

הבדיקות שכל חולה סרטן חייב להכיר

בשנים האחרונות נכנסו טכנולוגיות חדישות ומודרניות לאבחון סרטן ולטיפול בו. קיבצנו עבורכם כמה בדיקות בולטות, חלקן רלוונטיות גם עבור בני משפחות החולים

פרופ' רותי שאקו-לוי

פרופ' רותי שאקו-לוי, מנהלת המכון לפתולוגיה במרכז הרפואי סורוקה; י"ר איגוד הפתולוגים בישראל

15:01 09/01/20 | פורסם | mako | בריאות

בשנים האחרונות ועדות סל הבריאות השקיעו רבות בהכנסת טכנולוגיות חדישות ומודרניות לטיפול בסרטן, ובטכנולוגיות מתקדמות שמסייעות לאבחן את המטופלים באופן מיטבי כדי להתאים עבורם את הטיפול היעיל ביותר. חלק מאותן בדיקות אבחנתיות המתבצעות במכונים לפתולוגיה בבתי החולים עוסקות בקשר שבין גנטיקה לסרטן ועשויות להכריע למשל אם המטופל יוכל להפיק תועלת מטיפול אימונותרפי או טיפולים אחרים.

קיבצנו עבורכם כמה בדיקות בולטות שכל חולה סרטן חייב להכיר, חלקן רלוונטיות גם עבור בני משפחותיהם של החולים, בייחוד במקרים בהם יש חשד כי מקורו של הגידול תורשתי. חשוב לציין כי יש להתיעץ עם הרופא המטפל שיידע לתת פרטים על הבדיקות הרלוונטיות.

MSI/MMR

בדיקת MSI או MMR הנעשית על דגימה שנלקחה מהגידול, היא בעלת חשיבות בשני מובנים: הבדיקה מסייעת להתאים טיפול אימונותרפי יעיל ומדויק במקרים מסוימים של סרטן, והיא גם מאתרת מטופלים אצלם הרקע לסרטן הוא תורשתי. על סמך מחקרים שנעשו עולה כי חולים המאובחנים כ-MSI-High נוטים להגיב לטיפול אימונותרפי, ללא קשר למקור הגידול בגוף. זהו חידוש משמעותי ביותר בגישה לטיפול בסרטן- טיפול המבוסס על סמן ביולוגי, ולא על בסיס המיקום האנטומי של הגידול. את הבדיקה ניתן לבצע על רקמת הגידול במעבדות מולקולריות במכונים לפתולוגיה, לצורך התאמת טיפול אימונותרפי, ו/או על תאי דם לבנים, במעבדות המכונים הגנטיים, במטרה לבדוק אם המטופל לוקה ב Lynch syndrome - בו נטייה לפתח גידולים סרטניים. הבדיקה אושרה ע"י משרד הבריאות, והוכללה בסל הבריאות 2018 לפי קריטריונים שקבעה ועדת הסל. אם תוצאת הבדיקה היא-MSI-High/dMMR, ניתן להתאים טיפול באמצעות תרופות אימונותרפיות.

איך היא עובדת?

מוטציות עלולות להוביל להתפתחות של מחלת הסרטן, כאשר חלק מן המוטציות האלה קשורות ליכולת של התא להסתדר ממערכת החיסון, או לחוסר שליטה על החלוקה של התא.

חשוב לציין כי במקרה זה יכולה להיות לבדיקה משמעות רחבה יותר. אצל מטופלים הלוקים ב Lynch syndrome - המוטציה של MSI-High/dMMR עוברת בתורשה. במקרים אלה גם בני המשפחה של החולה צריכים להיבדק (גם אם אינם חולים בסרטן), זאת כדי שבמידה והם לוקים בסינדרום הם יעברו בדיקות סקר לגילוי מוקדם של סרטן.

על הקשר בין הבדיקה לטיפול האימונותרפי.

<https://www.mako.co.il/health-illnesses-and-medicines/illnesses/Article-bca1c38d56a8f61027.htm?Partner=searchResults>

BRCA

סרטן השד הוא הסרטן הנפוץ ביותר בקרב נשים בישראל, כ- 4,500 נשים מאובחנות כלוקות במחלה זו בשנה, כאשר 10% מהמקרים מקורם בנטייה תורשתית כתוצאה ממוטציה באחד מהגנים BRCA1 – ו- BRCA2 – הבדיקה נכנסה לסל הבריאות ב 2012 .

איך מתבצעת הבדיקה?

בדיקת דם רגילה שבודקת את קיומן של מוטציות בגנים BRCA1 ו- BRCA2 בארץ בודקים את כל הגנים מתחילתם לסופם, אך אפשר לבצע גם קביעת רצף כאשר יש חשד לסיכון גבוה לסרטן שד תורשתית במשפחה – אבל רק במקרה שיש חולה חי אותו גם ניתן לבדוק.

בארץ בודקים את המוטציות השכיחות באוכלוסייה היהודית – אשכנזית (וגם מוטציות יותר אופייניות לעדות אחרות כמו יוצאי תימן, אפגניסטן/ פרס, יוצאי עיראק). חשוב לציין בהקשר של סרטן השד כי גם גברים עשויים להיות נשאים של המוטציה ולהעביר אותה לילדיהם וגם לחלות בעצמם בגידולים סרטניים שונים ואף סרטן השד. מוטציות ב BRCA2 גורמות לכ- 20% ממקרי סרטן השד בקרב גברים .

לא רק סרטן השד

בכנס ה- ASCO האחרון התפרסם מחקר פורץ דרך בו השתתפה בין היתר ד"ר טליה גולן, מנהלת יחידת המחקרים הקליניים במרכז הסרטן בשיבא, במחקר שכלל 154 משתתפים מ 21 מדינות כולל ישראל. המחקר בדק חולים בסרטן לבלב גרורתי שקיבלו טיפול כימותרפי. שני שלישי מהם טופלו בתרופה אימונותרפית והשליש הנותר בפלסבו, כאשר כלל החולים נשאו את המוטציה בגנים BRCA1 ו- BRCA2. תוצאות המחקר הראו הישג היסטורי כאשר לראשונה מזה 40 שנה נמצא טיפול מותאם אישית ויעיל בעצירת המחלה בקרב חולי סרטן לבלב גרורתי – סרטן אלים במיוחד אשר לרוב גורם למוות תוך חצי שנה מרגע גילוי המחלה, ורק 3% מהחולים הגרורתיים שורדים מעל 5 שנים מרגע גילוי המחלה .

איך קוראים את תוצאות הבדיקות

אם מתקבלת תשובה חיובית – נמצאה מוטציה ספציפית. זיהוי המוטציה בקרב בן משפחה מאפשר לבדוק גנטית קרובים אחרים, כאשר קרובים שירשו את המוטציה נמצאים גם הם בסיכון לחלות בסרטן. **תשובה שלילית** – לא נמצאה מוטציה. המשמעות היא שהסיכוי לחלות בסרטן זהה לכלל האוכלוסייה. אבל חשוב לציין כי אם יש היסטוריה של תחלואה בסרטן במשפחה, אזי עדיין מדובר בסיכון גבוה יותר, משום שיכול להיות ומדובר במוטציה נדירה באחד מהגנים BRCA (1/2) או מוטציה בגן אחר .

PD-L1

ב 2015 אושרה הבדיקה על ידי ה- FDA רשות התרופות האמריקאית) כבדיקה משלימה לתרופה האימונותרפית בסרטן ריאה ומאז אושרה הבדיקה לסוגי גידולים נוספים להתאמת טיפול אימונותרפי.

איך היא פועלת

הבדיקה מכמתת ומזהה את חלבון ה- PD-L1 על פני תאי הגידול ואם תוצאות הבדיקות חיוביות, יתכן שהמטופל יפיק תועלת מטיפול אימונותרפי. תאי גידול מבטאים את חלבון ה- PD-L1 על פני השטח שלהם ותאי מערכת החיסון מבטאים את חלבון ה- PD-1. כאשר תא חיסוני נצמד לתא סרטני כדי להשמיד אותו, נקשרים חלבונים שונים והקישור של PD-L1 ל PD-1 -משחרר אותות מדכאים לתא החיסוני ובכך משתק את פעילותו - כך הגידול הודף את מערכת החיסון. התרופה הניתנת במסגרת הטיפול האימונותרפי היא למעשה נוגדן הנקשר לקולטן בתא החיסוני, ובכך מונע את השיתוק שלו על ידי התא הסרטני. כעת יכולה מערכת החיסון לפעול, ולהילחם בגידול .

EGFR ו- ALK

סרטן הריאה הוא גורם התמותה העיקרי ממחלת הסרטן בקרב גברים ונשים. בשביל לטפל בחולים באופן מותאם אישית, יש לבצע בדיקת סקר מולקולרית על תאי הגידול המבוצעת כיום במכונים לפתולוגיה ומאפשרת לגלות מוטציות בגנים של EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) ו- ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) למטופלים אשר יימצאו חיוביים למוטציות בגנים אלה ניתן להתאים טיפול מוכוון מטרה כמו הטיפול הביולוגי, אשר לו יעילות גבוהה ויחסית מעט תופעות לוואי.

ALK משתייך למשפחת קולטני האינסולין ומקודד על ידי גן הממוקם על הזרוע הקצרה של כרומוזום 2. החלבון ALK הינו חלק מקבוצת חלבונים המכונה קולטני טירוזין קינאז. קבוצת החלבונים הזו לוקחת חלק בצמיחה והתפשטות של כמה סוגי סרטן ובהתפתחות של כלי דם חדשים המזינים את הגידול.

תוצר הגן EGFR הינו חלבון הגורם לצמיחה של תאי אפיתל. בחלק מתאי סרטן הריאות וסוגי סרטן אחרים, הגן EGFR פועל באופן מוגבר כתוצאה ממוטציה ובכך גורם להתחלקות חסרת בקרה של התאים ובאופן זה גם להתפתחותו של גידול סרטני.

HER2

בדיקת אפיון ביולוגי המתבצעת בכל גידולי סרטן השד הפולשניים לצורך התאמת טיפול. במצב תקין החלבון, מסוג קולטן, HER2 נמצא בכמויות קטנות יחסית על פני שטח התאים ברקמת השד. כאשר קולטן ה-HER2 מוגבר ונמצא בפעילות יתר הדבר גורם לחלוקה מואצת של התאים. החלבון שולט על התפשטות תאי הגידול בשד. בחמישית מגידולי השד החודרניים מזוהה כמות גדולה מהתקין של החלבון, כאשר גידולים כאלה מכונים HER2- positive. בדיקת רמות ה-HER2 היא חלק מהבדיקות הראשונות שעוברות מטופלות שאובחן אצלן גידול חודרני בשד (גם כאשר מדובר בגידול חוזר). למטופלות עם גידול שהוא HER2-positive ניתן להתאים טיפול מכוון-מטרה. לטיפול זה לרוב יעילות גבוהה.

איך מבצעים את הבדיקה?

את הבדיקה עצמה מבצעים על גבי דגימה מתאי הגידול בשד המוצאת בניתוח. בדיקת ה-HER2 מבוצעת באחת משתי השיטות הבאות: בדיקת רמות החלבון על פני תאי הגידול (שיטה אימונוהיסטוכימית) או מדידת מספר העותקים של הגן המייצר את החלבון בתאי הגידול (שיטת FISH). מקובל לבצע את בדיקת ה-FISH רק אם תוצאות הבדיקה הראשונה (האימונוהיסטוכימית) אינן חד-משמעיות.

*פרופ' רותי שאקן-לוי, מנהלת המכון לפתולוגיה במרכז הרפואי סורוקה; י"ר איגוד הפתולוגים בישראל