

גנטיקה של סרטן השד והשחלה - חידושים בבירור גנטי לפרטים בסיכון, ולאוכלוסיה הכללית

שרי ליברמן, הילה פרידמן, פנינה מור

המאפשרת ביצוע בדיקת רצף לעשרות גנים במקביל וכן מאפשרת ביצוע בדיקות פאנל גנטי לסרטן השד. ביצוע הבדיקה, פענוח משמעות השינויים הגנטיים המתגלים בה והתאמת המלצות למעקב ומניעה לנבדקות, מהווים אתגר בפני היועצים הגנטיים. בדיקה נרחבת זו מאפשרת אבחון הגורם הגנטי בכ- 10% מהמשפחות בהן קיים סרטן שד תורשתי, שהוכח שאינו נגרם ממוטציות בגנים BRCA1/2. בירור גנטי לסרטן שד תורשתי באוכלוסיה האשכנזית: שכיחותן הגבוהה של מוטציות מייסד (founder) באשכנזים (1:40) העלתה את האפשרות לביצוע בדיקת סקר אוכלוסייתית למוטציות אלה. בדיקת הסקר תאפשר לזהות נשאות ללא סיפור משפחתי משמעותי, שלא היו מופנות לייעוץ ובדיקה - שיטת ההפניה המקובלת כיום. אפשרות זו נבחנת כעת, באופן מחקרי.

סרטן השד הינה המחלה הממארת השכיחה ביותר בישראל, ואצל כ-10% מהחולות קיים גורם סיכון תורשתי. הגנים BRCA1/2 זהו בשנות ה-90 של המאה הקודמת, ומוטציות בהם מעלות באופן משמעותי את הסיכון לסרטן השד וסרטן השחלות. לנשאות מותאמת תכנית מעקב ומניעה, שהוכחה כיעילה בהקטנת הסיכון לתחלואה ותמותה. באוכלוסיה האשכנזית ובאוכלוסיות נוספות בארץ (כגון יוצאי עיראק) ידועות מוטציות שכיחות בגנים אלה, אותן ניתן לבדוק בשלב הראשון. במטופלים בהם לא נמצאה מוטציה שכיחה, או שהם ממוצא אחר, נדרשת בדיקת רצף מלאה של הגנים BRCA1/2, הנמצאת בסל הבריאות לחולות שהסיכוי למצוא אצלן מוטציה עולה על 10%. בשנים האחרונות התפתחה טכנולוגיה חדישה לריצוף גנטי Next generation sequencing (NGS),

רב מקרי הסרטן הינם אקראיים, ובמקרים אלו מופיעה המחלה מבלי שיש נטייה משפחתית לכך. אולם, כ-10% ממקרי הסרטן מתפתחים על רקע נטיה משפחתית, אשר מעלה את הסיכון לחלות בסרטן במהלך החיים (King, Marks, & Mandell, 2003; Ephrat Levy-Lahad & Plon, 2003; Robles-díaz, Goldfrank, Kauff, Robson, & Offit, 2004; Simchoni et al., 2006). במשפחות בהן קיימת נטיה מורשת, רבים מבני המשפחה חלו או יחלו בסרטן. חלק מאותם מקרים משפחתיים נגרמים על ידי תסמונות סרטן מורשות מוכרות, הניתנות לאיתור באמצעות בירור גנטי, אשר נעשה על-ידי בדיקות מולקולריות של דם הנבדק. סרטן השד הינה המחלה הממארת השכיחה ביותר בישראל לנשים נשאות, המרכז רפואי שערי צדק; (Israeli National Cancer Registry, 2011). כפי שנכתב לעיל, גם בהתייחס לסרטן השד, מרבית המקרים ספורדיים

מבוא

מחלת הסרטן הינה מחלה שכיחה בארץ ובארצות העולם המערבי, ועל פי דיווחים אחרונים הסיכון של כל אדם לחלות בה במהלך חייו, נע בין 30% ל-50% (Ferlay et al., 2015; Israeli National Cancer Registry, 2011).

שרי ליברמן, MSc - יועצת גנטית, המכון לגנטיקה רפואית, המרכז רפואי שערי צדק, sari@szmc.org.il
הילה פרידמן MSc - יועצת גנטית, המכון לגנטיקה רפואית, המרכז רפואי שערי צדק
פנינה מור CNM, RN, PhD - אחות מתאמת מרפאת נגה לנשים נשאות, המרכז רפואי שערי צדק; המרכז האקדמי לב, מכון טל, החוג לסייעוד.

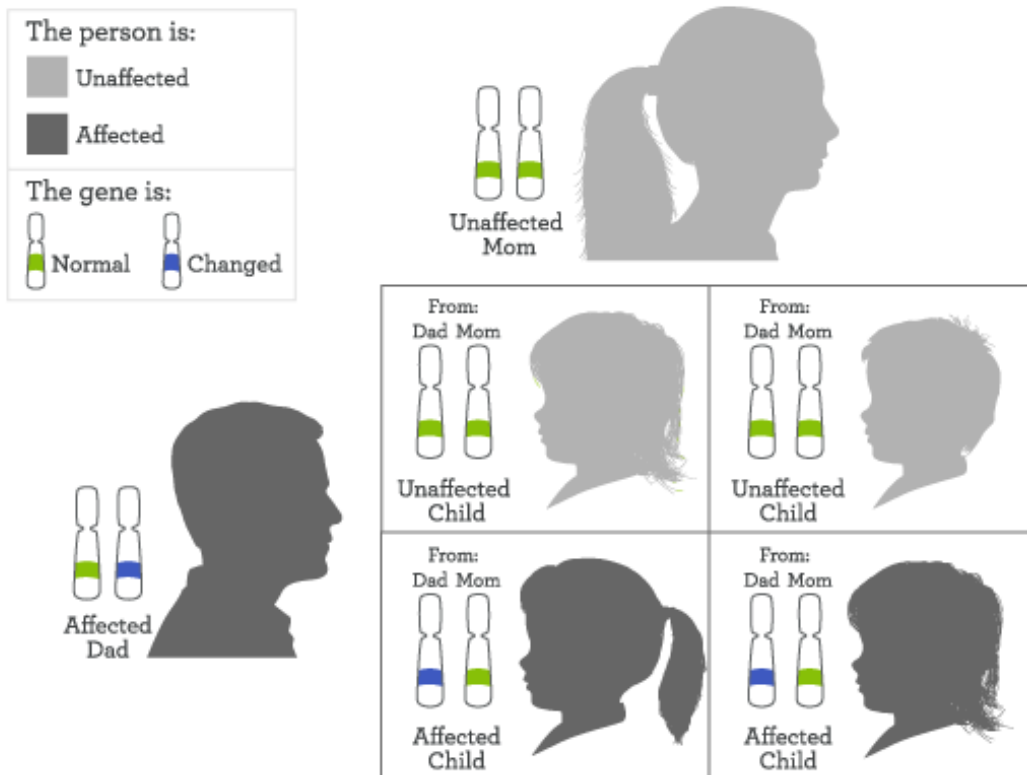
הורשה של מוטציות בגנים BRCA1/2

דגם ההורשה של מוטציות בגנים BRCA1/2 הוא אוטוזומלי דומיננטי. כל גן קיים בכל תא בגוף בשני עותקים, אחד שהורש מהאם ואחד שהורש מהאב. אדם שזוהה עם שינוי (מוטציה) באחד משני גנים אלה זה נקרא נשא, ולו פגם בעותק אחד (מתוך שניים) של אחד מהגנים, שיכול להיות שהורש מאב או מאם (איור 1). חשוב להדגיש שהורשה זו היא אוטוזומלית, כלומר מועברת באופן זהה לגברים ונשים, ולכן, גם אם גברים לרוב לא יחלו כתוצאה מהנשאות אצלם, הם יכולים להיות נשאים של מוטציות בגנים אלה, ולהוריש את המוטציות לילדיהם. נשא/ית נמצאים בסיכון מוגבר לחלות בסרטן. בדגם ההורשה זה, הסיכון של אדם נשא להעביר את המוטציה לכל אחד מצאצאיו הוא 50%.
 הגנים BRCA1/2 שייכים לקבוצת גנים הנקראים Tumor suppressor genes ותפקידם הוא הגנה על תאים מפני התמרה סרטנית (Berchuck et al., 1996). כאשר גנים אלה אינם פעילים באופן מיטבי (קיימת בהם מוטציה מולדת) גובר הסיכון לחלות בסרטן.

(אקראיים), ומופיעים מבלי שיש נטייה משפחתית לכך. בכ-10% מחולות סרטן השד, הממאירות נובעת מקיומו של גורם סיכון תורשתי. במשפחות עם סרטן שד תורשתי ניתן להבחין במאפיינים הבאים: ריבוי מקרי סרטן שד באותה משפחה; קרובות משפחה המאובחנות בסרטן שחלות; גיל אבחנה צעיר (<50); הופעת מספר גידולים באישה (כגון סרטן שד דו-צדדי), ולעיתים גם קרובי משפחה גברים שחולים בסרטן שד.

המהפכה בתחום סרטן השד והשחלה התורשתי חלה באמצע שנות התשעים, עם זיהוי הגנים BRCA1 ו-BRCA2 (King et al., 2003). גנים אלה קיימים אצל כל אדם, אך מוטציות מולדות בגנים אלו, מעלות באופן משמעותי את הסיכון להתפתחות סרטן. כיום, מוכרים גנים נוספים הגורמים לסרטן שד ולסרטן שחלות. מתוך הגנים המוכרים כיום, BRCA1/2 הם הגנים השכיחים ביותר הגורמים לסרטן שד תורשתי. מוטציות בגנים אלו מזוהות בכ-50% מהמשפחות, שבהן נראה כי מדובר בסרטן שד תורשתי (Tung et al., 2015).

איור 1: דגם ההורשה אוטוזומלי דומיננטי



Copyright © 2012 University of Washington

המוטציה R2336P הידועה ביוצאי צפון אפריקה וספרד, והמוטציה 8765delAG הידועה ביוצאי תימן (Sagi et al., 2006). מוטציות אלה מצויות באוכלוסיות המתוארות, אך שכיחותן ורגישותן אינן גבוהה בהשוואה למוטציות השכיחות באשכנזים, והן תוארו במספר קטן של משפחות.

תחלואה בנשאי מוטציות בגנים BRCA1/2

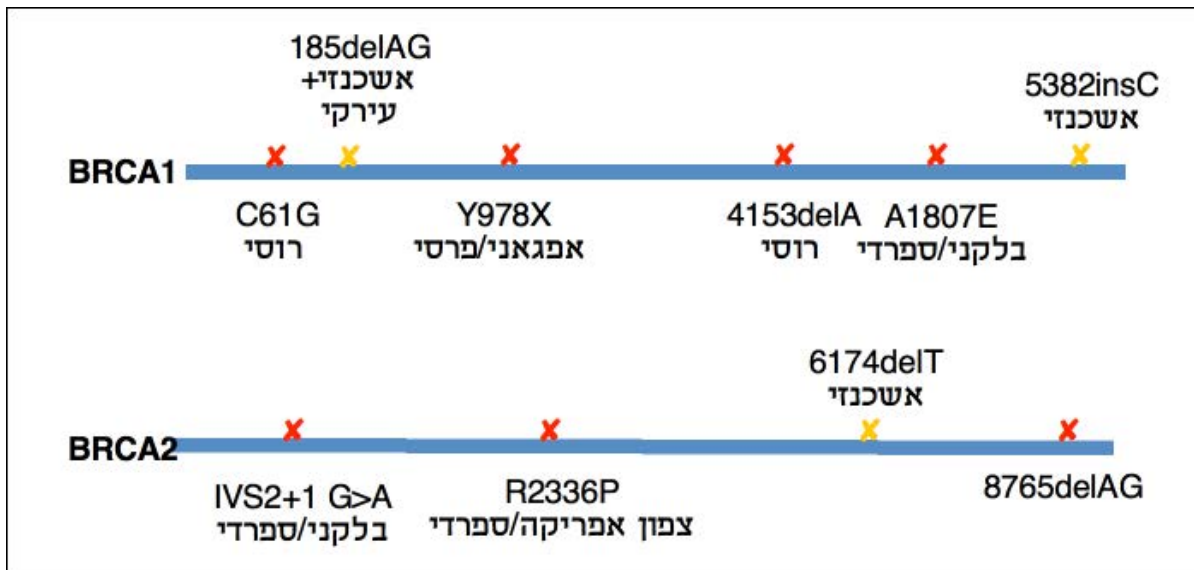
נשים נשאות נמצאות בסיכון גבוה בצורה משמעותית להתפתחות ממאירויות, מאשר נשים באוכלוסיה הכללית. הסיכון לסרטן השד בנשאות מוערך בכ- 50%-80% עד גיל 70, לעומת כ-12% סיכון באוכלוסיה הכללית. הסיכון לסרטן השחלה בנשאות הינו כ- 30%-50% עד גיל 70, זאת לעומת סיכון של כ-1.5% לסרטן השחלה באוכלוסיה הכללית (Simchoni et al., 2006). הסיכון לתחלואה בקרב גברים נמוך יותר, ונמצא בעיקר אצל נשאים של מוטציה בגן BRCA2. לגברים נשאי BRCA2 הסיכון לחלות בסרטן שד הוא כ-6%, לעומת סיכון הנמוך מכ-1% המוערך לגברים באוכלוסיה הכללית. גברים אלה הם גם, ככל הנראה, בסיכון יתר לחלות בסרטן הערמונית. לגברים ונשים הנושאים את המוטציה, קיים גם סיכון מוגבר לסרטן בלב ולמלנומה, אך הסיכון האבסולוטי ללקות בממאירויות אלה נמוך, ועומד על אחוזים בודדים (Laitman et al., 2015). חשוב להדגיש שעל אף שהסיכון הכללי לתחלואה בנשאות הוא גבוה, לא כל אישה נשאת בהכרח תחלה בסרטן, גם ללא התערבות. בנוסף, פעולות המעקב והמניעה המומלצות לנשאות הוכחו כמורידות את שיעור התחלואה והתמותה, ולכן ישנה חשיבות כה רבה בזיהוי נשאות ובמתן יעוץ גנטי מתאים.

התהליך הביולוגי הכרוך בהופעת סרטן אצל נשא/ית, תלוי באירועים גנטיים נוספים שצריכים להתרחש. כאמור, נשאל נולד עם שינוי מורש בעותק אחד של הגן. במידה ובמהלך חייו תתרחש מוטציה נוספת מקרית בעותק השני של אותו הגן, תתחיל שרשרת אירועים הגורמים לצבירת שינויים גנטיים ותאיים נוספים, שבסופם יהפוך התא לממאיר. עם זאת, יש לציין, שלא תמיד מתפתחת מוטציה בעותק הנוסף של הגן, ולכן לא כל נשא/ית יפתחו סרטן.

בספרות מתוארות אלפי מוטציות בגנים BRCA1/2 שזוהו באוכלוסיות שונות בעולם (Ferlay et al., 2015). שלוש מוטציות בגנים אלה שכיחות במיוחד באוכלוסיה יהודית אשכנזית: המוטציות 185delAG ו-5382insC בגן BRCA1, והמוטציה 6174delT בגן BRCA2. שכיחות מוטציות אלה באשכנזים היא גבוהה ועומדת על כ-2.5% (1:40) (Levy-Lahad & Friedman, 2007; Roa, Boyd, Volcik, & Richards, 1996). לכן, כשמגיעים נבדקים אשכנזים, הביורור הראשוני המתבצע הוא בדיקת שלוש המוטציות השכיחות במידה ולא נמצאו אצלו/ה מוטציות אלה, הסיכוי שקיימת מוטציה אחרת בגנים אלה הוא נמוך (>5%) (Levy-Lahad & Plon, 2003).

ישנן מוטציות אשר ידועות באוכלוסיות נוספות בישראל (איור 2). בגן BRCA1 ידועות המוטציה 185delAG השכיחה גם ביוצאי עיראק (אחת המוטציות השכיחות באשכנזים), המוטציה Y978X הידועה ביהודים יוצאי פרס/אפגניסטאן, והמוטציות הידועות ברוסים (שאינם ממוצא יהודי) C61G ו-4153delA. ביוצאי בלקן/ספרד ידועות המוטציות A1807E ו- BRCA1 IVS2+1 G>A בגן BRCA2. בגן BRCA2:

איור 2: תיאור המוטציות הידועות באוכלוסיות השונות בישראל



ייעוץ ובדיקה גנטית

זיהוי אישה הנמצאת בסיכון לנשאות של מוטציות בגנים BRCA1/2, נעשה בתהליך רב שלבי של ייעוץ גנטי. אנשים המופנים לייעוץ גנטי כיום הם אנשים שחלו בממאירויות הרלוונטיות (שד, שחלה, לבלב ערמונית וכדומה) בגילאים צעירים יחסית, או שחלו במספר ממאירויות. בנוסף מופנים לייעוץ גנטי גם אנשים בריאים, עם סיפור משפחתי משמעותי. יש לציין כי מומלץ לבדוק באופן גורף חולות סרטן שד ממוצא אשכנזי, לנוכח שכיחותן הגבוהה של המוטציות באוכלוסיה זו. תהליך הייעוץ כולל לקיחת היסטוריה משפחתית ובניית עץ משפחה, מתן הסבר על הגנים BRCA1/2 ועל משמעות הנשאות של המוטציה ודיון בהשלכות הבדיקה. בתום הייעוץ מחליט המטופל אם ברצונו לבצע את הבדיקה הגנטית.

הבדיקה הגנטית: במטופלים ממוצא אשכנזי או מאחת העדות שידועה בהן מוטציה ייחודית, נתחיל בבירור על-ידי בדיקת המוטציות הידועות. במטופלים בהם לא נמצאה מוטציה שכיחה, או שהם ממוצא שלא ידועות בו מוטציות שכיחות, הבדיקה הנדרשת היא בדיקת רצף של הגנים BRCA. בבדיקה זו נבדק הרצף המלא של כל מולקולות הגן. בדיקה זו ממומנת כיום על-ידי משרד הבריאות לנשים חולות, שהסיכוי למצוא אצלן מוטציה בגנים אלה עולה על 10% (חוזר מינהל הרפואה, 2012). הערכת הסיכון למציאת מוטציה נעשה באמצעות שימוש בתוכנות מחשב מקובלות, על-ידי היועצת הגנטית במהלך הייעוץ הגנטי. תשובת הבדיקה נמסרת בייעוץ חוזר, בו ניתנות המלצות למעקב ומניעה, בהתאם לתוצאת הבדיקה והסיפור המשפחתי.

המלצות למעקב ומניעה בנשאות: במהלך הייעוץ הגנטי החוזר, נשאיות מקבלות המלצות מפורטות למעקב ולמניעה של גידולים. כיום, לא קיים מעקב יעיל לסרטן שחלות, לכן עיקר המאמץ מתרכז במניעה, וההמלצה העיקרית היא כריתת שחלות וחצוצרות מניעתית (prophylactic salpingo-oophorectomy) לאחר סיום הקמת המשפחה. כריתת שחלות מניעתית היא הפרוצדורה היחידה שהוכחה כיעילה בהקטנת התחלואה בסרטן שחלות (HR=0.05) והתמותה הכללית בנשאות (Domchek et al., 2010) (HR=0.24).

לגבי סרטן שד, המעקב המוצע מגיל 25 כולל כיום בדיקת שד על ידי כירורג שד פעמיים בשנה, וממוגרפיה ו-MRI שד אחת לשנה. מטרתו של המעקב היא לגלות גידולים בשלבים מוקדמים, בהם היכולת הטיפולית גבוהה וסיכויי ההחלמה גבוהים בהתאם (90%). בנוסף ניתן לאשה גם מידע על ניתוחים להורדת הסיכון. כריתת שדיים

(prophylactic mastectomy), עם או ללא שחזור, מורידה את הסיכון לחלות בסרטן שד בכ- 90% (Domchek et al., 2001; Rebbeck et al., 2010). בנוסף, כריתת שחלות בגיל צעיר (35-40 שנים), מורידה גם את הסיכון לסרטן שד בכ- 50% (Rebbeck et al., 2002).

למרות היעילות הגבוהה, היחס לניתוחים מניעתיים בכלל ולכריתת שד מניעתית בפרט הוא מורכב, כיוון שמדובר בניתוחים המערבים השלכות גופניות ונפשיות רבות. יתרונות וחסרונות של אפשרויות המניעה והמעקב נדונות עם הנשאיות, והן מקבלות את ההחלטה לגבי ביצוע מעקב או מניעה בהתאם לצרכיהן, אופיין וסולם הערכים שלהן. נושא נוסף הנדון בהרחבה בייעוץ גנטי, הוא דגם ההורשה של המוטציה ומידת הסיכון לקרובי המשפחה. כאמור לעיל, מוטציות בגנים אלה מועברות באופן הורשה אוטוזומלי דומיננטי. לכל אחד מצאצאיו ואחאיו של הנשא יש 50% סיכוי לרשת את המוטציה ולהיות נשא, ו-50% לא לרשת את המוטציה. האחריות להעברת המידע על המוטציה לקרובי המשפחה מוטלת על המטופל, הנשא עצמו. אנו נוכל לסייע לו בכך, אך הדבר תלוי ברצונו. לנוכח הסיכון לצאצאים, קיימת אפשרות למנוע העברת המוטציה לדור הבא על-ידי שימוש בטכנולוגיית אבחון טרום השרשתי (pre-implantation genetic diagnosis - PGD) הכולל תהליך של הפריה חוץ גופית וברירת עוברים שאינם נשאים, לפני החזרת העוברים לרחם.

בירור גנטי לגנים שונים מ-BRCA1/2 - בדיקות פאנל

עד כה דנו בגנים BRCA1/2, אולם, שני גנים אלה אחראים רק למחצית מהמקרים של סרטן שד תורשתי. מהם הגנים הגורמים ל-50% מהמקרים הנותרים?

במהלך השנים התגלה שבמצב תקין, הגנים BRCA1/2 פועלים לתיקון נזקים בחומר התורשתי, בעיקר תיקון של שברי DNA דו-גדיליים (Khanna & Jackson, 2001). גנים אלה הם חלק ממסלול ביולוגי הנקרא "פנקוני אנמיה-BRCA" הכולל גנים רבים נוספים. חלקם היו מוכרים ממחלה רצסיבית המופיעה בילדים הנקראת אנמיה על-שם פנקוני (Mathew, 2006).

גנים ממסלול התיקון של פנקוני אנמיה-BRCA, מוכרים לנו מספר שנים כקשורים לעלייה בסיכון לחלות בסרטן השד, ובשנים האחרונות התגלו גנים נוספים כאלה ממסלולים אחרים. במקביל לידע הגנטי שהצטבר, התפתחה בשנים האחרונות טכנולוגיה חדישה לריצוף גנטי - Next generation sequencing (NGS). טכנולוגיה זו מאפשרת ביצוע בדיקת רצף לעשרות גנים במקביל בבדיקה אחת. שימוש בטכנולוגיה זו נעשה במעבדות שונות, המציעות בדיקת פאנל גנים למחלה או תכונה מסוימת. ניתן כיום במסגרת הבירור הגנטי, לבצע בדיקת פאנל גנים הידועים

הטרוגניות הגנים הנכללים בה. מוטציות בגנים BRCA1/2, כפי שפורט לעיל, גורמות לעליה משמעותית מאוד בסיכון לתחלואה, סיכון של כ-70%-80% במשך החיים. לעומתם, הפאנלים כוללים גם גנים המעלים את הסיכון לחלות פי 2-4 ביחס לסיכון שבאוכלוסיה הכללית. גנים אלה נקראים moderate risk factors. בהשוואה למעקב ולמניעה המקובלים המומלצים לנשאות של BRCA1/2, אין כיום הנחיות ברורות ומקובלות בארץ ובעולם למעקב בנשאות של מוטציות בגנים אלה.

בדיקות פאנל בקליניקה - תיאורים מן הספרות ומניסיונו

בספרות המדעית התפרסמו מספר מאמרים המתארים תוצאות של בדיקות פאנל, שבוצעו בנשים שחלו בסרטן שד או בסרטן שחלות. Walsh וחבריו (2011) תיארו תוצאות של בדיקת פאנל BROCA שבוצעה ב-360 נשים שחלו בסרטן שחלות. מוטציות פתוגניות נמצאו ב-82 מהנשים (24%), כאשר אצל שתי נשים נמצאו מוטציות כפולות, בשני גנים. מתוך הנשים שאצלן זוהו מוטציות פתוגניות - אצל 63 (17.5%) מהנבדקות נמצאו מוטציות בגנים BRCA1/2, ואצל 22 (6%) נמצאו מוטציות ב-10 גנים אחרים כגון CHEK2, TP53, MSH6 וכדומה (Walsh et al., 2011). Minion וחבריו (2015) ביצעו בדיקת פאנל ל-911 נשים שחלו בסרטן שד ו/או סרטן שחלות, אשר נשללה אצלן מוטציה בגנים BRCA1/2 בבדיקת רצף. בבדיקת הפאנל זוהתה מוטציה בכ-7.5% מהנשים (בגנים שונים מ-BRCA1/2). בנוסף דווח במאמר זה על שיעור גבוה (28%) של שינויים משמעותם הקלינית אינה ברורה (VOUS), שהתגלו בבדיקות פאנל אלה (Minion et al., 2015).

במחקר משותף של המכון הגנטי בשערי צדק ואוניברסיטת וושינגטון 2013-2015, נשלחו 91 דגימות של נשים שחלו בסרטן שד ו/או בסרטן שחלות, אשר נמצאות בסיכון מוגבר לתסמונת גנטית (בגלל גיל אבחנה צעיר או סיפור משפחתי). הבדיקה הגנטית שהתבצעה היתה בדיקת הפאנל BROCA שבוצעה במעבדות אוניברסיטת וושינגטון, סיאטל. ב-9% מהדגימות זוהתה מוטציה פתוגנית. ב-83% מהדגימות לא נמצאו שינויים גנטיים, וב-8% מהדגימות נמצא ממצא משמעותי לא ידועה (VOUS). הגנים בהם זוהתה מוטציה פתוגנית הם: BRCA2 (שני המקרים הם אם ובת ממוצא אשכנזי), הגן CHEK2 (שלוש נשים) והגנים PALB2, NBN, BLM. המוטציה שנמצאה בגן CHEK2 בשלוש הנשים היא אותה מוטציה המוכרת באנשים ממוצא אשכנזי. על אף שכיחותה, מוטציה זו אינה נבדקת על ידנו באופן שגרתי, היות שהגן CHEK2 נחשב כ-moderate risk factor וכפי שצוין, לא קיימות המלצות ברורות למעקב שלו אצל נשים נשאות.

כגורמים לסרטן שד תורשתי, ובכללם הגנים BRCA1/2. לשם ההשוואה, בדיקת רצף של גן בודד בטכנולוגית Sanger (השיטה "הקלאסית") מתבצעת לרוב תוך 8 שבועות, ועלותה משתנה בהתאם לגודל הגן. לדוגמה, עלות בדיקת הגנים BRCA1/2 עד כניסת הטכנולוגיה החדשה היתה אלפי שקלים. לכן בדיקת מספר רב של גנים בשיטת הריצוף הקלאסית עשויה לעלות עשרות אלפי שקלים. לעומת זאת, בבדיקת פאנל, נבדקים עשרות גנים בבת אחת. עלות הבדיקה היא כיום כמה אלפי דולרים, והזמן עד לקבלת התוצאות, בדומה לבדיקת הרצף עבור גן בודד, הוא כשמונה שבועות.

פאנלים שונים נבדלים זה מזה בגנים הנכללים בהם, אך במרבית הפאנלים נכללים גנים שונים הידועים כקשורים לתסמונות גנטיות של סרטן, כגון הגן TP53 הגורם לתסמונת Li-Fraumeni, והגן PTEN הגורם לתסמונת Cowden. בנוסף, נכללים גנים להם תפקיד במנגנוני תיקון של נזקי DNA. בתא ישנם מספר מנגנוני תיקון המותאמים לנזקים שונים של DNA: מסלול פנקוני אנמיה - BRCA שהוזכר לעיל, מנגנון של תיקון מולקולות DNA בודדות, ומנגנון mismatch repair (MMR) שמוטציות בו גורמות לתסמונת Lynch, הנקראת גם תסמונת hereditary non polyposis colon cancer (HNPCC)- ומתבטאת בעלייה בסיכון לסרטן המעי הגס ולגידולים גינקולוגיים בנשים.

האתגרים הכרוכים בבדיקות NGS חדשות

כאמור, בבדיקת הפאנל, הנעשית בשימוש בטכנולוגיית ה-NGS נבדקים מספר רב של גנים, ובכל אחד מהם עשויים להתגלות שינויים. האתגר העומד בפנינו הוא פענוח משמעות השינויים המתגלים בבדיקה. ישנן שלוש קטגוריות בהן ניתן לסווג ממצאים גנטיים שמזוהים בבדיקה: **שינוי גנטי פתוגני, מוטציה** - משמעותה שהנבדק הוא נשא ונמצא בסיכון מוגבר לסרטן; **שינוי גנטי ללא משמעות קלינית**, שמוגדר כפולימורפיזם (שונות תקינה באוכלוסיה) ומשמעותו היא למעשה שהבדיקה תקינה; **ושינוי משמעותו הקלינית אינה ברורה** Variant of unknown significance (VOUS). הוא שינוי גנטי שעל סמך הידוע בספרות ובמאגרי המידע, לא ברור האם הוא פתוגני, והאם גורם לעליה בסיכון לסרטן באישה אצלה אובחן. מאחר שבדיקות הפאנלים מבוצעות רק בשנים האחרונות, עדיין לא קיים מספיק מידע לגבי משמעותם הקלינית של חלק מהשינויים בגנים אלה. השאלה העומדת בפני היועצת הגנטית היא, האם לדווח על ממצא VOUS שמשמעותו הקלינית לא ברורה שהתגלה בבדיקה, והאם להציע מעקב מוגבר לסרטן שד לנשים אצלן נמצא ממצא שכזה, ולהמליץ לבדוק את קרובי משפחתן.

הכללתם של מספר רב של גנים בבדיקה אחת, מעלה את

לתחושת עקה וחרדה בקרב חלק מהנבדקים. מחקר המציע בדיקת המוטציות השכיחות באשכנזים כבדיקת סקר אוכלוסייתית, נערך כעת במכון הגנטי בביה"ח שערי צדק, בשיתוף עם האוניברסיטה העברית. במחקר מוצעת בדיקת המוטציות השכיחות בגנים BRCA1/2 לנשים ממוצא אשכנזי (ארבעה סבים וסבתות) מעל גיל 25, ללא היסטוריה אישית של סרטן ושלא ידועה במשפחתן מוטציה בגנים אלה. הנשים מקבלות הסבר כתוב על הבדיקה ומשמעותה, ללא ייעוץ גנטי ראשוני לפני הבדיקה. הן נותנות דגימת תאי לחי, במידה והן מעוניינות לבצע את הבדיקה. תוצאות הבדיקה ניתנות בייעוץ גנטי מסכם לכל הנשאות ולכל המשתתפות שאינן נשאות, שלהן סיפור משפחתי משמעותי של ממאירויות. נשים ללא סיפור משפחתי שנמצאו תקינות (ללא מוטציה), מקבלות את תוצאות הבדיקה והמלצות למעקב שגרתי בדואר.

מהתוצאות הראשוניות עולה כי ישנה הענות של כ- 65% לבדיקת הסקר. בדיקת הסקר מאפשרת להתגבר על מחסומי בדיקה שונים, כגון היעדר סיפור משפחתי ומחסומים מערכתיים ובירוקרטיים. בנוסף, היות שהבדיקה מוצעת לכל אדם ללא קשר לסיפור המשפחתי, היא מאפשרת להתגבר על מחסום העברת המידע והתקשורת המשפחתית, שלעיתים נמצאת לקויה. בנוסף, ניתן לראות שללא ייעוץ גנטי מקדים, המשתתפים מדווחים על שביעות רצון גבוהה, ידע בינוני והשפעות פסיכולוגיות סבירות.

לסיכום, אפשרויות הבירור הגנטי התקדמו באופן משמעותי לאחר גילוי הגנים BRCA1/2. עם זאת, למרות ההתקדמות הרבה בתחום וההתפתחות הטכנולוגית, במשפחות רבות בהן נראה כי יש גורם תורשתי לסרטן שד ו/או שחלות, עדיין לא ניתן לזהות גורם גנטי במסגרת הבדיקות הקיימות כיום. בנוסף, קיומן של מוטציות שכיחות באוכלוסיות שונות, מאפשרות לשקול ביצוע בדיקת סקר אוכלוסייתית כפי שאנו מבצעים כעת, באופן מחקרי, בנשים ממוצא אשכנזי.

היות שלבירור הגנטי ישנן השלכות משמעותיות, לגבי מעקב ומניעה והפחתת הסיכון לתחלואה ותמותה, יש חשיבות רבה להפניית נשים למרפאה הגנטית ולהמשך המחקר הגנטי והאפי-גנטי בתחום זה.

מקורות

מינהל הרפואה (2012). בדיקות גנטיות - חוזר מינהל הרפואה Retrieved from www.health.gov.il/hozer/ .25/2012 mr25_2012.pdf

מסך הנתונים שפורסמו בעניין תוצאות בדיקות הפאנל בספרות ניתן להסיק, כי כמחצית מהמוטציות המזוהות בבדיקות פאנל הן מוטציות בגנים BRCA1/2. בנוסף, קיים סיכוי של עד 10% לאיתור מוטציות בגנים אחרים, הגורמים לסרטן שד/שחלות תורשתי. יש לציין גם את הסיכוי הגבוה יחסית (כ-30%) למציאת שינויים שמשמעותם הקליניים לא ברורה (VOUS).

גם לאחר ביצוע בדיקות פאנל, מקרים תורשתיים רבים לא מוסברים על ידי מוטציות בגנים הידועים כיום כגורמים לסרטן שד תורשתי, הנבדקים בבדיקות הפאנל. מוטציות בגנים נוספים, שעדיין לא התגלו, או שינויים אפי-גנטיים, הגורמים לשינוי בביטוי גנים שלא בגלל מוטציות ברצף ה-DNA, הם ככל הנראה הגורמים לשאר המקרים של סרטן שד/שחלה תורשתי.

בירור גנטי לסרטן שד תורשתי באוכלוסייה הכללית

בדיקה גנטית של הגנים BRCA1/2 מתבצעת באופן שגרתי כבר מסוף שנות ה-90, במסגרת ייעוץ גנטי במרפאות גנטיות בארץ ובעולם. כיום מקובל (חוזר מינהל הרפואה, 2012) להפנות לייעוץ ובדיקה גנטית בעיקר נשים שחלו בסרטן שד ובסרטן שחלות, ואנשים שלהם סיפור משפחתי משמעותי של ממאירויות אלה.

עם השנים התברר, כי ישנם מספר מאפיינים לבדיקה ולנשאות שיכולים להתאים לביצוע בדיקות סקר באשכנזים: שכיחות גבוהה מאוד של המוטציות השכיחות באשכנזים 1:40 (2.5%); רגישות וסגוליות גבוהות של בדיקת מוטציות אלה; סיכויי תחלואה גבוהים הכרוכים בנשאות; ואפשרויות המעקב והמניעה.

במחקר גדול, שבוצע באוכלוסייה האשכנזית בארץ, נמצא שהסיכונים לסרטן שד ולסרטן שחלות בנשאות **ללא סיפור משפחתי משמעותי**, אינם שונים מהסיכונים שנמצאו בנשים נשאות שהופנו לבירור לאור סיפור משפחתי (Gabai-Kapara et al., 2014). בנוסף, כפי שכבר תואר במחקרים אחרים (K. Metcalfe et al., 2010; K. A. Metcalfe et al., 2010), בכמחצית ממשפחות הנשאים לא היה סיפור משפחתי משמעותי של סרטן שד או שחלה. נשאים אלה לא היו מופנים לייעוץ גנטי ולא היו מתגלים כנשאים במתכונת הבדיקה הנוכחית.

לאור זאת עלתה השאלה, האם מוצדק להציע לנשים אשכנזיות להיבדק למוטציות השכיחות בגנים BRCA1/2 כבדיקת סקר, ללא קשר לסיפור אישי או משפחתי של ממאירויות. היתרון באבחון נשאות לפני שיחלו הוא אתגר גדול וחשוב, אולם למולו עלה החשש כי ביצוע בדיקה זו כבדיקת סקר אוכלוסייתית, עלולה לגרום (גם אם באופן בלתי מכוון) לפגיעה באוטונומיה של הפרט, ולהוביל

- Metcalfe, K. A., Poll, A., Royer, R., Llacuachaqui, M., Tulman, A., Sun, P., & Narod, S. A. (2010). Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *Journal of Clinical Oncology*, 28(3), 387-391.
- Minion, L. E., Dolinsky, J. S., Chase, D. M., Dunlop, C. L., Chao, E. C., & Monk, B. J. (2015). Hereditary predisposition to ovarian cancer, looking beyond BRCA1/BRCA2. *Gynecologic Oncology*, 137(1), 86-92.
- Rebbeck, T. R., Lynch, H. T., Neuhausen, S. L., Narod, S. A., van't Veer, L., Garber, J. E., . . . Weber, B. L. (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine*, 346(21), 1616-1622.
- Rebbeck, T. R., Wang, Y., Kantoff, P. W., Krithivas, K., Neuhausen, S. L., Godwin, A. K., . . . Brown, M. (2001). Modification of BRCA1 and BRCA2 associated breast cancer risk by A1B1 genotype and reproductive history. *Cancer Research, Therapy & Control*, 61, 5420-5424.
- Roa, B. B., Boyd, A. A., Volcik, K., & Richards, C. S. (1996). Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nature genetics*, 14(2), 185-187.
- Robles-díaz, L., Goldfrank, D. J., Kauff, N. D., Robson, M., & Offit, K. (2004). Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews. *Familial cancer*, 3(3-4), 259-264.
- Sagi, M., Eilat, A., Ben Avi, L., Goldberg, Y., Bercovich, D., Hamburger, T., Peretz, T., & Lerer, I. (2011). Two BRCA1/2 founder mutations in Jews of Sephardic origin. *Familial Cancer*, 10(1), 59-63.
- Simchoni, S., Friedman, E., Kaufman, B., Gershoni-Baruch, R., Orr-Urtreger, A., Kedar-Barnes, I., . . . Shohat, M. (2006). Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(10), 3770-3774.
- Tung, N., Battelli, C., Allen, B., Kaldate, R., Bhatnagar, S., Bowles, K., . . . Hartman, A. R. (2015). Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next generation sequencing with a 25 gene panel. *Cancer*, 121(1), 25-33.
- Walsh, T., Casadei, S., Lee, M. K., Pennil, C. C., Nord, A. S., Thornton, A. M., . . . Swisher, E. M. (2011). Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(44), 18032-18037.
- Berchuck, A., Cirisano, F., Lancaster, J. M., Schildkraut, J. M., Wiseman, R. W., Futreal, A., & Marks, J. R. (1996). Role of BRCA1 mutation screening in the management of familial ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175, 738-746.
- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Evans, D. G., Lynch, H. T., Isaacs, C., . . . Rebbeck, T. R. (2010). Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 304(9), 967-975.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., . . . Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
- Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., . . . Djemal, K. (2014). Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(39), 14205-14210.
- Israeli National Cancer Registry (2011). Jerusalem, Israel: Israeli Center for Disease Control, Ministry of Health Retrieved from www.health.gov.il/icr.
- Khanna, K. K., & Jackson, S. P. (2001). DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nature genetics*, 27(3), 247-254.
- King, M. C., Marks, J. H., & Mandell, J. B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302(5645), 643-646.
- Laitman, Y., Boker, L. K., Liphsitz, I., Weissglas-Volkov, D., Litz-Philipsborn, S., Schayek, H., & Friedman, E. (2015). Cancer risks in Jewish male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast cancer research and treatment*, 150(3), 631-635.
- Levy-Lahad, E., & Friedman, E. (2007). Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British Journal of Cancer*, 96(1), 11-15.
- Levy-Lahad, E., & Plon, S. E. (2003). A Risky Business-Assessing Breast Cancer Risk. *Science*, 302(5645), 574-575.
- Mathew, C. G. (2006). Fanconi anaemia genes and susceptibility to cancer. *Oncogene*, 25(43), 5875-5884.
- Metcalfe, K., Poll, A., Llacuachaqui, M., Nanda, S., Tulman, A., Mian, N., . . . Narod, S. (2010). Patient satisfaction and cancer related distress among unselected Jewish women undergoing genetic testing for BRCA1 and BRCA2. *Clinical Genetics*, 78(5), 411-417.

ALIMTA® pemetrexed



ALIMTA®
pemetrexed



Establish survival

Maintain control

- ▲ **ALIMTA / cisplatin is the first line choice that can benefit a wide range of nonsquamous NSCLC patients** ^(1,2,3)
- ▲ **ALIMTA/cisplatin followed by ALIMTA provides extended OS benefits for nonsquamous NSCLC patients:**
 - **16.9 month median survival from induction**
 - **32% 2 years survival** ^(3,4,5)

למידע מלא נא עיין בעלון לרופא כפי שאושר ע"י משרד הבריאות

References:

1. Scagliotti GV, et al. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551 2. Scagliotti G, et al. Oncologist. 2009; 14:253-263 3. Alimta PPL approved 23.07.12 4. Paz-Ares L, et al. Oral abstract presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5,2012; Chicago, IL. Abstract LBA7507. 5. Paz-Ares L, et al. Lancet Oncol. 2012;13:247-255

Therapeutic indications: Malignant pleural mesothelioma. ALIMTA in combination with cisplatin is indicated for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma whose disease is unresectable or who are otherwise not candidates for curatable surgery. Non-small cell lung cancer: ALIMTA in combination with cisplatin is indicated for the first line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology. ALIMTA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology in patients whose disease has not progressed immediately following platinum-based chemotherapy.

ALIMTA is indicated as monotherapy for the second line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.

Manufacturer: Lilly France, S.A.S F-67640 Fegersheim, France

Lisence Holder: Eli Lilly Israel Ltd., POB 2160 Herzelia Pituach 46120 Israel

Lilly

ONCOLOGY