



متلازمة لي فراوميني:

معلومات للعائلات التي لديها متغير مُمرض في جين TP53

الغرض من هذه النشرة هو تزويدك بمعلومات مفصلة حول نتيجة الاختبار الجيني الخاص بك والتي يمكنك قراءتها ومناقشتها مع موفري الخدمات الطبية الذين تتعامل معهم. سيستمر الباحثون في دراسة جين TP53، لذا يرجى مراجعة موفري الخدمات الطبية الذين تتعامل معهم مرة واحدة سنويًا لمعرفة أي معلومات جديدة قد تكون مهمة لك ولأفراد أسرتك. (يرجى الاطلاع على الصفحة الأخيرة للحصول على مسرد للمصطلحات الطبية التي تم وضع خط تحتها في هذه الوثيقة.)

لديك متغير مُمرض في جين TP53 الخاص بك. وهذا يعني أنك تعاني من متلازمة لي فراوميني (المعروفة أيضًا باسم LFS).

ما المقصود بالسرطان الوراثي؟

- يُعد السرطان من الأمراض الشائعة. فواحد من كل 3 أشخاص في الولايات المتحدة سيصاب بنوع من السرطان في حياته أو حياتها.
- وحوالي 5 إلى 10% من السرطانات (حتى 1 من كل 10 إصابات) تكون وراثية. ويحدث السرطان الوراثي عندما يولد الشخص ويكون لديه متغير مُمرض (يُعرف أيضًا بالطفرة) في جين يزيد من فرصة الإصابة بأنواع معينة من السرطان. ويمكن أن ينتقل النوع الممرض من جيل إلى آخر.
- وعادةً ما تمتلك العائلات المصابة بـ LFS واحدة أو أكثر من السمات التالية:
 - سرطان الثدي المبكر لدى النساء
 - ساركوما العظام والأنسجة الرخوة
 - أورام الدماغ
 - سرطان الغدة الكظرية
 - سرطانات مرحلة الطفولة
 - الأفراد الذين لديهم تشخيص بأكثر من نوع واحد من السرطان (على سبيل المثال، نوعان من سرطانات الثدي المبكرة، أو الساركوما وسرطان الثدي)
 - العديد من أفراد الأسرة على نفس جهة القرابة المصابون بهذه السرطانات

ما المقصود بالمتغير المُمرض؟

- الحمض النووي هو مادتنا الجينية التي تنتقل من الأب إلى الطفل. وهو يحتوي على تعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها. والجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي التي لها وظيفة محددة للقيام بها في الجسم. وتحدد بعض الجينات ميزات مثل لون العينين أو الطول، بينما تشارك جينات أخرى في صحتنا.
- ولدينا جميعًا اختلافات في جيناتنا تجعلنا مختلفين عن بعضنا البعض. ومعظم هذه الاختلافات لا تغير طريقة عمل جيناتنا. ومع ذلك، فإن بعض الاختلافات تمنع الجين من العمل بشكل صحيح. ويسمى هذا النوع من الاختلافات باسم المتغير أو الطفرة المُمرضة.

لماذا يؤدي وجود هذا التغير المُمرض إلى زيادة خطر الإصابة بالسرطان؟

- وظيفة جين TP53 هي منع السرطان. ويطلق عليه اسم الجين الكابت للورم. وعند العمل بشكل صحيح، تساعد الجينات الكابتة للورم في الوقاية من السرطان من خلال التحكم في نمو الخلايا وانقسامها.
- الأشخاص الذين يولدون ولديهم المتغير المُمرض لجين TP53 يكون لديهم نسخة عاملة واحدة فقط من جين TP53، لذا فإن خطر إصابتهم بالسرطان تكون أعلى من المتوسط.

ما مخاطر السرطان المرتبطة بهذا النوع الممرض؟

- **TP53** هو جين مهم في تنظيم نمو وانقسام الخلية في العديد من الأجزاء المختلفة من الجسم. لذلك، فإن الأفراد الذين لديهم المتغير الممرض لجين **TP53** معرضين لخطر متزايد للإصابة بمجموعة متنوعة من أنواع السرطان المختلفة.
- لا تمتلك بعض العائلات الذين لديهم المتغير الممرض **TP53** متلازمة **LFS** "الكلاسيكية" وقد يكون لديهم مخاطر أقل للإصابة بالسرطان من تلك المذكورة أدناه.
- فيما يلي ملخص لمخاطر السرطان المصاحبة لـ **LFS**:
 - أكثر السرطانات شيوعاً التي تحدث في العائلات المصابة بـ **LFS** هي الساركوما وسرطان الثدي لدى النساء وأورام الدماغ وسرطان الغدة الكظرية.
 - وقد لوحظ وجود العديد من السرطانات الأخرى في العائلات التي لديها **LFS** مثل سرطان القولون والمستقيم وسرطان المريء وسرطان المعدة وسرطان الخلايا الكلوية وسرطان الدم وسرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الرئة وسرطان الجلد وسرطان الغدة الدرقية غير اللبني والأورام الأرومية العصبية.
 - هناك ما يُقدر بنسبة 50% من خطر الإصابة بالسرطان بحلول سن 30 بالنسبة للنساء و 50% من خطر الإصابة بالسرطان بحلول سن 46 بالنسبة للرجال، وخطر الإصابة بالسرطان على مدى الحياة هو >90% للنساء و>70% للرجال.
 - ما يقرب من 40-50% من الأفراد الذين يعانون من **LFS** سيصابون بنوع ثانٍ من السرطان. تم الإبلاغ عن إصابة بعض الأفراد بثلاثة أنواع من السرطان.
- الأرقام المعروضة أعلاه هي مجرد متوسطات. هذا لأنه ليس كل العائلات / الأفراد لديهم نفس درجة الخطر بالضبط. قد تتأثر المخاطر أيضاً بالعوامل البيئية ونمط الحياة والتاريخ الطبي الشخصي وتاريخ سرطان العائلة وعوامل جينية أو غير معروفة أخرى.

هل من الممكن إصلاح المتغير الممرض؟

للأسف، ليس من الممكن حتى الآن إصلاح المتغير الممرض في جين **TP53**. ومع ذلك، من الممكن تغيير خدمات الرعاية الطبية المقدمة لك وأشياء معينة في نمط حياتك. سيعمل موفر (موفرو) الخدمة معك لمناقشة هذه الخيارات وإنشاء خطة رعاية طبية مناسبة لك.

ما توصيات الرعاية الطبية؟

تركز توصيات الرعاية الطبية للأشخاص الذين لديهم **LFS** بشكل رئيسي على المراقبة والعملية الجراحية. من المهم ملاحظة أن هناك قيود على الفحص للكثير من السرطانات المصاحبة لـ **LFS**.

المراقبة:

الغرض من المراقبة (يشار إليها أيضاً باسم "الفحص") هو تشخيص السرطان في مرحلة مبكرة قدر الإمكان. على الرغم من أن العلماء والأطباء لا يستطيعون منع السرطان من التطور، إلا أن الاكتشاف المبكر مهم. عندما يتم اكتشاف السرطان مبكراً، فمن المرجح أن يتم علاجه بنجاح. وهناك طرق مراقبة جيدة جداً لبعض أنواع السرطان، ولكن ليس لجميع أنواع السرطان.

يوضح الجدول أدناه توصيات المراقبة للأفراد المصابين بـ **LFS** (مقتبس من دليل الشبكة الوطنية الشاملة لسرطان الثدي/المبيض الوراثي، الإصدار 2021). يرجى ملاحظة أن هذه الإرشادات هي إرشادات عامة. وقد تختلف الإرشادات المحددة للمرضى من الأفراد والأسر.

نوع السرطان	توصيات المراقبة
سرطان الثدي (لدى الإناث)	الوعي بالثدي يبدأ في عمر 18 عاماً، وإبلاغ موفر الرعاية الصحية بالتغييرات فحوصات الثدي السريرية كل 6-12 شهراً، بداية من سن 20 (أو في وقت مبكر بناءً على التاريخ العائلي) في عمر 20-29: فحص أشعة الرنين المغناطيسي على الثدي سنوياً مع الصبغة (أو في وقت مبكر بناءً على التاريخ العائلي). في عمر 30-75: الفحص الإشعاعي على الثدي سنوياً مع الوضع في الاعتبار إجراء التخليق المقطعي وفحص أشعة الرنين المغناطيسي مع الصبغة على الثدي في عمر >75: يجب النظر في إدارة الأمر على أساس فردي
سرطان الجهاز الهضمي	منظار القولون ومنظار الجهاز الهضمي العلوي كل 5-2 سنوات، بداية من سن 25 (أو في وقت مبكر بناءً على التاريخ العائلي)

مخاطر الإصابة بالسرطان الأخرى	<p>فحص جسدي شامل كل 12-6 شهرًا ويشمل ذلك الفحص العصبي وفحص الجلد.</p> <p>الوعي بالعلامات والأعراض الخاصة بالسرطانات النادرة أمر مهم للغاية.</p> <p>يبدأ فحص الجلدية السنوي من سن 18 عامًا.</p> <p>أشعة الرنين المغناطيسي على الدماغ سنويًا.</p> <p>أشعة الرنين المغناطيسي على كامل الجسم سنويًا، إن أمكن ذلك.</p> <p>التتقيف فيما يختص بعلامات وأعراض السرطان مع الاستجابة الفورية إذا ساور المريض القلق</p> <p>ينبغي إبلاغ أطباء الأطفال عند ظهور مخاطر الإصابة بسرطانات الأطفال</p>
-------------------------------	---

خيارات جراحة تقليل المخاطر:

الهدف من جراحة تقليل المخاطر هو تقليل خطر الإصابة بالسرطان عن طريق إزالة الأنسجة السليمة قبل تطور السرطان. وهذا ما يسمى أيضًا الجراحة الوقائية. لا تقضي جراحة تقليل المخاطر على فرصة الإصابة بالسرطان، لكنها تقلل من فرص الإصابة بالسرطان بشكل كبير.

- **استئصال الثدي الثنائي الوقائي (PBM):** تزيل هذه الجراحة أنسجة الثدي السليمة لتقليل فرصة الإصابة بسرطان الثدي بنسبة تزيد عن 90%. قد يكون لدى النساء اللاتي يفكرن في إجراء جراحة استئصال الثدي الثنائي الوقائي أسئلة حول الخيارات المتاحة لهنّ لإعادة بناء الثدي (إعادة بناء تركيبة الثدي من خلال الغرسات أو الأنسجة) والتي يمكن مناقشتها مع جراح ثدي مدرب خصيصًا. نظرًا لوجود أدوات فعالة لمراقبة سرطان الثدي، فقد تختار النساء اللواتي يعانين من LFS المراقبة كبديل مقبول لجراحة استئصال الثدي الثنائي الوقائي. ويعد الاختيار من بين جراحة استئصال الثدي الثنائي الوقائي والمراقبة قرارًا شخصيًا للغاية، لذلك من المهم التفكير بعناية في مزايا وعيوب كل خيار، والتي يمكن مناقشتها مع موفري الخدمات الطبية المدربين تدريبًا خاصًا.

من الذي يجب أن أقابله من أجل الحصول على الرعاية الطبية؟

من المهم العثور على موفري الرعاية الصحية الذين تثق بهم للحصول على رعاية المتابعة طويلة الأجل. قد يكون موفرو الرعاية الرئيسية قادرين على تقديم بعض هذه الرعاية. وفي بعض الحالات، قد تحتاج إلى زيارة موفري خدمات طبيين مدربين تدريبًا خاصًا. ويسعدنا تزويدك بالإحالات إلى المتخصصين في مستشفى Mass General حسب الحاجة.

كيف يمكنني أن أعيش وفق أسلوب حياة صحي لتقليل مخاطر إصابتي بالسرطان؟

رغم أنه يجب على الجميع اتباع نمط حياة صحي، إلا أن ذلك قد يكون أكثر أهمية بالنسبة لشخص معرّض لخطر متزايد للإصابة بالسرطان. وفقًا لجمعية السرطان الأمريكية، فإن نمط الحياة الصحي يشمل:

- تجنب تدخين التبغ.
- الحفاظ على وزن صحي.
- المشاركة في الأنشطة الرياضية بانتظام.
- الحفاظ على نظام غذائي صحي من خلال تناول الكثير من الفواكه والخضروات.
- التقليل من تناول الكحول بحيث لا يزيد عن مشروب إلى مشروبين كحوليين في اليوم.
- حماية بشرتك وعينيك من الشمس.
- معرفة جسمك وتاريخك الطبي وتاريخ عائلتك والمخاطر التي تتعرض لها.
- إجراء فحوصات منتظمة واختبارات فحص السرطان.

ما احتمالات امتلاك أفراد عائلتي أيضًا للنوع الممرض؟

- **أطفالك:** كل طفل لديه فرصة بنسبة 50% لوراثة النسخة الطبيعية (العاملة) من جين TP53 وفرصة بنسبة 50% لوراثة المتغير الممرض لجين TP53 (النسخة غير العاملة). ونظرًا لارتباط المتغير الممرض لجين TP53 بزيادة خطر الإصابة بسرطانات الأطفال المبكرة، ينبغي الوضع في الاعتبار الاختبارات الجينية للفحص. سيناقش مستشارك الجيني الاختبار الجيني لأطفالك معك.
- **إخوتك وأقاربك الآخرون:** يرث معظم الأفراد المصابين بـ LFS المتغير الممرض لجين TP53 من أحد الوالدين. لذلك، وفي معظم الحالات، يكون لدى إخوة وأخوات الشخص المصاب بمتغير ممرض لجين TP53 فرصة بنسبة 50% للإصابة بنفس المتغير الممرض. وبالإضافة إلى ذلك، قد يكون أفراد الأسرة الآخرون (مثل الوالدين، وأبناء العم، والعمات، والأعمام) معرضين أيضًا لخطر الإصابة بالمتغير الممرض.

○ يمتلك ما يصل إلى 20% من الأشخاص المصابين بمتلازمة LFS متغير مُمرض *de novo* (أو "جديد")، مما يعني أنهم أول الأشخاص في العائلة الذي يمتلكون المتغير المُمرض. لدى إخوة الأفراد الذين لديهم متغير مُمرض *de novo* مستوى قليل من الخطورة ليكون لديهم متغير مُمرض لجين *TP53*. ومع ذلك، حتى في حالة الاشتباه في وجود متغير مُمرض *de novo*، فلا يزال يُوصى بالمشورة والاختبار الجيني للإخوة.

● **تنظيم الأسرة:** قد يكون لدى بعض المرضى مخاوف بشأن انتقال المتغير المُمرض لجين *TP53* إلى طفل. هناك خيارات إيجابية يمكن استخدامها لتقليل فرصة انتقال المتغير المُمرض لجين *TP53* إلى الطفل. إذا كنت مهتمًا بمعرفة المزيد عن هذه الخيارات، يرجى الاتصال بمستشارك الجيني للحصول على إحالة.

ستقدم الرسالة التي تلقيتها من المستشار الجيني الذي تتعامل معه توصيات أكثر تحديدًا حول الأقارب المرشحين لإجراء الاختبار الجيني. ومع ذلك، لا تتردد في الاتصال بنا لطرح أي أسئلة أخرى.

أين يمكنني الحصول على مزيد من المعلومات؟

لا تتردد في الاتصال بنا إذا كانت لديك أي أسئلة أو ترغب في الحصول على موارد إضافية. يجد بعض الناس أنه من المفيد التحدث مع أشخاص آخرين مصابين بمتلازمة LFS ممن لديهم مخاوف مماثلة. وسنكون سعداء لترتيب ذلك لك إذا كنت مهتمًا.

فيما يلي قائمة بمصادر المعلومات الإضافية:

مركز تقييم خطر السرطان لدى MGH
www.massgeneral.org/ccra
(617) 724-1971

جمعية السرطان الأمريكية
www.cancer.org
(800) 227-2345

خدمة معلومات السرطان لدى المعهد الوطني للسرطان
www.cancer.gov/aboutnci/cis
(800) 4-CANCER

جمعية متلازمة لي فراوميني
www.lfsassociation.org
(855) 239-LFSA

مسرد مصطلحات علم الوراثة السرطانية:

- الخلية: الوحدة الأساسية الهيكلية والوظيفية لأي كائن حي. وكل خلية عبارة عن حاوية صغيرة من المواد الكيميائية والمياه ملفوفة في غشاء. جسم الإنسان يتكون من 100 تريليون خلية تشكل جميع أجزاء الجسم مثل الأعضاء والعظام والدم.
- الحمض النووي: الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين (Deoxyribonucleic acid)، أو الحمض النووي، هو المادة الجينية التي تنتقل من الأب إلى الطفل، والتي تعطي تعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها على أساس يومي.
- الاكتشاف المبكر: عملية اكتشاف السرطان عندما يبدأ في التطور في بدايته.
- الجين: الجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي تعطي تعليمات لسمة معينة.
- السمة الموروثة: شخصية أو ميزة يجري نقلها من الوالد إلى الطفل.
- مخاطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة: احتمالية إصابة الشخص بالسرطان في حياته. ويُعرّف هذا أحياناً على أنه احتمالية الإصابة بالسرطان عند الوصول إلى عمر 75 أو 80 عاماً.
- المتغير المُمرض: تغيير في الجين يمنعه من العمل بشكل صحيح. وهو يسمى أيضاً الطفرة.
- جراحة تقليل المخاطر: جراحة لإزالة الأنسجة أو الأعضاء السليمة قبل تطور السرطان. وتسمى أيضاً الجراحة الوقائية.
- المراقبة: اختبارات أو إجراءات الفحص للبحث عن العلامات المبكرة لتطور السرطان أو عودة السرطان (تكرار حدوثه).
- المتلازمة: مجموعة من العلامات والأعراض التي تظهر معاً وتميز مرضاً أو حالة طبية.
- الجين الكابت للورم: عند العمل بشكل صحيح، تمنع الجينات الكابتة للورم السرطانات من التطور عن طريق التحكم في نمو الخلايا.