



מידע בנושא
**בדיקות BRCA1 ו-BRCA2
למטופלת עם סרטן שחלה**



מטופלת יקרה,

כחלק מההתמודדות האישית והמשפחתית עם סרטן השחלה, אחד הצעדים החשובים הינו בדיקת המאפיינים הגנטיים שתוצאתה יכולה לסייע לצוות הרפואי בהתאמת הטיפול הנכון ביותר עבורך.

- עלון מידע זה ניתן לך במטרה לסייע ולהרחיב את ידיעותייך בנוגע לסוגי הבדיקות הגנטיות האפשריות לאיתור מוטציות (פגמים גנטיים משמעותיים) בגנים BRCA1 ו- BRCA2. איתור המוטציות יכול לסייע ב:
- קבלת החלטות טיפוליות חשובות עבורך
- איתור בני משפחה בריאים הנושאים את המוטציה ובהתאם לכך קביעת רמת הסיכון שלהם לחלות בסרטן, תוך כדי שיח עם הרופאה המטפלת או עם היועצת הגנטית באשר להשלכות עבורם

על מנת לאפשר לצוות הרפואי לקבל החלטות טיפוליות מייטביות עבורך מחד, ולהבין את ההשלכות המשפחתיות מאידך, חשוב להשלים את ביצוע הבדיקות בהקדם האפשרי.

תוכן עניינים:

- 4 מה זה גן?
- 4 מה הם הגנים BRCA1 ו- BRCA2?
- 4 מדוע חשוב להיבדק?
- 5 אילו בדיקות BRCA קיימות כיום?
- 6 בדיקת מוטציות תורשתיות בגנים BRCA1 ו- BRCA2
- 7 בדיקת מוטציות נרכשות (סומאטיות) בגנים BRCA1 ו- BRCA2
- 8 מה הן התוצאות האפשריות ומשמעותן?
- 10 מה הם הצעדים הבאים שיש לנקוט להשלמת הבדיקות?
- 12 דף מעקב לביצוע בדיקות BRCA עבור חולות סרטן שחלה

- דף מידע זה נכתב ונערך בשיתוף פרופ' איתן פרידמן - מייסד היחידה לאונקוגנטיקה במרכז הרפואי שיבא.
- המידע המובא כאן אינו מהווה ייעוץ רפואי מקצועי ואינו מיועד להחליף את את מקומה של הרופאה.
- עלון זה כתוב בלשון נקבה, אך פונה לכל המגדרים. המושג יועצת גנטית מתייחס גם לגנטיקאית.

בתאי גופנו נמצא החומר הגנטי המורכב מ-23 זוגות כרומוזומים המכילים את ה-DNA, שהוא החומר הגנטי המקודד את כל המידע האישי והייחודי שלנו, מצבע עיניים ועד נטייה למחלות. ישנם אזורים ב-DNA הנקראים גנים, המכילים את הוראות הייצור לחלבונים השונים בתא.

מה הם הגנים BRCA1 ו-BRCA2?

BRCA1 ו-BRCA2 הם גנים האחראים על בקרה ותיקון פגמים בחומר הגנטי, ה-DNA. לעיתים נוצרות מוטציות (פגמים) בגנים אלה אשר פוגעות ביכולת התיקון של ה-DNA, ובכך מעלות את הסיכון לפתח גידול סרטני.

מבין הגנים המוכרים כיום, הגורם השכיח ביותר לסרטן שחלה תורשתי הוא מוטציות באחד משני גנים הנקראים BRCA1 ו-BRCA2.

נשים שהן נשאיות של מוטציה בגנים BRCA1 או BRCA2 נמצאות בסיכון מוגבר של עד 44% ו-17% (בהתאמה) לחלות בסרטן שחלה במהלך חייהן, לעומת סיכון של 1.4% בנשים באוכלוסייה הכללית ללא המוטציה.^(1,2)

מדוע חשוב להיבדק?

חשיבות הבדיקה עבור מטופלת עם גידול בשחלה

תוצאות הבדיקה עשויות לסייע לצוות המטפל במעקב והתאמת הטיפול בכל שלב.

חשיבות עבור בני משפחתך

ישנה חשיבות גדולה באיתור מוטציה בגנים אלו גם עבור בני משפחתך (למשל בנותייך/בנייך, אחיותייך/אחייך), על מנת שיהיה ניתן להעריך באופן אובייקטיבי את הסיכון שלהם לחלות בסרטן (לדוגמה שחלה, שד, לבלב), ובהתאם לכך להמליץ לכל בני המשפחה, **נשים וגברים כאחד**, על מעקב מתאים לגילוי מוקדם של סרטן ולעיתים אף על ניתוחים מפחיתי סיכון. כאמור, גם גברים עלולים לשאת את המוטציה, להעבירה בהורשה לילדיהם ואף לחלות בסוגי סרטן שונים, כגון סרטן הערמונית.

קיימים שני סוגים של מוטציות בגנים הללו:
1. מוטציות **תורשתיות** (מולדות) - נגרמות כתוצאה משינויים גנטיים תורשתיים שנמצאים בכל תא מתאי הגוף אשר מועברים בהורשה מאחד ההורים. ניתן לאתר מוטציות אלה באמצעות בדיקת דם או רוק.

2. מוטציות **נרכשות** (סומאטיות) - נגרמות כתוצאה משינויים גנטיים מקריים שאינם תורשתיים, אשר נמצאים רק בתאי הגידול ונרכשים לאורך זמן בתאי הרקמה בה מתפתח הגידול (ולכן אינם עוברים בהורשה). ניתן לאתר מוטציות אלה רק באמצעות בדיקת דגימה מהגידול.

לאור החשיבות הטיפולית שבאיתור מוטציה באחד משני הגנים הללו, חשוב לבצע את הבדיקות הרלבנטיות בהקדם האפשרי.

תקציר מהלך ביצוע בדיקות ל-BRCA לאיתור מוטציות תורשתיות ונרכשות

בדיקת מוטציות נרכשות (סומאטיות) בגידול

תוצאה שלילית

מומלץ להתייעץ עם היועצת הגנטית ו/או הרופאה המטפלת

בדיקת מוטציות תורשתיות (שכיחות)

תוצאה שלילית יש להמשיך לבדיקה רחבה יותר

בדיקת ריצוף מלא של BRCA1 ו-BRCA2 או פאנל גנים (בהתאם להמלצת היועצת הגנטית)

תוצאה שלילית

מומלץ להתייעץ עם יועצת גנטית ו/או הרופאה המטפלת



בדיקת מוטציות נרכשות (סומאטיות) בגנים BRCA1 ו- BRCA2

מוטציות נרכשות (סומאטיות) בגנים BRCA1 ו- BRCA2 ניתן לאתר רק ע"י בדיקה המבוצעת ברקמת הגידול. שכיחות המוטציות הנרכשות במטופלות סרטן שחלה מגיעה עד ל- 10%⁽⁶⁾, זאת מעבר ובנוסף לשכיחות של מוטציות תורשתיות בגנים אלו. היות וגם לאיתור המוטציה הנרכשת (סומאטית) בגידול עשויה להיות משמעות טיפולית, חשוב לבצע גם את הבדיקה הזו.

לאיתור מוטציות נרכשות קיימות שתי בדיקות אפשריות:

1. ריצוף של שני הגנים BRCA1 ו- BRCA2 בלבד - בדיקה זו מכוסה בסל הבריאות.
2. בדיקת פאנל רחב של גנים - במסגרת הפאנל הרחב נבדקים מאות גנים נוספים ל- BRCA1 ו- BRCA2 שלחלקם עשויה להיות משמעות טיפולית. בדיקה זו היא בדיקה פרטית שאינה מכוסה בסל בבריאות, אך יתכן כיסוי נרחב לחלק מעלותה בחלק מקופות החולים.

חשוב לציין, כי בדיקות לאיתור מוטציות נרכשות יכולות להתבצע על דגימה מהגידול שנשמרת במכון הפתולוגי ולא חייבות להתבצע על דגימה מביופסיה חדשה או רקמת גידול טרייה.

בדיקת מוטציות תורשתיות בגנים BRCA1 ו- BRCA2

בישראל שיעור המוטציות התורשתיות בגנים BRCA1 ו- BRCA2 בקרב חולות סרטן שחלה גבוה יותר ביחס ליתר מדינות העולם, כך שבקרב כלל חולות סרטן השחלה בישראל, עד 35% מהן נושאות מוטציה באחד משני הגנים האלה, ללא קשר לגיל אבחנה או מוצאן. בנוסף לכך, שיעור המוטציות בנשים יהודיות אשכנזיות גבוה יותר מאשר בלא אשכנזיות.⁽³⁻⁵⁾

בדיקת מוטציות שכיחות

הבדיקה מבוצעת על ידי בדיקת דם/רוק פשוטה שמטרתה לאבחן קיום אחת או יותר מהמוטציות השכיחות האפשריות בגנים BRCA1 ו- BRCA2. בארץ נבדקות באופן שגרתי מוטציות המוכרות כשכיחות במוצאים העדתיים השונים באוכלוסייה בישראל. חשוב לציין כי בדיקתן של מוטציות שכיחות, אינה מאתרת את כל המקרים. למעשה, ידועות כיום אלפי מוטציות שונות בגנים BRCA1 ו- BRCA2 בקרב כלל המוצאים, ובמקרים מסוימים על מנת לקבל תמונה מלאה יש צורך בבדיקות מקיפות נוספות הכוללות ריצוף מלא/ פאנל גנים.

בדיקת מוטציות מקיפה - ריצוף מלא/ פאנל גנים

במידה ולא נמצאו מוטציות בבדיקת המוטציות השכיחות ובהתאם להערכת סיכון להימצאות מוטציה שאיננה שכיחה, ניתן לבצע ריצוף מלא של BRCA1 ו- BRCA2 או של פאנל הכולל מספר גנים, לרבות BRCA1 ו- BRCA2. בבדיקה זו מחפשים אחר כל המוטציות האפשריות, וגם הנדירות יותר בגנים הנבדקים.



תוצאה שלילית - במידה והתקבלה תוצאה שלילית, עליך לוודא האם ישנן בדיקות נוספות (בדם או בגידול) שניתן לבצע בהתאם להמלצת היועצת הגנטית ו/או הרופאה המטפלת.

תוצאה שאינה חד-משמעית - Variant of unknown (VUS) significance - נמצא שינוי ברצף הגנטי שהשלכתו על הנטייה המורשת לפתח סרטן איננה חד משמעית. לא מקובל להסתמך על שינויי רצף המוגדרים כ-VUS על מנת לקבוע מדיניות של טיפול או מעקב. עליך לוודא מול היועצת הגנטית ו/או הרופאה המטפלת האם יש בדיקות נוספות (בדם או גידול) שניתן לבצע.

* קיימים מקרים בהם לא ניתן לבצע את בדיקת המוטציות הנרכשות בגידול מסיבות טכניות שונות. במקרים אלה מומלץ להיוועץ עם הצוות הרפואי המטפל כך על מנת למצוא את תהליך הבירור בגידול לאיתור מוטציות נרכשות.

הבדיקות לאיתור מוטציות בגנים BRCA1 ו- BRCA2, התורשתיות והנרכשות, משלימות אחת את השנייה. בהתאם לכך, יש לפעול בהקדם להשלמת כלל הבדיקות הרלבנטיות לקבלת התמונה המלאה על מנת לאפשר לרופאה המטפלת להתאים את הטיפול הנכון עבורך ולהעריך את הסיכון עבור בני משפחתך.

מה הן התוצאות האפשריות ומשמעותן?

תוצאות הבדיקות יכולות להיות חיוביות, שליליות או בעלות תוצאה שאינה חד משמעית:

תוצאה חיובית - מצביעה על כך שאותרה מוטציה באחד מהגנים BRCA1 ו- BRCA2. תוצאה זו בעלת חשיבות בקבלת החלטה הטיפולית ומעקב עתידי עבורך. כאמור, במקרים של איתור מוטציה תורשתית או נרכשת ב- BRCA1 ו- BRCA2, ישנן תרופות ביולוגיות (Targeted therapy) ממשפחת מעכבי PARP, אשר פותחו ספציפית לטיפול בגידולים בעלי מוטציות בגנים אלה, שמטרתן לעכב את הישנות המחלה לאחר השלמת הטיפול הכימותרפי. במידה ומדובר במוטציה מולדת (תורשתית), קיימת חשיבות גם עבור בני משפחתך ומומלץ להתייעץ עם היועצת הגנטית לגבי בירור גנטי בבני המשפחה.



3. קבלת התשובה - כחודש מרגע לקיחת הדם ומסירת ההתחייבות, יגיעו תשובות הבדיקה ליועצת הגנטית שביצעת אצלה את הייעוץ. התשובות ישלחו אלייך בדואר או ימסרו לך על ידי היועצת בפגישה חוזרת. בדקי עם היועצת, בזמן הייעוץ הראשוני, האם יש צורך לקבוע תור נוסף בעוד כחודש עבור מסירת התוצאות.
* במידה והרופאה המטפלת שלך ביצעה את הייעוץ, התשובות יימסרו ישירות אליה והיא תידון בהן איתך.

4. במידה ותוצאת הבדיקה למוטציות שכיחות שלילית, כלומר לא נמצאה מוטציה גנטית, יש לבחון עם היועצת הגנטית או הרופאה המטפלת את המשך הבירור וזכאותך לביצוע בדיקה רחבה בהתאם.

בדיקת מוטציות נרכשות:

בדיקה זו מבוצעת על דגימה מהגידול שנלקח במהלך הביופסיה ו/או הניתוח, ונשלחת למכון הפתולוגי אשר מבצע את הבדיקה. להלן השלבים הבאים שיש לעבור:

1. וודאי שהרופאה מפנה אותך לבדיקת מוטציות בגידול בהקדם האפשרי ואם ניתן כבר עם קבלת האבחנה של סרטן שחלה. הרופאה תמלא את הטפסים הרלוונטיים ותזמין את הבדיקה עבורך.

2. קבלת תשובה - תוצאות הבדיקה יתקבלו כשלושה עד ארבעה שבועות מרגע שליחת הבדיקה למעבדה וימסרו לידי הרופאה שהזמינה את הבדיקה. הרופאה שהזמינה את הבדיקה היא זו שאחראית להסביר לך את התוצאות ומשמעותן.

3. לאחר קבלת תוצאות הבדיקות - יש לשקול לחזור לייעוץ גנטי על מנת לדון בהשלכות המשפחתיות האפשריות של התוצאות - **נכון לכל תוצאה שתתקבל.**

1. Kuchenbaecker et al. JAMA.2017;317(23):2402-2416
2. Pearce et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015 April ; 24(4): 671-676.
3. Hirsh-Yechezkel G et al, Gynecol Oncol 89:494-498, 2003
4. Inbal Barnes-Kedar et al, Brest cancer research and treatment, 2018
5. Helpman et al, J Gynecol Oncol 28:e61, 2017
6. Dougherty et al, Oncotarget, vol 8, (No. 27), pp: 43653-4366, 2017

מה הם הצעדים הבאים שיש לנקוט להשלמת הבדיקות?

מאחר ולתשובות הבדיקות הגנטיות לאיתור מוטציות מולדות ו/או נרכשות בגנים BRCA1 ו-BRCA2 יש חשיבות בקבלת ההחלטה הטיפולית, מומלץ לפעול לביצוען בהקדם האפשרי ובמקביל.

בדיקת מוטציות מולדות מותנית בייעוץ גנטי, על כן יש לפעול לפי השלבים הבאים:

1. וודאי שאת מופנית על ידי הגניקו-אונקולוגית שלך לייעוץ גנטי בהקדם האפשרי:

- ייעוץ גנטי יכול להינתן על ידי יועצת גנטית במכונים הגנטיים ברחבי הארץ, במסגרת שירותי הקופה, או ע"י "רופא מומחה בתחום מומחיותו", קרי, אונקולוגית שלך.
- בעת קביעת התור, עדכני את מי שקובע את התור בעובדה שאת חולת סרטן שחלה ועלייך לקבל תור דחוף (תוך שבועיים).
- במידה והייעוץ מתבצע במכונים הגנטיים בבתי החולים, יש לדאוג להתחייבות לביצוע ייעוץ גנטי - קוד משרד הבריאות - L9243.

2. בתום הייעוץ תופני לביצוע בדיקת דם/רוק לאיתור מוטציות מולדות - לרוב, הבדיקה הראשונה שמתבצעת היא בדיקת המוטציות השכיחות. ניתן לבצע את הבדיקה במכונים הגנטיים בבתי החולים, (יש צורך בטופס התחייבות - קוד משרד הבריאות J1311), או במסגרת הקופה (ללא צורך בהתחייבות).

דף מעקב אחר ביצוע בדיקות BRCA עבור חולות סרטן שחלה

(בהתאם להמלצת רופאה מטפלת או היועצת הגנטית)

1. יש לי תור לייעוץ גנטי בתאריך ___ / ___ / ___
2. ביצעתי בדיקת דם עבור מוטציות שכיחות ב-BRCA1 ו-BRCA2 בתאריך ___ / ___ / ___ (תשובה צפויה להינתן בעוד כחודש)
3. הרופאה המטפלת מילאה ושלחה הפניה לבדיקת מוטציות נרכשות (סומאטיות) ב-BRCA1 ו-BRCA2 בגידול בתאריך ___ / ___ / ___ (תשובה צפויה להינתן בעוד כחודש)
4. קיבלתי תוצאת בדיקת מוטציות שכיחות בתאריך ___ / ___ / ___
5. ביצעתי בדיקת ריצוף מלא של BRCA1 ו-BRCA2 או פאנל של מספר גנים (בהתאם להמלצת היועצת הגנטית) בתאריך ___ / ___ / ___ (תשובה צפויה להינתן בעוד 4-8 שבועות)
6. קבעתי תור לייעוץ גנטי מסכם לדון בתוצאות כלל הבדיקות בתאריך ___ / ___ / ___

מוגש כשירות לציבור, בחסות חברת אסטרזהניקה ו-MSD

