Mass General Brigham
Mass General Cancer Center

متلازمة لي فروميني (LFS): معلومات للعائلات التي لديها متغير مسبب للمرض في جين *53TP*

الغرض من هذه النشرة هو تزويدك بمعلومات تفصيلية حول نتيجة الاختبار الجيني التي يمكنك قراءتها ومناقشتها مع مقدمي الرعاية الطبية. سيواصل الباحثون دراسة جين 53TP، لذا يرجى مراجعة مقدمي الرعاية الطبية لديك مرة واحدة سنويًا لمعرفة أي معلومات جديدة قد تكون مهمة بالنسبة لك ولأفراد عائلتك. (يرجى الاطلاع على الصفحة الأخيرة للحصول على مسرد للمصطلحات الطبية التي تم وضع خط تحتها في هذه الوثيقة.)

لديك متغير مسبب للمرض في جين *53TP*. هذا يعني أنك *قد* تكون مصابًا**بمتلازمة لي-فروميني** "الكلاسيكية".

من المهم أن نعرف أن فهمنا لـ LFS يتغير، ونحن نعلم الآن أنه ليس كل الأشخاص الذين لديهم متغيرات مسببة للمرض في جين 53TP لديهم نفس المستوى من خطر الإصابة بالسرطان. تنطبق مخاطر السرطان الموصوفة في هذه النشرة على الأشخاص الذين يعانون من LFS "الكلاسيكي". قد تكون مخاطر الإصابة بالسرطان المرتبطة بالمتغير الممرض 53TP أقل.

ما هو السرطان الوراثي؟

- السرطان مرض شائع. فواحد من كل 3 أشخاص في الولايات المتحدة سيصاب بنوع من السرطان في حياته أو حياتها.
- حوالي 5-10% من حالات السرطان (ما يصل إلى 1 من كل 10) تكون وراثية. يحدث السرطان الوراثي عندما يولد الشخص بمتغير مسبب للمرض (يُعرف أيضًا باسم الطفرة) في الجين الذي يزيد من فرصة الإصابة بأنواع معينة من السرطان. يمكن أن ينتقل المتغير المسبب للمرض من جيل إلى جيل.
- عادةً، تتمتع العائلات التي لديها LFS "الكلاسيكي" بواحدة أو أكثر من السمات التالية:
  - سرطان الثدي المبكر عند الأشخاص الذين تم تعيينهم أنثى عند الولادة
  - الأورام اللحمية في العظام والأنسجة الرخوة
  - أورام الدماغ
  - سرطان قشرة الغدة الكظرية
  - السرطانات التي تظهر في مرحلة الطفولة
  - الأفراد الذين لديهم أكثر من تشخيص واحد للسرطان (على سبيل المثال، حالتان من سرطان الثدي في وقت مبكر، أو الساركوما وسرطان الثدي)
  - إصابة العديد من أفراد الأسرة من نفس الجانب من العائلة بهذه السرطانات

ما هو المتغير المسبب للمرض؟

- الحمض النووي هو مادتنا الوراثية التي تنتقل من الوالدين إلى الطفل. فهو يحتوي على تعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها. والجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي لها وظيفة محددة للقيام بها في الجسم. تحدد بعض الجينات سمات مثل لون العين أو الطول، بينما تشارك جينات أخرى في صحتنا.
- لدينا جميعًا اختلافات في جيناتنا تجعلنا مختلفين عن بعضنا البعض. معظم هذه الاختلافات لا تغير الطريقة التي تعمل بها جيناتنا. ومع ذلك، فإن بعض الاختلافات تمنع الجين من العمل بشكل صحيح. يُسمى هذا النوع من الاختلاف بالمتغير المسبب للمرض أو الطفرة.

لماذا يؤدي وجود هذا المتغير المسبب للمرض إلى زيادة خطر الإصابة بالسرطان؟

- وظيفة جين *53TP* هي منع السرطان. ويسمى الجين الكابت للورم. عندما تعمل الجينات الكابتة للورم بشكل صحيح، فإنها تساعد على الوقاية من السرطان عن طريق التحكم في نمو الخلايا وانقسامها.

- الأشخاص الذين يولدون ولديهم المتغير المسبب للمرض *53TP* يكون لديهم نسخة عاملة واحدة فقط من جين *53TP*، لذا فإن خطر إصابتهم بالسرطان تكون أعلى من المتوسط.

ما هي مخاطر السرطان المرتبطة بهذا المتغير المسبب للمرض؟

53TP هو الجين المهم للوقاية من السرطان في أجزاء مختلفة من الجسم. لذلك، قد يكون الأفراد الذين لديهم متغيرات مسببة للمرض *53TP* أكثر عرضة للإصابة بمجموعة متنوعة من أنواع السرطان المختلفة طوال الحياة.

- فيما يلي ملخص لمخاطر السرطان المرتبطة بـ LFS "الكلاسيكي" (قد تكون مخاطر السرطان المرتبطة بمتغير *53TP* الخاص بك أقل.):
  - أكثر أنواع السرطان شيوعًا التي تحدث في العائلات التي تعاني من LFS "الكلاسيكي" هي الأورام اللحمية وسرطان الثدي وأورام المخ وسرطان قشرة الغدة الكظرية.
  - شوهدت العديد من أنواع السرطان الأخرى في العائلات التي لديها LFS "الكلاسيكي" مثل سرطان القولون والمستقيم والمريء والمعدة وخلايا الكلى وسرطان الدم وسرطان الغدد الليمفاوية والرئة والجلد وسرطان الغدة الدرقية غير النخاعي والأورام الأرومية العصبية.
  - بالنسبة للأشخاص الذين تم تحديدهم كإناث عند الولادة، يبلغ خطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة أكثر من 90%، مع إصابة حوالي 50% منهم بالسرطان بحلول سن الثلاثين. بالنسبة للأشخاص الذين تم تحديدهم كذكور عند الولادة، يبلغ خطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة أكثر من 70%، مع إصابة حوالي 50% منهم بالسرطان عند سن 46 عامًا.
  - ما يقرب من 40-50٪ من الأفراد الذين يعانون من LFS "الكلاسيكي" سوف يصابون بالسرطان الثاني. تم الإبلاغ عن إصابة بعض الأفراد بثلاثة أنواع من السرطان أو أكثر.

- عُرضت الأرقام أعلاه كنطاق. وذلك لأن ليس كل العائلات/الأفراد لديهم نفس الدرجة من المخاطر. قد تتأثر المخاطر بالعوامل البيئية، ونمط الحياة، والتاريخ الطبي الشخصي، وتاريخ السرطان العائلي، وعوامل وراثية أخرى أو غير معروفة.

هل من الممكن إصلاح المتغير المسبب للمرض؟

للأسف، ليس من الممكن حتى الآن إصلاح المتغير المسبب للمرض في جين *53TP*. ومع ذلك، فمن الممكن تغيير الرعاية الطبية الخاصة بك وأشياء معينة في نمط حياتك. سيعمل مقدم الخدمة معك لمناقشة هذه الخيارات وإنشاء خطة رعاية طبية مناسبة لك.

ما هي توصيات الرعاية الطبية؟

تركز توصيات الرعاية الطبية للأشخاص الذين يعانون من LFS "الكلاسيكي" بشكل أساسي على المراقبة والجراحة. من المهم ملاحظة أن هناك قيودًا على فحص العديد من أنواع السرطان المرتبطة بـ LFS "الكلاسيكي"، وأن التوصيات الطبية تختلف بالنسبة للأطفال والبالغين (انظر الجداول أدناه). من المهم أيضًا أن تفهم أن التوصيات الطبية الخاصة بالمتغير الممرض *53TP* الخاص بك قد تختلف عن تلك الموضحة أدناه.

المراقبة:

الغرض من المراقبة (يشار إليها أيضًا باسم "الفحص") هو تشخيص السرطان في مرحلة مبكرة قدر الإمكان. وعلى الرغم من أن العلماء والأطباء لا يستطيعون منع تطور السرطان، إلا أن الاكتشاف المبكر مهم. عندما يتم اكتشاف السرطان في وقت مبكر، فمن المرجح أن يتم علاجه بنجاح. هناك طرق مراقبة جيدة جدًا بالنسبة لبعض أنواع السرطان، ولكن ليس لجميعها . تتوفر توصيات المراقبة لكل من البالغين والأطفال الذين يعانون من LFS "الكلاسيكي".

نوع السرطان	الكبار: توصيات المراقبة
سرطان الثدي (لدى الأشخاص الذين تم تعيينهم إناث عند الولادة)	الوعي بالثدي يبدأ في عمر 18 عامًا، مع إبلاغ مقدم الرعاية الصحية بالتغييرات فحوصات الثدي السريرية كل 6-12 شهرًا، بدءًا من سن 20 عامًا (أو قبل ذلك، بناءً على تاريخ العائلة) العمر 20-29: فحص الثدي بالرنين المغناطيسي سنويًا مع المقارنة (أو قبل ذلك، بناءً على تاريخ العائلة). العمر 30-75: تصوير الثدي الماموجرام سنويًا مع الأخذ في الاعتبار التركيب المقطعي وفحص الثدي بالرنين المغناطيسي مع التباين العمر أكبر من 75: وينبغي النظر في الإدارة على أساس فردي
سرطان الجهاز الهضمي	تنظير القولون والتنظير العلوي كل 2-5 سنوات، بدءًا من سن 25 عامًا (أو قبل ذلك، بناءً على تاريخ العائلة).
مخاطر السرطان الأخرى	فحص بدني شامل كل 6-12 شهرًا يشمل فحصًا عصبيًا وجلديًا. يعد الوعي بعلامات وأعراض السرطانات النادرة أمرًا بالغ الأهمية. إجراء فحص جلدي سنوي ابتداءً من سن 18 عامًا. التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ سنويًا. التصوير بالرنين المغناطيسي لكامل الجسم سنويًا، إذا كان متاحًا. التثقيف بشأن علامات وأعراض السرطان مع الاستجابة السريعة إذا كان الأمر يتعلق بذلك يجب إعلام أطباء الأطفال بمخاطر الإصابة بسرطانات الأطفال مقتبس من المبادئ التوجيهية للثدي/المبيض الجيني للشبكة الوطنية للسرطان الشامل،

مقتبس من المبادئ التوجيهية للثدي/المبيض الجيني للشبكة الوطنية للسرطان الشامل، الإصدار 3.2023. *يرجى ملاحظة أن هذه المبادئ توجيهية عامة. قد تختلف المبادئ التوجيهية المحددة للمرضى الأفراد والعائلات.*

نوع السرطان	الأطفال: توصيات المراقبة (من الولادة إلى 18 سنة)
قشر الكظر **سرطان**	تصوير البطن والحوض بالموجات فوق الصوتية كل 3-4 أشهر يوصى بإجراء اختبار الدم (testosterone، وdehydroepiandrosterone sulfate، وandrostenedione) إذا كانت الموجات فوق الصوتية غير مرضية.
أورام الدماغ	التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ سنويًا.
الأنسجة الرخوة وساركوما العظام	التصوير بالرنين المغناطيسي للجسم بالكامل سنويًا
مخاطر السرطان الأخرى	الفحص البدني الشامل كل 3-4 أشهر التثقيف بشأن علامات وأعراض السرطان مع الاستجابة السريعة إذا كان الأمر يتعلق بذلك يجب إعلام أطباء الأطفال بمخاطر الإصابة بسرطانات الأطفال

مقتبس من الجمعية الأمريكية لأبحاث السرطان، توصيات فحص السرطان للأفراد المصابين بمتلازمة لي-فروميني، 2017. *يرجى ملاحظة أن هذه المبادئ توجيهية عامة. قد تختلف المبادئ التوجيهية المحددة للمرضى الأفراد والعائلات.*

خيارات الجراحة للحد من المخاطر:

الهدف من جراحة تقليل المخاطر هو تقليل خطر الإصابة بالسرطان عن طريق إزالة الأنسجة السليمة قبل تطور السرطان. وهذا ما يسمى أيضًا بالجراحة الوقائية. لا تقضي الجراحة التي تقلل من المخاطر على فرصة الإصابة بالسرطان، ولكنها تقلل احتمالية الإصابة بالسرطان إلى حد كبير.

- **الحد من المخاطر باستئصال الثديين (RRBM):** تزيل هذه الجراحة أنسجة الثدي السليمة لتقليل فرصة الإصابة بسرطان الثدي بنسبة تزيد عن 90%. قد يكون لدى النساء اللواتي يفكّرن في إجراء جراحة استئصال الثديين الوقائي أسئلة حول الخيارات المتاحة لهنّ لإعادة بناء الثدي (إعادة بناء تركيبة الثدي من خلال الزراعة أو الأنسجة) والتي يمكن مناقشتها مع جراح ثدي مدرب خصيصًا. نظرًا لوجود أدوات فعالة لمراقبة سرطان الثدي، فإن الأشخاص الذين يعانون من متلازمة LFS "الكلاسيكية" قد يختارون المراقبة كبديل مقبول لـ RRBM. ويعد الاختيار من بين جراحة استئصال الثديين الوقائي والمراقبة قرارًا شخصيًا للغاية، لذلك من المهم التفكير بعناية في مزايا وعيوب كل خيار، والتي يمكن مناقشتها مع مقدمي الخدمات الطبية المدربين تدريبًا خاصًا.

توصيات أخرى:

الأشخاص الذين لديهم متغيرات مسببة للمرض في جين*53TP* حساسون بشكل خاص لتأثيرات الإشعاع المسببة للسرطان. لذلك، يجب تجنب التعرض المفرط للإشعاع قدر الإمكان، خاصة بالنسبة لأولئك الذين يعانون من متلازمة LFS "الكلاسيكية".

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

من المهم العثور على مقدمي رعاية صحية تثق بهم للحصول على رعاية متابعة طويلة الأمد. قد يتمكن مقدمو الرعاية الأولية لديك من تقديم بعض هذه الرعاية. في بعض الحالات، قد تحتاج إلى رؤية مقدمي خدمات طبية مدربين خصيصًا. يسعدنا أن نقدم لك الإحالات إلى المتخصصين في Mass General حسب الحاجة.

كيف يمكنني أن أعيش نمط حياة صحي لتقليل خطر الإصابة بالسرطان؟

يجب على الجميع اتباع أسلوب حياة صحي، ولكن هذا قد يكون أكثر أهمية بالنسبة لشخص أكثر عرضة للإصابة بالسرطان. وفقًا لجمعية السرطان الأمريكية، يتضمن نمط الحياة الصحي ما يلي:

- تجنب التبغ.
- الحفاظ على وزن صحي.
- المشاركة في النشاط البدني بانتظام.
- الحفاظ على نظام غذائي صحي مع الكثير من الفواكه والخضروات.
- الحد من تناول الكحول، ما لا يزيد عن 1-2 مشروب كحولي يوميًا.
- حماية بشرتك وعينيك من الشمس.
- معرفة جسمك وتاريخك الطبي وتاريخ عائلتك والمخاطر التي تتعرض لها.
- إجراء فحوصات منتظمة واختبارات فحص السرطان.

ما هي احتمالات أن يكون لدى أفراد عائلتي أيضًا المتغير المسبب للمرض؟

- **أطفالك:** كل طفل لديه فرصة بنسبة 50% لوراثة النسخة الطبيعية (العاملة) من جين *53TP* وفرصة بنسبة 50% لوراثة المتغير المسبب للمرض *53TP* (النسخة غير العاملة). ونظرًا لأن متغير *53TP* الممرض قد يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطانات الطفولة، فيجب أخذ الاختبارات الجينية للقاصرين في الاعتبار. سوف يناقش مستشارك الوراثي معك الاختبارات الجينية لأطفالك.

- **إخوتك وأقاربك الآخرين:** معظم الأفراد الذين لديهم متغير الجين *53TP* الممرض ورثوه من أحد والديهم. في معظم الحالات، يكون لدى إخوة وأخوات الشخص المصاب بمتغير مسبب للمرض *53TP* فرصة بنسبة 50% للإصابة بنفس المتغير المسبب للمرض. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون أفراد الأسرة الآخرون (مثل الوالدين وأبناء العم والعمات والأعمام) معرضين أيضًا لخطر الإصابة بالمتغير المسبب للمرض.

    - ما يصل إلى 20% من الأفراد الذين لديهم متغير ممرض *53TP* لديهم متغير ممرض جديد (*de novo* أو "جديد")، مما يعني أنهم أول من لديهم المتغير الممرض في العائلة. إن أشقاء الأفراد الذين لديهم متغير مسبب للمرض *de novo* ليس لديهم سوى خطر ضئيل للإصابة بالمتغير الممرض 53TP . ومع ذلك، حتى في حالة الاشتباه في وجود متغير ممرض *de novo*، لا يزال يوصى بإجراء الاستشارة والاختبارات الوراثية للأشقاء.

- **التخطيط للعائلة:** قد يكون لدى بعض المرضى مخاوف بشأن نقل متغير ممرض *53TP* إلى طفل. هناك خيارات إنجابية يمكن استخدامها لتقليل فرصة انتقال المتغير المسبب للمرض *53TP* إلى الطفل. إذا كنت مهتمًا بمعرفة المزيد عن هذه الخيارات، فيرجى الاتصال بمستشار الجينات الخاص بك للحصول على إحالة.

ستقدم الرسالة التي تلقيتها من مستشارك الوراثي توصيات أكثر تحديدًا حول أي الأقارب مرشحون للاختبار الجيني. ومع ذلك، فلا تتردد في الاتصال بنا إذا كانت لديك أي أسئلة أخرى.

أين يمكنني العثور على معلومات إضافية؟

لا تتردد في الاتصال بنا إذا كان لديك أي أسئلة أو إذا كنت ترغب في الحصول على موارد إضافية. يجد بعض الناس أنه من المفيد التحدث مع أشخاص آخرين مصابين بالمتغيرات المسببة للمرض *53TP* ممن لديهم مخاوف مماثلة. سنكون سعداء بترتيب ذلك لك إذا كنت مهتمًا.

فيما يلي قائمة بمصادر المعلومات والدعم الإضافية:

MGH Center for Cancer Risk Assessment مركز تقييم مخاطر السرطان MGH www.massgeneral.org/ccra (617) 724-1971
American Cancer Society www.cancer.org (800) 227-2345
National Cancer Institute's Cancer Information Service خدمة معلومات السرطان التابعة للمعهد الوطني للسرطان www.cancer.gov/aboutnci/cis 4-CANCER(800)
Li-Fraumeni Syndrome Association جمعية متلازمة لي فروميني www.lfsassociation.org LFSA-239 (855)
Living LFS www.livinglfs.org LFS-CALL (844)

معجم مصطلحات علم السرطانات الوراثية:

- **الأشخاص المسجلين إناث عند الولادة/ الأشخاص المسجلين ذكور عند الولادة** يشير إلى الجنس الذي يستخدمه الطبيب أو ممرضة التوليد لوصف الطفل عند الولادة بناءً على تشريحه الخارجي.

- **الخلية:** الوحدة الهيكلية والوظيفية الأساسية لأي كائن حي. كل خلية عبارة عن حاوية صغيرة من المواد الكيميائية والماء ملفوفة بغشاء. يتكون جسم الإنسان من 100 تريليون خلية تشكل جميع أجزاء الجسم من الأعضاء والعظام والدم.

- **الحمض النووي:** الحمض النووي، أو DNA، هو المادة الوراثية التي تنتقل من الوالدين إلى الطفل، والتي تعطي التعليمات حول كيفية تطور أجسامنا ونموها وعملها بشكل يومي.

- **الكشف المبكر:** عملية اكتشاف السرطان عندما تبدأ للتو في التطور.

- **الجين:** الجين هو قطعة صغيرة من الحمض النووي تعطي تعليمات لصفة معينة.

- **السمة الموروثة:** شخصية أو ميزة تنتقل من أحد الوالدين إلى الطفل.

- **خطر الإصابة بالسرطان مدى الحياة:** احتمالية إصابة الشخص بالسرطان في حياته. يتم تعريف هذا أحيانًا على أنه فرصة الإصابة بالسرطان في سن 75 أو 80 عامًا.

- **المتغير المسبب للمرض:** تغير في الجين يمنعه من العمل بشكل صحيح. وتسمى أيضا الطفرة.

- **جراحة تقليل المخاطر:** عملية جراحية لإزالة الأنسجة أو الأعضاء السليمة قبل تطور السرطان. وهذا ما يسمى أيضًا بالجراحة الوقائية.

- **المراقبة:** اختبارات الفحص أو الإجراءات للبحث عن العلامات المبكرة لتطور السرطان أو عودة السرطان (تكراره).

- **المتلازمة:** مجموعة من العلامات والأعراض التي تظهر معًا وتميز المرض أو الحالة الطبية.

- **الجين الكابح للورم:** عندما تعمل الجينات الكابتة للورم بشكل صحيح، فإنها تمنع تطور السرطان عن طريق التحكم في نمو الخلايا.