

Синдром Ли-Фраумени (Li-Fraumeni Syndrome - LFS на англ.): Информация для семей с патогенным вариантом в гене TP53

Цель данной памятки – предоставить вам подробную информацию о результатах генетического теста, которую вы можете прочитать и обсудить со своими лечащими провайдерами (медработниками). Исследователи будут продолжать изучать ген TP53, поэтому, пожалуйста, раз в год обращайтесь к своим провайдерам медицинских услуг, чтобы узнать о новой информации, которая может быть важна для вас и членов вашей семьи. (Глоссарий медицинских терминов, подчеркнутых в данном документе, см. на последней странице.)

Вы являетесь носителем патогенного варианта в TP53 гене. Это означает, что у вас *может* иметься «классический» синдром Ли-Фраумени.

Важно знать, что наше понимание LFS меняется, и теперь мы знаем, что не все люди с патогенными вариантами в гене TP53 имеют одинаковый уровень развития рака. Риски развития рака, описанные в этой памятке, применимы к людям с «классической» LFS. Риски развития рака, связанные с вашим патогенным вариантом TP53, могут быть ниже.

Что такое наследственный рак?

- Рак — распространенное заболевание. Один из 3-х жителей США в течение своей жизни заболеет тем или иным типом рака.
- Примерно 5-10% раковых заболеваний (до 1 из 10) являются наследственными. Наследственный рак возникает, когда человек рождается с патогенным вариантом (также известным как мутация) в гене, который увеличивает вероятность развития определенных типов рака. Патогенный вариант может передаваться из поколения в поколение.
- Обычно, семьи с «классическим» LFS имеют одну или более из следующих особенностей:
 - Ранняя стадия рака груди у людей, которым при рождении был присвоен женский пол
 - Саркомы кости и мягкой ткани
 - Опухоли мозга
 - Карцинома коры надпочечников
 - Раковые заболевания, возникшие в детстве
 - Лица с более чем одним диагнозом рака (например, два рака груди в ранней стадии или саркома и рак груди)



- Несколько членов семьи с одной стороны, пораженных этими типами рака

Что такое патогенный вариант?

- **ДНК** (DNA на англ.) — это наш генетический материал, который передается от родителя к ребенку. В ней содержатся инструкции по развитию, росту и функционированию нашего организма. **Ген** — это малый фрагмент ДНК, который выполняет определенную работу в организме. Некоторые гены определяют такие характерные особенности, как цвет глаз или рост, в то время как другие гены связаны с нашим здоровьем.
- У каждого из нас есть вариации в генах, которые делают нас отличающимися друг от друга. Большинство этих вариаций не меняют принцип работы наших генов. Тем не менее, некоторые вариации мешают правильной работе гена. Такой тип вариации называется патогенным вариантом или мутацией.
- **Почему наличие этого патогенного варианта приводит к повышенному риску развития рака?**
Работа гена *TP53* заключается в предотвращении рака. Он называется **геном-супрессором опухоли**. При правильной работе гены-супрессоры опухолей помогают предотвратить рак, контролируя рост и деление клеток.
- Люди, рожденные с патогенным вариантом *TP53*, имеют только одну рабочую копию гена *TP53*, поэтому риск рака у них выше среднего.

Каковы риски развития рака, связанные с этим патогенным вариантом?

TP53 - это ген, который важен для предотвращения рака во многих различных частях тела. Таким образом, люди с патогенными вариантами *TP53* могут быть под повышенным риском развития различных типов рака на протяжении всей жизни.

- Нижеследующее является кратким описанием рисков развития рака, связанных с «классическим» LFS (риски развития рака, связанные с вашим конкретным вариантом *TP53*, могут быть ниже.):
 - Наиболее распространенными видами рака, возникающими в семьях с «классическим» LFS, являются саркомы, рак груди, опухоли головного мозга и карциномы коры надпочечников.
 - В семьях с «классическим» LFS наблюдалось множество других видов рака, таких как колоректальный, пищевода, желудка, почечных клеток, лейкемия, лимфома, легких, кожи, щитовидной железы (не медуллярный) и нейробластомы.
 - Для людей, которым при рождении был присвоен женский пол, риск развития рака в течение жизни составляет > 90%, причем около 50% из них развивают рак к 30 годам. Для людей, которым при рождении был присвоен мужской пол, риск развития рака в течение жизни составляет > 70%, причем около 50% из них заболевают раком к 46 годам.
 - Примерно у 40-50% людей с «классическим» LFS разовьется 2-й рак. Сообщалось, что у некоторых людей рак развивался три или более раз.
- Приведенные выше цифры представлены в виде диапазона. Это связано с тем, что не все семьи/отдельные лица имеют одинаковую степень риска. На степень рисков могут влиять такие факторы, как окружающая среда, образ жизни, личная история болезни, семейный анамнез рака и другие генетические или неизвестные факторы.

Возможно ли исправить патогенный вариант?

К сожалению, исправить патогенный вариант в гене *TP53* пока не представляется возможным. Тем не менее, возможно изменить ваше лечение и некоторые аспекты вашего образа жизни. Ваш(и) провайдер(ы) будет с вами работать, чтобы обсудить эти опции и составить подходящий для вас план медицинского ухода.



Каковы рекомендации по медицинскому уходу?

Рекомендации по медицинскому уходу для людей с «классическим» LFS сосредоточены в основном на наблюдении и хирургическом вмешательстве. Важно отметить, что существуют ограничения на скрининг многих типов рака, связанных с «классическим» LFS, и что медицинские рекомендации различаются для детей и взрослых (см. таблицы ниже). Также важно понимать, что медицинские рекомендации для вашего конкретного патогенного варианта *TP53* могут отличаться от тех, которые описаны ниже.

Наблюдение:

Цель наблюдения (также называемого "скринингом") - диагностировать рак на как можно более ранней стадии. Хотя ученые и врачи не могут предотвратить развитие рака, очень важным фактором является раннее обнаружение. Если рак обнаружен на ранней стадии, вероятность его успешного лечения будет выше. Есть очень хорошие методы наблюдения для некоторых, но не для всех видов рака. Рекомендации по наблюдению доступны и для взрослых, и для детей с «классическим» LFS.

Тип рака	ВЗРОСЛЫЕ: Рекомендации по наблюдению
Рак груди (для лиц, которым при рождении присвоен женский пол)	<p>Начиная с 18 лет следите за состоянием своей груди и сообщайте об изменениях своему лечащему провайдеру (медработнику)</p> <p>Клинические осмотры груди каждые 6–12 месяцев, начиная с 20 лет (или раньше, в зависимости от семейного анамнеза)</p> <p>Возраст от 20-29: Ежегодное MRI (МРТ – магнитно-резонансная томография) груди с контрастом (или ранее, исходя из семейного анамнеза).</p> <p>Возраст от 30-75: Ежегодная маммография с учетом томосинтеза и MRI груди с контрастом.</p> <p>Возраст >75: Администрирование следует рассматривать индивидуально в порядке.</p>
Желудочно-кишечный рак	<p>Колоноскопия и верхняя эндоскопия каждые 2–5 лет, начиная с 25 лет (или раньше, исходя из семейного анамнеза).</p>
Другие риски развития рака	<p>Комплексный медицинский осмотр каждые 6–12 месяцев, включая неврологический и кожный осмотры.</p> <p>Осведомленность о признаках и симптомах редких типов рака крайне важна.</p> <p>Ежегодное дерматологическое обследование, начиная с возраста 18 лет.</p> <p>Ежегодная MRI головного мозга.</p> <p>Ежегодная MRI всего тела, если доступна.</p> <p>Обучение, касающееся признаков и симптомов рака с быстрым реагированием, если обеспокоены.</p> <p>Педиатры должны быть проинформированы о риске развития рака в детстве</p>

Адаптировано из Руководства организации the National Comprehensive Cancer Network Genetic Breast/Ovarian Guideline, версия 3.2023. *Обратите внимание, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*



Тип рака	ДЕТИ: Рекомендации по наблюдению (от рождения до 18 лет)
Адренокортикальная (относящийся к коре надпочечников) карцинома	УЗИ органов брюшной полости и таза каждые 3-4 месяца Анализ крови (тестостерон, дегидроэпиандростерон сульфат и андростендион) рекомендуется при неудовлетворительных результатах УЗИ.
Опухоль мозга	Ежегодная MRI мозга.
Саркома мягкой ткани и кости	Ежегодная MRI всего тела
Другие риски развития рака	Комплексный медицинский осмотр каждые 3-4 месяца Обучение, касающееся признаков и симптомов рака с быстрым реагированием, если обеспокоены. Педиатры должны быть проинформированы о риске развития рака в детстве

Адаптировано из the American Association for Cancer Research, Рекомендации по скринингу рака для лиц с синдромом Ли-Фраумени, 2017. *Обратите внимание, что это общие рекомендации. Конкретные рекомендации для отдельных пациентов и семей могут различаться.*

Опции снижающей риск операции:

Цель снижающей риск операции состоит в уменьшении риска развития рака путем удаления здоровой ткани до развития в ней рака. Это также называется профилактической операцией. Снижающая риск операция не исключает шанс заболеть раком, но значительно снижает такой шанс.

- **Снижающая риск двусторонняя мастэктомия (RRBM):** Это операция по удалению здоровой ткани груди для снижения вероятности рака груди более чем на 90%. У тех, кто рассматривает операцию RRBM, могут возникнуть вопросы об их опциях по реконструкции груди (восстановление грудных бугорков с помощью имплантатов или тканей), и это можно обсудить с хирургом – специалистом по операциям на груди. Поскольку существуют эффективные инструменты наблюдения за раком груди, люди с «классическим» LFS могут выбрать наблюдение в качестве приемлемой альтернативы операции RRBM. Выбор между операцией RRBM и наблюдением - это очень личное решение, поэтому важно тщательно рассмотреть преимущества и недостатки каждой из опций с квалифицированным в данном вопросе лечащим провайдером (медработником).

Другие рекомендации:

Люди с патогенными вариантами в гене *TP53* особенно чувствительны к канцерогенному воздействию радиации. Поэтому, когда это возможно, следует избегать чрезмерного облучения, особенно людям с «классическим» LFS.

К кому мне следует обратиться за медицинским уходом?

Важно найти лечащих провайдеров (медработников), которым вы доверяете, для долгосрочного последующего наблюдения. Часть этих услуг могут оказывать ваши лечащие врачи. В некоторых случаях вам может потребоваться посещение врачей, прошедших специальную подготовку. При необходимости мы будем рады направить вас к специалистам в Mass General.

Как я могу вести здоровый образ жизни, чтобы снизить риск развития рака?

Каждый человек должен вести здоровый образ жизни, но это может быть еще более важно для людей с повышенным риском развития рака. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society на англ.), здоровый образ жизни включает:

- Отказ от табака.
- Поддержание здорового веса.
- Регулярные занятия физическими упражнениями.
- Соблюдение здоровой диеты с употреблением достаточного количества фруктов и овощей.
- Ограничение употребления алкоголя до 1-2 алкогольных напитков в день.



- Защита вашей кожи и глаз от солнца.
- Знание своего организма, а также своей и семейной истории болезни и ваших рисков.
- Регулярные обследования и скрининговые тесты на рак.

Каковы шансы того, что у членов моей семьи тоже есть патогенный вариант?

- **Ваши дети:** Каждый из ваших детей имеет 50% шанс унаследовать нормальную (рабочую) копию гена *TP53* и 50% шанс унаследовать патогенный вариант гена *TP53* (нерабочую копию). Поскольку патогенный вариант *TP53* может быть связан с повышенным риском развития рака в детском возрасте, следует рассмотреть возможность генетического тестирования несовершеннолетних. Ваш генетический консультант будет обсуждать с вами генетическое тестирование ваших детей.
- **Ваши братья и сестры и другие родственники:** Большинство людей с патогенным вариантом гена *TP53* унаследовали его от одного из их родителей. Поэтому, в большинстве случаев, братья и сестры человека с патогенным вариантом *TP53* имеют 50% шанс того, что у них будет такой же патогенный вариант. Кроме того, другие члены семьи (например, родители, двоюродные братья и сестры, тети и дяди) также могут быть подвержены риску иметь этот патогенный вариант.
 - До 20% людей с патогенным вариантом *TP53* имеют патогенный вариант *de novo* (или «новый»), что означает, что они являются первыми в семье, у которых есть патогенный вариант. Братья и сестры лиц, имеющих патогенный вариант *de novo*, имеют лишь небольшой риск иметь патогенный вариант *TP53*. Однако, даже при подозрении на патогенный вариант *de novo*, братьям и сестрам все равно рекомендуется генетическое консультирование и тестирование.
- **Планирование семьи:** У некоторых пациентов могут возникнуть опасения по поводу передачи патогенного варианта *TP53* ребенку. Есть репродуктивные опции, которые можно использовать для снижения шанса передачи патогенного варианта *TP53* ребенку. Если вы хотите узнать больше об этих опциях, обратитесь за направлением к своему генетическому консультанту .

В письме от вашего генетического консультанта, даны более конкретные рекомендации о том, какие родственники являются кандидатами на генетическое тестирование. Однако, пожалуйста обращайтесь к нам с любыми дополнительными вопросами.

Где я могу получить дополнительную информацию?

Пожалуйста, обращайтесь к нам, если у вас возникнут вопросы или если вам понадобятся дополнительные ресурсы. Некоторые люди находят полезным поговорить с другими людьми с патогенными вариантами *TP53*, у которых есть похожие опасения. Мы будем рады организовать для вас такую встречу, если вы в этом заинтересованы.

Ниже приводится список дополнительных источников информации и поддержки:

MGH Center for Cancer Risk Assessment
 MGH Центр оценки риска развития раковых заболеваний
www.massgeneral.org/ccra
 (617) 724-1971

American Cancer Society
 Американское онкологическое общество
www.cancer.org
 (800) 227-2345

National Cancer Institute's Cancer Information Service
 Национальный институт онкологии: Информационная служба по вопросам раковых заболеваний
www.cancer.gov/aboutnci/cis
 (800) 4-CANCER



Глоссарий терминов генетики рака:

- **Присвоенный при рождении женский пол/присвоенный при рождении мужской пол:** Относится к полу, который врач или акушерка использовали для описания ребенка при рождении на основании их внешней анатомии.
- **Клетка:** Основная структурная и функциональная единица любого живого существа. Каждая клетка - это небольшой контейнер с химикатами и водой, покрытый мембраной. Человеческое тело состоит из 100 триллионов клеток, формирующих все части организма, такие как органы, кости и кровь.
- **ДНК (DNA на англ.):** Дезоксирибонуклеиновая кислота, или ДНК, - это генетический материал, передаваемый от родителя к ребенку, который содержит инструкции по развитию, росту и ежедневному функционированию.
- **Раннее выявление:** Процесс обнаружения рака, когда он только начинает развиваться.
- **Ген:** Ген - это небольшой участок ДНК, который содержит инструкции по формированию специфического признака.
- **Наследуемый признак:** Характер или особенность, которая передается от родителя к ребенку.
- **Пожизненный риск заболевания раком** Шанс того, что у человека в течение жизни разовьется рак. Иногда это определяется как шанс развития рака к 75 или 80 годам.
- **Патогенный вариант:** Изменение в гене, которое не позволяет ему работать правильно. Также называется мутацией.
- **Операция, снижающая риск:** Операция по удалению здоровых тканей или органов до развития рака. Также называется профилактической операцией.
- **Наблюдение:** Скрининговые тесты или процедуры, направленные на выявление ранних признаков рака или его возвращения (рецидива).
- **Синдром:** Набор признаков и симптомов, которые проявляются вместе и характеризуют заболевание или состояние здоровья.
- **Ген-супрессор опухоли:** При правильной работе гены-супрессоры опухолей предотвращают развитие рака, контролируя рост клеток.

