

ברור גנטי לסרטן משפחתי:

זיהוי הגורם הגנטי יכול לסייע בהפחתת התחלואה והתמותה על ידי בחירת טיפולים ממוקדים, התערבות כירורגית ומעקבים מתאימים איתור הגורם הגנטי מסייע ליעילות המעקבים ואיתור קרובי משפחה בסיכון.

התסמונת הגנטית השכיחה הקשורה בסרטן המעי הגס היא **תסמונת לינץ Lynch LS - syndrome** המהווה כ-3-5% מהמקרים של סרטן המעי הגס. התסמונת נגרמת ממוטציה באחד מהגנים הקשורים בתיקון נזקי דנ"א **MMR - repair mismatch** ומתאפיינת בסיכון גבוה לחלות בסרטן המעי הגס, הרחם, השחלות, דרכי העיכול, דרכי השתן ועוד.

תסמונות גנטיות אחרות הקשורות בנטייה לחלות בסרטן המעי הגס הן: פוליפוזיס אדנומטוטי משפחתי (**Familial FAP – polyposis adenomatous**) תסמונת פוליפוזיס על רקע מוטציה בגן **MUTYH** (**MAP – polyposis associated-MUTYH**) תסמונת פוץ-יגר - **Peutz Jeghers syndrome** - תסמונת פוליפוזיס המרטוטית, **PTEN PHTS – syndrome tumor hamartoma** (או בשמה האחר **Cowden syndrome**), תסמונת פוליפוזיס נעורים (**Juvenile JPS - syndrome polyposis**)

עד לאחרונה השיטה המקובלת לבירור גנטי הייתה זיהוי של המשפחות בסיכון בהתאם לקריטריונים הספציפיים של אותה תסמונת, בירור גנטי לאיתור הגן החשוד וייעוץ גנטי בהתאם לתוצאות. לאחרונה אנו עוברים לשימוש בפנלים מתקדמים.

יתרונות השימוש בפנלים היתרונות בשימוש בפנלים הם חיסכון בזמן (תשובה מתקבלת לרוב בתוך 3-4 שבועות), עלות מול תועלת וסיכוי גדול יותר לגלות את הגורם הגנטי למחלה. יתרון נוסף הוא איתור נשאות של גן בלתי צפוי לאותם אנשים עם פנוטיפ לא ספציפי (לדוגמה - איתור נשאות למוטציה בגן TP53 במשפחות לא חשודות לתסמונת לי פראומני, [3] **Fraumeni-Li**) איתור מוטציות בגן **MUTYH, STK11** ועוד. במקרים של תמונה קלינית לא ספציפית, לפנלים יש תפקיד חשוב בהערכת סיכון לסרטן. משפחות רבות לא היו מאותרות אילו היו עושים להן בירור גנטי בשיטת גן יחיד. הפנלים מאתרים מוטציות פתוגניות או החשודות כפתוגניות, ובכך הם מספקים תמונה רחבה של הגורמים הגנטיים בסרטן מורש.

חסרונות השימוש בפנלים: למרות הפוטנציאל לאיתור מוטציות חדשות בגנים, השימוש הנרחב כיום בפנלים גם מעורר דאגות רבות בשל המורכבות של פיענוח התשובות (ביואינפורמטיקה) **bioinformatics** - בידי אנשי מקצוע, בעיקר אלו העוסקים בגנטיקה. הפנלים כוללים גנים בעלי סיכון גבוה לחלות במחלה, לצד גנים בעלי סיכון בינוני, ולעיתים אפילו בעלי סיכון נמוך לחלות. ישנם גנים שלא ידוע מהו הסיכון שלהם לגרום למחלה ואין עבורם הנחיות ברורות להמשך מעקב או טיפול. כמו כן, תשובות רבות כוללות שינויים (**variants**) אשר משמעותם אינה ברורה (**VUS - significance unknown of variants**) (קורה שהמידע הקיים נכון להיום על גן ספציפי הוא חלקי, ודרושים מחקרים נוספים לצורך הבהרה. מצב זה עלול לגרום לחרדה אצל הנבדקים, ולמעקבים וניתוחים מיותרים. **לשם כך דרוש ייעוץ גנטי ודיון על יתרונות ומגבלות הפנלים, על מנת שהנבדק והרופא המטפל יקבלו החלטה מושכלת.**

למרות העלייה בשימוש בבדיקות פנלים לצורך קבלת החלטות טיפול או סיוע בייעוץ גנטי, עדיין יש שיעור גבוה יחסית (70-92%) של תשובות שליליות, כלומר היעדר איתורן של מוטציות כלשהן. ייתכן כי נבדקים הם נשאים למוטציות מחוץ הכלול בפנל או בגן שטרם זוהה, וכי הוא מצוי רק בחלק ובסוג מסוים מתאי הגוף – מצב נדיר הקרוי מוזאיקה. במקרים שהתחושה היא שיש תסמונת גנטית והפנלים שבוצעו לא איתרו את הבעיה, אנו ממליצים על בדיקות מתקדמות יותר, כגון ריצוף אקסומיות או ריצוף גנומי – בדיקות אשר מכסות אזורים גנטיים אחרים על מנת לנסות לאתר את הגורם הגנטי.

פנלים גנטיים בשימוש בישראל:

GGA

: CoreCancer™

הינה בדיקה המבוצעת בטכנולוגיית ריצוף עמוק (NGS - Next Generation Sequencing) של 25 גנים הקשורים להגברת הסיכון לחלות במספר סוגי סרטן, והיא פותחה ע"י המרכז הגנטי GGA במיוחד בהתאמה להמלצות שבגילוי הדעת של איגוד הגנטיקאים הרפואיים.

בדיקת CoreCancer™ מרצפת 25 גנים הידועים כקשורים להגברת הסיכון לחלות בסרטן השד, השחלה, הרוחם, הערמונית, העור (מלנומה), מערכת העיכול הכוללת את הקיבה, המעי הגס, החלחולת, המעי הדק, והלבלב) הגנים המרוצפים הם, APC, ATM, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11, TP53).

התוצאות ישלחו לנבדקת או לנבדק (באמצעות הגורם המפנה, הרופא או היועץ) בתוך כ-4 שבועות

Fugene

בדיקת Color

בבדיקה מרוצפים 30 גנים הידועים כמעלים את הסיכון לחלות בסרטן. בבדיקה נבדקים שינויים גנטיים הקשורים לסרטן שד, מעי גס, מלנומה, שחלות, לבלב, ערמונית, קיבה ורוחם.

•ב"קולור" נבדקים 30 גנים באמצעות דגימת רוק או דם במרפאה או בבית המטופל. רשימת הגנים הנבדקים: בדיקה גנטית מובילה לסרטן תורשתי באיכות מדעית וקלינית מעולה | במחיר הנמוך ביותר בישראל | בזמינות גבוהה | שירות לקוחות אישי מוטציות גנטיות מגדילות את הסיכון לתחלואה, EPCAM, GREM1*, MITF*, CHEK2, p16INK4a (CDKN2A), p14ARF(CDKN2A*, CDK4, CDH1, BRIP1, BRCA2, BRCA1, BMPR1A, BARD1, BAP1, ATM, APC TP53, STK11, SMAD4, RAD51D, RAD51C, PTEN*, POLE*, POLD1**, PMS2, PALB2, NBN, MUTYH, MSH6, MSH2, M

תשובות הבדיקה יימסרו לך על ידי הרופא המפנה תוך 4-6 שבועות

מחשבון לחישוב הסיכון האם כדאי להשתמש בפנל בדיקה לתסמונת לינץ: The PREMM5 model

<https://premm.dfci.harvard.edu/>

HNPCC

1. קולונוסקופיה כל 1-2 שנים, החל מגיל 20-25. יש לבצע עם מכשיר HD או בעזרת כרומואנדוסקופיה, עם הסתכלות באילאום סופי רחוק ככל הניתן, בשאלה של פוליפים גם במעי דק.
2. גסטרוסקופיה כל 1-2 שנים, החל מגיל 30-35. עדיף עם קולונוסקופ פדיאטרי והסתכלות במעי דק רחוק ככל הניתן.
3. מעקב גניקולוגי שנתי הכולל בדיקה גניקולוגית, US טרנס-וגינלי של רחם ושחלות וביופסיה מרירת הרחם. במידה ונתקבלה החלטה לא להביא ילדים נוספים או מעל גיל 40 (המוקדם מבין השניים) – מומלץ לשקול ניתוח מניעתי לכריתת רחם ושחלות.
4. אולטרא-סאונד בטן עליונה ותחתונה אחת לשנה.
5. שתן לציטולוגיה אחת לשנה, החל מגיל 30-35.
6. בדיקה רופא עור אחת לשנה, בשאלה של sebaceous carcinoma
7. מומלץ כי טרם החלטה על הריון אצל בני המשפחה הנשאים, תתקיים פגישה עם יועץ גנטי על מנת לשקול PGD, אשר מומלץ במקרי תסמונת לינץ'.
8. בדיקת PSA בדם החל מגיל 50, כמומלץ לאוכלוסייה כללית.

FAP

1. קולונוסקופיה כל שנה-שנתיים, החל מגיל 10-12 שנים. (AFAP – החל מגיל 25)
2. כריתת מעי מניעתית כשעומס הפוליפים גבוה
3. גסטרוסקופיה עם הסתכלות על הפפילה (דואדנוסקופיה) כל שנתיים החל מגיל 20-25 שנים
4. US בלוטת תריס אחת לשנה
5. בדיקה גופנית הכוללת מישוש בלוטת התריס אחת לשנה
6. בדיקת רופא עיניים לבדיקת הפגם המולד ברשתית – CHPRE (חד פעמי)
7. (אם יש צורך בבדיקת גנטית לילדים - ייעוץ גנטי במסגרת אונקוגנטיקה ילדים בשיבא, ד"ר מרים רגב)

MUTYH

1. קולונוסקופיה כל 3 שנים, החל מגיל 25. לקצר טווחים אם יש פוליפים.
2. כריתת מעי מניעתית כשעומס הפוליפים גבוה
3. גסטרוסקופיה עם הסתכלות על הפפילה (דואדנוסקופיה) כל שנתיים החל מגיל 20-25 שנים
4. US בלוטת תריס אחת לשנה

PJS

אבחנה קלינית על סמך 2 קריטריונים לפחות מהבאים:

1. לפחות שני פוליפים המרטוטיים מסוג Peutz-Jeghers במעי העיכול
2. היפרפיגמנטציה ע"פ עור וריריות מסביב לפה, שפתיים, אף, עיניים, אברי מין או אצבעות
3. סיפור משפחתי של PJS

גן לריצוף: STK11 (LKB1)

איברים בסיכון לסרטן לאורך החיים והמלצות למעקב:

1. סרטן שד – 45-50% . מומלצת בדיקה ידנית כל 6 חודשים החל מגיל 25, וביצוע ממוגרפיה ו- MRI של השדיים פעם בשנה החל מגיל 25.
2. סרטן מעי גס – 40% . מומלצת קולונוסקופיה כל 2-3 שנים מגיל בו יש תסמינים או מגיל 18
3. סרטן קיבה – 30% . מומלצת גסטרוסקופיה עם הסתכלות על הפפילה (דואדנוסקופיה) כל 2-3 שנים החל מגיל 18
4. סרטן מעי דק – 13% . מומלצת הערכה (CT אנטרורגרפיה. MRE או קפסולה אנדוסקופית) כל 1-3 שנים החל מגיל 10
5. לבלב – 10-35% . מומלץ EUS /MRI לבלב כל 1-2 שנים החל מגיל 30-35 .
6. רחם ושחלות – 10-20% . מומלץ US טרנסווגינלי ובדיקת PAP פעם בשנה, החל מגיל 18
7. אשכים – בדיקה גופנית שנתית החל מגיל 10
8. ריאות – 15% . מומלצת הפסקת עישון, לא מומלצת הדמייה ספציפית.

JUVENILE POLYPOSIS

אבחנה קלינית ע"פ אחד מהקריטריונים הבאים:

1. לפחות 3 פוליפים מסוג Juvenile polyps במעי הגס.
2. פוליפים מרובים מסוג Juvenile polyps לאורך מעי העיכול
3. פוליפ אחד מסוג Juvenile polyp בנוכחות סיפור משפחתי של JPS

גנים לריצוף: SMAD4 ו- BMPR1A (מוצאים ב- 50%).

איברים בסיכון לסרטן לאורך החיים והמלצות למעקב:

1. סרטן מעי גס – 40-50% . מומלצת קולונוסקופיה מגיל בו יש תסמינים או החל מגיל 15 . במידה ונמצאים פוליפים – בתדירות של אחת לשנה, במידה ולא – אחת לשנתיים-שלוש.
2. סרטן קיבה – 20% . מומלצת גסטרוסקופיה מגיל בו יש תסמינים או החל מגיל 15 . במידה ונמצאים פוליפים – בתדירות של אחת לשנה, במידה ולא – אחת לשנתיים-שלוש.
3. סרטן מעי דק ולבלב – נדירים, אין המלצות ספציפיות למעקב.
4. נוכחות של Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) – סיכון לא ידוע. במידה וידועה מוטציה ב- SMAD4, יש לבדוק את הנגעים החל מגיל 6 חודשים.

BRCA2

ניתן למצוא מוטציות ב- BRCA1/2 ב- :

15-35% מהנשים שחלו בסרטן שחלות (תלוי במוצא), ב- 5-12% מהנשים שחלו בסרטן השד (תלוי במוצא), בכ- 5-20% מהגברים שחלו בסרטן השד, וב- 5-12% מחולי סרטן לבלב (תלוי במוצא).

בירור ל- BRCA מומלץ במקרים הבאים :

1. יש מוטציה משפחתית ידועה
2. סיפור אישי של סרטן שד :
 - א. מתחת לגיל 45
 - ב. בגיל 46-50 – כשיש גידול שד נוסף (second primary) או סיפור משפחתי של סרטן שד / ערמונית
 - ג. בכל גיל – בנוכחות סיפור משפחתי של סרטן שד מתחת ל- 50 או 2 עם סרטן שד/ ערמונית / לבלב / שחלות , או triple negative .
 - ד. יהודי – אשכנזי
3. סיפור אישי של סרטן שחלות
4. סיפור אישי של סרטן שד אצל גבר
5. סיפור אישי של סרטן לבלב
6. סיפור אישי של סרטן ערמונית מטסטטי
7. סיפור אישי של סרטן ערמונית high-grade (גליסון 7 ומעלה) בנוכחות – א.

איברים בסיכון לאורך החיים והמלצות למעקב :

1. סרטן שד – מעקב במרפאת שד ייעודית. בדיקה עצמית כל חודש, בדיקת כירורג פעמיים בשנה ובדיקת MRI וממוגרפיה כל שנה.
גם לגברים נשאים עם מוטציה ב- BRCA2 יש סיכון של 6-8% לחלות בסרטן שד.
2. סרטן שחלות
3. סרטן ערמונית – מומלץ מעקב אורולוגי. יש מקום להפנותו למרפאת נשאים בבלינסון, פרופ' דוד מרגל.
4. סרטן עור מסוג מלנומה – מומלצת בדיקת רופא עור פעם בשנה (בשיבא – ד"ר אלון סקופ).
5. סרטן לבלב – עליה בסיכון פי 3-6. במידה ואין מקרה של סרטן לבלב במשפחה, אין המלצה לבדיקת סקר. במידה ויש סרטן לבלב במשפחה, ישנה המלצה לבדיקת סקר באמצעות EUS או MRI אחת לשנה, בעדיפות יתבצע לסירוגין. ההמלצה היא להתחיל את המעקב מגיל 50 או 10 שנים מתחת לגיל בו אובחן הסרטן אצל קרוב המשפחה, המוקדם מבין השניים. ההמלצות מתבססות על expert opinion של קונסורציום בינלאומי (CAPS).
6. סרטן קיבה – עליה קלה בשכיחות. אין המלצה לסקר אולם מומלץ לעבור גסטרוסקופיה כבדיקת בסיס ובהמשך נחליט לגבי הצורך בבדיקה נוספת.
7. סרטן מעי גס – עליה קלה בשכיחות. מומלצת קולונוסקופיה מגיל 40 כל 5 שנים.

HPS

אבחנה קלינית ע"פ אחד מהקריטריונים:

1. לפחות 5 פוליפים מסוג serrated פרוקסימלית לסיגמה, מתוכם 2 מעל 10 מ"מ
2. כל מספר של פוליפים מסוג serrated פרוקסימלית לסיגמה, בנוכחות סיפור משפחתי מקרבה ראשונה של serrated polyposis
3. מעל 20 פוליפים מסוג serrated בכל גודל, עם פיזור לאורך המעי

עד כה לא נמצא באופן ברור גן האחראי לתסמונת ולכן אין המלצה לביצוע ריצוף גנטי.

הסיכון לסרטן מעי גס מוגבר, אם כי לא ידוע מידת הסיכון. לפיכך מומלצת קולונוסקופיה כל 1-2 שנים, כתלות בעומס הפוליפים.

באשר לקרובי משפחה מדרגה ראשונה, קשה לאמוד את מידת הסיכון. מומלץ אצלם להתחיל לבצע קולונוסקופיה החל מגיל 40 או 10 שנים לפני הגיל שבו חלה קרוב המשפחה ב- CRC או הגיל שבו נמצאה התסמונת בקרוב המשפחה (הגיל המוקדם מבין השלושה).

APC I1307K

מדובר בווריאנט נפוץ באוכלוסייה האשכנזית (10-12%) המעלה סיכון ל- CRC פי 1.5-2, המקביל לעליית הסיכון במשפחה עם קרוב משפחה מדרגה ראשונה. לפי דעה של חלק מהחוקרים יתכן כי הווריאנט מעלה גם סיכון לסרטן שד בנשים ממוצא אשכנזי.

למטופל עם וריאנט זה ללא סרטן מעי גס, מומלץ לעבור קולונוסקופיה החל מגיל 40 (או 10 שנים מוקדם יותר מהגילוי של סרטן אצל קרוב המשפחה מדרגה ראשונה) כל 5 שנים. במקרה זה מומלץ כי גם ילדיו יבדקו לקיומה של המוטציה על מנת לדעת אם גם הם בסיכון מוגבר.

למטופל עם וריאנט זה עם סרטן מעי גס, מומלצת קולונוסקופיה כמקובל לאחר ניתוח. במקרה זה אין צורך כי גם ילדיו יבדקו לקיומה של המוטציה מאחר וכבר נמצאים בסיכון מוגבר ממילא ומומלץ כי יעברו קולונוסקופיה החל מגיל 40 (או 10 שנים מוקדם יותר מהגילוי של סרטן אצל קרוב המשפחה מדרגה ראשונה) כל 5 שנים.

סרטן לבלב:

ההמלצות לבדיקת סקר לסרטן לבלב מתבססות על expert opinion של קונסורציום בינלאומי (CAPS). ע"פ המלצות אלו מומלץ לבצע בדיקת סקר במקרים הבאים:

1. כשיש סיפור משפחתי של סרטן לבלב לפחות ל-2 בני משפחה כשאחד מהם הוא קרוב משפחה מדרגה ראשונה. החל מגיל 50 או 10 שנים לפני הגיל שבו חלה הקרוב משפחה.
2. תסמונת Peutz-Jeghers, החל מגיל 25.
3. מוטציה ב- PRSS1 בנוכחות פנקריאטיס כרונית.
4. מוטציה ב- BRCA2 בנוכחות סיפור משפחתי של סרטן לבלב אצל קרוב משפחה מדרגה ראשונה או שני קרובי משפחה מדרגה שניה.
5. מוטציה ב- PALB2 או P16 בנוכחות סיפור משפחתי של סרטן לבלב אצל קרוב משפחה מדרגה ראשונה.

ההמלצה לבדיקת סקר באמצעות EUS או MRI אחת לשנה, בעדיפות יתבצע לסירוגין.

: PTEN

איברים בסיכון והמלצות למעקב :

1. סרטן שד – בנשים הסיכוי לפתח 25-50% לאורך החיים, בגיל ממוצע של 40-50. מומלץ להתחיל מעקב אצל כירורג שד החל מגיל 25 כל 6 חודשים, וביצוע ממוגרפיה ו-MRI כל שנה החל מגיל 30-35.
2. סרטן רחם – סיכון של 5-10% לאורך החיים. אין המלצה פורמלית לבדיקת מעקב רוטינית אולם מומלץ לשים לב לתסמינים חריגים (דימום וגינלי וכו') ולהיות במעקב גניקולוגי. ניתן לשקול ביופסיה מהרחם כל 1-2 שנים, ואף הוצאת רחם מניעתית מעבר לגיל הפריור.
3. סרטן בלוטת תריס (פולינקולרי או פפילרי) – בשיעור מצטבר של 3-10%, אך ייתכנו גם נגעים נוספים בבלוטת התריס כגון אדנומות, גויטר מולטינודולרי ועוד, בשיעור של 30-70%. מומלץ בדיקת בלוטת תריס פעם בשנה ע"י אנדוקרינולוג וכן US.
4. ריבוי פוליפים במעי ועליה בסיכון לסרטן מעי גס – רוב הפוליפים הינם מסוג המרטומות, אך יכולים להיות מסוגים שונים – אדנומות, היפרפלסטיים, גנגליונירומות. מומלצת קולונוסקופיה החל מגיל 30, בתדירות של 3-5 שנים. מאחר ויש גם שיעור גבוה של פוליפים בקיבה, מומלצת גם גסטרוסקופיה עם הקולונוסקופיה הראשונה, ואח"כ בהתאם לממצאים.
5. סרטן כליה – RCC – עליה בשיעורו בשיעור קטן. מומלץ US כליות החל מגיל 40 כל 1-2 שנים.
6. מקרוצפליה (היקף ראש מוגדל) נפוץ – ללא משמעות קלינית, וכן התפתחות של המרטומות וגנגליוציטומות מוחיות בשיעור נמוך. אין המלצה לבדיקת מעקב לנגעים אלו.
7. נגעים שפירים של העור – אלו כוללים trichilemmomas (ממקור של זקיקי השיער), פפילומות בפה, נוירומות (ממקור של מעטפת עצבים היקפיים), keratosis בכפות ידיים ורגליים, ליפומות, היפרפיגמנטציה ע"פ עור וריריות. אין לנגעים אלו פוטנציאל סרטני. בנוסף, יש עליה בשיעור קטן בשכיחות מלנומה (סרטן עור). מומלץ מעקב רופא עור.
8. קיימת אופציה של אבחנה טרום-הריונית של המוטציה.

: LLS

תסמונת דמויית לינץ' - העדר גילוי של מוטציה בריצוף גנטי למרות העדר ביטוי של חלבון בצביעה אימונוהיסטוכימית (MMR-D) - יכולה לנבוע ממספר סיבות: בעיה מורשת אך במוטציה ייחודית באחד הגנים שנבדקו וזו לא אותרה מסיבה טכנית או מוטציה בגן אחר שלא נבדק במסגרת הפאנל; או בעיה סומאטית (לא מורשת) ע"י מוטציה בי-אללית בגן בגידול בלבד.

מאחר ועלות ריצוף סומאטי של הגידול, העשוי להבדיל בין בעיה מורשת לבעיה סומאטית, יקרה, נתייחס כאל נשא של תסמונת לינץ'.