



Сіндром Лі-Фраумені: Інфармацыя для сямей з патагенным варыянтам у гене *TP53*

*Мэта гэтай памяткі – даць вам дэталёвую інфармацыю пра вынікі вашага генетычнага тэсту, з якой вы можаце азнаёміцца і абмеркаваць са сваімі лекарамі. Даследнікі працягваюць вывучаць ген *TP53*, таму, калі ласка, адзін раз на год звяртайцеся да сваіх лекараў, каб пазнаць новую інфармацыю, якая можа быць важная для вас і чальцоў вашай сям'і. (Гласарый медычных тэрмінаў, якія падкрэслены ў гэтым дакуменце, гл. на апошняй старонцы).*

У вас патагенны варыянт у гене *TP53*. Гэта азначае, што ў вас **сіндром Лі-Фраумені** (таксама вядомы як **LFS**).

Што такое спадчынны рак?

- Рак – пашыраная хвароба. У кожнага трэцяга жыхара ЗША цягам жыцця развіваецца той ці іншы тып раку.
- Каля 5-10% ракавых захворванняў (да 1 з 10) з'яўляюцца спадчыннымі. Спадчынны рак узнікае, калі чалавек нараджаецца з **патагенным варыянтам** (таксама вядомым як мутацыя) у гене, які павялічвае імавернасць развіцця пэўных тыпаў раку. Патагенны варыянт можа перадавацца ад аднаго пакалення да другога.
- Зазвычай, сям'і з LFS маюць адну ці некалькі наступных асаблівасцяў:
 - Ранняя з'яўленне раку малочнай залозы ў жанчын
 - Саркомы касцей і мяккіх тканін
 - Пухліны галаўнога мозгу
 - Карцынома кары наднырачнікаў
 - Ракавыя захворванні, якія ўзніклі ў дзіцячым узросце
 - Асобы з больш чым адным дыягназам раку (напрыклад, рак абедзвюх малочных залоз ці саркома раку малочнай залозы)
 - Некалькі чальцоў сям'і з аднаго боку, хворых на гэтыя тыпы раку

Што такое патагенны варыянт?

- **ДНК** - гэта наш генетычны матэрыял, які перадаецца ад бацькоў да дзяцей. Ён змяшчае інструкцыі пра тое, як нашы целы развіваюцца, растуць і функцыянуюць. **Ген** - гэта невялікая частка ДНК, якая выконвае вызначаную працу ў арганізме. Некаторыя гены вызначаюць такія характарыстыкі, як колер вачэй ці ўзрост, тым часам як іншыя гены злучаны з нашым здароўем.
- Ва ўсіх нас ёсць варыяцыі ў генах, якія робяць нас непадобнымі адзін на аднаго. Большая частка гэтых варыяцый не змяняюць працы нашых генаў. Аднак некаторыя варыяцыі сапраўды перашкаджаюць слушнай працы гена. Гэты тып варыяцый завецца патагенным варыянтам ці мутацыяй.

Чаму наяўнасць гэтага патагеннага варыянту прыводзіць да павышанай рызыкі развіцця раку?

- Праца гена *TP53* заключаецца ў прадукцыі раку. Ён называецца **генам-супрэсарам пухліны**. Пры правільнай працы гены-супрэсары пухлінаў дапамагаюць прадукцыі раку, кантралуючы ўзрастанне і дзяленне клетак.
- Людзі, якія нарадзіліся з патагенным варыянтам *TP53*, маюць толькі адну працоўную копію гена *TP53*, таму рызыка развіцця раку ў іх вышэйшая за сярэдняе.

Якія анкалагічныя рызыкі звязаны з гэтым патагенным варыянтам?

- *TP53* - гэта ген, які грае важную ролю ў рэгуляцыі росту і дзялення клетак у розных частках цела. Таму людзі з патагенным варыянтам *TP53* схільныя павышанай рызыцы развіцця мноства розных выглядаў раку.
- Некаторыя сем'і з патагенным варыянтам *TP53* не маюць "класічнага" LFS і могуць мець рызыку развіцця раку ніжэй, чым пералічаныя ніжэй.
- Ніжэй даецца кароткае апісанне рызыкаў развіцця раку, злучаных з LFS:
 - Найболей пашыранымі тыпамі раку, якія сустракаюцца ў сем'ях з LFS, з'яўляюцца саркома, рак малочнай залозы у жанчын, пухліны мозгу і карцынома кары наднырачнікаў.
 - У сем'ях з LFS назіралася мноства іншых выглядаў раку, такіх як каларэктальны, эзафагеальны, страўнікавы, ныркава-клеткавы, лейкамія, лімфома, рак лёгкіх, скуры, немедулярны рак шчытавістай залозы і нейрабластомы.
 - Па ацэнках, існуе 50% рызыка развіцця раку да 30 гадоў для жанчын і 50% рызыка развіцця раку да 46 гадоў для мужчынаў, пажыццёвая рызыка развіцця раку складае >90% для жанчын і >70% для мужчынаў.
 - Прыкладна ў 40-50% людзей з LFS развіваецца другі рак. Паведамлялася, што ў некаторых людзей было тры ці больш тыпаў раку.
- Прыведзеныя вышэй лічбы паказаны ў выглядзе дыяпазону. Гэта злучана з тым, што не ўсе сем'і/індывіды маюць аднолькавую ступень рызыкі. На рызыку могуць таксама уплываць фактары навакольнага асяроддзя, лад жыцця, асабістая гісторыя хваробы, сямейная гісторыя раку, і таксама іншыя генетычныя ці невядомыя фактары.

Ці магчыма выправіць патагенны варыянт?

На жаль, выправіць патагенны варыянт у гене *TP53* пакуль не ўяўляецца магчымым. Аднак можна змяніць сваё лячэнне і некаторыя рэчы ў сваім ладзе жыцця. Ваш лекар (лекары) разам з вамі абмяркуе гэтыя варыянты і складзе план лячэння, які падыходзіць менавіта вам.

Якія рэкамендацыі па лячэнні?

Рэкамендацыі па медычным абслугоўванні людзей з LFS галоўным чынам засяроджаны на назіранні і хірургічным умяшанні. Важна адзначыць, што існуюць абмежаванні для скрынінга на шмат якія тыпы раку, злучаныя з LFS.

Назіранне:

Мэта назірання (таксама "скрынінг") з'яўляецца як мага ранейшае дыягностыка раку. Навукоўцы і дактары не могуць прадухіліць развіццё раку, але важна яго ранняе выяўленне. Калі рак выяўляецца на ранняй стадыі, імавернасць паспяховага лячэння вышэй. Існуюць вельмі добрыя метады назірання для некаторых, але не для ўсіх тыпаў раку.

У табліцы ніжэй прыведзены рэкамендацыі па назіранні за асобамі з LFS (адаптавана з Кіраўніцтва па генетыцы малочнай залозы/яечнікаў Нацыянальнай усёахопнай анкалагічнай сеткі, версія 2.2021). *Звярніце ўвагу, што гэта агульныя рэкамендацыі. Пэўныя рэкамендацыі для асобных пацыентаў і сямей могуць адрознівацца.*

Тып раку	Рэкамендацыі па назіранні
Рак малочнай залозы (жанчыны)	<p>Сачыце за станам малочных залоз, пачынаючы з 18 гадоў, і паведамляйце пра змены свайму пастаўшчыку медычных паслуг</p> <p>Клінічнае абследаванне грудзей кожныя 6-12 месяцаў, пачынаючы з 20 гадоў (ці раней, у залежнасці ад сямейнага анамнезу)</p> <p>Узрост 20-29 гадоў: Штогадовае абследаванне кантрастнай МРТ малочных залоз (ці раней, на падставе сямейнага анамнезу).</p> <p>Узрост 30-75 гадоў: Ранейшая мамаграфія штогод, разгледзьце магчымасць правядзення тамасінтэзу і кантрастнай МРТ малочных залоз</p> <p>Узрост >75 гадоў: Вядзенне захворвання павінна разглядацца ў індывідуальным парадку</p>
Рак страўнікава-кішачнага тракта	Калонаскапія і эндаскапія верхніх аддзелаў кожныя 2-5 гады, пачынаючы з 25 гадоў (ці раней на падставе сямейнага анамнезу).
Іншыя рызыкі развіцця раку	<p>Комплекснае медычнае абследаванне кожныя 6-12 месяцаў, якое ўключае неўралагічны агляд і агляд скуры.</p> <p>Крытычна важная дасведчанасць пра прыкметы і сімптомы рэдкіх тыпаў раку.</p> <p>Штогадовае дэрматалагічнае абследаванне, пачынаючы з 18 гадоў.</p> <p>МРТ галаўнога мозгу разоў на год.</p> <p>Правядзенне штогадовай МРТ усяго цела, калі ёсць магчымасць.</p> <p>Асвета адносна прыкмет і сімптомаў раку з хуткім рэагаваннем у выпадку неспакою</p> <p>Педыятры павінны быць пайнфармаваны пра рызыку развіцця раку ў дзяцей</p>

Варыянты хірургічнага ўмяшання, якія зніжаюць рызыку:

Цэль аперацыі па зніжэнні рызыкі - зменшыць рызыку развіцця раку шляхам выдалення здаровых тканін да таго, як рак разаўецца. Гэта таксама называецца прафілактычнай аперацыяй. Аперацыя па зніжэнні рызыкі не ўхіляе імавернасці захварэць на рак, але значна зніжае яе.

- **Прафілактычная двухбаковая мастэктамія (ПДМ):** Падчас гэтай аперацыі падаляецца здаровая тканіна малочнай залозы, што зніжае імавернасць развіцця рака малочнай залозы больш чым на 90%. У жанчын, якія разглядаюць магчымасць правядзення ПДМ, могуць паўстаць пытанні пра варыянты рэканструкцыі грудзей (аднаўленне малочных залоз з дапамогай імплантатаў ці тканін), якія можна абмеркаваць з адмыслова адукаваным хірургам малочнай залозы. Паколькі існуюць эфектыўныя сродкі назірання за ракам малочнай залозы, жанчыны з LFS могуць выбраць назіранне ў якасці прымальнай альтэрнатывы ПДМ. Выбар паміж ПДМ і назіраннем - гэта вельмі асабістае рашэнне, таму важна старанна разгледзець перавагі і недахопы кожнага варыянту, якія можна абмеркаваць з адмыслова адукаванымі медычнымі працаўнікамі.

Да каго я павінен звяртацца за медычнай дапамогай?

Для доўгатэрміновага наступнага назірання важна знайсці медычных работнікаў, якім вы давяраеце. Вашы лекары першапачатковага зв'язна могуць даць некаторыя з гэтых паслуг. У некаторых выпадках вам можа спатрэбіцца наведанне адмыслова адукаваных медычных работнікаў. Пры неабходнасці мы будзем рады выдаць вам накіраванні да спецыялістаў у Mass General.

Як я магу весці здаровы лад жыцця, каб зменшыць рызыку развіцця раку?

Кожны чалавек павінен весці здаровы лад жыцця, але гэта можа быць яшчэ больш важна для людзей з павышанай рызыкай развіцця раку. Паводле дадзеных Амерыканскага анкалагічнага грамадства, здаровы лад жыцця складаецца з:

- Адмова ад тытуню.
- Падтрыманне нармальнай вагі.
- Рэгулярная фізічная актыўнасць.

- Здаровая дыета з вялікай колькасцю садавіны і гародніны.
- Абмяжуйце сябе не больш за 1-2 алкагольнымі напоймі ў дзень.
- Бараніце скуру і вочы ад сонца.
- Ведайце свой арганізм і гісторыю хваробы, гісторыю сваёй сям'і і свае рызыкі.
- Праходзьце рэгулярныя агляды і скрынінговыя тэсты на рак.

Якая імавернасць таго, што ў чальцоў маёй сям'і таксама ёсць патагенны варыянт?

- **Вашы дзеці:** У кожнага з вашых дзяцей ёсць 50% шанец успадкаваць нармальную (працоўную) копію гена *TP53* і 50% шанец успадкаваць патагенны варыянт гена *TP53* (непрацоўную копію). У сувязі з тым, што патагенны варыянт *TP53* злучаны з павышанай рызыкай развіцця раку ў дзіцячым узросце, варта разгледзець магчымасць правядзення генетычнага тэставання для непаўналетніх. Ваш генетычны кансультант абмяркуе з вамі генетычнае тэставанне вашых дзяцей.
- **Вашы браты і сёстры і іншыя сваякі:** Большасць людзей з LFS успадкавалі патагенны варыянт гена *TP53* ад аднаго з бацькоў. Таму ў большасці выпадкаў браты і сёстры чалавека з патагенным варыянтам гена *TP53* маюць 50% імавернасць мець такі ж патагенны варыянт. Апроч таго, іншыя чальцы сям'і (напрыклад, бацькі, стрыечнікі, цёткі, дзядзькі) таксама могуць быць схільныя да рыску мець патагенны варыянт.
 - Да 20% людзей з сіндромам LFS маюць патагенны варыянт *de novo* (ці "новы"), што азначае, што яны з'яўляюцца першымі ў сям'і, у каго ёсць патагенны варыянт. Браты і сёстры асобаў, якія маюць патагенны варыянт *de novo*, маюць толькі невялікую рызыку мець патагенны варыянт *TP53*. Аднак нават калі падазраецца патагенны варыянт *de novo*, генетычнае кансультаванне і тэставанне ўсё адно рэкамендуецца для братаў і сяцёр.
- **Планаванне сям'і:** У некаторых пацыентаў могуць быць апасенні з нагоды перадачы патагеннага варыянту *TP53* дзіцяці. Існуюць рэпрадукцыйныя магчымасці, якія можна скарыстаць, каб зменшыць імавернасць перадачы патагеннага варыянту гена *TP53* дзіцяці. Калі вы хочаце даведацца больш пра гэтыя магчымасці, звярніцеся да свайго генетычнага кансультанта за накіроўваннем.

У лісце, які вы атрымаеце ад свайго генетычнага кансультанта, будуць дадзены больш канкрэтныя рэкамендацыі пра тое, якія сваякі з'яўляюцца кандыдатамі на генетычнае тэставанне. Аднак, калі ласка, не сцясняйцеся звяртацца да нас з любымі дадатковымі пытаннямі.

Дзе я магу знайсці дадатковую інфармацыю?

Не сцясняйцеся звяртацца да нас, калі ў вас ёсць пытанні ці вы хочаце атрымаць дадатковую інфармацыю. Некаторыя людзі лічаць карысным пагаварыць з іншымі людзьмі з сіндромам LFS, у якіх падобныя праблемы. Мы будзем рады дапамагчы вам, калі вы ў гэтым зацікаўлены.

Ніжэй прыведзены спіс дадатковых крыніц інфармацыі:

MGH Center for Cancer Risk Assessment

www.massgeneral.org/ccra

(617) 724-1971

American Cancer Society

www.cancer.org

(800) 227-2345

National Cancer Institute's Cancer Information Service

www.cancer.gov/aboutnci/cis

(800) 4-CANCER

Li-Fraumeni Syndrome Association

www.lfsassociation.org

(855) 239-LFSA

Гласарый тэрмінаў генетыкі раку:

- Вуза: Асноўная структурная і функцыйная адзінка любой жывой істоты. Кожная вуза ўяўляе сабою невялікі кантэйнер з хімічнымі рэчывамі і вадой, пакрыты мембранай. Чалавечае цела складаецца з 100 трыльёнаў вузаў, што фармуюць усе часткі цела, такія як органы, косткі і кроў.
- ДНК: Дэзоксірыбануклеінавая кіслата, ці ДНК, - гэта генетычны матэрыял, які перадаецца ад бацькоў да дзяцей і дае інструкцыі па развіцці, узрастанні і штодзённым функцыяванні нашага арганізма.
- Ранняя дыягностыка: Працэс выяўлення раку, калі ён толькі пачынае развівацца.
- Ген: Ген - гэта невялікая пляцоўка ДНК, якую дае інструкцыі для вызначанага прызнака.
- Спадчынны прызнак: Характар ці рыса, якая перадаецца ад бацькі да дзіцяці.
- Рызыка развіцця раку цягам жыцця: Імавернасць таго, што ў чалавека цягам жыцця разаўецца рак. Часам гэта вызначаецца як імавернасць развіцця раку да 75 ці 80 гадоў.
- Патагенны варыянт: Змена ў гене, якая замінае яго правільнай працы. Таксама называецца мутацыя.
- Аперацыя па зніжэнні рызыкі: Аперацыя па выдаленні здаровых тканін ці органаў да развіцця раку. Таксама называецца прафілактычнай аперацыяй.
- Назіранне: Скрынінгавыя тэсты ці працэдуры для выяўлення ранніх прызнакаў развіцця раку ці яго вяртання (рэцыдыву).
- Сіндром: Набор прыкмет і сімптомаў, якія праяўляюцца разам і характарызуюць захворванне ці медычны стан.
- Ген-супрэсар пухліны: Пры правільнай працы гены-супрэсары пухлінаў прадухіляюць развіццё раку, кантралюючы ўзрастанне вузаў.