radzenie sobie z wysokim poziomem stresu; 4) radzenie sobie z oczekiwaniami innych; 5) strach przed śmiercią [60]. Podobne badania zostały przeprowadzone w Dartmouth-Hitchcock Medical Center w Lebanon (Stany Zjednoczone) wśród 236 kobiet z nowo zdiagnozowaną chorobą, spośród których 47% wykazało brak odporności na stres i u których wystąpiły kliniczne zaburzenia psychiatryczne [61].

Przeprowadzono również badania w kierunku oceny objawów psychicznych jako długoterminowych efektów diagnozy raka piersi. Pięcioletnie badania kohortowe przeprowadzone w 2005 r. w Kings' College w Londynie przez psycholog Caroline Burgess i wsp. wykazały, że blisko połowa kobiet chorych na raka piersi doznaje uczucia silnego niepokoju i/lub depresji w pierwszym roku po zdiagnozowaniu, u następnych 25% kobiet objawy te pojawiają się w kolejnych latach choroby [62]. Josee Savard i wsp. z Laval University Cancer Research Center w Quebecu w Kanadzie od lat prowadzą badania nad występowaniem bezsenności u chorych na raka piersi, a także wpływem zaburzeń snu na przebieg choroby [63–65]. Na podstawie badań przeprowadzonych wśród kobiet leczonych radioterapią sugeruje on, że mają one dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia przewlekłej bezsenności, zwykle wywołanej przez stres lub troskę; 56% badanych pacjentek (76 na 136 kobiet) skarżyło się, że leczenie było w ich przypadku czynnikiem wpływającym na zaburzenia snu lub ich przyczyną [63].

Również takie czynniki, jak błędna lub opóźniona diagnoza, mogą wpływać na wystąpienie poważnych problemów psychologicznych i brak zaufania do stosowanych metod diagnostycznych [66]. Przykładowo, kobiety w Wielkiej Brytanii, które po przejściu dodatkowych testów otrzymały wynik

by the situation and were feeling optimistic enough to cope with the threat themselves. They associated pity with fear and vulnerability and thus preferred to be treated as usual. Most of them felt that they needed to handle the situation in their own way [52].

However, the majority of studies performed on newly diagnosed or treated women have revealed that they often suffer from extensive psychological consequences. It has been shown that approximately 23% to 56% of women experience psychophysiological disturbances including shock, fear, isolation, lack of confidence, confusion, anger, insomnia and lack of appetite [53]. For most of them, these symptoms become chronic within the next 12 months [54]. Women facing mastectomy often have very low self-esteem with many of them experiencing serious adjustment problems and body image difficulties [55]. Those women who react to stress by developing these symptoms may have a weakened immune system and be at an increased risk of high blood pressure, increased heart rate and blood sugar levels [56–58]. Persisting symptoms may cause harm and increase the likelihood of other illnesses developing [59].

A study performed at the School of Psychology in Adelaide (Australia) in 2008 further supports these findings. It showed that newly diagnosed women consistently expressed a wide variety of psychosocial concerns. These were divided into five main categories – managing the side effects, adjusting to self-change, dealing with stress and others' expectations as well as survival issues [60]. In another study carried out at the Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon (USA) on 236 newly diagnosed patients, 47% of women were clinically diagnosed with stress and psychiatric disorders [61].

Several studies have been carried out to assess the long-term psychological effects of breast cancer diagnosis on women. A five-year observational cohort study by Burgess *et al.* from King's College London showed that approximately 50% of breast cancer patients suffered anxiety and/or depression during the first year after diagnosis, while another 25% developed symptoms in the following years [62]. Savard and his team had been working on the prevalence for insomnia and the effect of cancer on its course in breast cancer patients for years [63–65]. In one study performed on women treated with radiotherapy, he suggested that breast cancer patients are at twice the risk of chronic insomnia usually caused by stress or worry. 56% (76 of 136 women) of patients complained that the treatment was the cause or aggravating factor of their sleep problems [63].

Other factors such as receiving a false or a delayed diagnosis may result in considerable psychological

negatywny, były od 1,7 do 2 razy bardziej narażone na odczucie troski i uraz psychiczny przez najbliższe 3 lata w porównaniu z kobietami, które otrzymały wynik negatywny po pierwszym badaniu [67]. W Stanach Zjednoczonych 47% kobiet, które otrzymały budzący zastrzeżenia odczyt badania, odczuwa niepokój wobec mammografii, a kolejne 41% kobiet nadal obawia się, że mogą mieć raka piersi [68]. W rezultacie rzutuje to na ich codzienny nastrój (26%) i funkcjonowanie (17%). W przeglądzie przeprowadzonym przez Noela Brewera i wsp. z Uniwersytetu w Karolinie Północnej autorzy omawiają długoterminowe skutki fałszywie pozytywnych mammogramów i sugerują, że uzyskanie takiego rezultatu może mieć wpływ na to, czy kobieta stawia się na badanie w przyszłości i czy będzie się sama badać w domu [66].

Prawdopodobieństwo, że pacjentka uzyska dobrą długoterminową prognozę i zregeneruje się zarówno psychicznie, jak i fizycznie jest większe, jeśli nowotwór jest wykryty wcześniej [69]. Późniejsze wykrycie nowotworu wiąże się ze zwiększeniem rozmiaru guza, a także z jego rozsiewem do węzłów chłonnych i przerzutami narządowymi [70]. Ma to także dalsze konsekwencje dla dostępnych metod leczenia, takich jak lumpektomia czy mastektomia [71], i ich kosztów. Badania przeprowadzone w krajach rozwiniętych wskazują, że ok. 14–53% pacjentek opóźnia czas pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów choroby i pierwszą konsultacją lekarską o ponad 3 miesiące [72–74]. Takie postępowanie obserwuje się częściej wśród kobiet z rodzin o niższych dochodach lub pochodzących z mniejszości etnicznych, a także wśród młodych dziewcząt [71]. Alison Bish i wsp. z Cancer Research UK w Londynie stwierdzili, że również starszy wiek, lżejsze objawy, strach przed leczeniem oraz negatywne podejście do lekarzy były przyczynami opóźnienia wizyty lekarskiej przez pacjentki [75]. Warto też wspomnieć o opóźnieniach systemowych. Najczęściej wymienianymi przyczynami, jeśli chodzi o opóźnienia spowodowane przez system opieki zdrowotnej, są brak aktywnej reakcji ze strony personelu medycznego na wyniki kliniczne i na fałszywie negatywne odczyty mammogramów [39, 76].

W celu poprawy jakości opieki i informacji na temat sposobów radzenia sobie z psychologicznymi konsekwencjami diagnozy raka piersi NICE i Ministerstwo Zdrowia Wielkiej Brytanii podjęły różnorodne inicjatywy wspierające kobiety [77, 78]. Organizacje charytatywne, w tym Cancer Research UK i Macmillan Cancer Support, aktywnie wspierają pacjentki i ich rodziny w trudnych momentach. W Stanach Zjednoczonych NCI i Amerykańskie Stowarzyszenie Raka oferują kobietom indywidualne

problems and lack of trust towards current diagnostic methods [66]. It has been shown that women in the UK who received an all-clear result after additional tests were 1.7 to 2 times more likely to suffer psychological damage for the next three years; this was in comparison to women who received an all-clear result for the first time round [67]. In the USA, 47% of women who received a highly suspicious reading showed anxiety towards mammography with another 41% worried that they may have breast cancer [68]. This had an impact on their daily mood (26%) and function (17%). In the review by Brewer *et al.* on the long-term effects of false-positive mammograms, the authors suggest that having a false-positive mammogram may show differences in future mammography attendance and whether women self-examine [66].

The likelihood that an individual will recuperate both psychologically and physically, and have a good long-term prognosis is more feasible if cancer is detected early [69]. Late detection is associated with an increased tumour size as well as with dissemination to lymph nodes and organ metastases [70]. This has further implications on cost and treatment choices (e.g. mastectomy vs. lumpectomy) [71]. Studies performed in developed countries reported that approximately 14–53% of women delay the time between symptom onset and their first physician consultation by over three months [72–74]. This is more prevalent in individuals from low socio-economic background, in ethnic minorities and in youngsters [71]. Bish *et al.* from the Cancer Research UK found that older age, lighter symptoms, fear of treatment and a negative approach towards medical practitioners were also the causes for patient delays [75]. In terms of the healthcare system delays, the lack of active response by medical staff to clinical results and false-negative mammograms were the main culprits for system delays [39, 76].

In the UK, various initiatives have been put in place by NICE and the Department of Health in order to improve care and information on ways to deal with the psychological impact of breast cancer [77, 78]. Multiple cancer charities including the Cancer Research UK and Macmillan Cancer Support actively support patients and their families in these difficult times. In the United States, NCI and the American Cancer Society provide one-to-one support, information and inspiration to people who are challenged with the disease. Despite all the help available, there is still a lot to be done to address psychological issues faced by women and increase their awareness of the risk of false results. Therefore, there is a high demand for more accurate and less invasive diagnostic methods to be developed which would reduce embarrassment and psychological burden on women.

wsparcie, a także rozległą bazę informacji i inspiracji. Pomimo dostępnej pomocy jest jeszcze wiele do zrobienia w kwestii problemów psychologicznych i zwiększenia świadomości kobiet na temat ryzyka fałszywych wyników. Istnieje duże zapotrzebowanie na bardziej precyzyjne, a jednocześnie mniej inwazyjne metody diagnostyczne, które mogłyby zmniejszyć psychiczne obciążenie kobiet bez opóźniania ich leczenia.

Postępy w diagnostyce raka piersi

Dobrze znane metody stosowane w diagnostyce raka piersi, takie jak kliniczne badanie piersi, mammografia i USG, nie gwarantują wykrycia każdego przypadku raka, jeśli są stosowane pojedynczo. Istnieje jednak coraz więcej metod diagnostycznych o zwiększonej czułości i nieinwazyjnych technik, które zwiększają dokładność diagnostyczną i wykrywalność raka, gdy są stosowane w połączeniu z istniejącymi już metodami (ryc. 4.) [79]. Mogą to być zarówno bardzo zaawansowane metody komputerowe (*computer-aided detection* – CAD) wspomagające badanie mammograficzne lub mniej rozwinięte metody, takie jak obrazowanie optyczne i diagnostyczne techniki molekularne [80]. Ze względu na zwiększoną czułość CAD zmniejsza szanse fałszywie ujemnych wyników, a specjalne oprogramowanie ostrzega specjalistów o wykrytych zmianach [81, 82]. Inne zaawansowane metody wykrywania raka piersi, takie jak mammografia z kontrastem i trójwymiarowa technika skryningu raka piersi, tzw. tomosynteza, mają zdolność różnicowania guzów rosnących szybko i zmian łagodnych [83, 84].

Coraz większa wiedza na temat molekularnej różnorodności raka piersi, a także postępy w badaniach molekularnych otworzyły nowe możliwości wczesnego wykrywania zmian nowotworowych. Z rakiem piersi zostało powiązanych wiele biomarkerów (BRCA1, BRCA2, HER2, ER i PR). Zostały także opracowane nowatorskie metody wykrywania krążących we krwi komórek nowotworowych. W rezultacie tak zaawansowanego rozwoju możliwa jest stratyfikacja nowotworów na podstawie występujących pomiędzy nimi różnic molekularnych, a także indywidualne leczenie dostosowane do potrzeb pacjenta [85–87].

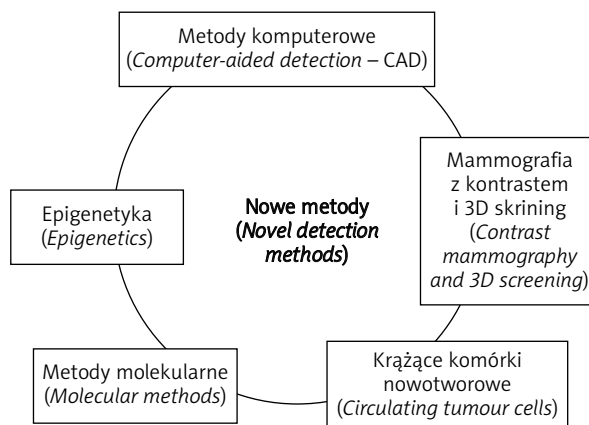
Metoda mikromacierzy umożliwiła wgląd w funkcje genów i ich uczestnictwo w rozwoju i progresji raka [88, 89]. Technologia ta jest szeroko stosowana do monitorowania ekspresji tysięcy genów jednocześnie [90, 91]. Przy jej użyciu opracowano jedne z najbardziej nowoczesnych testów służących do diagnozy i prognozy raka piersi. Test BCtect został

Advances in breast cancer diagnosis

Well-established breast cancer screening tools such as clinical breast exams, mammography and ultrasound are not able to detect every case of breast cancer when used individually. However, more diagnostic technologies are being developed which offer more sensitive and non-invasive techniques to boost cancer diagnostic accuracy when used in combination with the existing methods (Fig. 4) [79]. These range from highly advanced computer-aided detection (CAD) with mammography to less developed methods such as optical imaging and molecular diagnostic techniques [80]. Due to its great sensitivity, CAD reduces the chances of false negatives and is able to alert specialists of detected changes [81, 82]. Other detection methods such as contrast-enhanced mammography and tomosynthesis (3-D imaging) have the capability to aid in the differentiation between rapidly growing tumours and benign lesions [83, 84].

Increased knowledge of molecular heterogeneity in breast cancer and advances in molecular research have opened new opportunities for early breast cancer detection. Multiple biomarkers have been associated with breast cancer (BRCA1, BRCA2, HER2, ER and PR) and novel ways to detect circulating tumour cells in the blood have been developed. As a result, stratification of tumours based on their molecular signatures and tailored personalised treatments have been made possible [85–87].

Microarray technology has been widely used to monitor gene expression in thousands of genes simultaneously [88, 89] and has provided valuable insights into gene function and their involvement in cancer development and progression [90, 91]. Several cutting edge tests have been developed for diagnosis or prognosis of breast cancer with the use of this technology. The BCtect® test by DiaGenic



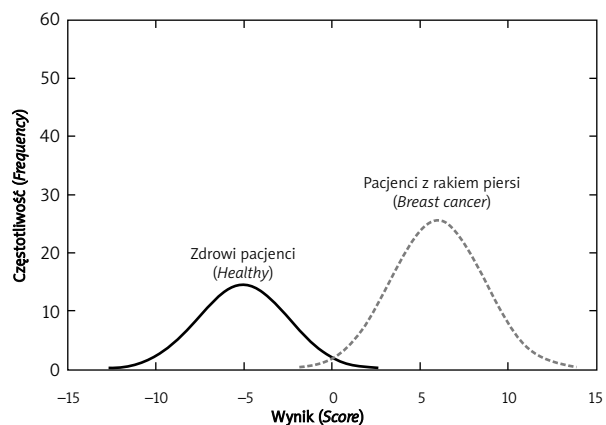
Rycina 4. Nowoczesne metody wykrywania raka piersi.
Figure 4. Novel methods of breast cancer detection.

opracowany przez firmę DiaGenic do wykrywania specyficznych zmian w aktywności 96 genów z krwi pobranej od pacjentki. Służy on do szybkiego wykrywania raka piersi [92]. Genomic Health stworzyło test Oncotype DX, który jest wykonywany na próbkach nowotworowych pobranych podczas biopsji. Wykrywa on zmiany w 21 kluczowych biomarkerach i pomaga przewidzieć korzyści z chemioterapii, a także oszacować ryzyko nawrotu raka piersi [93]. Test MammaPrint (Agendia) jest używany do określenia prawdopodobieństwa nawrotu raka piersi na podstawie zmieniającego się poziomu ekspresji tysięcy genów, co czyni identyfikację podtypów raka piersi bardziej precyzyjną [94].

Duży wpływ na rozwój badań nad biomarkeraми raka piersi, a także na zrozumienie patogenezy chorób nowotworowych miała również szybko rozwijająca się epigenetyka. Termin „epigenetyka” został po raz pierwszy zdefiniowany przez Conrada Waddingtona w 1942 r. jako „nauka nad dziedzicznymi zmianami w funkcji genomu, które występują bez zmian w sekwencji DNA” [95]. Dopiero niedawno zostały one użyte w kontekście zdrowia i choroby. Zmiany epigenetyczne są kontrolowane poprzez ścieżki sygnałowe w odpowiedzi na bodźce zewnętrzne i wewnętrzne. Kontrola epigenetyczna wpływa na dostęp do materiału genetycznego w komórce w ramach kontroli ekspresji genów [96, 97]. Zaburzenia tej kontroli zaobserwowano w różnych chorobach, w tym u pacjentek z rakiem piersi, gdy wyniki ich badań porównano z wynikami zdrowych kobiet. W konsekwencji specyficzne zmiany epigenetyczne zaproponowano jako nową i wydajną metodę diagnostyczną [98]. Została ona wykorzystana między innymi przez firmę Epigenomics, która opracowała testy diagnostyczne Epi proColon i Epi proLung (oba testy mają europejskie oznakowanie CE). Testy te wykrywają zmiany w metylacji w okrężnicy lub w tkance płucnej. Metylacja jest jednym ze sposobów epigenetycznej regulacji ekspresji genów, która jest często deregulowana u chorych na raka [99]. Firma Oxford BioDynamics opracowała nieinwazyjne badanie krwi – test EpiSwitch™ przeznaczony do wczesnego wykrywania raka piersi (ryc. 5). Test jest oparty na różnicach epigenetycznych w 18 biomarkerach pomiędzy pacjentami z nowotworem i osobami zdrowymi [100]. Jest to pierwsza tego rodzaju technologia, która z wysoką czułością i dokładnością wykrywa raka piersi niezależnie od stadium jego rozwoju czy rodzaju, np. rak piersi Luminal A: ER(+) i/lub PR(+), HER2(-), Luminal B: ER(+) i/lub PR(+), HER2(+), ER(+)/PR(-)/HER2(-) i ER(-)/PR(-)/HER2(+). EpiSwitch™ jest przewidziany do stosowania w połączeniu z mammogra-

detects specific changes in the gene activity of 96 genes from patient's blood and is used for fast detection of breast cancer [92]. Genomic Health released the Oncotype DX assay to be performed on tumour samples. It detects changes in 21 key biomarkers to predict benefits of chemotherapy and the risk of recurrence of breast cancer, with the aim of helping women make informed choices about future treatments [93]. MammaPrint (Agendia) is used to quantify the likelihood of breast cancer recurrence based on the changing expression levels of thousands of genes which makes the identification of cancer subtypes more precise [94].

The rapidly growing field of epigenetics have further enhanced the understanding of cancer pathogenesis and identification of cancer biomarkers. Epigenetics was first termed by Conrad Waddington in 1942 as “the study of heritable changes in genome function that occur without a change in DNA sequence” [95], but has only recently been explored in the context of health and disease. Epigenetic modifications occur as a result of signalling pathways in response to external and internal stimuli. They influence the access to genetic material within a cell as part of gene expression control [96, 97]. Dysregulation of these patterns has been observed in various diseases including breast cancer vs. healthy controls and has been proposed as a novel and powerful diagnostic method [98]. This phenomenon has been used by companies such as Epigenomics to develop diagnostic tests – Epi pro-



Rycina 5. Dystrybucja wyników zebranych w badaniach dla testu EpiSwitch™. Rysunek pokazuje częstość wyników dla pacjentów zdrowych i z rakiem piersi. Wynik pokazuje dobre rozróżnienie pomiędzy dwiema grupami, z minimalnym nałożeniem, podkreślając potencjalne korzyści tej technologii we wczesnym wykrywaniu raka piersi.

Figure 5. Breast cancer stratification with the EpiSwitch™ test. The figure shows the frequency of the scores for both healthy and breast cancer groups. There is good differentiation between the two groups, with minimal overlap, highlighting the potential benefit of this technology for aiding in breast cancer diagnosis.

fią oraz USG i zalecany w przypadku klinicznie niejednoznacznych wyników mammografii.

Wnioski

Rak piersi jest najczęściej występującym rodzajem raka inwazyjnego u kobiet, a częstość jego występowania stale rośnie. Istnieje ogromna potrzeba opracowania skutecznych i łatwo dostępnych metod wczesnego wykrywania tego schorzenia. Pomimo że mammografia nie jest metodą dostatecznie czułą, aby wykryć wszystkie przypadki raka piersi, nadal jest to badanie standardowe i najczęściej stosowane w diagnostyce tego nowotworu. Główne ograniczenia tej techniki to występowanie fałszywie dodatnich i ujemnych wyników, które mogą prowadzić do opóźnienia leczenia lub błędnej diagnozy, co może mieć istotny wpływ na pogorszenie stanu pacjentki w sensie fizycznym i psychicznym. Dowodzi to, jak wielka jest potrzeba rozwoju bardziej dokładnych, nieinwazyjnych i przyjaznych technik diagnostycznych, które mogłyby poprawić wczesne wykrywanie raka piersi, a przez to zwiększyć szanse na przeżycie przy jednoczesnym zminimalizowaniu urazów psychicznych chorych kobiet.

Postępy w diagnostyce raka piersi dowodzą, że nowoczesne techniki diagnostyczne wspomagają mammografię i w dużym stopniu poprawiają jej czułość. Intensywne prace firm i zespołów badawczych nad rozwinięciem badań diagnostycznych w kierunku raka piersi doprowadziły do znaczących osiągnięć w tej dziedzinie. Do najważniejszych należą bardzo wrażliwa technologia obrazowania i nowe techniki molekularne, które pomagają rozróżnić nowotwory agresywne od niezłośliwego raka piersi wcześniej i z dużo większą precyzją. Wydaje się jednak, że w przyszłości największy wpływ na wczesne wykrywanie raka piersi będą miały postępy w biologii molekularnej i epigenetyce. Już teraz pozwalają one na szczegółowe i szybkie rozróżnienie guzów, zanim zostaną wykryte jakiegokolwiek widoczne zmiany przy użyciu techniki obrazowania. W konsekwencji wpłynie to w znaczący sposób na zmniejszenie obciążenia psychicznego kobiet poddanych diagnostycznym badaniom przesiewowym w kierunku raka piersi, co wiąże się z wyraźnymi korzyściami dla pacjentek i systemów opieki zdrowotnej, oraz będzie stanowiło wsparcie zarówno dla prywatnych, jak i państwowych inicjatyw.

Podziękowania

Szczególne podziękowania dla Pani dr Anny Mazurkiewicz za wsparcie i udostępnienie swojej pracy doktorskiej.

Colon and Epi proLung (both CE-marked in Europe). Both tests detect methylation changes in colon or lung tissue, which is one of the ways to regulate gene expression and the altered methylation has been observed in cancer [99]. Oxford BioDynamics has developed a non-invasive blood test – EpiSwitch™ for early diagnosis of breast cancer based on the epigenetic differences between breast cancer and healthy individuals (Fig. 5) [100]. It detects changes in 18 epigenetic biomarkers and is the first-ever test that stratifies patients regardless of type and stage of breast cancer such as those with luminal A (ER(+) and/or PR(+), HER2(-)), luminal B (ER(+) and/or PR(+), HER2(+)), ER+/PR-/HER2-, ER-/PR-/HER2+ and other sub-types with high specificity and sensitivity. EpiSwitch™ is foreseen to be used in conjunction with mammography and ultrasound scans and in the common clinical scenario of inconclusive mammography results.

Conclusions

With breast cancer being the most common invasive cancer in women worldwide and its incidence continuously rising, there is a major need to develop effective and easily available methods for early breast cancer screening. Mammography is still currently the gold standard and the most commonly used method for the detection of breast cancer, but its sensitivity could be greatly improved in conjunction with other techniques. Major limitations of this procedure are false positive results which may either lead to delayed treatment or misdiagnoses and as a consequence, can have a considerable physiological and psychological impact on the affected women. This shows that there is a need for more sensitive, non-invasive, patient-friendly diagnostic techniques to be developed which would improve early detection and survival and reduce psychological trauma.

Various companies and research teams have addressed these needs, which have led to major improvements in the field and improving sensitivity of mammography. Some of the most significant advancements include highly sensitive imaging technologies as well as novel molecular techniques which help to differentiate aggressive cancers from non-invasive forms with much greater precision. However, it is the advances in molecular biology and epigenetics that look like they will make the biggest impact on early detection and have enabled a detailed and rapid stratification of tumours before any visible changes are detected by imaging. In consequence, such methods would also reduce psychological strain in women undergoing diagnostic screening for breast cancer and have clear benefits

Oświadczenie

Magister Magdalena Jeznach, dr Philip Jordan i dr Alexandre Akoulitchev są pracownikami firmy diagnostycznej Oxford BioDynamics.

Dr Dmitry Pshezhetskiy jest dyrektorem grupy badającej mikrośrodowisko nowotworów (Head of Group of Tumour Microenvironment) i pracuje dla Imperial College London, Hammersmith Hospital.

for patients and health care systems, supporting both private and state initiatives.

Acknowledgments

Many thanks to dr Anna Mazurkiewicz for her valuable guidance and providing statistics from her PhD thesis.

Mgr Magdalena Jeznach, dr Philip Jordan i dr Alexandre Akoulitchev are all employed by Oxford BioDynamics. Dr Dmitry Pshezhetskiy is the Head of Group of Tumour Microenvironment and works for Imperial College London, Hammersmith Hospital.

Piśmiennictwo

References

1. Breast Cancer Statistics Worldwide 2011. Worldwide Breast Cancer.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2011.
3. <http://www.breastcancer.org>, US Breast Cancer statistics. 2012, Breastcancer.org.
4. American Cancer Society, Global Cancer Facts and Figures. 2nd ed. American Cancer Society, Atlanta, Georgia, USA, 2008.
5. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 32: 624-628.
6. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk – where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 2005; 9: 208-221.
7. National Breast Cancer Foundation. Types of Breast Cancer. National Breast Cancer Foundation, Inc., 2012.
8. Wiedza ułatwia walkę z rakiem – rak piersi. Roche, 2012.
9. Cancer Research UK. Patient Information. Cancer Research UK, 2012.
10. <http://www.radiologyInfo.org>, Mammography. 2012, RadiologyInfo.org.
11. Cancer information. Macmillan Cancer Support, London 2012.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F i wsp. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. International Agency for Research on Cancer. The Globocan Project, Lyon 2010.
13. Key Facts 2012. Media Centre, World Health Organisation.
14. Cancer Research UK. Cancer Survival Statistics. London 2009.
15. Breast Cancer Survival Rates by Stage. American Cancer Society 2012.
16. Mazurkiewicz A. Kobiety po mastektomii w Polsce. Sfera prywatna, sfera publiczna. Instytut Filozofii i Socjologii Polskiej Akademii Nauk, Warszawa 2011.
17. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii w Warszawie.
18. American Cancer Society recommendations for early breast cancer detection in women without breast symptoms. American Cancer Society 2011.
19. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2007 with Chartbook on Trends in the Health of Americans, 2007.
20. European Cancer Observatory, EU recommendations – Cancer Screening. Breast 2007.
21. <http://www.patient.co.uk>, Breast Screening. 2012, Patient.co.uk.
22. Matkowski R, Szynglarewicz B. First report of introducing population-based breast cancer screening in Poland: experience of the 3-million population region of Lower Silesia. *Cancer Epidemiol* 2010; 35: e111-5.
23. Polska Unia Onkologii, 2007.
24. Szynglarewicz B, Matkowski R, Kasprzak P i wsp. The effectiveness of population-based breast cancer screening programme. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 117-120.
25. Bailar JC 3rd, MacMahon B. Randomization in the Canadian National Breast Screening Study: a review for evidence of subversion. *CMAJ* 1997; 156: 193-199.
26. 16-year mortality from breast cancer in the UK Trial of Early Detection of Breast Cancer. *Lancet* 1999; 353: 1909-1914.
27. Nyström L, Rutqvist LE, Wall S i wsp. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973-978.
28. Andersson I, Aspegren K, Janzon L i wsp. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988; 297: 943-948.
29. Aron JL, Prorok PC. An analysis of the mortality effect in a breast cancer screening study. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 36-43.
30. Frisell J, Eklund G, Hellström L i wsp. The Stockholm breast cancer screening trial-5-year results and stage at discovery. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 79-87.
31. Duffy SW, Tabar L, Fagerberg G i wsp. Breast screening, prognostic factors and survival – results from the Swedish two county study. *Br J Cancer* 1991; 64: 1133-1138.
32. Zahl PH, Maehlen J. Overdiagnosis of breast cancer after 14 years of mammography screening. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132: 414-417.
33. Vainio H, B.F. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 7. IARC Press. Lyon 2002.
34. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK i wsp. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Part 1): 347-360.
35. Mammograms Fact Sheet. National Cancer Institute, 2010.
36. Breast Cancer Screening – Harms of Screening. National Cancer Institute, 2012.
37. Dix Smith M. Financial facts about treating breast cancer – includes a listing of educational resources – Costing Out Care. *Business & Health*, 1996.

38. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001877.
39. Norsa'adah B, Rampal KG, Rahmah MA i wsp. Diagnosis delay of breast cancer and its associated factors in Malaysian women. *BMC Cancer* 2011; 11: 141.
40. Junod B, Zahl PH, Kaplan RM i wsp. An investigation of the apparent breast cancer epidemic in France: screening and incidence trends in birth cohorts. *BMC Cancer* 2011; 11: 401.
41. Elmore JG, Fletcher SW. Overdiagnosis in breast cancer screening: time to tackle an underappreciated harm. *Ann Intern Med* 2012; 156: 536-537.
42. Gøtzsche PC, Gøttrgensen KJ, Zahl PH i wsp. Why mammography screening has not lived up to expectations from the randomised trials. *Cancer Causes Control* 2012; 23: 15-21.
43. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 605-613.
44. Nielsen M, Thomsen JL, Primdahl S i wsp. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987; 56: 814-819.
45. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001877.
46. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.
47. Douek M, Baum M. Mass breast screening: is there a hidden cost? *Br J Surg* 2003; 90 (Suppl. 1): 44-45
48. Hulbert-Williams N, Neal R, Morrison V i wsp. Anxiety, depression and quality of life after cancer diagnosis: what psychosocial variables best predict how patients adjust? *Psychooncology* 2011; doi: 10.1002/pon.1980.
49. Patel D, Sharpe L, Thewes B i wsp. Feasibility of using risk factors to screen for psychological disorder during routine breast care nurse consultations. *Cancer Nurs* 2010; 33: 19-27.
50. Wade TD, Lee C. The impact of breast cancer on the lives of middle-aged women: results from the Australian longitudinal study of women's health. *Health Psychol* 2005; 24: 246-251.
51. Baker F, Marcellus D, Zabora J i wsp. Psychological distress among adult patients being evaluated for bone marrow transplantation. *Psychosomatics* 1997; 38: 10-19.
52. Drageset S, Lindstrom TC, Underlid K. Coping with breast cancer: between diagnosis and surgery. *J Adv Nurs* 2010; 66: 149-158.
53. Maunsell E, Brisson J, Deschenes L. Psychological distress after initial treatment of breast cancer. Assessment of potential risk factors. *Cancer* 1992; 70: 120-125.
54. Vos PJ, Garssen B, Visser AP i wsp. Early stage breast cancer: explaining level of psychosocial adjustment using structural equation modeling. *J Behav Med* 2004; 27: 557-580.
55. den Heijer M, Seynaeve C, Timman R i wsp. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: a prospective long-term follow-up study. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1263-8. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.020.
56. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz D i wsp. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 30-36.
57. Anderson NB. Levels of analysis in health science. A framework for integrating sociobehavioral and biomedical research. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 563-576.
58. Baum A, Posluszny DM. Health psychology: mapping biobehavioral contributions to health and illness. *Annu Rev Psychol* 1999; 50: 137-163.
59. Anderson NB. *Emotional Longevity: what really determines how long you live.* Viking, New York 2003.
60. Beatty L, Oxlad M, Koczwara B i wsp. The psychosocial concerns and needs of women recently diagnosed with breast cancer: a qualitative study of patient, nurse and volunteer perspectives. *Health Expect* 2008; 11: 331-342.
61. Hegel MT, Moore CP, Collins ED i wsp. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 2006; 107: 2924-2931.
62. Burgess C, Cornelius V, Love S i wsp. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330: 702.
63. Savard J, Simard S, Blanchet J i wsp. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001; 24: 583-590.
64. Savard J, Simard S, Ivers H i wsp. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6083-6096.
65. Savard J, Simard S, Ivers H i wsp. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6097-6106.
66. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med* 2007; 146: 502-510.
67. Brett J, Austoker J. Women who are recalled for further investigation for breast screening: psychological consequences 3 years after recall and factors affecting re-attendance. *J Public Health Med* 2001; 23: 292-300.
68. Lerman C, Trock B, Rimer BK i wsp. Psychological and behavioral implications of abnormal mammograms. *Ann Intern Med* 1991; 114: 657-661.
69. Rossi S, Cinini C, Di Pietro C i wsp. Diagnostic delay in breast cancer: correlation with disease stage and prognosis. *Tumori* 1990; 76: 559-562.
70. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187.
71. Richardson JL, Langholz B, Bernstein L i wsp. Stage and delay in breast cancer diagnosis by race, socioeconomic status, age and year. *Br J Cancer* 1992; 65: 922-926.
72. Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C i wsp. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany – a population based study. *Br J Cancer* 2002; 86: 1034-1040.
73. Meechan G, Collins J, Petrie KJ. The relationship of symptoms and psychological factors to delay in seeking medical care for breast symptoms. *Prev Med* 2003; 36: 374-378.
74. Montella M, Crispo A, D'Aiuto G i wsp. Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 53-59.
75. Bish A, Ramirez A, Burgess C i wsp. Understanding why women delay in seeking help for breast cancer symptoms. *J Psychosom Res* 2005; 58: 321-326.
76. Jenner DC, Middleton A, Webb WM i wsp. In-hospital delay in the diagnosis of breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 914-915.
77. Improving supportive and palliative care for adults with cancer. NHS, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2004.
78. Cancer Reform Strategy. Department of Health 2007.
79. Kennedy DA, Lee T, Seely D. A comparative review of thermography as a breast cancer screening technique. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 9-16.
80. Singh V, Saunders C, Wylie L i wsp. New diagnostic techniques for breast cancer detection. *Future Oncol* 2008; 4: 501-513.
81. Castellino RA. Computer aided detection (CAD): an overview. *Cancer Imaging* 2005; 5: 17-19.
82. Tang J, Rangayyan RM, Xu J i wsp. Computer-aided detection and diagnosis of breast cancer with mammography: recent advances. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009; 13: 236-251.
83. Baker JA, Lo JY. Breast tomosynthesis: state-of-the-art and review of the literature. *Acad Radiol* 2011; 18: 1298-1310.
84. Diekmann F, Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. *Eur Radiol* 2007; 17: 3086-3092.

85. Sun YF, Yang XR, Zhou J i wsp. Circulating tumor cells: advances in detection methods, biological issues, and clinical relevance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 1151-1173.
86. Watson AP, Egland KA. Pathways to personalized medicine for breast and prostate cancers: emerging diagnostic methods and prognostic biomarkers. *S D Med* 2010; 63: 247-253.
87. Harbeck N, Salem M, Nitz U i wsp. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 584-594.
88. Hegde P, Qi R, Abernathy K i wsp. A concise guide to cDNA microarray analysis. *Biotechniques* 2000; 29: 548-450, 552-554, 556 passim.
89. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A i wsp. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998; 4: 844-847.
90. Pollack JR, Sørlie T, Perou CM i wsp. Microarray analysis reveals a major direct role of DNA copy number alteration in the transcriptional program of human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 12963-12968.
91. Anzick SL, Trent JM. Role of genomics in identifying new targets for cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16 (5 Suppl 4): 7-13.
92. BCtect® DiaGenic for early breast cancer detection. DiaGenic, Oslo 2010.
93. Oncotype DX Breast Cancer Assay. Genomic Health. Inc. Redwood City.
94. Agendia's MammaPrint Microarray Platform. Agendia 2011.
95. Van Speybroeck L. From epigenesis to epigenetics: the case of C. H. Waddington. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 981: 61-81.
96. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 143-153.
97. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
98. Muntean AG, Hess JL. Epigenetic dysregulation in cancer. *Am J Pathol* 2009; 175: 1353-1361.
99. Epi proLung, Epi proColon. EpiGenomics AG, Berlin 2011.
100. Pshezhetskiy D i wsp. Validation of a new epigenetic-based prognostic blood test to predict prostate cancer aggressiveness, 2012.