

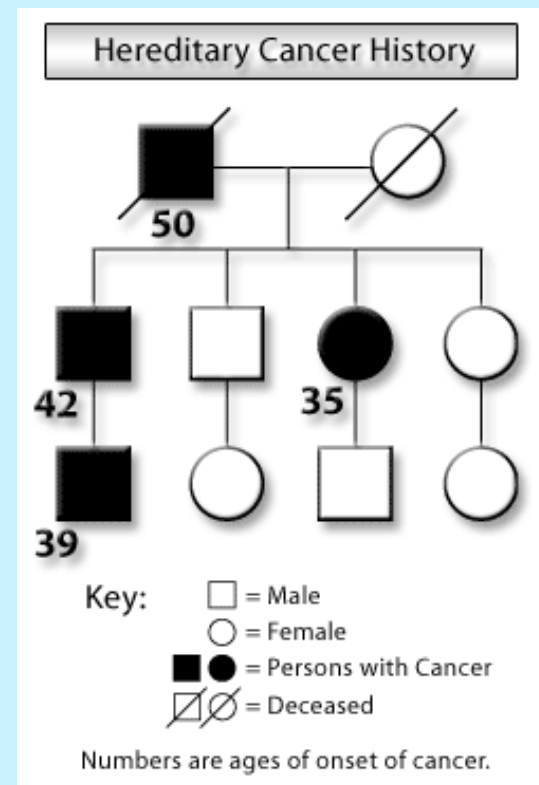
ГЕНЕТИКА НА РАКА

Катедра

Медицинска генетика

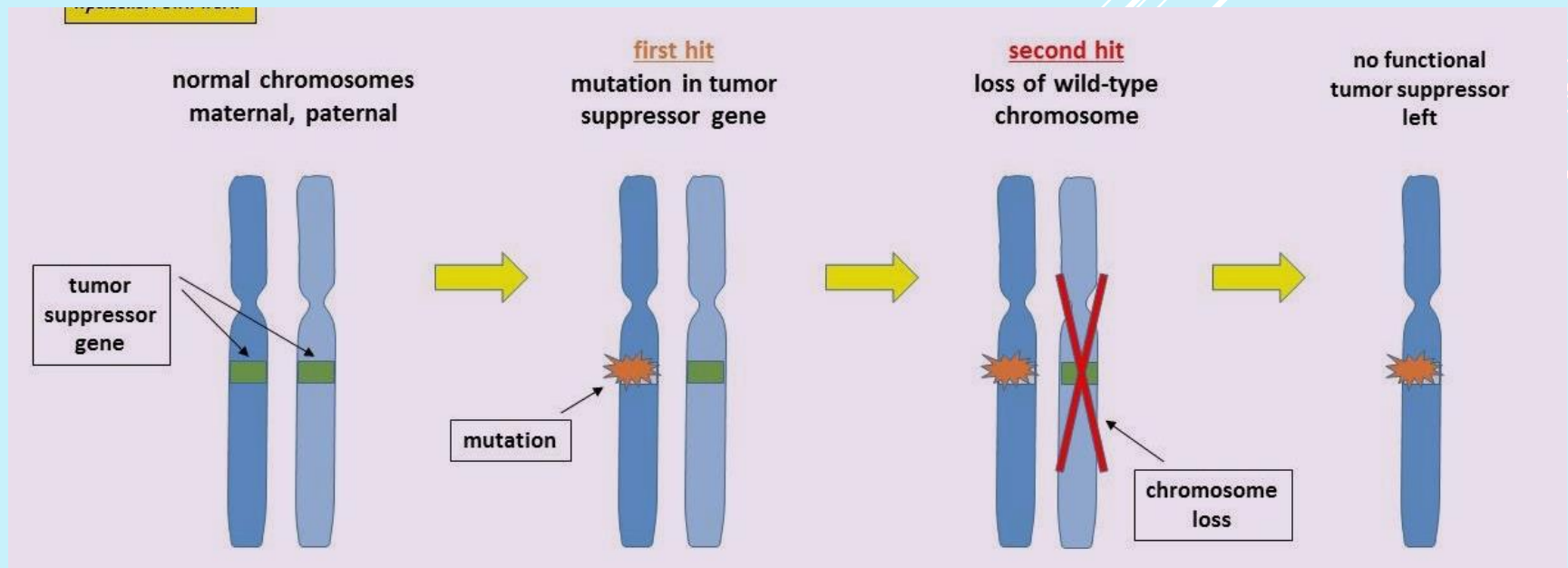
ФАМИЛЕН РАК

- ▶ Ако някой е унаследил мутация, причиняваща канцерогенеза, и по-късно се развие раково образуване, рактът може да бъде определен като фамилен или наследствен.
- ▶ Примери за такъв фамилен рак са: **рак на гърдата** и **BRCA генът**, рак на дебелото черво – **фамилна аденоматозна полипоза** и **наследствен неполипозен рак на дебелото черво**.
- ▶ Тези унаследени мутации само увеличават вероятността човек да развие раково образуване, но те не определят неговата задължителна поява.
- ▶ При такива семейства се препоръчва генетично консултиране и изследване.
- ▶ Този тип рак се манифестира в по-ранна възраст, отколкото спорадичния рак.



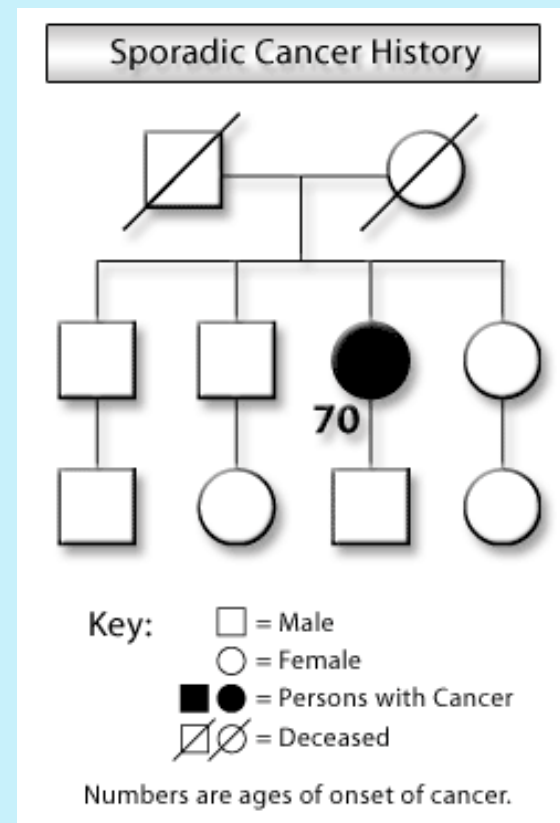
ХИПОТЕЗА ЗА ДВОЙНИЯ УДАР

- Човек унаследява мутантно копие на гена p53 (първи удар), но все още има едно функциониращо копие на този ген на другата си хромозома.
- Нормалното копие на гена p53 може по-късно също мутира (втори удар) и така се нарушава контрола на клетъчния растеж, което води до неконтролируем растеж на неопластичния клон.
- При фамилния рак се засягат множество органи и обикновено засегнатите индивиди имат повече от едно раково образувание. Често се наблюдават турмори, които не са от епителен произход (саркома, левкемии/лимфоми, тумори на ЦНС).



СПОРАДИЧЕН РАК

- ▶ Повечето видове рак са спорадични, тъй като няма доказана унаследена мутация. Ракът се определя като спонтанно възникнал, често се асоциира с вредни фактори на средата (например цигарения дим като карциноген).
- ▶ Такива фактори индуцират мутации, които водят до туморен растеж, но обикновено пациентът е бил изложен на тях за продължителен период от време. Повечето засегнати индивиди са възрастни и имат само едно първично новообразувание.
- ▶ **Родствениците обикновено нямат увеличен риск за развитие на тумори.**



- Раковите образувания са резултат от акумулиране както на унаследени, така и на соматични мутации в **прото-онкогените** и **тумор супресорните гени**. Третият клас гени, които са отговорни за **ДНК репарацията**, също могат да доведат до появата на тумори при тяхната инактивация поради натрупващите се грешки в ДНК при репликацията.

Нормален
клетъчен
цикъл



Прото-онкогени (газ)

Тумор супресорни гени (спирачка)

Мутации,
водещи до
рак





Прото-онкогени → Онкогени = Твърде много газ





Тумор супресорни гени са инактивирани = Няма спирачка!

Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	161,360	19%			Breast	252,710	30%
Lung & bronchus	116,990	14%			Lung & bronchus	105,510	12%
Colon & rectum	71,420	9%			Colon & rectum	64,010	8%
Urinary bladder	60,490	7%			Uterine corpus	61,380	7%
Melanoma of the skin	52,170	6%			Thyroid	42,470	5%
Kidney & renal pelvis	40,610	5%			Melanoma of the skin	34,940	4%
Non-Hodgkin lymphoma	40,080	5%			Non-Hodgkin lymphoma	32,160	4%
Leukemia	36,290	4%			Leukemia	25,840	3%
Oral cavity & pharynx	35,720	4%			Pancreas	25,700	3%
Liver & intrahepatic bile duct	29,200	3%			Kidney & renal pelvis	23,380	3%
All Sites	836,150	100%			All Sites	852,630	100%

Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	84,590	27%			Lung & bronchus	71,280	25%
Colon & rectum	27,150	9%			Breast	40,610	14%
Prostate	26,730	8%			Colon & rectum	23,110	8%
Pancreas	22,300	7%			Pancreas	20,790	7%
Liver & intrahepatic bile duct	19,610	6%			Ovary	14,080	5%
Leukemia	14,300	4%			Uterine corpus	10,920	4%
Esophagus	12,720	4%			Leukemia	10,200	4%
Urinary bladder	12,240	4%			Liver & intrahepatic bile duct	9,310	3%
Non-Hodgkin lymphoma	11,450	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,690	3%
Brain & other nervous system	9,620	3%			Brain & other nervous system	7,080	3%
All Sites	318,420	100%			All Sites	282,500	100%

Очаквани стойности на новите случаи на ракови образувания и очакваната смъртност за 10те водещи типа рак, САЩ, 2017г.

ОНКОГЕНИ

- ▶ Прото- онкогените са нормални гени в клетките. При мутации те се превръщат в онкогени, които в свръхекспресирано състояние насочват клетките към злокачествена трансформация – обезсмъртяване и бърза пролиферация. Продуктите на онкогените са растежни фактори, рецептори за растежни фактори, сигнални трансдуктори и транскрипционни фактори.
- ▶ Има около 100 идентифицирани онкогена.

Oncogene	Related Cancers
Bcr-abl	Chronic myelogenous leukemia (CML)
Bcl-2	B-cell lymphoma
HER2/neu (erbB-2)	Breast cancer, Ovarian cancer, others
N-myc	Neuroblastoma
EWS	Ewing tumor
C-myc	Burkitt lymphoma, others

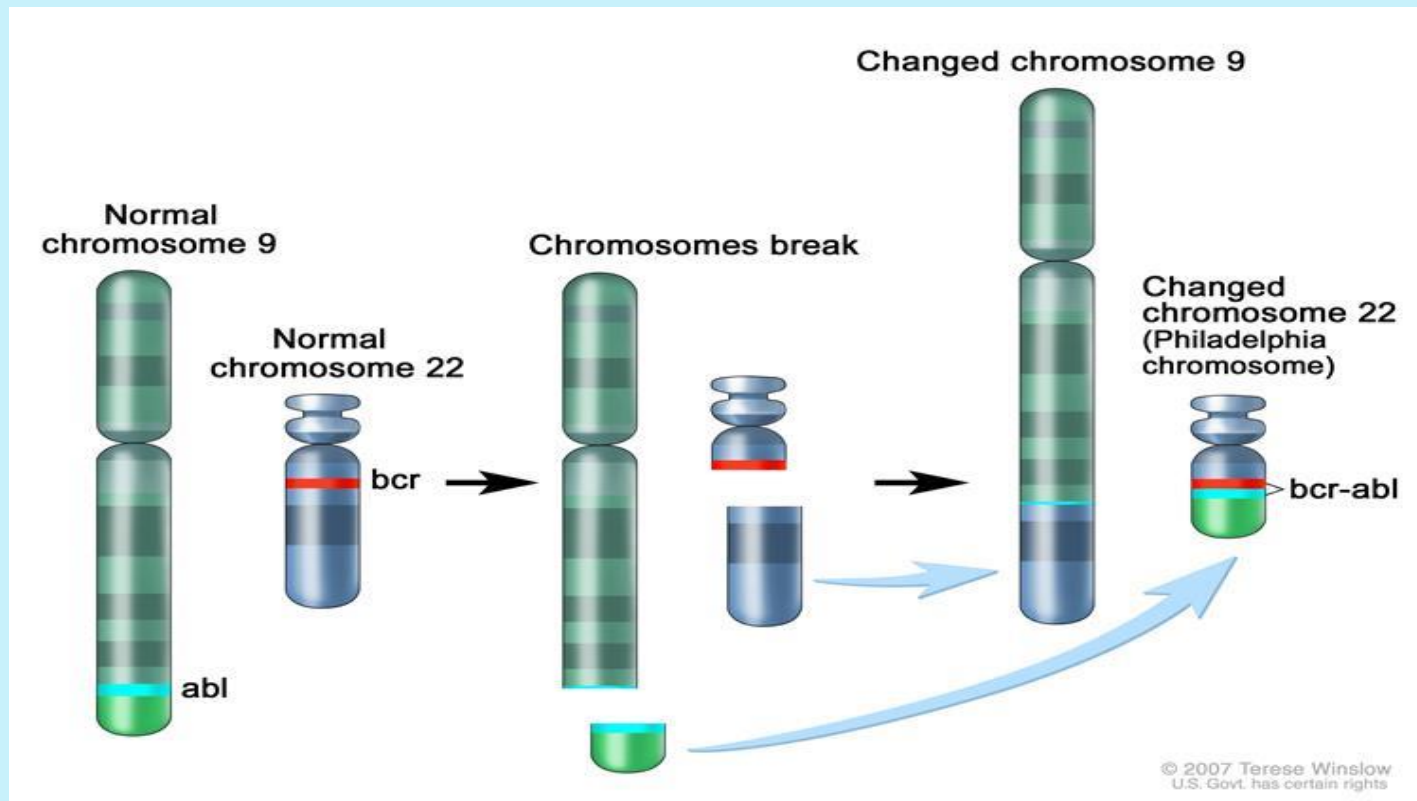
ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

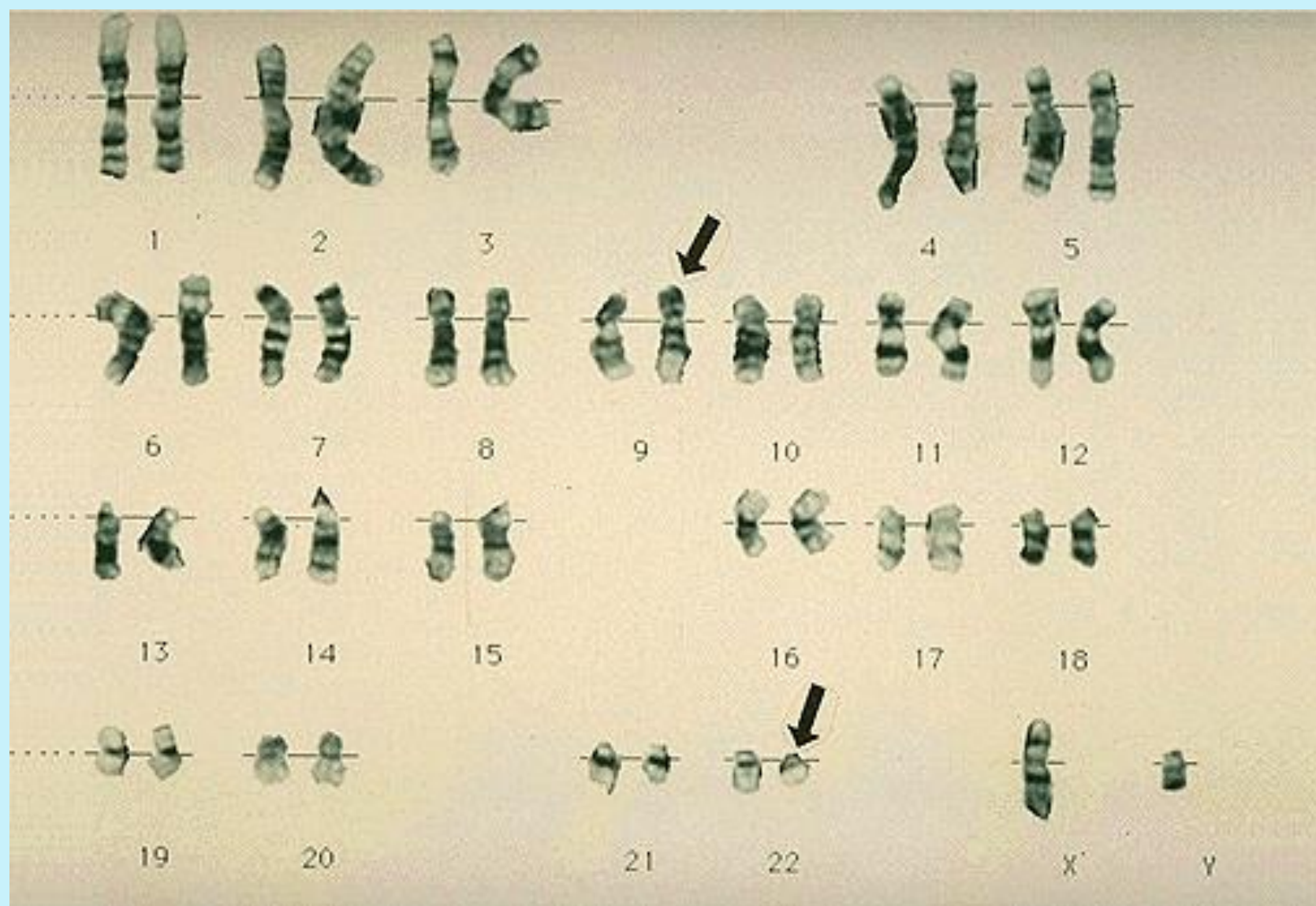
- ▶ **Хроничната миелогенна левкемия (ХМЛ)** е миелопролиферативно заболяване, характеризиращо се с ексцесивна пролиферация на гранулоцитите и техните предшественици.
- ▶ Представява около 20% от всички левкемии, засягащи възрастните.

ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

- ▶ При 95% от болните се установява т.нар. Филадельфийска хромозома. Тя представлява транслокация между дългото рамо на 9^{та} и дългото рамо на 22^{ра} хромозома $t(9;22)$. Това е придобито нарушение, което се открива в циркулиращата кръв или в костния мозък, но не и в други тъкани.
- ▶ Тази транслокация се наблюдава при около 90% от пациентите с ХМЛ.
- ▶ Новообразуваната по-къса 22^{ра} хромозома се нарича Филадельфийска.

- ▶ Тази транслокация води до преместването на **ABL гена** от дългото рамо на **9^{та} хромозома** върху рамото на **22^{ра}** и се формира **фузионния ABL-BCR ген**.
- ▶ ABL-BCR протеинът има повишена **тирозин-киназна АКТИВНОСТ** и води до неконтролируемо делене на клетките.





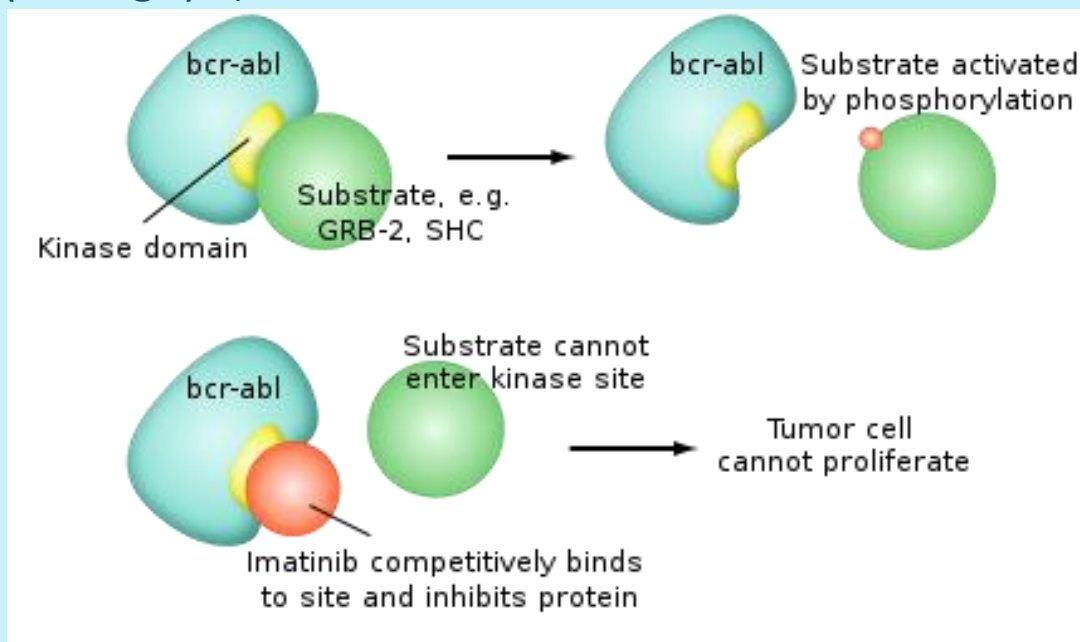
Лечение на ХМЛ

- ▶ Прилагат се лекарства, които са тирозин-киназни инхибитори и блокират активността на BCR-ABL.

- ▶ Imatinib (Gleevec®) първо поколение тирозин-киназни инхибитори (ТКИ)
- ▶ Dasatinib (Sprycel®) второ поколение (ТКИ)
- ▶ Nilotinib (Tasigna®) второ поколение (ТКИ)

ТКИ, които се използват, ако горните нямат ефект:

- ▶ Bosutinib (Bosulif®)
- ▶ Ponatinib (Iclusig®) трето поколение ТКИ



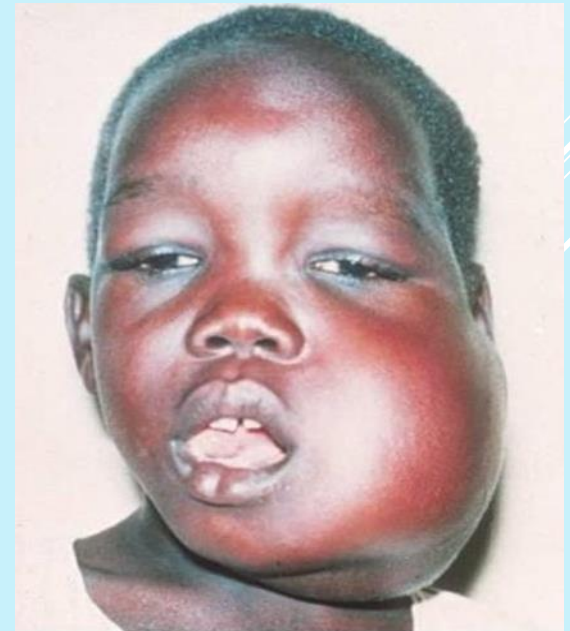
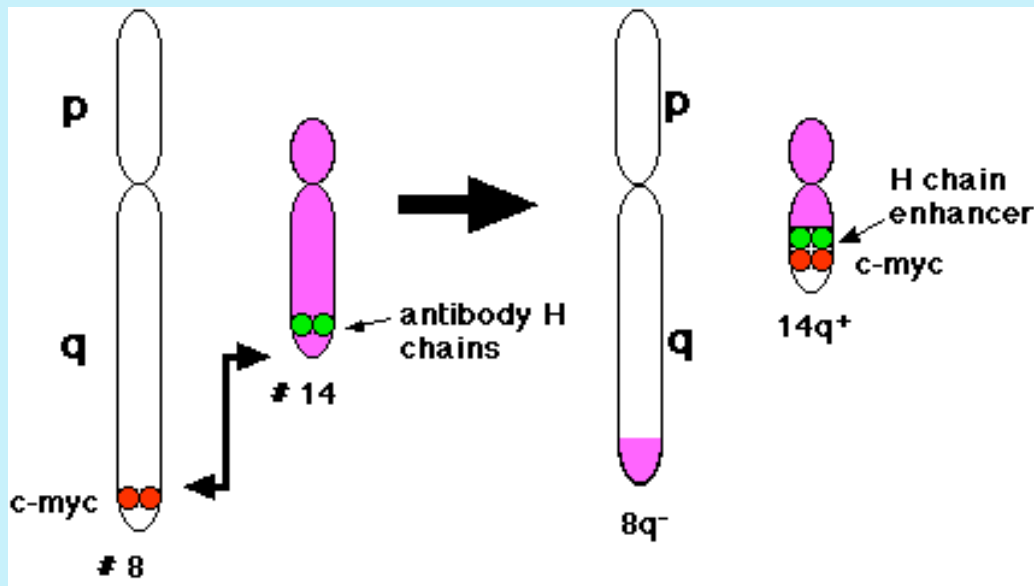
- ▶ Тези лекарства показват най-добри резултати, когато ХМЛ е в хроничната си фаза, но може да помогнат и при лечението на пациенти в напреднал стадий.
- ▶ Те трябва да се прилагат за неопределено дълъг период от време, тъй като те не водят до окончателно излекуване на пациентите.
- ▶ При добро повлияване на пациентите може да се опита намаляване на дозите.

ЛИМФОМ НА BURKITT

- ▶ **Лимфома на Burkitt** е вид **не-Ходжкинов лимфом**, който произлиза от В-клетките.
- ▶ Описва се като един от най-бързо растящите тумори при човека, асоциира се с нарушен имунитет.
- ▶ Туморът може да обхване долната челюст, централата нервна система, ГИТ, бъбреците, яйчниците или други органи.

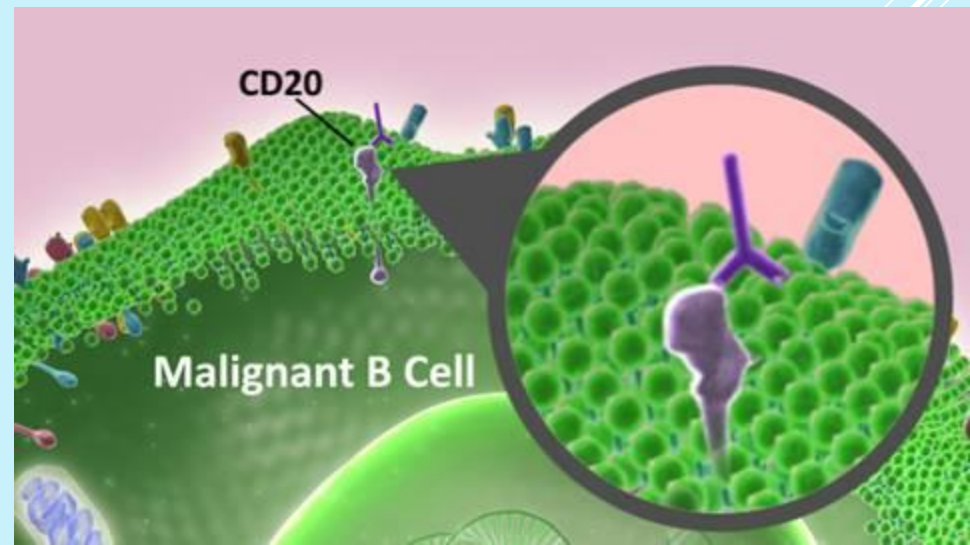
ЛИМФОМ НА BURKITT

- ▶ Мнозинството от засегнатите деца (90%) имат транслокация на **с-MYC онкогена**, намиращ се на дългото рамо на **8 хромозома**, върху **14 хромозома** в близост до гена за тежката верига на имуноглобулин G. Така се получава фузионен ген, който индуцира масирана транскрипция на фузионния протеин и неконтролируема пролиферация на клетките. По-рядко може да се наблюдава транслокация между хромозоми 2 и 22.
- ▶ Когато MYC гена попадне под регулацията на гена за имуноглобулините, се свръхекспресира 10 и повече пъти.



ЛИМФОМ НА BURKITT

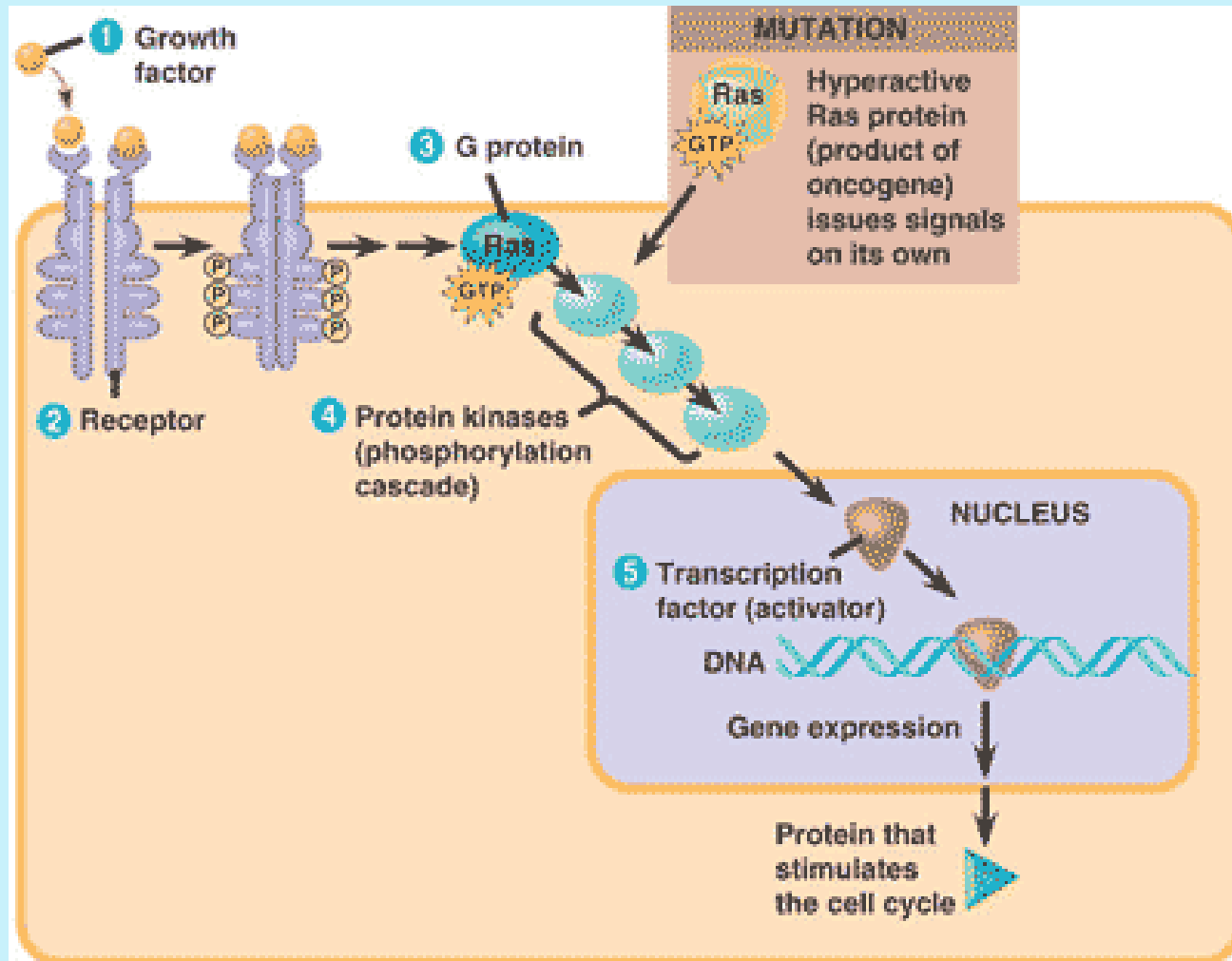
- ▶ **Химиотерапията** е основното лечение при лимфом на Бъркит.
- ▶ При **прицелната терапия** се използват лекарства, чийто таргет са специфични молекули, намиращи се на повърхността на раковите клетки. Такива молекули може да са сигнални трансдуктори за клетъчен растеж или пролиферация. Когато те бъдат блокирани, това ще доведе до спиране растежа на раковите клетки и минимален отрицателен ефект върху нормалните клетки.
- ▶ **Rituximab (Rituxan)** е най-използваното лекарство за таргетна терапия при лимфома на Burkitt. Представява химерно моноклонално антитяло срещу CD20, който се намира основно на повърхността на В лимфоцитите. Когато Rituximab се свърже с този протеин, се активират механизми за клетъчна смърт..



RAS ПРОТО-ОНКОГЕН

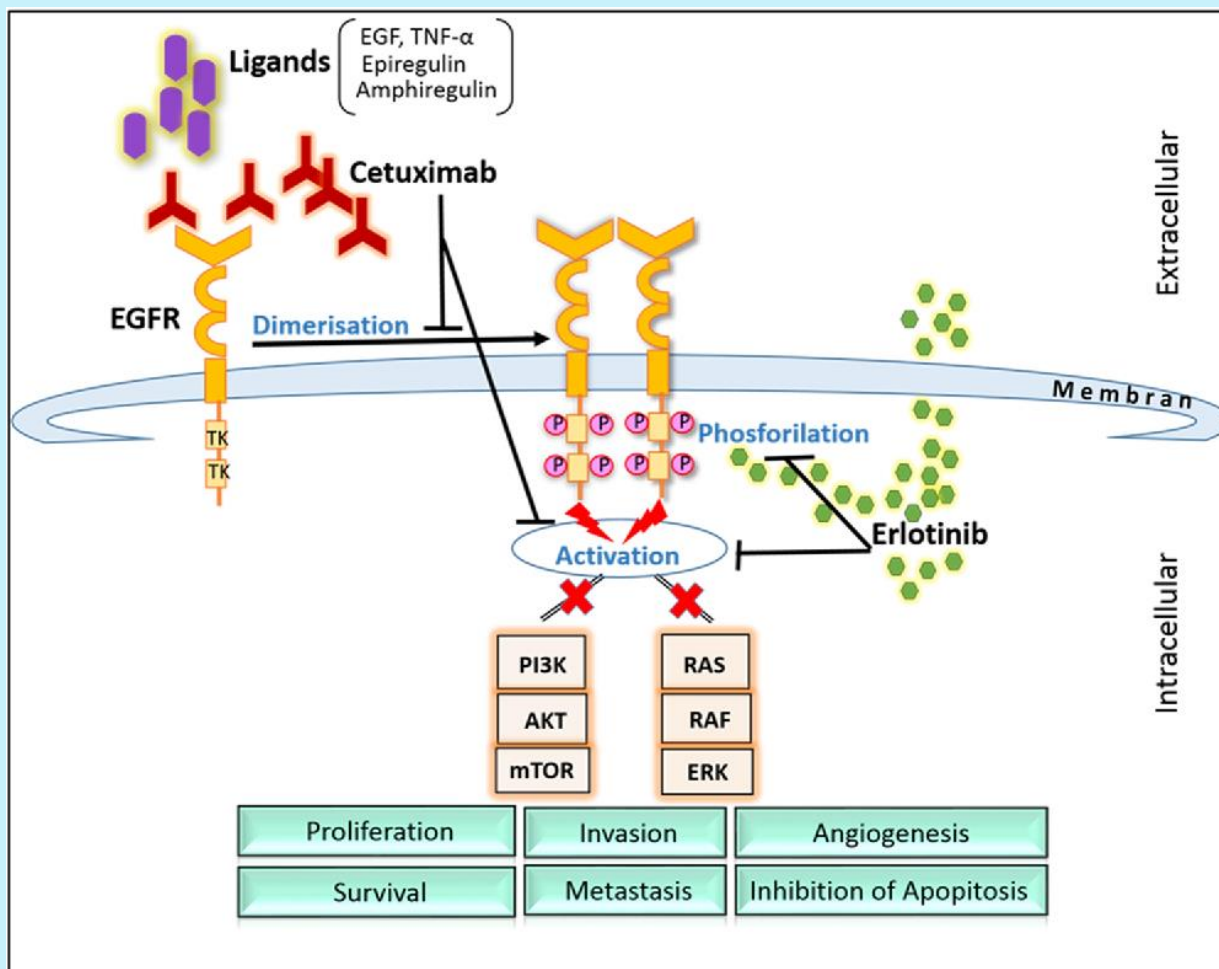
- ▶ Съществуват 3 Ras гена при човека (HRas, Kras и NRas). Те често участват в патогенезата на рака.
- ▶ Мутации в *ras* гена водят до образуването на постоянно активен Ras протеин. Като резултат от това, се наблюдава нарушена свръхрегулация на клетъчните сигнали.
- ▶ При около 50% от колоректалния карцином и при 95% от случаите на рак на панкреаса, както и при рака на белия дроб и на щитовидната жлеза, може да се открие мутация в *ras* гена.

- ▶ Продуктът на RAS гена е Ras протеинът, който участва в предаването на растежния сигнал от рецептора върху плазмената мембрана до ядрото. Мутация в RAS гена води до хиперактивно състояние на протеина и неконтролируема клетъчна пролиферация.



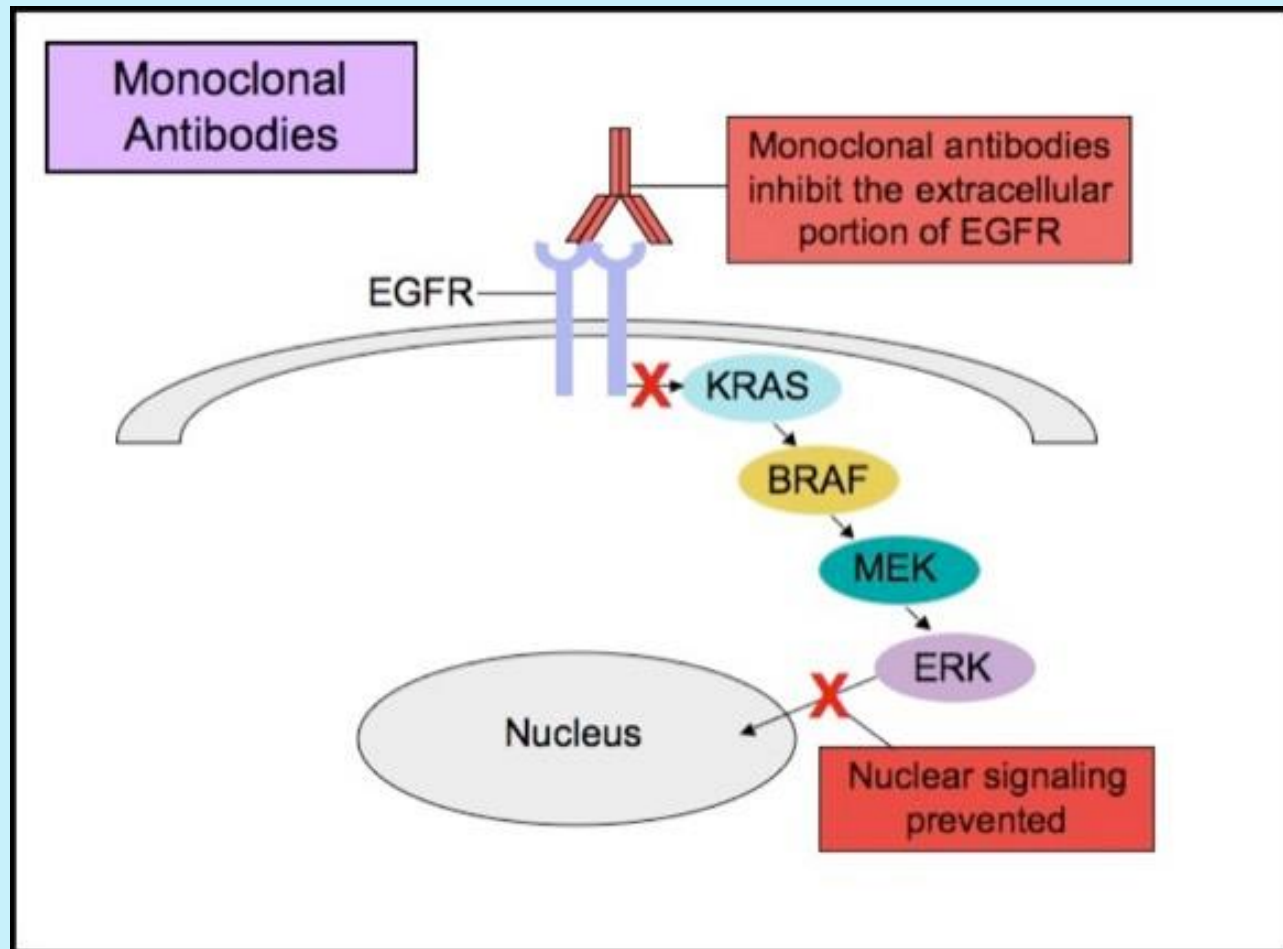
EGFR ИНХИБИТОРИ

- KRAS генът кодира малък G протеин, който е част от EGFR сигналния път. **Cetuximab** и други инхибитори на EGFR функционират само в тумори, където KRAS не е мутирал.



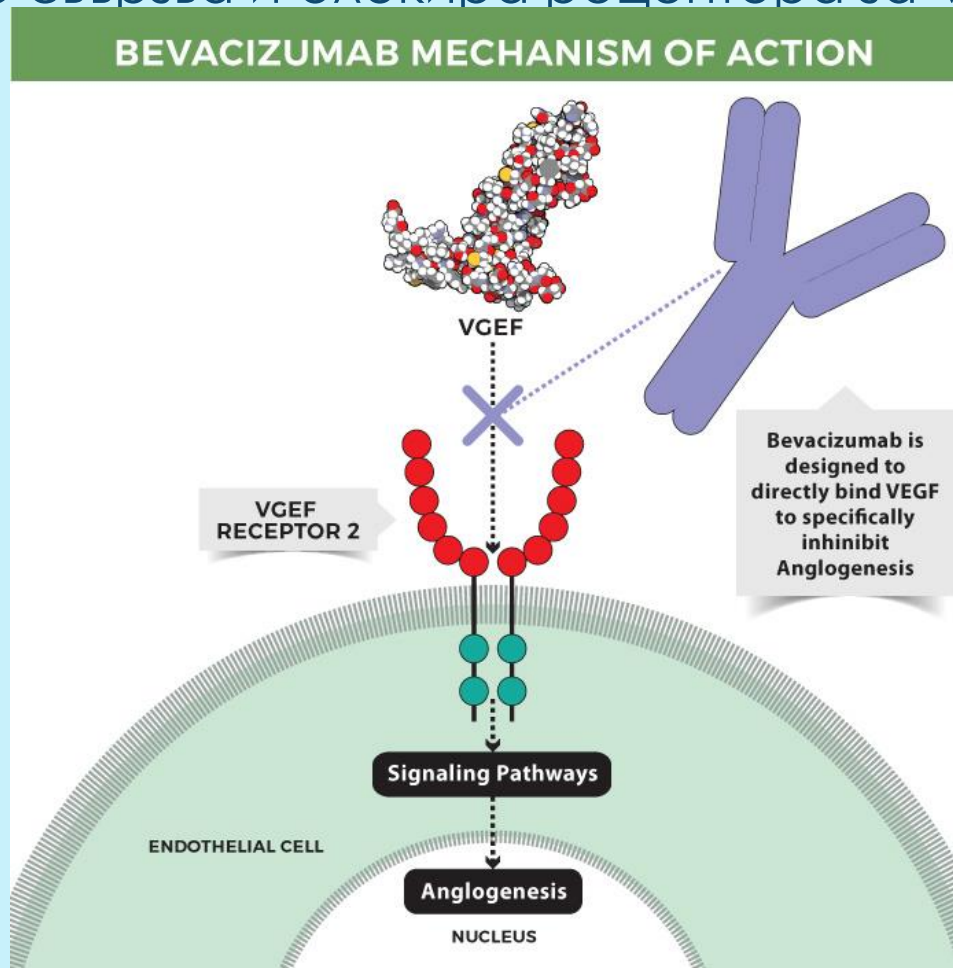
ANTI-EGFR ТЕРАПИЯ

- ▶ Дивият тип *RAS* е предиктивен маркер за отговора към терапията с anti-EGFR. Носители на мутантния тип *RAS* не се повлияват от тази терапия.



ANTI-VEGF ТЕРАПИЯ

- ▶ Този тип лекарства блокират **съдово-ендотелния растежен фактор** (VEGF - vascular endothelial growth factor)
- ▶ **Bevacizumab (Avastin)** е човешко моноклонално антитяло, което се свързва и блокира рецептора за VEGF.



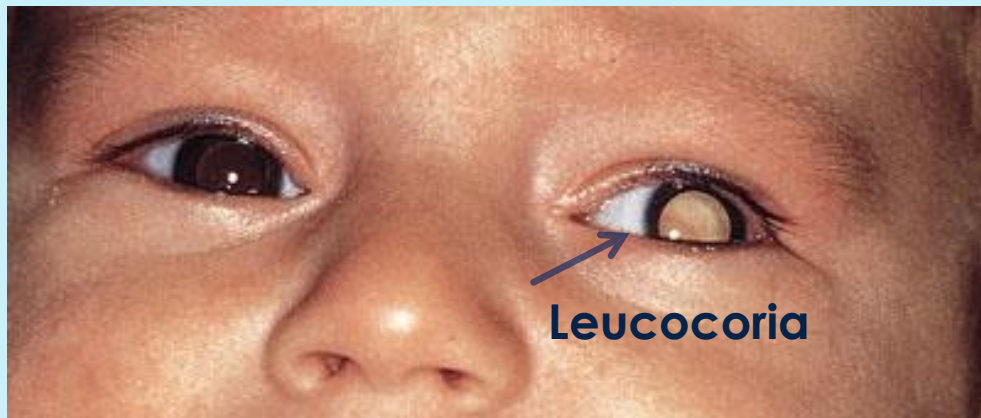
ТУМОР СУПРЕСОРНИ ГЕНИ

- ▶ Описани са повече от 20 тумор супресорни гена.
- ▶ Фунската им е да регулират клетъчната пролиферация.

Tumour suppressor genes.			
Gene	Chromosome	Location	Function
Rb	13	Nucleus	Cell cycle
p53	17	Nucleus	DNA repair, apoptosis
INK4A	9	Nucleus	Cell cycle/p53 function
Bcl2	18	Mitochondria	Apoptosis
nm23	17	Mitochondria	Metastasis
BRCA2	17	Nucleus	DNA repair
APC	5	Cytoskeleton	Cell-cell recognition

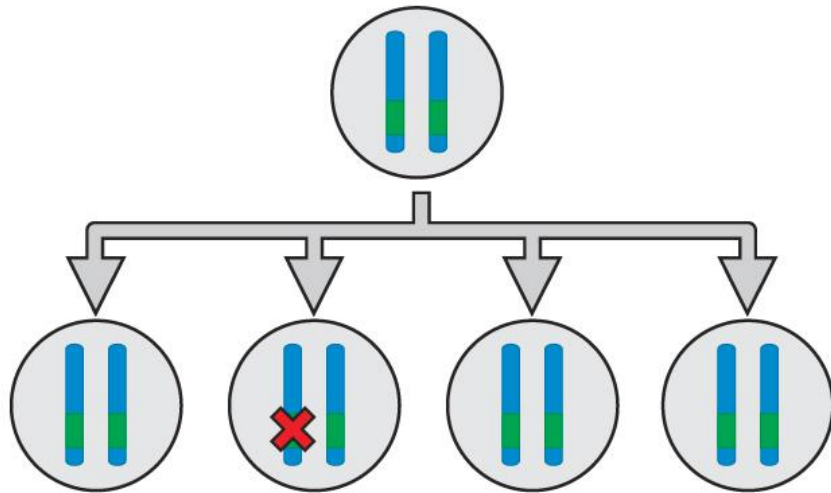
РЕТИНОБЛАСТОМ

- ▶ Това е рядко срещан злокачествен тумор в детска възраст, произлизащ от ретиналните клетки. Обикновено се развива преди 5 год. възраст. Рано поставената диагноза и започнато лечение се асоциират с добра прогноза. Този тумор се наблюдава в 2 форми: спорадична (ненаследствена) и фамилна (наследствена), която се унаследява по автозомно-доминантен тип. Ненаследствените форми обикновено засягат едното око, докато наследствените често са с двустранно засягане или мултифокални в едното око. Възрастта на изява на фамилна форма е по-ранна в сравнение със спорадичната форма.



РЕТИНОБЛАСТОМЪТ ИЛЮСТРИРА ТЕОРИЯТА ЗА ДВОЙНИЯ УДАР

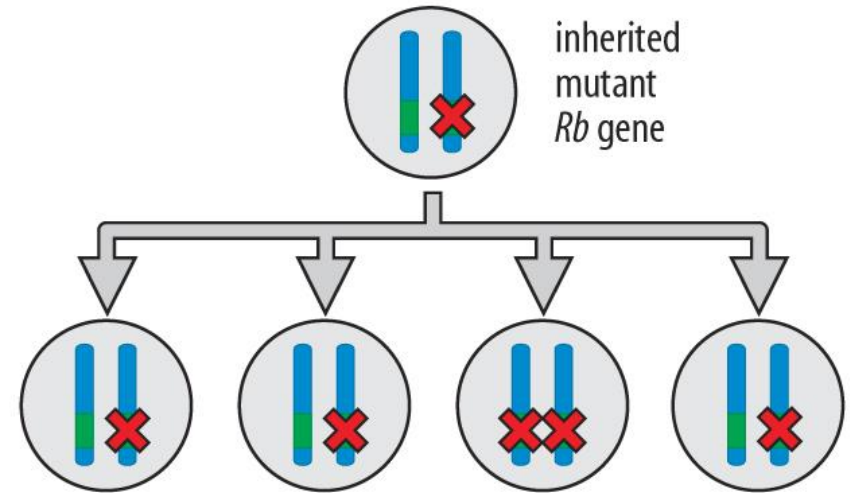
Нормален индивид



Occasional deletion of one
of the two *Rb* genes

No tumor formation

Наследствен ретинобластом



Occasional inactivation of other
functional *Rb* gene copy

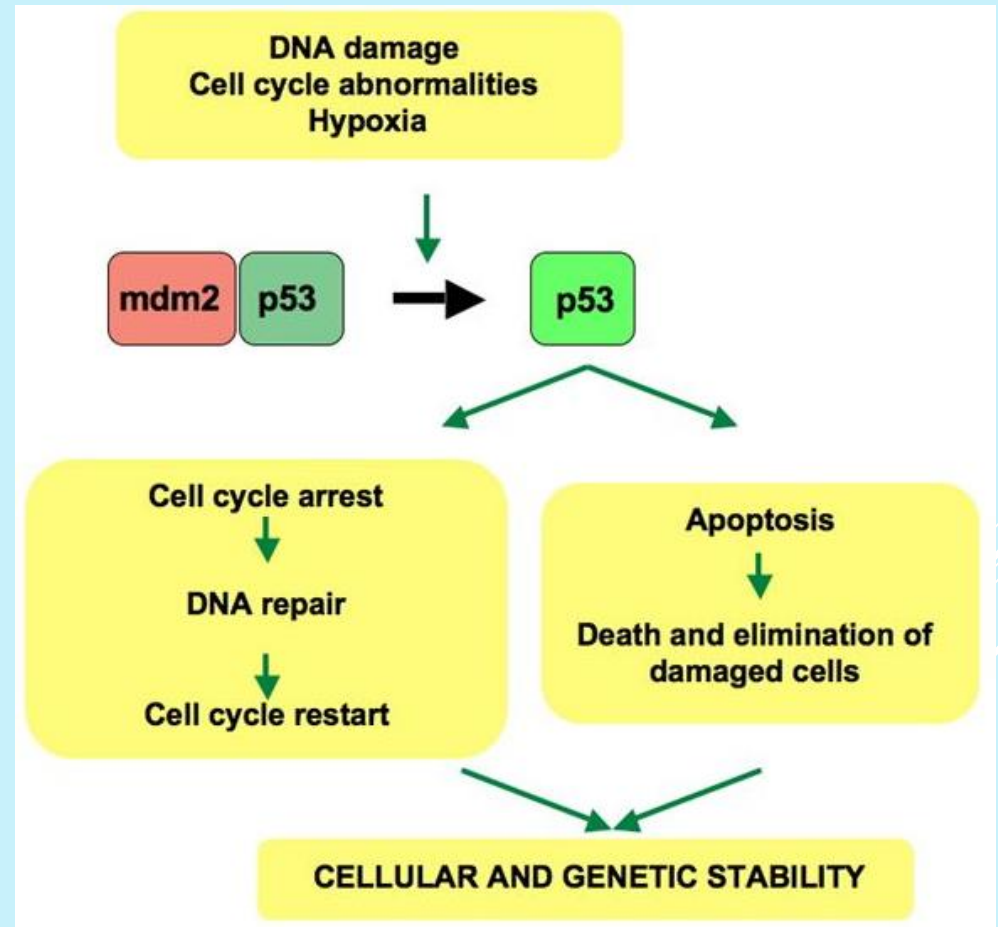
Excessive cell
proliferation, leading
to retinoblastoma

Tumor formation

TP53



- ▶ TP53 гена е най-често мутирация от всички известни гени свързани с рака.
- ▶ Такива мутации се откриват при 20-25% от случаите с рак на гърдата и при повече от 50% от случаите с рак на пикочния мехур, дебелото черво и белия дроб.

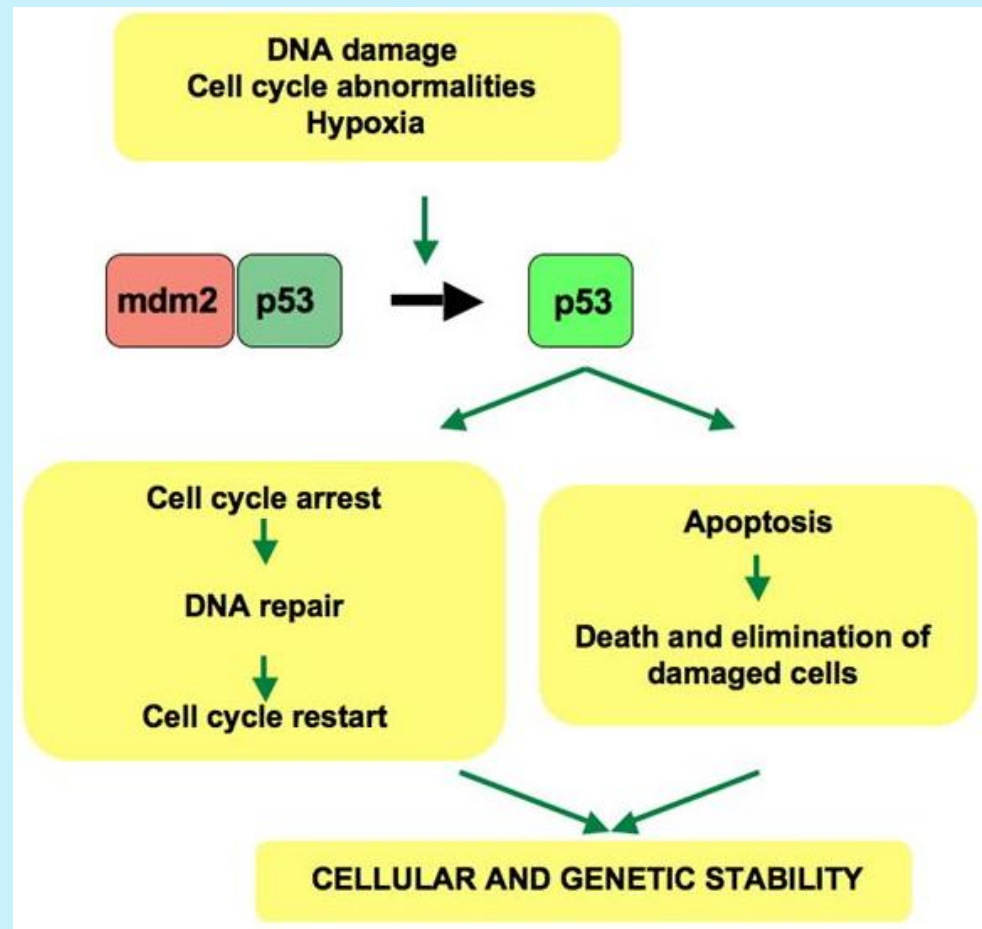


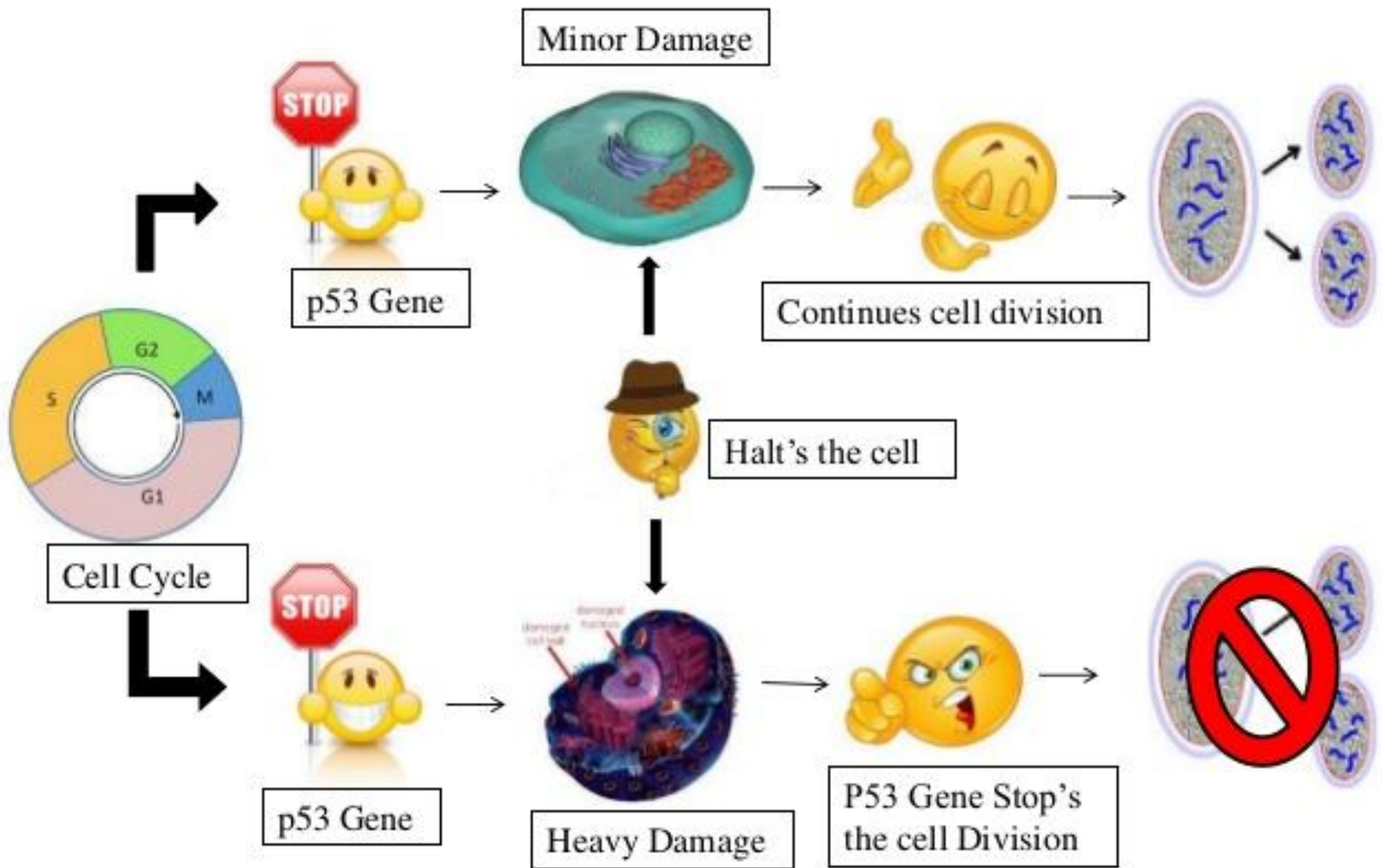
Генът p53 е с многофункционално значение за супресията на рака:

- ▶ Контрол за ДНК нарушения
- ▶ Транскрипционна активност
- ▶ Роля за диференцията
- ▶ Роля за апоптозата

Точковите мутации и делеции в p53 са най-честите генетични нарушения в туморните тъкани у човека и са открити в половината от болните с различни форми на рак.

TP53





**p53 helps in cell repair
mechanisms**

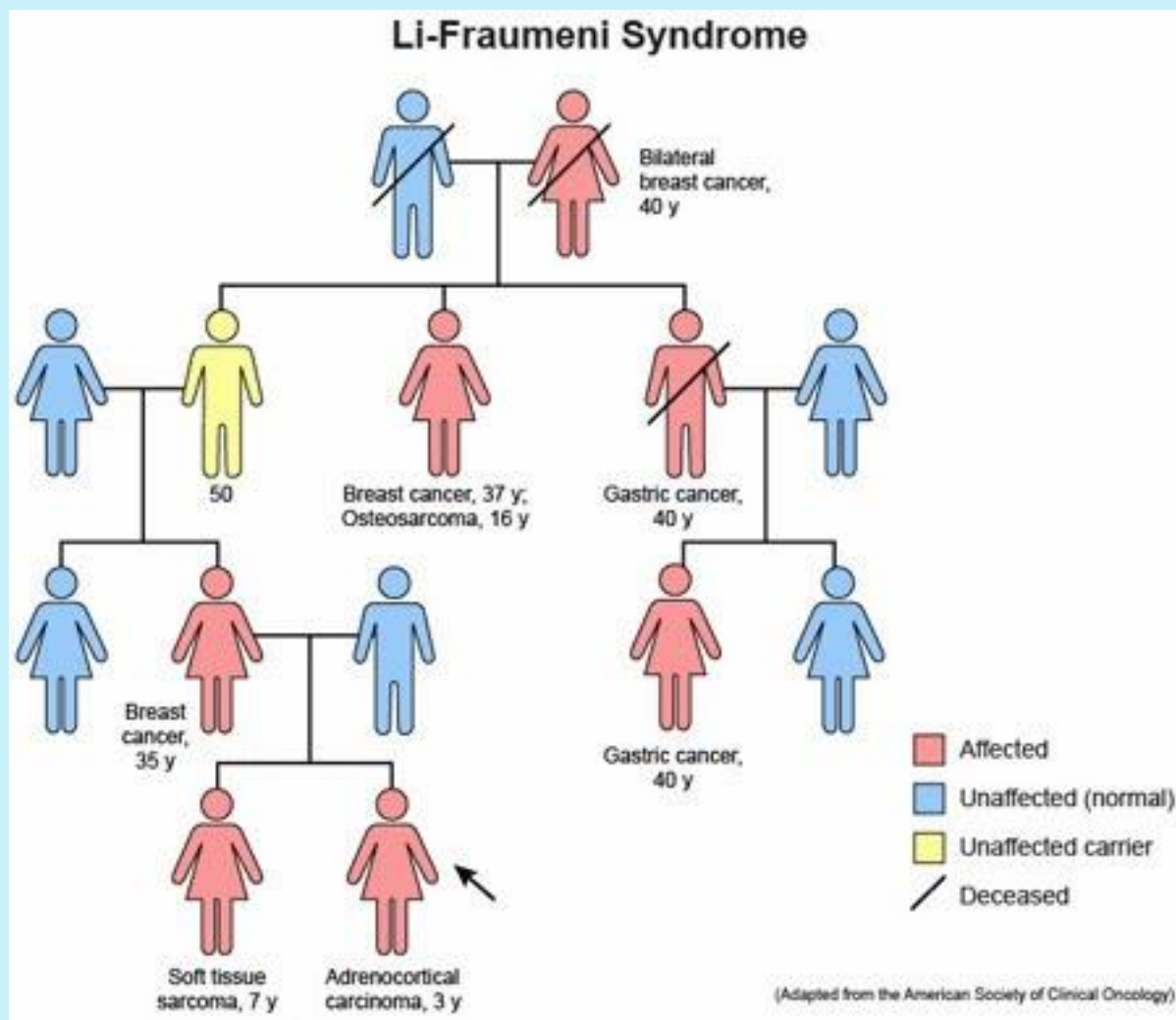
СИНДРОМ НА LI-FRAUMENI

- ▶ Синдромът на Li Fraumeni е заболяване с АД унаследяване, дължащо се на герминативно-клетъчна мутация в тумор супресорния p53 ген.
- ▶ Особеност на синдрома е завишена склонност за развитие на онкологични заболявания с характерна хистология и възрастов дебют.
- ▶ Най-често се развиват:

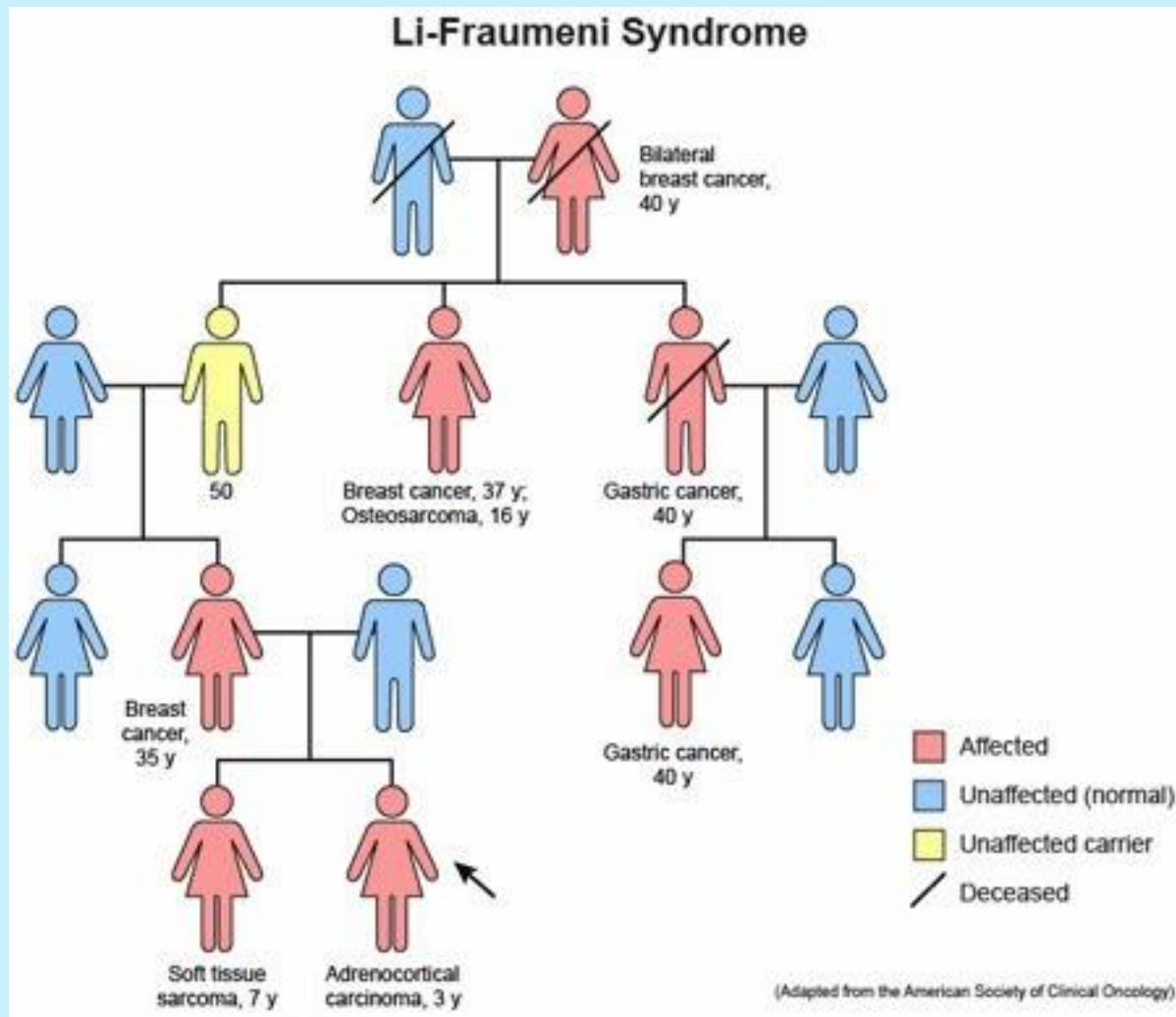
- Мекотъканен сарком
- Остеосарком
- Мозъчен тумор
- Рак на гърдата (често с ранно начало)
- Адренокортикален тумор
- Левкемия
- Бронхоалвеоларен карцином
- Колоректален карцином

Този рядък синдром илюстрира разликата между „фамилен“ и „спорадичен“ рак.

За разлика от спорадичните тумори, които се проявяват най-често след 50 годишна възраст, при Li Fraumeni се отчита нарастваща онкологична заболяемост до 20, 30, 40 и 50 година възраст.



Съмненията за наличие на синдрома се засилват при наличие на анамнестични данни в дадена фамилия, като: **пробанд с карцином на млечната жлеза, сарком** или **тумор на ЦНС** диагностициран на възраст до 36 години, който има роднина първа степен, с верифицирано онкологично заболяване от изброените.

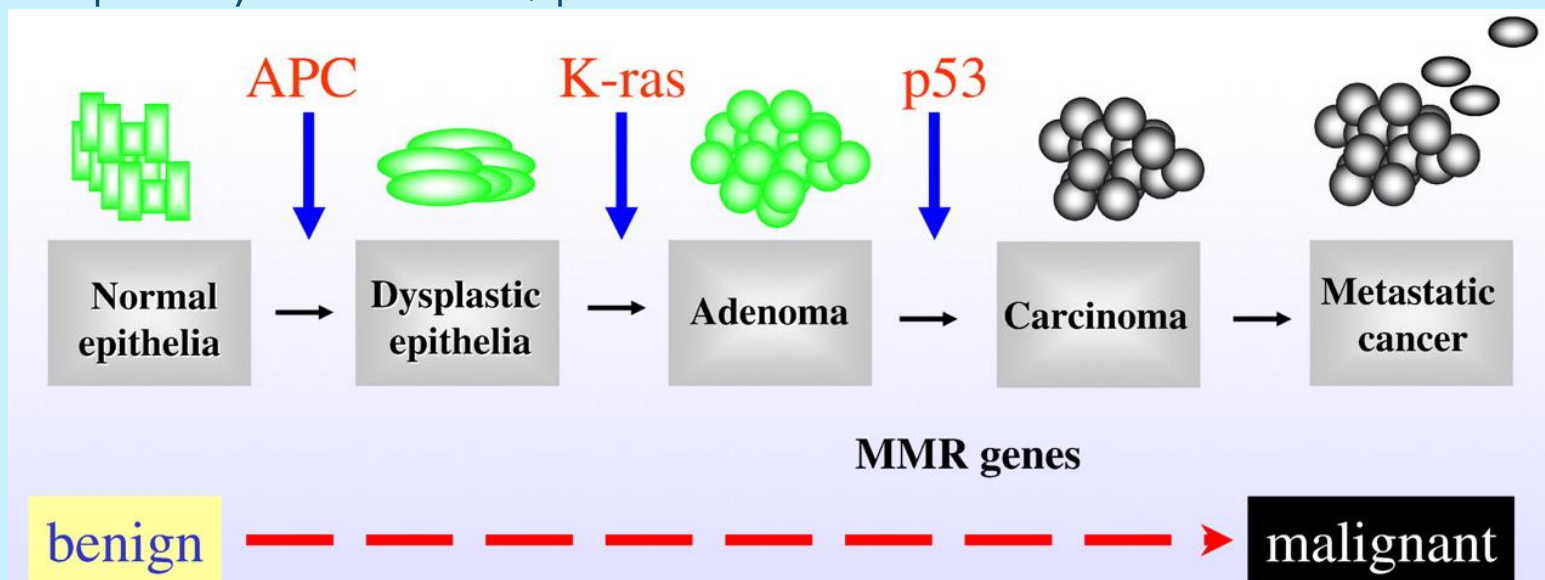


КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

- ▶ 26 годишен мъж постъпва в болница за уточняване на диагнозата. Съобщава, че от около 2 години от време на време вижда кръв върху тоалетната хартия, чието количество значително се е повишило през последните два месеца.
- ▶ Пациента отрича фибрилитет, гадене, повръщане, ГЕР, хематемеза, мелена, редуване на констипация с диария и хемороиди.
- ▶ Установил е загуба на тегло в рамките на 2-3 kg за два месеца, но е бил на диета и с висока физическа активност през същия период.
- ▶ От фамилната анамнеза става ясно, че майка му е починала от рак на дебелото черво на 42 годишна възраст, а същата диагноза е поставена както на сестра му (31г.) така и на брат му (35г.).

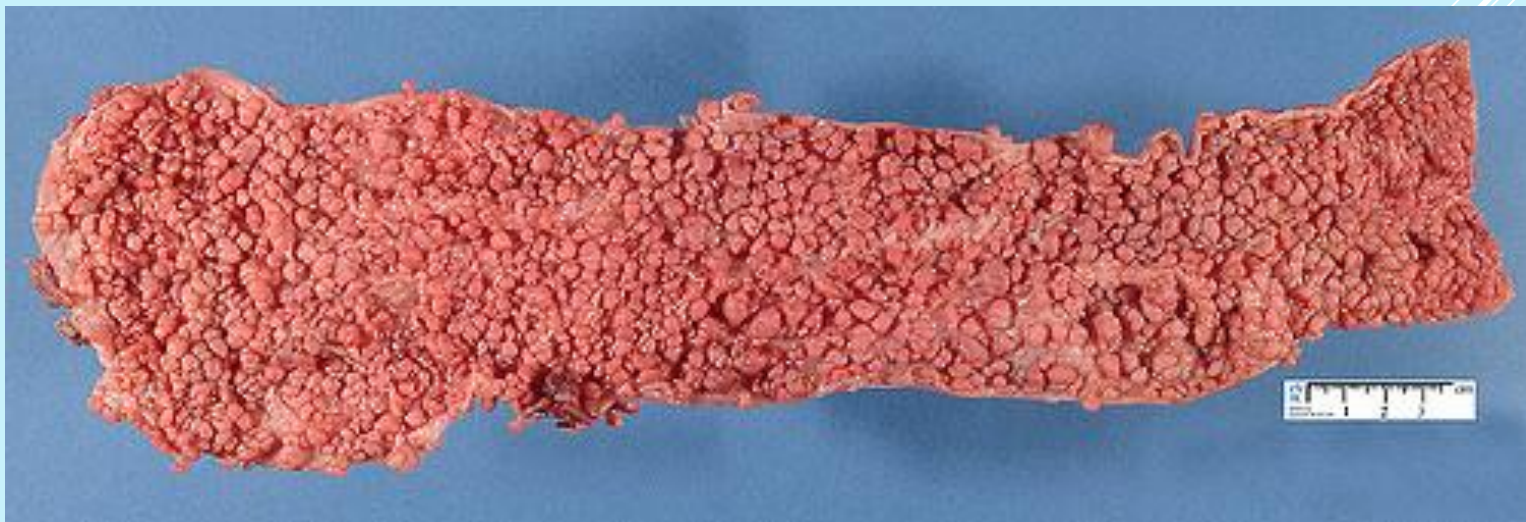
КОЛОРЕКТАЛЕН РАК (CRC)

- ▶ Прехода от малък аденоматозен полип до инвазивен карцином е около 5 до 10 години. Аденоматозните полипи с размер по-малък от 1 см в диаметър имат мутации в RAS гена в по-малко от 10% от случаите. С нарастването на полипа обаче (между 1 и 2 см) преобладаването на мутациите в RAS гена могат да достигнат 40% до 50% в колоректален карцином.
- ▶ За да се развие колоректален карцином са нужни промени в много различни гени.
- ▶ Хромозомната нестабилност се дължи на активация на протоонкогени (KRAS) и инактивация на тумор супресорни гени – напр. загуба на APC, p53



ФАМИЛНА АДЕНОМАТОЗНА ПОЛИПОЗА (FAP, ФАП)

- ▶ ФАП е рядко АД наследствено заболяване, причинено от мутации в гена на аденоматозната полипоза на дебелото черво (APC)
- ▶ Характеризира се с развитие на стотици до хиляди аденоматозни полипи в дебело черво, които се проявяват около 15 годишна възраст при 50% и около 35 годишна възраст при 95% от пациентите.
- ▶ Ако не се извърши профилактична проктоколектомия, лицата с ФАП притежават 100% риск от развитие на колоректален карцином.

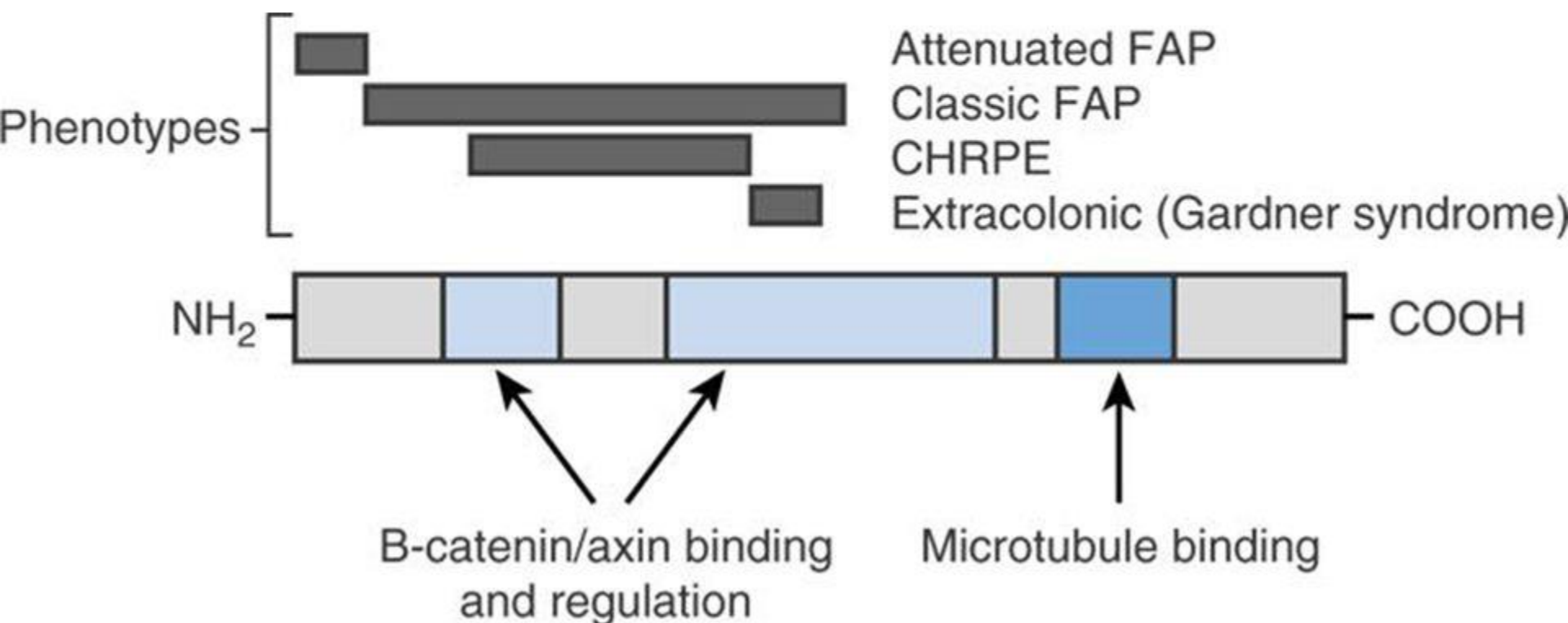


Какво генетично консултиране може да се предложи на пациенти с ФАП?

- ▶ Като „рискови“ се считат родствениците от първа степен или индивиди с ФАП по-големи от 10 годишна възраст.
- ▶ Всички членове на фамилии,засегнати от ФАП, е необходимо да бъдат издирени и включени в програма за скрининг и интензивно проследяване, както и да бъдат изследвани за APC мутации.
- ▶ При класическата ФАП ,фамилните членове с идентифицирана мутация подлежат на периодично изследване на ректосигмоида от ранна възраст (10-11 год.) и на горния ГИТ от 25-30 год. Възр.
- ▶ Оперативно лечение е индицирано при наличие на голям брой аденоми с размер над 5мм,вкл. Аденомите с висока степен на дисплазия.

Specific FAP phenotypes associated with specific APC mutations

- FAP is caused by germline LOF mutations in APC gene



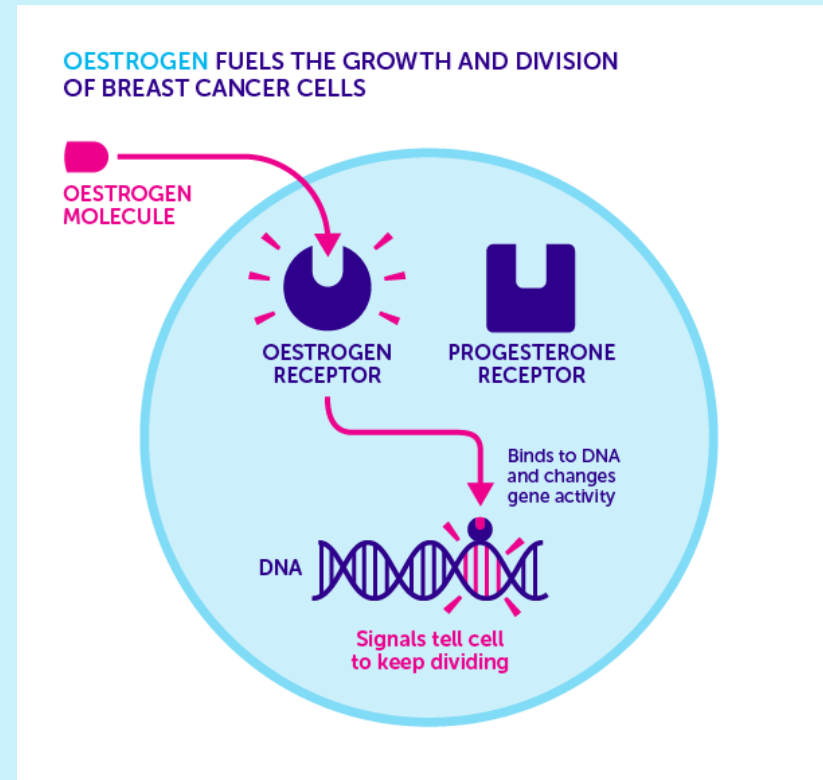
КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Близо 50 000 са новодиагностицираните жени всяка година във Великобритания;
Плиблизително 1 на 8 жени в Западния свят ще развие заболяването;

Раковата тъкан има 3 рецептора:

- HER2
- estrogen receptors (ER)
- progesterone receptors (PR)

По този начин раковите клетки получават сигнали от епидермания разтежен фактор,естрогена и прогестерона,които подпомагат развитието им

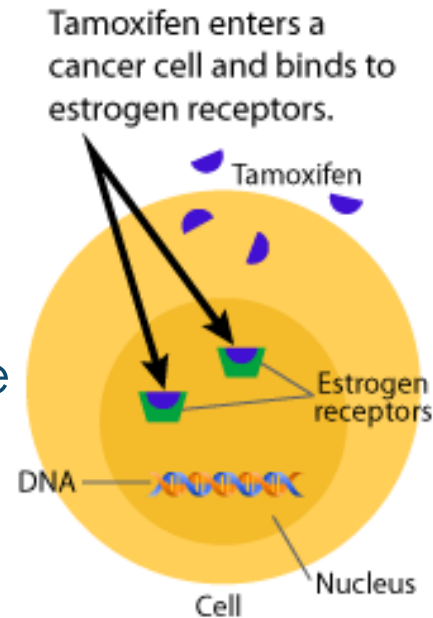


- ▶ Приблизително 1/3 от всички карциноми на гърдата са естроген зависими и регресират при липсата му.
- ▶ Редуцирането на нивата на естрогена е ценен момент при лечението на карцинома на гърдата.



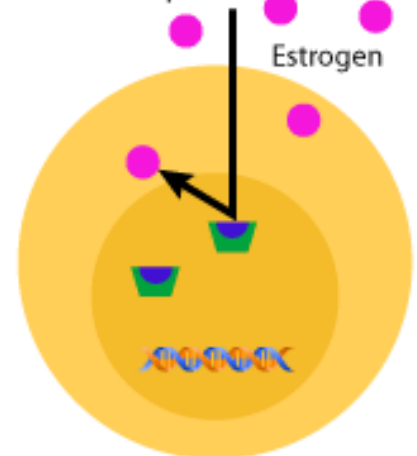
- ▶ **Tamoxifen** е селективен естроген рецепторен модулатор, който се използва за лечение и превенция на карцинома на гърдата и играе роля на естроген рецепторен антагонист.

Tamoxifen Blocks Estrogen Receptors



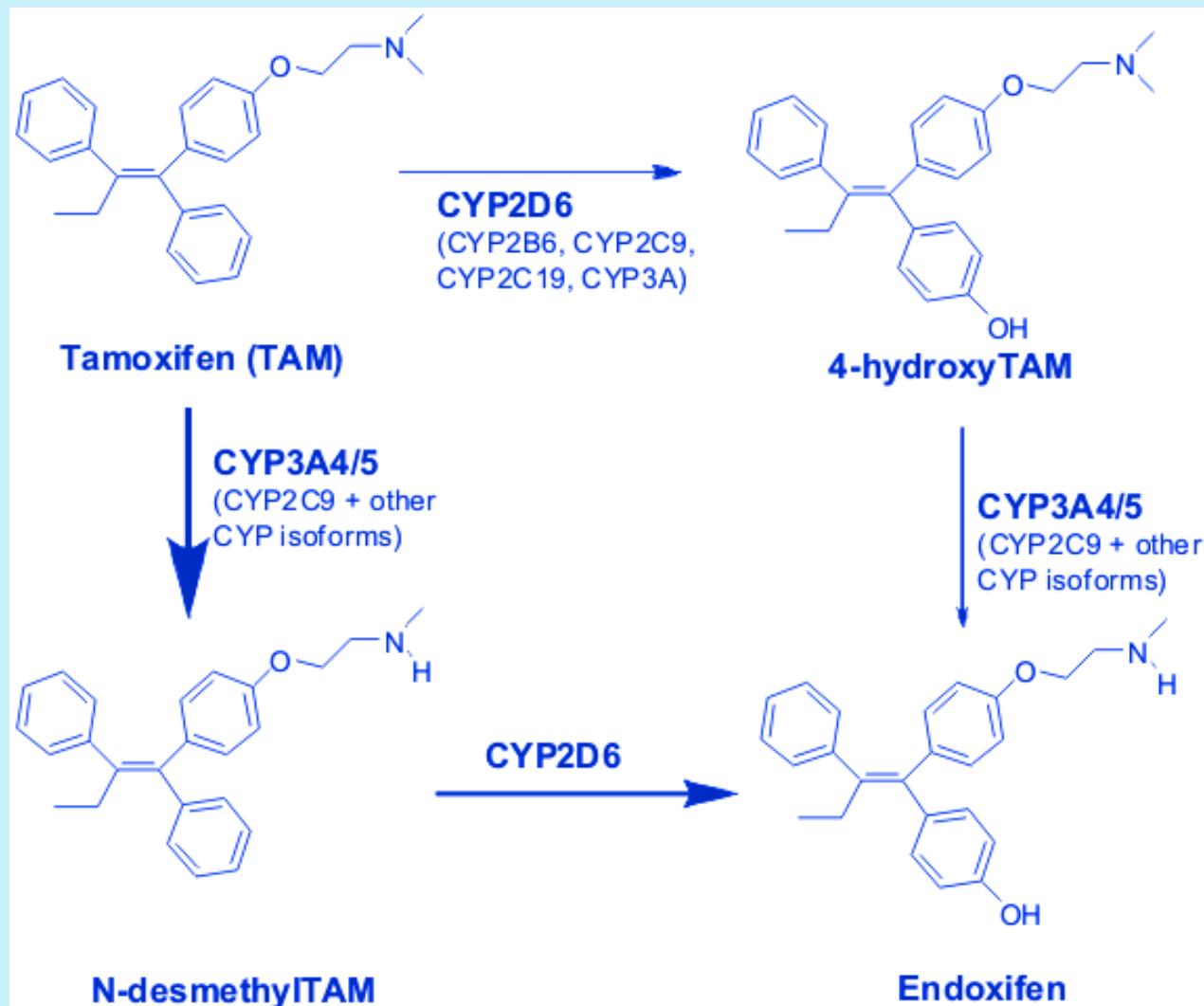
RiverPharmacy.ca

When estrogen enters the cell, it can't bind to the receptors.



Cancer cell proliferation is prevented.

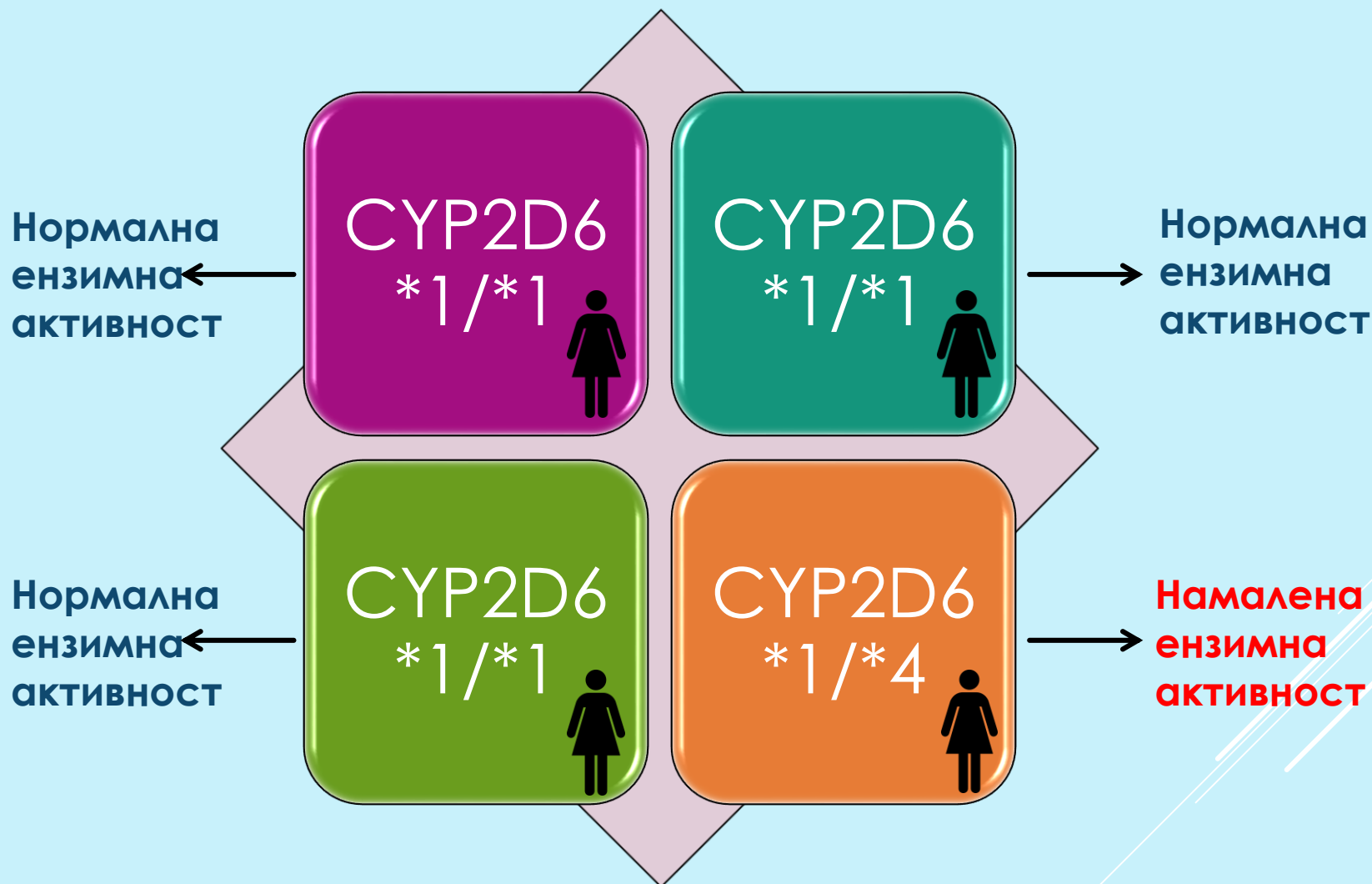
- Тамоксифен е предлекарство, което се превръща в черния дроб с помощта на изоформите CYP2D6 и CYP3A4 на цитохром P450 до активни метаболити като 4-хидрокситамоксифен и ендоксифен, които имат 30-100 пъти по-голям афинитет към естрогена, отколкото само като тамоксифен.



- **CYP2D6 гена е високо полиморфен и определени варианти в CYP2D6 алела може да доведат до намалена или липсваща ензимна активност.**

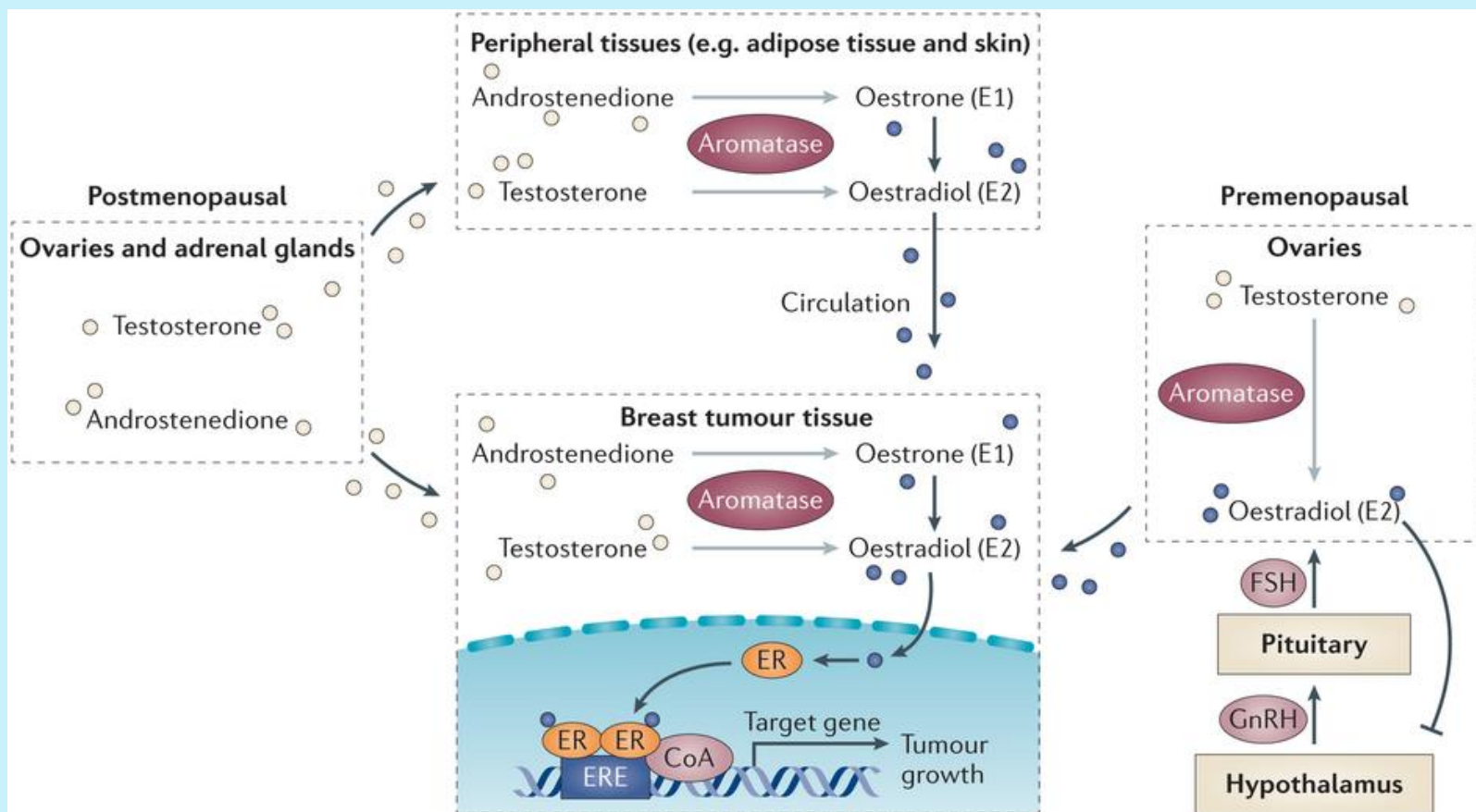


► Тествахме 4 пациентки за техните CYP2D6 алелни варианти

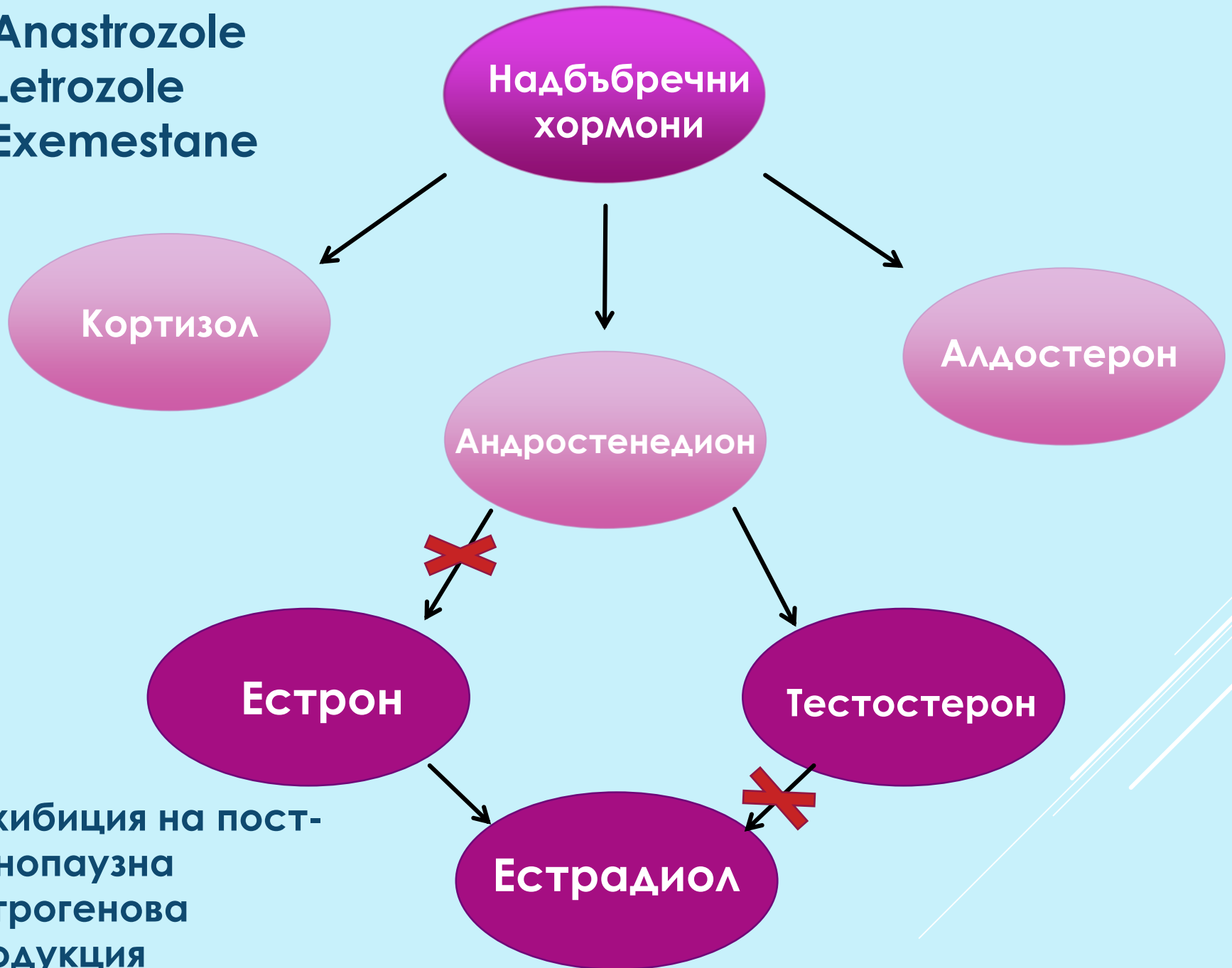


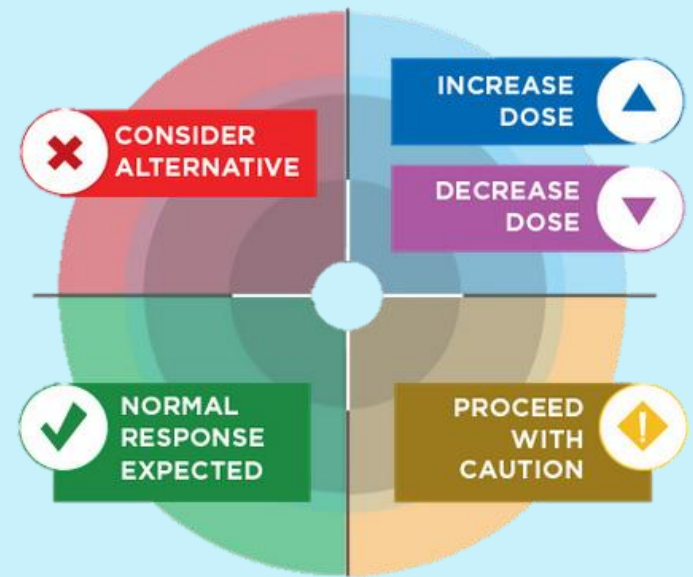
АРОМАТАЗНИ ИНХИБИТОРИ

- ▶ Ароматазните инхибитори се използват за лечение на карцином на гърдата при постменопаузни жени.



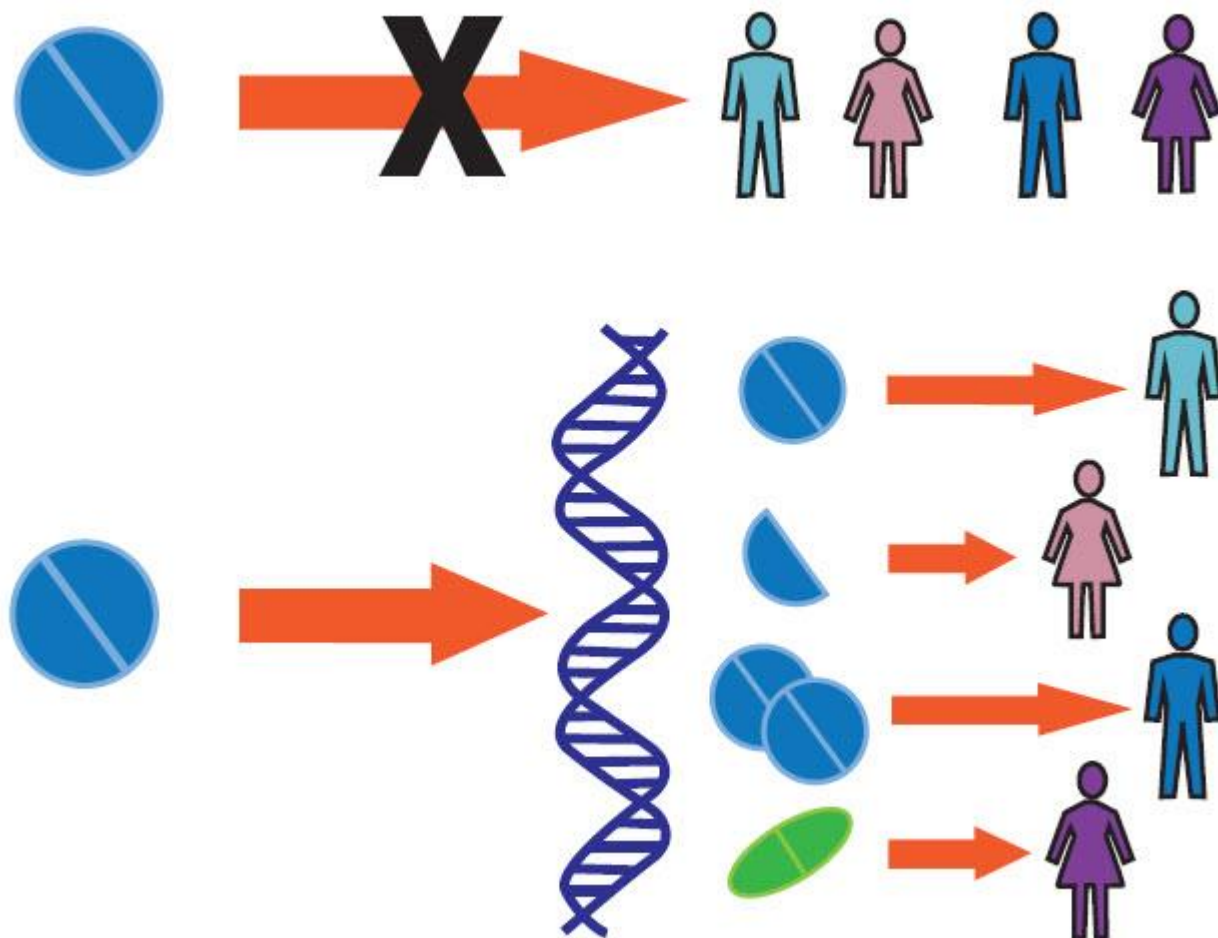
Anastrozole
Letrozole
Exemestane





- ▶ Ароматазата е CYP19A1, член на цитохром P450 суперфамилията, и се намира в черния дроб. Вариантите в CYP19A1 са важни от гледна точка на ефикасността и токсичността на ароматазните инхибитори. Има два варианта, които са асоциирани с висока базална ароматазна активност и инхибицията на този ензим е по-голяма при пациенти, които носят тези варианти..

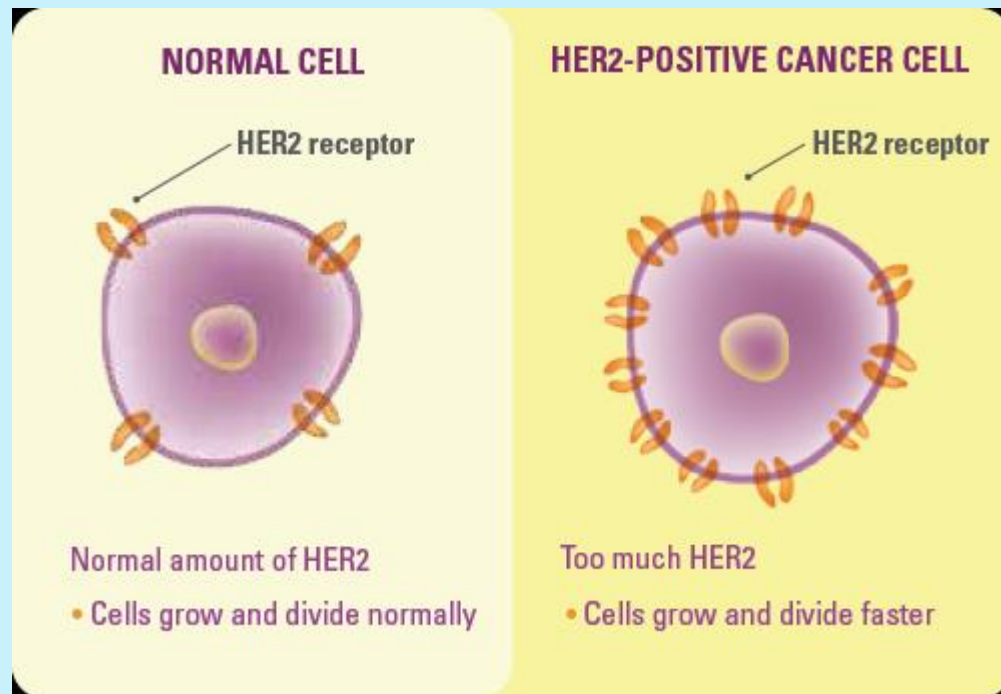
- ▶ Персонализиранта медицина и по-точно генотипното тестване на алелните варианти на цитохром Р450 е следваща стъпка в осигуряването на най-добри грижи за пациентите с онкологични заболявания.



HER2-позитивният рак на гърдата е една от формите на рак на гърдата.

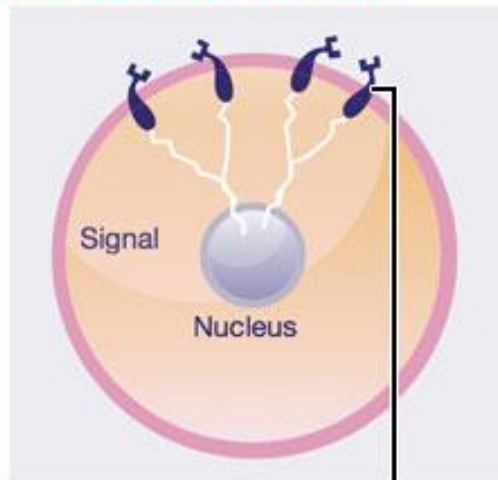
При около 1/5 от пациентите с карцином на гърдата раковите клетки имат по повърхността си над 2 милиона HER2 рецептора или 100 пъти повече от нормалното.

- Наличието на повече HER2 рецептори върху раковата клетка прави рака по-злокачествен, с по-бърз растеж и голяма склонност да метастазира.
- Състоянието е известно като HER2 свръхекспресия, а туморите се наричат HER2 – положителни.



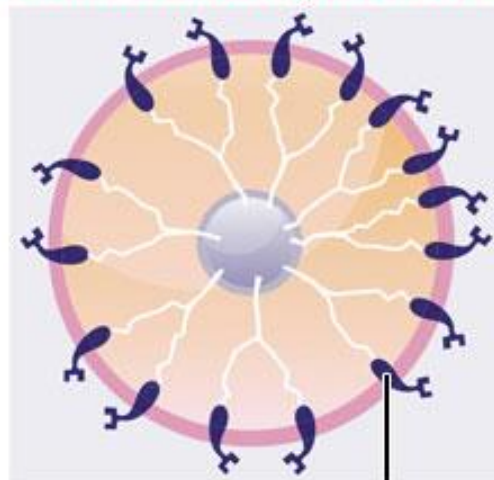
ХЕРЦЕПТИН

Normal breast cancer cell



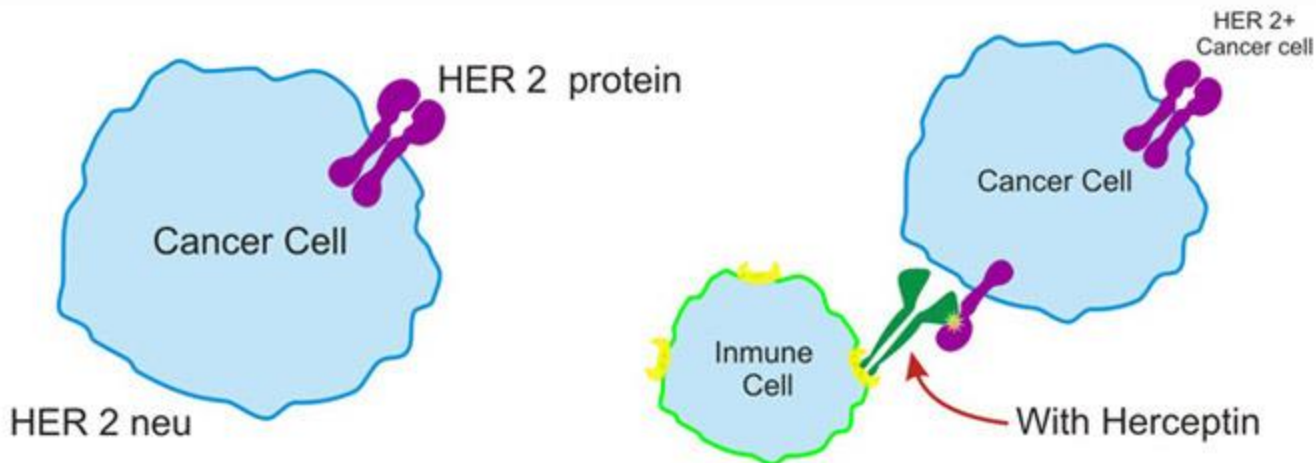
Normal amount of HER2 receptors send signals telling cells to grow and divide.¹

Abnormal HER2+ breast cancer cell



Too many HER2 receptors send more signals, causing cells to grow too quickly.¹

Trastuzumab, с търговско наименование **Herceptin**, е моноклонално антитяло срещу HER2. То индицира имуномедиран отговор, който дисрегулира HER2.



- ▶ Ако тези рецептори са негативни (не се откриват на клетъчната повърхност), това означава,че туморния растеж не е зависим от хормоните естроген и прогестерон и съответно няма да отговори на терапия с Tamoxifen или Herceptin. Тези тумори са по-агресивни.

In triple negative breast cancer, there are no receptor targets for chemotherapy drugs (●). With no receptors to block, the message to stop growing is not transmitted.



Triple negative breast cancer cells have none of the 3 important hormone receptors on its surface

Triple Negative Breast Cancer cells may NOT stop growing with chemotherapy treatment

Около 5% от случаите на рак на гърдата се дължат на синдрома на **наследствения рак на млечната жлеза/яйчник**. Той има следните характеристики:

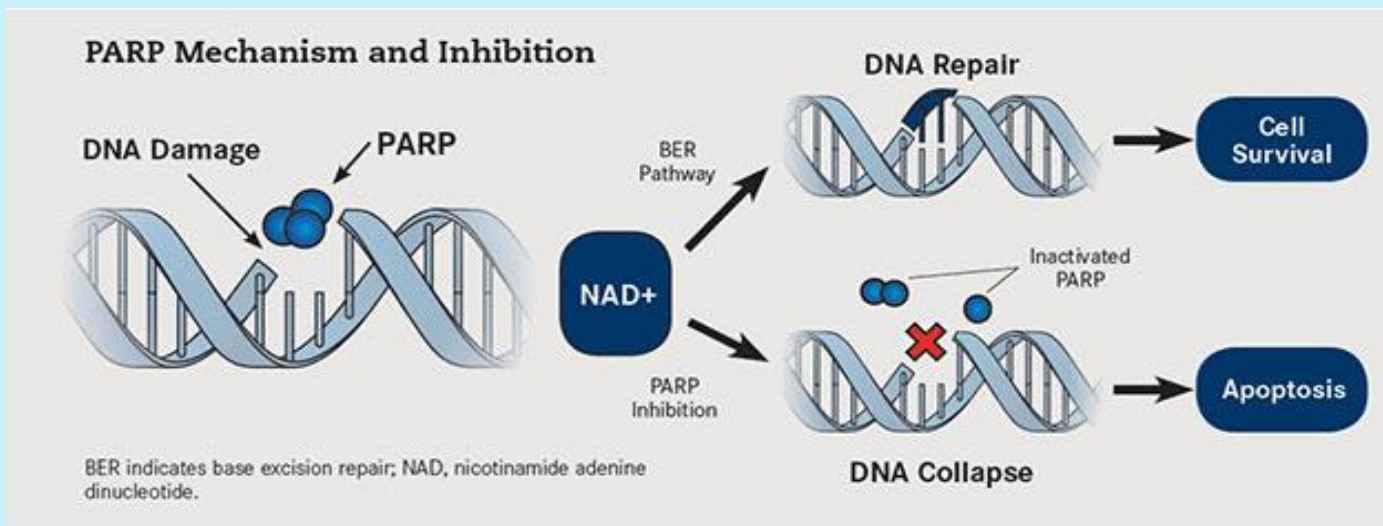
- Ранно начало преди 45 години
- Двустранна локализация
- Едновременно наличие на рак на млечната жлеза и яйчника
- Два или повече родственика с тези заболявания
- Рак на гърдата при мъже

Два от гените, асоциирани с наследствения рак на гърдата са **BRCA1** и **BRCA2**, които са **тумор-супресорни гени**.

Мутации в тези гени се унаследяват с риск 50%

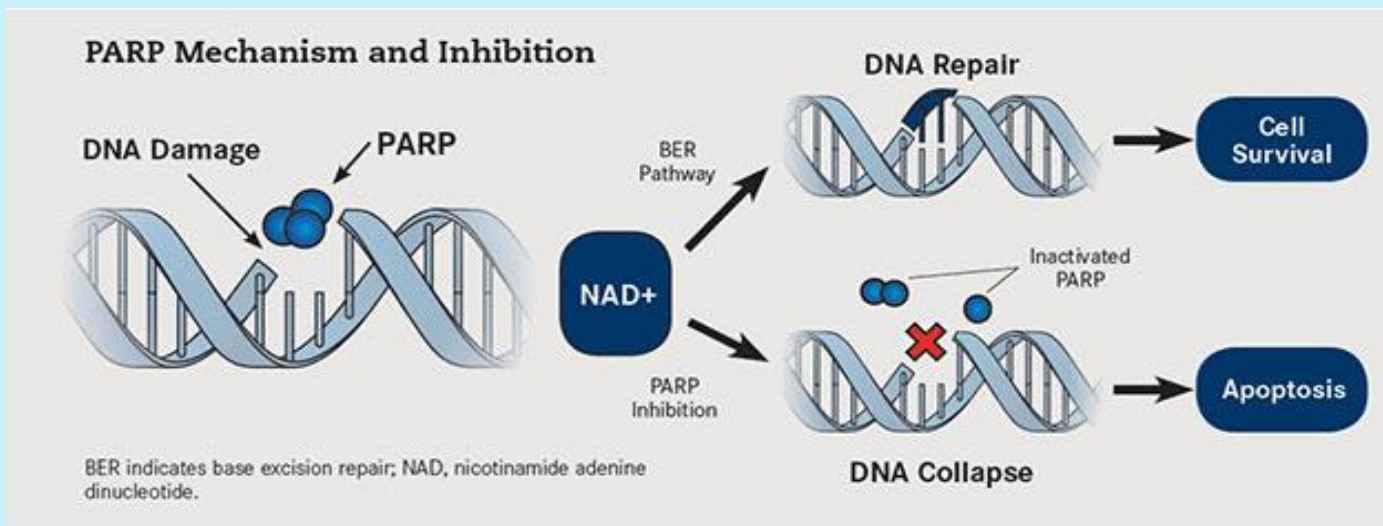
PARP ИНХИБИТОРИ

- ▶ Може би най-обещаващите медикаменти за таргетна терапия на рак на гърдата при пациенти с BRCA мутации са т.нар. PARP инхибитори.
- ▶ PARP1 е белтък, който участва в поправката на повреди в ДНК.
- ▶ PARP инхибиторите потискат действието на този белтък в раковите клетки, което в комбинация с мутациите в BRCA гените, води до натрупване на повреди в генетичния материал и клетъчна смърт. PARP инхибиторите са ефективни единствено спрямо туморните клетки, носещи BRCA мутации, но са относително нетоксични спрямо останалите клетки.



PARP ИНХИБИТОРИ

- ▶ PARP инхибиторите са от особено значение за пациенти с тройно негативни карциноми.
- ▶ При жени с BRCA - асоцииран рак на гърдата, тумора губи дивия тип алел на BRCA1 и BRCA2 и остава с нефункциониращи BRCA1 и 2 протеини, които са необходими за ДНК репарацията.
- ▶ Има и втори път на ДНК репарация, който включва PARP протеина и позволява на раковите клетки да се възстановят от ДНК увреди. При отсъствието на функциониращ BRCA и с подтискането на PARP, раковите клетки ще загинат.



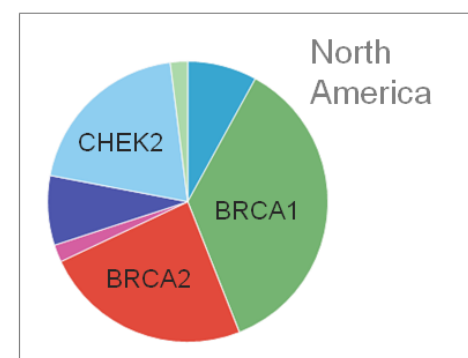
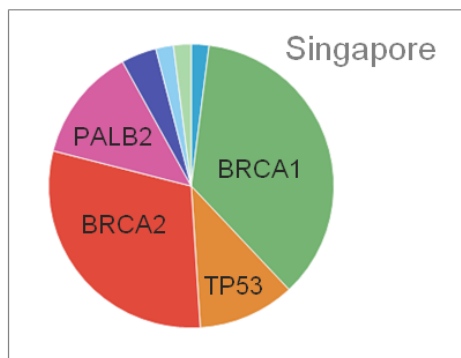
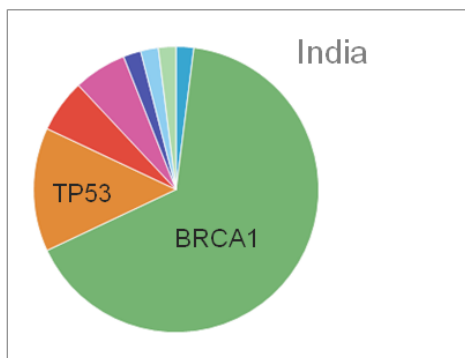
BRCA МУТАЦИИ

- ▶ Мутациите в BRCA1 са отговорни за 40-50% от фамилните форми на рака на гърдата, като носителите имат 60-85% риск за развитие на болестта, както и 20-60% риск от развитие на карцином на яйчниците; а при мъжете риска е повишен за развитие на простатен карцином.
- ▶ Мутациите в BRCA2 са отговорни за 30-40% от фамилните форми на рака на гърдата както и за носителство, а риска за развитие на рак на яйчниците по-нисък. Мъжете имат повишен риск за развитие на простатен карцином, както и повишен риск да развият рак на млечната жлеза, който е 100 пъти по-голям от популационния за мъже

СЪЩЕСТВУВАТ И ДРУГИ МУТАЦИИ...

Frequency of Gene Mutations (% Incidence) in Breast Cancer Patients

Gene	India ¹	Singapore ²	North America ³
ATM	2	2	8
BRCA1	66	36	36
TP53	14	11	0
BRCA2	6	30	24
PALB2	6	13	2
BRIP1	2	4	8
CHEK2	2	2	20
RAD51C	2	2	2



ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ.

- ▶ В. е насочена за генетично консултиране заради фамилна история за рак на гърдата. Поради тази причина тя обмисля профилактична мастектомия. Тя е на 36 години с две годишна дъщеричка. Има здрави сестра на 32 години и брат на 30 години.
- ▶ Майка ѝ е починала на 50 години от рак на гърдата, като е била диагностицирана на 46г.
- ▶ В. има леля на 60г., която на 37 години е претърпяла радикална хистеректомия и оофоректomia по неясни причини.
- ▶ Баба ѝ по майчина линия е починала от рак на гърдата на около 50 годишна възраст.

- ▶ Гайдлайните препоръчват скрининг на жени, които имат фамилна история за рак на гърдата, на яйчниците, на фалопиевите тръби или перитонеален рак за потенциални мутации в гените *BRCA1* и *BRCA2*.
- ▶ Генетичен консултант може да назначи тестване за *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *MSH6*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *PTEN*, *RAD50*, *RAD51C*, *SEC23B*, или *TP53* мутции, самостоятелно или като част от голям пакет, който включва *BRCA1* и *BRCA2*.
- ▶ Не се препоръчва рутинно тестване за мутации в *BRCA* гените на жени, чиято фамилна история не е свързана с повишен риск за потенциално опасни мутации в *BRCA1* и *BRCA2* гените.

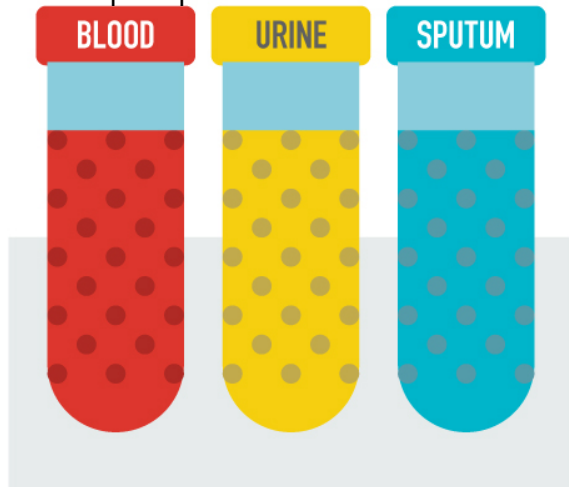
ТЕЧНА БИОПСИЯ

- Течната биопсия представлява кръвен тест, с помощта на който могат да се открият ракови клетки в кръвта.
- Необходима е само 5мл венозна кръв.
- В момента се използва за карциноми на белия дроб,гърдата и простатата, но се очаква в бъдеще да е приложима за всички видове.

ТЕЧНА БИОПСИЯ



Нова неинвазивна техника,която може да установи болестни биомаркери в:



Течната биопсия може да се предпочете когато:

- Недостатъчна тъканна биопсия
- Труднодостъпен тумор
- Редовно мониториране на състоянието

Течната биопсия може да се използва за:

- Наличие на туморни клетки
- ДНК
- Други субстанции освобождавани от туморните клетки