

# אונקוגניטיקה – הרחבת הבדיקות לחולים

נכתב על ידי:

ד"ר יעל גולדברג

ד"ר רינת ברנשטין מולכו

ענבל קדר, חברת ועדת היגוי

בשם:

בשם איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

י נ ו א ר 2 0 1 7

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

### **צוות היגוי:**

רינת ברנשטיין מולכו

יעל גולדברג

חנה וינקלר

רקפת שטוירמן

שירי שקדי רפיד

ענבל קדר

# הקדמה

האונקוגנטיקה עוסקת באיתור גורמי סיכון גנטיים-תורשתיים לתחלואה בסרטן. בשנים האחרונות אנו עדים להתקדמות ושינוי מגמות בתחום. מהבולטים שבהם:

⊙ המודעות לנושא וכמות הבדיקות גדלה באופן משמעותי, בעיקר הודות לטכנולוגיות הריצוף החדשות, להרחבת אפשרויות הגילוי המוקדם ולאירועים תקשורתיים, דוגמת 'אפקט אנג'לינה'.

⊙ הממשק בין האונקולוגיה והאונקוגנטיקה מתרחב ומעמיק. הידע לגבי הגנטיקה הופך משמעותי גם עבור בחירת הטיפול האונקולוגי. במקרים רבים הטיפול האונקולוגי אינו 'תלוי גידול', אלא 'תלוי גנטיקה של גידול'. דוגמאות: נשאים של BRCA יהיו מועמדים לטיפול במעכבי PARP, ונשאים של תסמונת לינץ, לאימונתרפיה. בדיקות מולקולריות של רקמת הגידול הופכות חלק משגרת הטיפול במקרים רבים. איפיון היסטופתולוגי ותוצאות הבדיקות הסומטיות מגדירים גם את הסיכון לנשאות גרמינלית ומזמינות ברור נוסף. לדוגמא – חותמת של MSI בגידול מעלה חשד לנשאות לתסמונת לינץ, גידולי שד שהם triple negative מחשידים לנשאות ל BRCA

⊙ מספר הגנים הידועים הנקשרים לסיכון מוגבר לסרטן הולך וגדל. יותר ויותר מסתבר שהחפיפה בין הגידולים השונים והייחוס הגנטי שלהם והחפיפה בין תסמונות הסרטן גבוהה.

נהוג למיין את הגנים המעלים סיכון לסרטן בשני אופנים

- על בסיס חדירותם - High / moderate / low penetrant genes (HPG; MPG; LPG)
- על בסיס השלכותיהם על ההמלצות הקליניות לפעולות מנע/מעקב/טיפול – Actionable/ Non actionable genes – (טבלה 1)

נראה שהידע לגבי חלק גדול מהגנים, בייחוד 'החדשים' עדיין חלקי, ונדרשת חלוקה מדויקת עוד יותר המתייחסת גם לחדירות וביטוי המוטציות השונות.

# המצב בארץ היום - מציאות ובעיות

עלית המודעות והביקוש יצרו מצב בו הביקוש רב מההיצע וברוב חלקי הארץ התורים לייעוץ אונקוגנטי ארוכים. רוב הפונים לייעוץ גנטי אינם נמצאים בסיכון גבוה לנשאות, ואילו חלק משמעותי מהחולים הזקוקים לייעוץ לא מקבלים מענה בזמן. המכונים השונים מנסים לפתור בעיה זו באופן פרטני. יש צורך בקביעת דרכים לתעדוף בעלי הסיכון הגבוה על האחרים, ומתן מענה דיפרנציאלי לחולים, לבעלי סיכון גבוה, ולבעלי סיכון נמוך לנשאות.

לגבי הבדיקות עצמן, נכון להיום הקופות מסתמכות על חוזרי מנהל הרפואה משנת 2004, ו-2012. חוזר 2004 מתייחס למוטציות נפוצות בלבד, ואילו חוזר 2012 מרחיב לבדיקות ריצוף של גנים בודדים. אין התייחסות בשלב זה לפאנל רב גני ממוקד.

שני החוזרים מתייחסים רק לתסמונת לינץ' ו-BCRA. אינם מתייחסים לגנים מנחי פעולה אחרים. ההמלצות לגבי BRCA מוגבלות רק לחולי סרטן שד ושחלה, ולא לחולים עם גידולים אחרים המיוחסים לגנים אלו. כמו כן, קיימים פערים בין ההמלצות בארץ להמלצות הנהוגות בעולם.

האגוד הגנטי המליץ לפני כשנתיים להמשיך לבדוק מוטציות נפוצות ב-BCRA לפי מוצא, ולהשלים מידע אודות המוטציות (981delT, R2336P) ואודות שכיחות מוטציות מייסד נוספות. בפועל, רב המעבדות בודקות את כל המוטציות ה'ידועות' ליוצאי כל העדות.

למרות החפיפה הקיימת בין התסמונות השונות, (לדוגמא – סרטן הלב לב או השחלה יכולים להתפתח על רקע נשאות ל-BCRA או לתסמונת לינץ') עדיין מסלולי הבדיקות לתסמונות השונות מופרדים: (מוטציות נפוצות ב-BCRA נבדקות בפאנל נפרד, מוטציות לתסמונת לינץ' בפאנל נפרד, מוטציות ל-MYH בפאנל נפרד וכו...). הפרדה זו גורמת להליך מסורבל ויקר בו המטופלים נאלצים לבצע בדיקות שונות למוטציות הגורמות למצבים הנפוצים, ולהגיע ליעוצים חוזרים, בזמן שבמקרים רבים נכון יותר לבדוק כבר בשלב הראשון את מכלול המוטציות הנפוצות בגנים גורמי סרטן.

בנוסף, חוזרי מנכל והמלצות הגנטיקאים מתייחסים רק לאוכלוסיית החולים, או לבני משפחה של נשאים, אך לא מתייחסות לבריאים עם סיפור משפחתי או השייכים לקבוצת סיכון מתוקף מוצאם (אשכנזים).

נייר עמדה זה דן בהרחבת הבדיקות למטופלים שחלו בסרטן ובמקרים ייחודיים לבני משפחה בריאים. מטרתו לאפשר את הברור המתאים לאוכלוסייה המקומית באופן יעיל, שיפחית במידת האפשר התמודדות עם תוצאות שמשמעותן לא ברורה.

# ההמלצות לברור גנטית

⊙ מומלץ להציע בדיקות גנטיות למטופלים שלהם סיכון גבוה מ-10% לנשאות של מוטציות בגנים המוגדרים כבעלי חדירות בינונית/גבוהה.

⊙ מומלץ על הבדיקה רק אם הידע אודת מצב הנשאות ישפיע על המעקב המומלץ, על הנחיות טיפוליות או על אבחון טרום לידתי.

הערכת הסיכון לנשאות תסתמך על תוכנות ניבוי מקובלות שקיימים בספרות הרפואית נתונים לגבי אמינות, על סמך ספרות רפואית מבוססת ועדכנית או על סמך קווים מנחים המקובלים בעולם, כדוגמת ה-NCCN guidelines, Revised Bethesda guidelines, Updated 2009 Chompret Criteria

## אלגוריתם הברור הגנטי

1. בתחילה ייבדקו מוטציות נפוצות – בשל החפיפה הרבה בין תסמונות הסרטן השונות, מומלץ לבדוק בשלב ראשון בבדיקה אחת את מכלול המוטציות הפתוגניות השכיחות באוכלוסייה בגנים כגון BRCA1&2, MMR genes, MUTYH, CHEK2.

ניתן כמובן להסתפק בבדיקת מוטציות בגן אחד אם החשד ממוקד לגן זה.

2. אם לא אותרו מוטציות נפוצות או אם הבדיקה לא רלוונטית (בשל מוצא או בשל העדר מוטציות נפוצות בגנים החשודים), והסיכון השארי לנשאות נאמד בלמעלה מ-10%, מומלץ לעבור לריצוף ובדיקת חסרים בגנים החשודים.

אם החשד ממוקד לגן מסוים ניתן לבדוק רק אותו, ניתן לחלופין לבצע ריצוף עמוק של פאנל גנטי הכולל את הגנים שהוגדרו כמנחי פעולה (Actionable genes).

- מומלץ להתמקד ככל האפשר רק בגנים מנחי הפעולה, שגוררות המלצות רפואיות עבור נשאים

- אנו מציעים לעבור לשיטה זו באופן מסודר ומאורגן וליצור מאגר מידע משותף שיאגד ויגדיר את המידע שיתקבל מבדיקות אלו.

כצפוי, יתקבלו ממצאים לא ברורים שידרשו גיבוש מדיניות מוסכמת, אולם איתור ממצאים ברורים יאפשר הפחתה משמעותית בתחלואה. השימוש בטכנולוגיה ועיבוד משותף יאפשרו הסקת מסקנות וגיבוש המלצות ייחודיות לאוכלוסייה המקומית.

נתונים אודות שכיחות הנשאות והצידוק לבדיקה זו יאספו בעוד כשנתיים, וההמלצות יישקלו שוב.

## קריטריונים לבירור מוטציה ידועה או מוטציות שכיחות בחולים מקבוצות אתניות מתאימות

בדיקת מוטציה משפחתית אם ידועה נשאות אצל קרובי משפחה דרגה 1/2/3 (סיכוי לנשאות < 10%)

### BRCA1/2

- ⊙ אדם ממוצא אשכנזי שחלה בסרטן שד או לבלב בכל גיל
- ⊙ כל אישה שחלתה בסרטן שחלות
- ⊙ אישה שחלתה בסרטן שד כשמתקיים אחד מהמצבים הבאים:
  - גיל אבחנה > מ-50
  - גידול triple negative בגיל > 60
  - מחלה דו צדדית או פעמיים סרטן שד (לא הישנות המחלה)
  - חישוב סיכוי לנשאות < 10% לפי מודלים מקובלים
- ⊙ גבר עם סרטן שד
- ⊙ חולה בסרטן פרוסטטה (ניקוד גליסון < 7) בתנאי שאחד או יותר קרובי משפחה מדרגה 1 או 2 חלו בסרטן שחלות או בסרטן לבלב, או בסרטן שד לפני גיל 50
- ⊙ חולה בסרטן לבלב בתנאי שאחד או יותר קרובי משפחה מדרגה 1 או 2 חלו בסרטן שחלות או בסרטן לבלב, או בסרטן שד לפני גיל 50
- ⊙ אדם בריא עם סיפור משפחתי של סרטן המקנה לו סיכון של < 10% לנשאות לפי מודלים מוקבלים

## קריטריונים לבירור מוטציות שכיחות בגנים של תסמונת לינץ

- ⊙ חולה בסרטן מעי הגס/רחם ומתאים לקווים המנחים של בתסדה
- ⊙ סרטן הרחם לפני גיל 50
- ⊙ H-MSI או IHC פתוגני ל MMR genes באוכלוסיה שידועות בה מוטציות מייסד

## קריטריונים לבירור מוטציות שכיחות ב MUTYH

- ⊙ מעל 15 אדנומות או מעל 10 אדנומות וסרטן מעי בחולים ממוצא צפון אפריקאי

## קריטריונים לבירור מוטציות בגנים גורמי סרטן אחרים

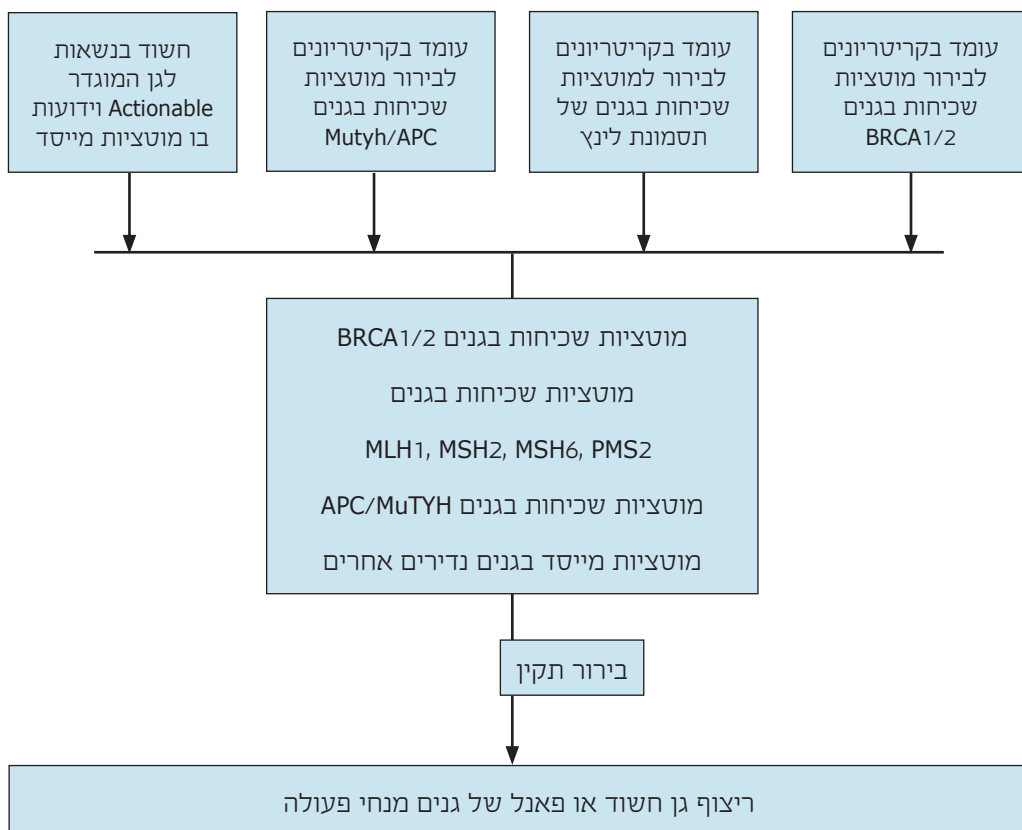
⊙ ברור גרמינלי של מוטציה שאותרה ברקמת גידול יישקל רק בנוכחות כל התנאים הבאים:

- א. בוצע ייעוץ גנטי מקדים על ידי רופא/יועץ גנטי המתייחס באופן ברור לסוגיה התורשתית.
- ב. קיים מידע מהימן ומספיק אודות השינוי הסומטי המאפשר אומדן סיכון להיותו גרמינלי
- ג. המוטציה המדווחת הוגדרה כפתוגנית באחד מה Actionable genes.
- ד. המוטציה מוגדרת כמוטציה הגורמת לתסמונת תורשתית

⊙ חולה העונה על קריטריונים אבחנתיים של תסמונת סרטן נדירה (Li Fraumeni, PTEN etc ...) וידועה מוטציה נפוצה בקבוצה האתנית לה שייך או ידועות מוטציות נפוצות (hot spots) הגורמות לתסמונת זו

## תרשים זרימה לפאנל מוטציות שכיחות

(אגוד הגנטיקאים ממליץ להציע בדיקה אחת הכוללת את כל המוטציות השכיחות בתסמונות הסרטן השונות, עד שבדיקה כזו תהיה אפשרית ניתן לבצע בדיקות ספציפיות לחוד)



## קריטריונים לברור רחב (ריצוף וחסרים) של גנים גורמי סרטן

המכון / המעבדה הגנטית יכולה לבצע בדיקת פאנל רחב לחולים העומדים בקריטריונים לברור או להעדיף בדיקת גן בודד אם החשד ממוקד לגן זה

### תסמונת לינץ'

**חולה בסרטן לאחר שלילת מוטציות נפוצות, העומד באחד הקריטריונים הבאים:**

- ⊙ חולה בסרטן מעי הגס/רחם ועומד בקריטריונים של בתסדה (גם המעודכנים)
- ⊙ סרטן הרחם לפני גיל 50
- ⊙ H-MSI ו/או העדר ביטוי של אחד הגנים בבדיקת IHC

### פוליפוזיס על רקע APC/MUTYH

**מטופל לאחר שלילת מוטציות נפוצות, העומד באחד הקריטריונים הבאים:**

- ⊙ <20 אדנומות במעי הגס
- ⊙ <10 אדנומות וסרטן מעי
- ⊙ גידול דסמואיד
- ⊙ הפטובלסטומה
- ⊙ <15 אדנומות אצל המטופל וסרטן מעי אצל קרוב משפחה מדרגה 1
- ⊙ <15 אדנומות אצל המטופל והורים קרובי משפחה
- ⊙



## ריצוף BRCA1/2

חולה בסרטן, לאחר שלילת מוטציות נפוצות, העומד באחד הקריטריונים הבאים:

- ⊙ כל אישה שחלתה בסרטן שחלות
- ⊙ כל אשה שחלתה בסרטן השד triple negative לפני גיל 60
- ⊙ אישה שחלתה פעמיים בסרטן שד.
- ⊙ אישה שחלתה בסרטן שד וחישוב הסיכון לנשאות אצלה נאמד ב <10% על פי אחת מתוכנות הניבוי המקובלות או על פי מאמרים קובעי מדיניות
- ⊙ גבר עם סרטן שד
- ⊙ חולה בסרטן פרוסטטה (ניקוד גליסון <7) בתנאי שאחד או יותר קרובי משפחה מדרגה 1 או 2 חלו בסרטן שחלות או בסרטן לבלב, או בסרטן שד לפני גיל 50
- ⊙ חולה בסרטן לבלב בתנאי שאחד או יותר קרובי משפחה מדרגה 1 או 2 חלו בסרטן שחלות או בסרטן לבלב, או בסרטן שד לפני גיל 50

## ריצוף TP53

חולה סרטן העונה על הקריטריונים הקלאסיים ל-LFS או עונה על Chompret Criterion

## קריטריונים לריצוף גנים גורמי סרטן אחרים

- ⊙ חולה העונה על קריטריונים אבחנתיים של תסמונת סרטן נדירה (...HDGC, PTEN, JPS, PJS, MEN2, MEN1etc)

## Actionable Gene list

Gene	Syndrome	Associated cancers									
		BR	OV	CO	EN	ME	PA	GA	PR	OC	
BRCA1	HBOC	HR	HR	ER			ER		ER		
BRCA2		HR	HR			ER	HR		ER		
MLH1	Lynch		HR	HR	HR		ER	HR		HR	
MSH2			HR	HR	HR		ER	HR		HR	
MSH6			ER	HR	HR		ER	ER		ER	
PMS2			ER	HR	HR		ER	ER		ER	
EPCAM			HR	HR	HR		ER	HR		HR	
APC	FAP/AFAP			HR			ER	HR		HR	
MUTYH	MAP			HR						HR	
CDKN2A (p16)	Melanoma/pancreatic					HR	HR				
CDKN2A (p14ARF)	Melanoma cancer syndrome					HR	ER				
CDK4	Melanoma syndrome					HR	ER				
Tp53	Li Fraumeni syndrome (LFS)	HR	ER	ER	ER	ER	ER	ER	ER	HR	
PTEN	PTEN Hamartoma syndrome (PHTS)	HR		ER	HR					HR	
STK11	PJS	HR	HR	HR	HR		HR	HR		HR	
CDH1	Hereditary diffuse gastric cancer( HDGC)	HR		ER				HR			
BMPR1A	Juvenile polyposis (JPS)			HR			ER	HR		ER	
SMAD4				HR			ER	HR		HR	
PALB2	Cancer risk syndrome	HR					ER				
CHEK2	Cancer risk syndrome	HR		ER						ER	
ATM	Cancer risk syndrome	HR					ER				
NBN	Cancer risk syndrome	ER								ER	
BARD1	Cancer risk syndrome	ER									
BRIP1	Cancer risk syndrome	ER	HR								
RAD51C	Cancer risk syndrome	ER	ER								
RAD51D	Cancer risk syndrome		ER								

HR – High Risk; ER –elevated risk

BR=breast cancer; OV=ovarian cancer; CO=colon cancer; EN=endometrial cancer; ME=melanoma; PA=pancreatic cancer; GA=gastric cancer; PR=prostate cancer; OC=other

המכון לאיכות  
ברפואה



**ההסתדרות הרפואית בישראל**  
**המכון לאיכות ברפואה**