

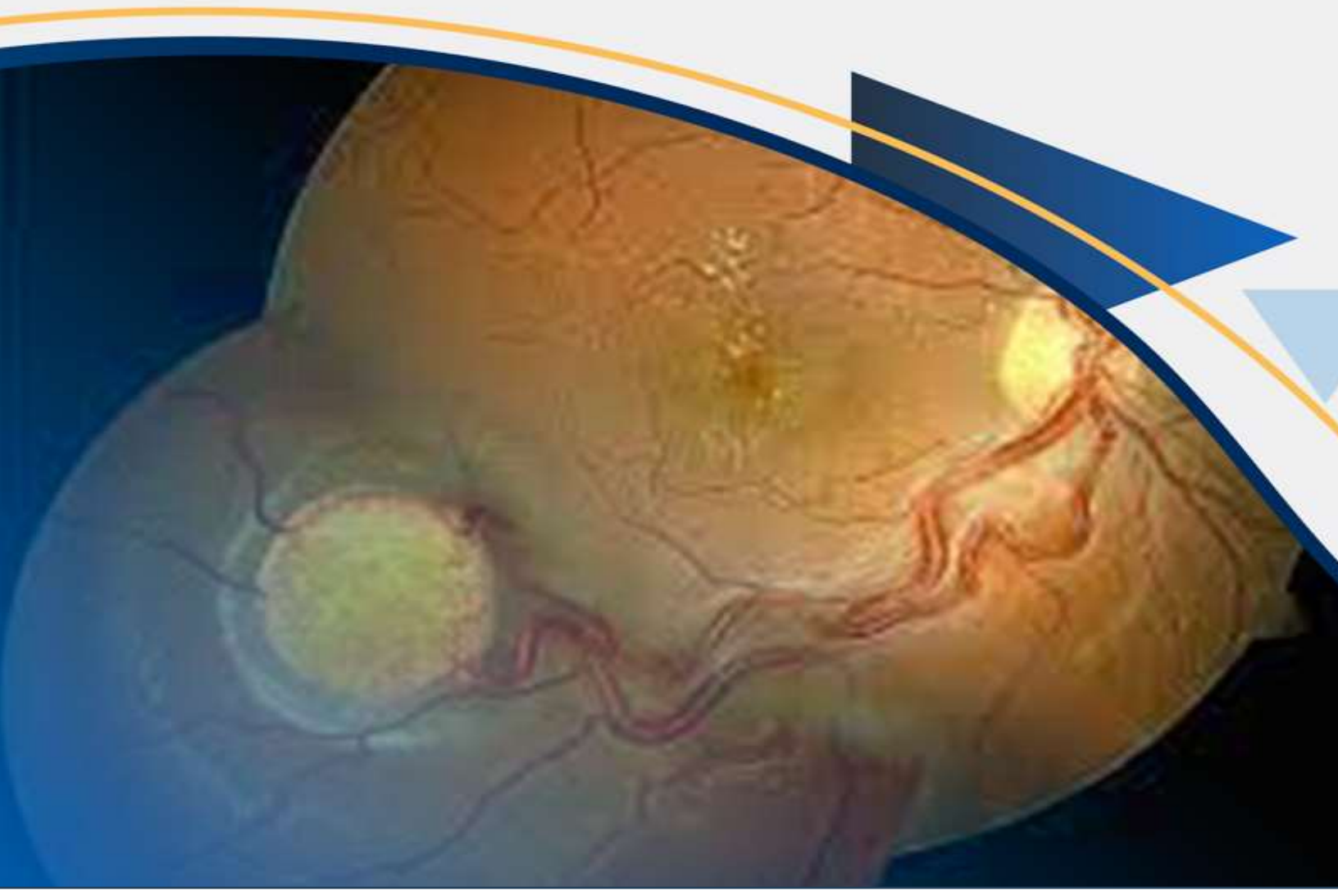
ابر حامی

آگاهی، بهبودی، رشد؛
برای همزیستان سرطان



آموزش‌های عمومی سامانه ابر حامی
www.abrhami.ir

سندرم فون هیپل-لیندو



سندرم فون هیپل-لیندو

بیماری فون هیپل-لیندو چیست؟

سندرم فون هیپل-لیندو (VHL) یک بیماری ارثی است که با تومورهای ایجاد شده در چندین اندام همراه است. تومورهای مرتبط با VHL شامل همانژیوبلاستوما هستند که تومورهای عروق خونی مغز، نخاع و شبکه هستند. به تومورهای شبکه، آنژیوم شبکه نیز می‌گویند که در صورت عدم درمان به موقع می‌تواند منجر به کوری شود. افراد مبتلا به VHL همچنین در معرض افزایش خطر ابتلا به (ccRCC) **کارسینوم سلول سلول کلیوی شفاف** هستند که نوع خاصی از سرطان کلیه است و همچنین نوعی تومور در لوزالمعده به نام (pNET) **تومور عصبی غدد پانکراس** شناخته می‌شود. تومورهای **غده فوق کلیوی** یا **فتوکروموسیتوم** نیز می‌توانند ایجاد شوند که تعداد کمی متاستاتیک می‌شوند، به این معنی که به سایر قسمت‌های بدن گسترش می‌یابند.

سایر ویژگی‌های VHL عبارتند از: کیست‌های کلیه که کیسه‌های بسته معمولاً پر از مایع هستند. کیست‌های پانکراس، سیستادنوماهای اپیدیدیم، که تومورهای نزدیک بیضه‌های مرد هستند. سیستادنوما رباط پهن، که در نزدیکی لوله‌های فالوپ در زنان رخ می‌دهد. و تومورهای کیسه اندولنفاتیک، (ELST) که تومورهای گوش داخلی هستند که ممکن است باعث کاهش شنوایی شوند.

علت VHL چیست؟

VHL یک بیماری ژنتیکی است. این بدان معنی است که خطر ابتلا به انواع خاصی از تومورها و سایر ویژگی‌های VHL می‌تواند از نسلی به نسل دیگر منتقل شود. ژن مرتبط با VHL نیز VHL نامیده می‌شود. به ارث بردن یا جهش (تغییر) در ژن VHL خطر ابتلا به هر یک از علائم مختلف VHL که در بالا توضیح داده شد، به نام تظاهرات، را افزایش می‌دهد. تقریباً همه افرادی که سندرم VHL دارند دارای یک جهش ژنتیکی قابل شناسایی هستند.

VHL چگونه به ارث می‌رسد؟

به طور معمول، هر سلول دارای ۲ نسخه از هر ژن است: ۱ نسخه از مادر و ۱ نسخه از پدر. VHL از یک الگوی توارث اتوزومال غالب پیروی می‌کند که در آن به ارث بردن ۱ کپی از ژن تغییر یافته احتمالاً منجر به جهش نسخه دوم (طبیعی) ژن می‌شود. این امر فرد را در معرض خطر ابتلا به سرطان قرار می‌دهد.

والدینی که دارای جهش ژنی هستند ممکن است یک نسخه از ژن طبیعی خود یا یک نسخه از ژن دارای جهش را به همراه داشته باشند؛ بنابراین، کودکی که والدینی با جهش دارد، ۵۰ درصد احتمال دارد که آن جهش را به ارث ببرد. برادر، خواهر یا والدین فردی که دارای جهش است نیز ۵۰ درصد احتمال دارد که جهش مشابهی داشته باشد. تا ۱۰ درصد از افراد مبتلا به VHL هیچ سابقه خانوادگی ندارند. این بدان معناست که این افراد دارای یک جهش *de novo* هستند و اولین نفر در خانواده خود هستند که این تغییر ژنتیکی را دارند.

هنگام در نظر گرفتن باروری، توصیه می‌شود که یک فرد مبتلا به VHL در مورد برنامه‌ریزی آینده با شریک زندگی خود صحبت کند و تصمیمی بگیرد که برای او بهترین است. برخی افراد نسبت به دیگران با تصور خطر احتمالی VHL ارثی راحت‌تر هستند. برخی از افراد مبتلا به VHL نسبت به خطر انتقال جهش بسیار نگران و مضطرب هستند. ملاقات با یک مشاور ژنتیک به شما کمک می‌کند تا تمام گزینه‌های موجود، برای گرفتن بهترین تصمیم برای خانواده خود را درک کنید. گزینه‌های مختلفی برای تنظیم خانواده برای

افرادی که VHL دارند و قصد بچه‌دار شدن دارند وجود دارد. برخی از این گزینه‌ها به شخص اجازه می‌دهند که فرزندی بدون تأثیر VHL داشته باشد، و گزینه‌های دیگر به سادگی اطلاعات بیشتری در مورد بارداری ارائه می‌دهند. این گزینه‌ها انتخاب هستند، نه یک الزام. بسیاری از افراد بدون انجام هیچ‌گونه آزمایش ژنتیکی یا قبل از تولد، تشکیل خانواده را انتخاب می‌کنند. همچنین در نظر گرفتن این نکته مهم است که در حال حاضر، هیچ پاسخ روشنی در مورد اینکه آیا بارداری، استفاده طولانی مدت از کنترل بارداری هورمونی، درمان جایگزینی هورمون، یا دوزهای بالای هورمون‌های مورد استفاده برای روش‌هایی مانند لقاح آزمایشگاهی می‌تواند رشد تومور را برای زنان مبتلا به VHL افزایش دهد وجود ندارد.

VHL چقدر رایج است؟

تخمین زده می‌شود که از هر ۳۰۰۰۰ نفر یک نفر VHL دارد. حدود ۱۰ درصد از افراد مبتلا به VHL هیچ سابقه خانوادگی از این بیماری را ندارند. آنها یک جهش *de novo* دارند، به این معنی که یک جهش جدید در ژن VHL که در والدین آنها وجود ندارد.

VHL چگونه تشخیص داده می‌شود؟

تنها راه تشخیص **آزمایش ژنتیکی است VHL** تقریباً همه افراد مبتلا به VHL پس از آزمایش متوجه می‌شوند که جهش ژنتیکی در ژن VHL خود دارند.

هیچ دستورالعمل جهانی در مورد اینکه چه کسی باید برای VHL غربالگری شود وجود ندارد. با این حال، زمانی باید به VHL مشکوک شد که فردی دارای موارد زیر باشد:

- همانژیوبلاستوماهای متعدد مغز، نخاع یا چشم، یا
 - ۱ همانژیوبلاستوم و ccrcc کیست پانکراس، فتوکروموسیتوم، تومور کیسه اندولنفاتیک، یا کیست اپیدیدیم
 - هنگامی که یک فرد جوان دارای ccrcc دوطرفه چندگانه است، یعنی سرطان در هر دو کلیه
- اگر فردی سابقه خانوادگی VHL داشته باشد، در صورتی که فرد دارای ۱ علامت باشد، مشکوک به VHL نیز خواهد بود، مانند همانژیوبلاستوم مغز، ستون فقرات، یا چشم، سرطان کلیه، کیست پانکراس، فتوکروموسیتوم یا تومور کیسه اندولنفاتیک.

خطرات تظاهرات تخمین زده مرتبط با VHL چیست؟

- همانژیوبلاستوماهای شبکه‌ای: حدود ۶۰٪
- همانژیوبلاستوم مخچه: ۴۴ تا ۷۲ درصد
- سرطان کلیه: ۲۵٪ تا ccrcc: ۶۰٪
- سیستادنوما اپیدیدیم: ۲۵ درصد از ۶۰ درصد مردان مبتلا به VHL
- همانژیوبلاستوماهای نخاعی: ۱۳ تا ۵۰ درصد
- تومورهای کیسه اندولنفاتیک (ELSTs): ۱۰٪ تا ۲۵٪

• همانژیوبلاستوم ساقه مغز: ۱۰ تا ۲۵ درصد

• فتوکروموسیتوم/پارگانگلیوما: ۱۰ تا ۲۰ درصد

• تومورهای نورواندوکراین پانکراس: ۹ تا ۱۷ درصد

• سیستماتیک رباط پهن: حدود ۱۰ درصد از زنان مبتلا به VHL

آیا درمان سرطان کلیه در صورت داشتن VHL تغییر می‌کند؟

به‌طور کلی، درمان سرطان کلیه بدون توجه به اینکه آیا بیمار VHL دارد یا خیر، مشابه است. با این حال، شواهدی در مورد ملاحظات خاص VHL در مورد جراحی وجود دارد. برای یک فرد مبتلا به سرطان کلیه و VHL، جراحی برای تومور کلیه به‌طور کلی زمانی در نظر گرفته می‌شود که اندازه بزرگ‌ترین تومور به ۳ سانتی‌متر (cm) برسد. حفظ عملکرد کلیه با هدف جلوگیری یا به تعویق انداختن دیالیز بخش مهمی از رویکرد جراحی فعلی به VHL است و جراحان عموماً سعی می‌کنند تومورهای کلیه را حذف کنند در حالی که سعی می‌کنند تا حد امکان کلیه طبیعی را حفظ کنند (به نام جراحی کاهش نفرون یا جزئی/نفرکتومی). این معمولاً با برداشتن هسته‌ای انجام می‌شود و حاشیه‌های آن صفر می‌شود زیرا کیسول تومور از پارانشیم مجاور اطراف جدا می‌شود. به‌طور مشابه، درمان اصلی تومورهای ایجاد شده در سایر اندام‌ها نیز جراحی است که زمانی انجام می‌شود که تومور به اندازه خاصی برسد یا علائم ایجاد کند.

برای افراد مبتلا به سرطان کلیه متاستاتیک، **درمانی‌های گزینیه** با استفاده از درمان سیستمیک با دارو مانند بیماران مبتلا به ccRCC غیر مرتبط با VHL است، از جمله مهارکننده‌های تیروزین کیناز (TKIs) و مهارکننده‌های ایست بازرسی (PD-1/PD-L1) و CTLA-4. (4) محققان همچنین به طور فعال استفاده از داروهای سیستمیک را در مراحل اولیه بیماری که بیماران نمی‌توانند جراحی کنند، بررسی می‌کنند.

یک درمان تأیید شده برای افراد مبتلا به بیماری VHL و RCC مرتبط، همانژیوبلاستوم سیستم عصبی مرکزی (CNS) یا pNET وجود دارد که نیازی به جراحی فوری ندارد. بلزوتیفان (Welireg) دارویی است که از راه خوراکی (خوراکی) مصرف می‌شود و فاکتور ۲ آلفا (HIF2a) القایی هیپوکسی را هدف قرار می‌دهد. در افراد مبتلا به بیماری VHL و همچنین اکثر اشکال ccRCC غیر ارثی، HIF2a بیش از ۱۰۰ هدف حیاتی را فعال می‌کند که به رشد تومور کمک می‌کنند. پژوهشی شامل ۶۱ فرد مبتلا به تومورهای مرتبط با VHL، عمدتاً در کلیه که نیازی به جراحی فوری نداشتند، انجام شده است. در این مطالعه ۲۷.۲ درصد از تومورهای کلیه به درمان پاسخ دادند. با این حال، درمان بیش از ۸۰ درصد از ضایعات سرطانی در کلیه را متوقف یا تثبیت کرد. همانژیوم CNS و pNETs نیز به این دارو پاسخ دادند. محققان دریافتند که بلزوتیفان دارای عوارض جانبی قابل کنترل است و بیش از ۹۵ درصد از شرکت‌کنندگان در مطالعه بیش از ۱ سال در زمان تشخیص این دارو را مصرف کرده‌اند.

دستورالعمل‌های غربالگری پیشنهادی برای VHL چیست؟

غربالگری تومورهای جدید یا نظارت فعال برای تومورهای شناخته شده هر دو جنبه بسیار مهم مراقبت از VHL هستند. اگر تومورها در مراحل اولیه شناسایی شوند، شانس بسیار بیشتری برای موفقیت درمان وجود دارد. توصیه‌های واضحی در مورد دفعات و نوع غربالگری که باید انجام شود وجود دارد. از آنجایی که تظاهرات VHL می‌تواند متفاوت باشد، توصیه‌ها برای نظارت پزشکی فرد در طول

زندگی تغییر می‌کند. انتظار می‌رود این توصیه‌ها در طول زمان با در دسترس قرارگرفتن اطلاعات بیشتر و توسعه فناوری‌های جدید ویژه VHL تغییر کنند. مهم است که با تیم مراقبت‌های سلامتی خود در مورد آزمایش‌های غربالگری مناسب صحبت کنید.

سوالاتی که می‌توانید از تیم مراقبت‌های سلامتی بپرسید

اگر در مورد خطر ابتلا به سرطان نگران هستید، با تیم مراقبت‌های سلامتی خود صحبت کنید. این می‌تواند مفید باشد که یک نفر را برای یادداشت‌برداری به قرار ملاقات‌های خود بیاورید. سوالات زیر را از تیم مراقبت‌های سلامتی خود بپرسید:

- خطر ابتلا به سرطان کلیه در من چقدر است؟
- خطر ابتلا به انواع دیگر سرطان در من چقدر است؟
- برای کاهش خطر ابتلا به سرطان چه کنم؟
- گزینه‌های من برای غربالگری سرطان چیست؟
- چه زمانی برای برداشتن تومورها به جراحی نیاز است؟

اگر در مورد سابقه خانوادگی خود نگران هستید و فکر می‌کنید که خانواده شما ممکن است VHL داشته باشند، سوالات زیر را بپرسید:

- آیا سابقه خانوادگی من خطر ابتلا به سرطان کلیه یا انواع دیگر تومورها را افزایش می‌دهد؟
- آیا سابقه خانوادگی من نیاز به ارزیابی خطر سرطان را نشان می‌دهد؟
- آیا مرا به یک مشاور ژنتیک یا متخصص ژنتیک دیگر ارجاع می‌دهید؟
- آیا آزمایش ژنتیک را در نظر بگیرم؟