

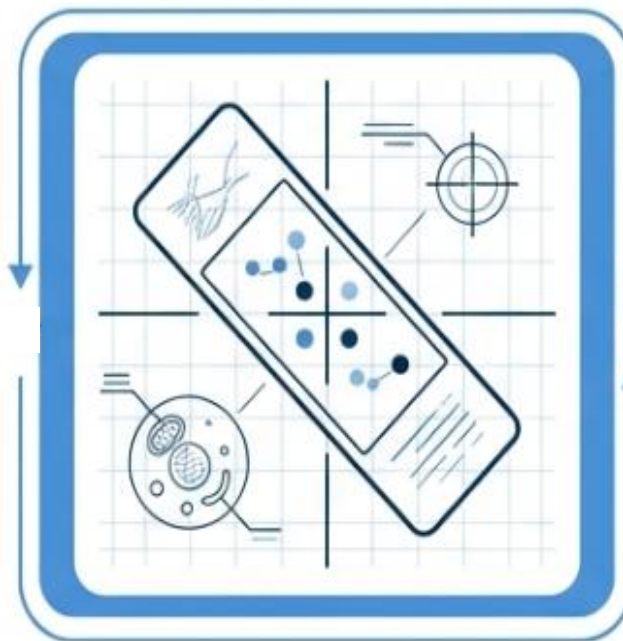


מורה נבוכים לברור גנטי - למי? איזה בדיקה? ומה קיים בסל?

לנה שגיא-דאין, מכון לגנטיקה, בי"ח כרמל



פאנל ריצוף



פאנל 52

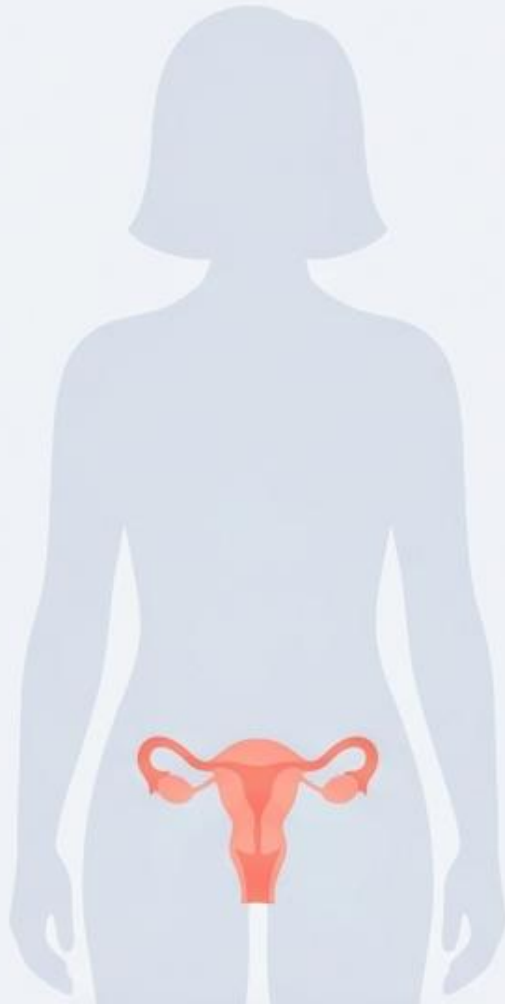
שינויים גנטיים שכיחים
ב-10 גנים הקשורים לסרטן



סקר BRCA

BRCA1	BRCA2	CHEK2	MLH1	MSH2
MSH6	PMS2	APC	TP53	MUTYH

הצגת מקרה



ENDOMETRIAL CURETTAGE:

Endometrioid endometrial adenocarcinoma, preliminary FIGO grade I.

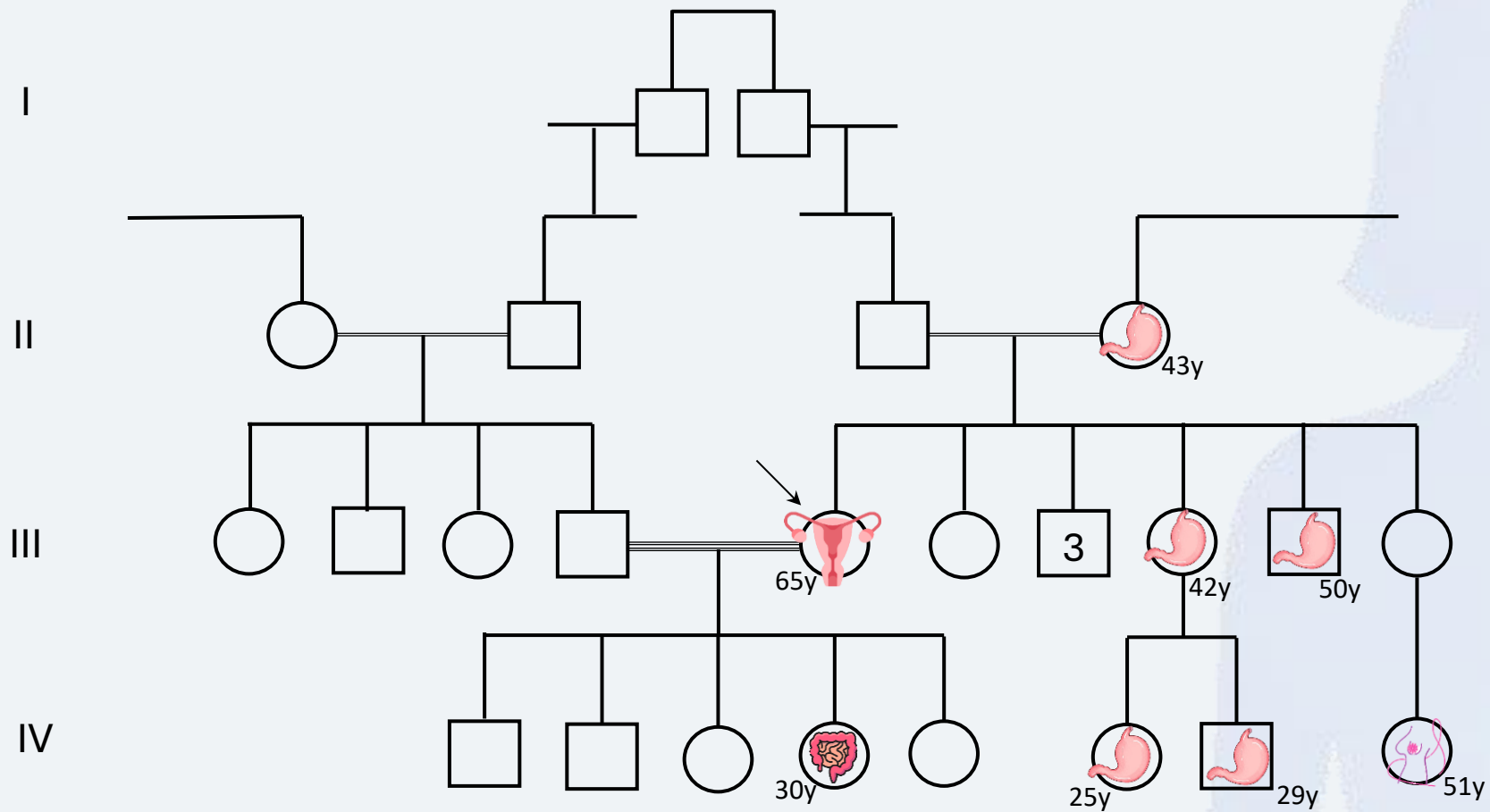
Immunohistochemistry (IHC) Results for Mismatch Repair (MMR) Proteins:

1. MLH1 -Intact nuclear expression
2. MSH2 -Intact nuclear expression
3. MSH6 -Intact nuclear expression
4. PMS2 -Intact nuclear expression

Internal control shows intact nuclear expression.

Mismatch Repair (MMR) Interpretation:

No loss of nuclear expression of MMR proteins: No evidence of deficient mismatch repair (low probability of MSI-H).



מוצא: דרוזי

Relevant Biomarkers in this tumor:

Tumor Mutation Burden (TMB): 4.73

MSI status: MSS

המשך בירור סומטי

Detected genomic alterations:

Gene	Amino acid Change	Coding	Transcript	AF (%)	ACMG Classification (Germline)	AMP Classification (Somatic Clinical Evidence)
PTEN	Intronic	c.209+1_209+4delGTAA	NM_000314	7.90	Pathogenic	Tier 1
PTEN	p.Thr319Ter	c.955_958delACTT	NM_000314	10.23	Pathogenic	Tier 1
MSH2	p.Arg711Gly	c.2131C>G	NM_000251	56.91	Likely Pathogenic	Tier 3

Comment: among the analyzed genes, the following genes relevant to endometrial cancer were also included:

BAP1	ATRX	ATR	ATM	ARID1A	ARAF	ALK	AKT3	AKT2	AKT1
EGFR	CHEK2	CHEK1	CDK12	CCNE1	BRIP1	BRCA2	BRCA1	BRAF	BARD1
FANCF	FANCE	FANCD2	FANCC	FANCA	ERCC5	ERCC4	ERCC2	ERBB3	ERBB2
FGF7	FGF6	FGF4	FGF3	FGF23	FGF19	FANCM	FANCL	FANCI	FANCG
MAPK1	MAP3K1	KRAS	HRAS	HDAC2	FGFR4	FGFR3	FGFR2	FGFR1	FGF9
MSH6	MSH3	MSH2	MLH3	MLH1	MET	MDM4	MDM2	MCPH1	MCL1
PDGFRA	PARP2	PARP1	PALB2	NRAS	NF1	NBN	MYC	MUTYH	MTOR
PTEN	PPP2R2A	PPP2R1A	POLE	PMS2	PMS1	PIK3R2	PIK3R1	PIK3CG	PIK3CA
ROS1	RICTOR	RET	RAF1	RAD54L	RAD51D	RAD51C	RAD51B	RAD51	RAD50
	TSC2	TSC1	TP53	STK11	STAG2	SRC	SMARCB1	SLX4	RPTOR

Tier 1: Variants with strong clinical significance

Tier 2: Variants with potential clinical significance

Tier 3: Variants of unknown clinical significance

Tier 4: Variants deemed benign or likely benign

בירור גנטי גרמינלי: השוואת מסלולי בדיקה

אפשרות 1: בירור מדורג וממוקד



בדיקת השינוי c.2131C>G ב-MSH2
± פאנל 52 שינויים שכיחים

בדיקה ממוקדת הכוללת את
המוטציה הייחודית לאוכלוסייה
הדרוזית (c.705delA).

פאנל ריצוף
כשלב שני בלבד

מעבר לבדיקה רחבה ומקיפה יותר יתבצע
רק אם הבדיקה הראשונה תצא תקינה.



אפשרות 2: פאנל ריצוף ישיר

דילוג ישיר לפאנל ריצוף

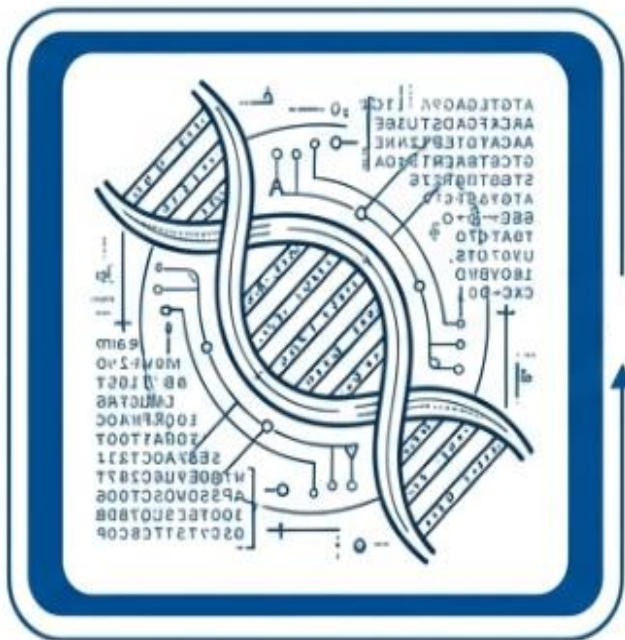


פאנל ריצוף ישיר

ביצוע בדיקת ריצוף גנטי רחבה
ומלאה כבר בשלב הראשון.



בירור גרמינלי – מה בסל?



פאנל ריצוף



פאנל 52 (שינויים גנטיים שכיחים)



סקר BRCA

סקר שינויים שכיחים בגנים BRCA1/2

בדיקה ממוקדת מוצא

אוכלוסיית יעד:

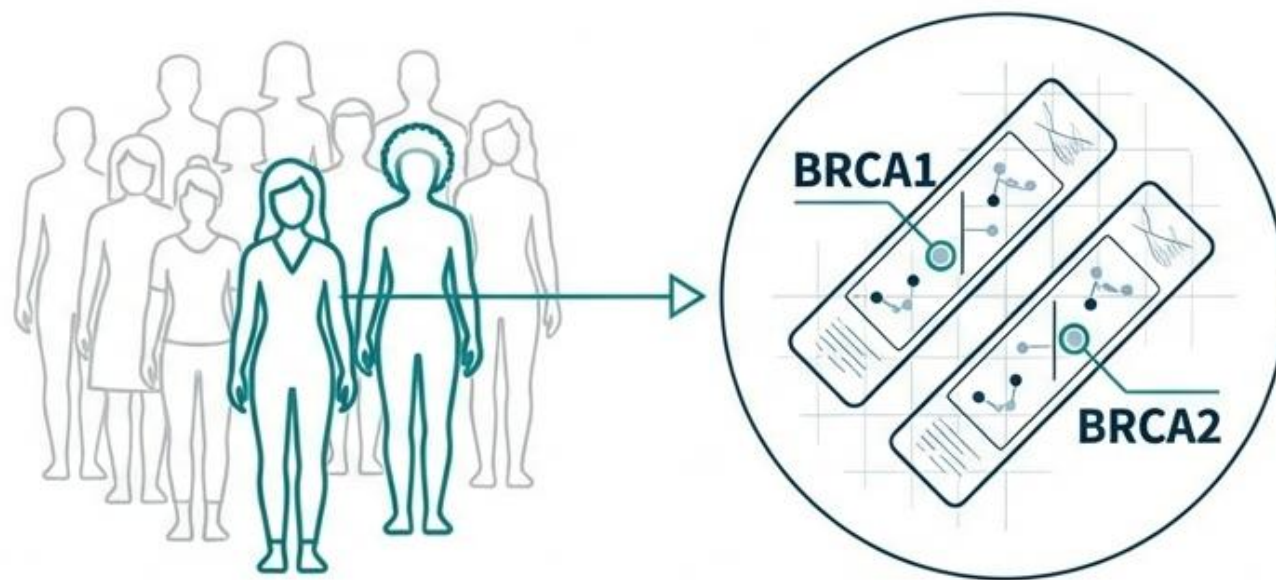
מיועד לנשים ממוצא אשכנזי או
אתיופי (מלא או חלקי).

היקף הבדיקה:

בדיקת שינויים גנטיים שכיחים בלבד.

גנים נבדקים:

BRCA1, BRCA2



בירור גרמינלי לחולים – מה בסל?

חוזר חטיבת הרפואה
13/2020

חוזר חטיבת הרפואה

משרד הבריאות

חוזר מס': 13/2020

ירושלים, כ"ה תשרי, תשפ"א
13 אוקטובר, 2020

אל: מנהלי בתי החולים
מנהלי האגפים הרפואיים – קופות החולים

הנדון: בדיקות אונקוגנטיות מולקולריות לאיתור מוטציות תורשתיות בחולי סרטן (שד, שחלה, לבלב, מערכת העיכול, רחם, גידולים אופייניים לתסמונת Lynch)

סימוכין: חוזר מינהל רפואה מס': 12/2004,
חוזר מינהל רפואה 10/2018 (סעיף 4 בנספח ב')

הנני להביא בזאת לידיעתכם אמות מידה לבדיקות אונק-גנטיות מולקולריות במסגרת סל השירותים לגבי הביורור הגנטי לחולי סרטן המחייב על פי חוק ביטוח בריאות ממלכתי. חוזר זה מבטל ומחליף את חוזר 12/2004 ואת סעיף 4 בנספח ב' בחוזר מס': 10/2018 שבסימוכין.

רקע:
לאור ההתקדמות בהבנת הגורמים הגנטיים להתפתחות סרטן, מיתוח ושימוש של תרופות חדשות לטיפול בחולים אונקולוגיים, אבחון הסטטוס הגנטי של מטופל אונקולוגי הופך להיות מרכיב קליני חשוב גם בהתאמת הטיפול. כמו כן למידע הגנטי חשיבות מבחינת המלצות למעקב וטיפול לנשאים ולבני משפחתם, כל זאת במטרה להקטין את הסיכון להופעת מחלה אונקולוגית באנשים בריאים.



נייר עמדה (2023)
האיגוד הישראלי לגנטיקה רפואית

Position Paper

נייר עמדה

בירור אונקוגנטי

הוכן על ידי:

ד"ר רינת ברנשטיין מולכו
ד"ר רויטל ברוכים
פרופ' יעל גולדברג
ד"ר מורן גל
פרופ' אפרת לוי להד
ד"ר שרי ליברמן
פרופ' איתן פרידמן
גב' ענבל קדר
ד"ר שרי שקדי-רפיד

בשם:

איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל

ספטמבר 2023

מוטציות שכיחות



נייר עמדה

- סרטן שד, שחלה, לבלב
- ערמונית (אשכנזים, גליסון 7 ומעלה/
גרורתי/ סיפור משפחתי)

מדינת ישראל
משרד הבריאות
Ministry of Health Israel



חוזר משה"ב

- סרטן שד, שחלה, לבלב
- ממאירויות המתאימות לתסמונת
HNPCC (MMRD/מתחת ל-40)
- גידולי מערכת עיכול מסוג MUTYH
(מעל 20 פוליפים)



פאנל ריצוף – סרטן שד



נייר עמדה

- Triple negative מתחת לגיל 75
- מתחת לגיל 50 / דו"צ מתחת לגיל 70
- סרטן שד אצל גבר
- סרטן שד לובולרי + סרטן קיבה / סיפור משפחתי של DGC
- סיפור משפחתי ...
- בכל גיל אם רלוונטי להתוויית טיפול (לדוגמה - סרטן שד גרורתי שלילי ל-Her2)



חוזר משה"ב

- סרטן שד Triple negative
- מתחת לגיל 35 בהעדר מוטציות שכיחות לפי מוצא
- סיכון מקדמי לנשאות של 10% או יותר (מוצא אשכנזי - 15% או יותר)
- קריטריוני Chompret לאבחון Li Fraumeni

סרטן שחלה וסרטן לבלב

סרטן שחלה (Ovarian)



חוזר משרד הבריאות:

כולן (כל החולות זכאיות).

נייר עמדה:

כל סרטן אפיתליאלי (פרט ל-borderline).

סרטן לבלב (Pancreatic)



חוזר משרד הבריאות:

כאשר הסיכוי לנשאות נאמד
ב-10% ומעלה (למשל על פי
תוכנת PANCPRO).

נייר עמדה:

כולם (סרטן אקסוקריני).



סרטן המעי הגס ופוליפוזיס

חוזר מנכ"ל (סל הבריאות)

נייר עמדה (המלצה רחבה)

- **גיל:** מתחת ל-40.
- **Lynch:** גידולים אופייניים לתסמונת Lynch + חוסר ב-MMR (בהיעדר מוטציית BRAF במקרה של היעדר ביטוי MLH1/PMS2)
- **פוליפים:** מעל 20 פוליפים.
- אמות מידה אבחנתיות קליניות לתסמונות Cowden syndrome, Peutz Jeghers syndrome, Juvenile polyposis

- **גיל:** מתחת ל-50.
- **קריטריונים קליניים:** עונה על קריטריוני בתסדה (Bethesda).
- **פתולוגיה:** חוסר ב-MMR (בהיעדר מוטציית BRAF במקרה של היעדר ביטוי MLH1)
- – מעל 20 אדנומות או מעל 10 אדנומות / 2 המרטומות / מעל 5 serrated polyps עם גורמי סיכון נוספים
- – מעל 10 אדנומות + הורים קרובי משפחה/ערבים/צ. אפריקה
- – לפחות 2 אדנומות מתחת לגיל 40

ממאירויות נוספות

סרטן ערמונית (Prostate)

- גרורתי מתקדם
- גליסון 7 ומעלה
- סיפור משפחתי - שד/ מעי/ רחם
- <50 // שד בגבר // שחלה // לבלב
- // ערמונית מתקדם / מתחת 60 // שד/ ערמונית ב-2 קרובים



סרטן קיבה (Stomach)

- סרטן קיבה DGC מתחת לגיל 50 או
- סיפור אישי/משפחתי של
- חיר/שפה שסועים או סרטן שד
- לובולרי
- פוליפוזיס בקיבה מעל 30



סרטן רחם (Uterine)

- מתחת לגיל 50
- חיובי לקריטריוני בתסדה
- MMRD (גם משה"ב)

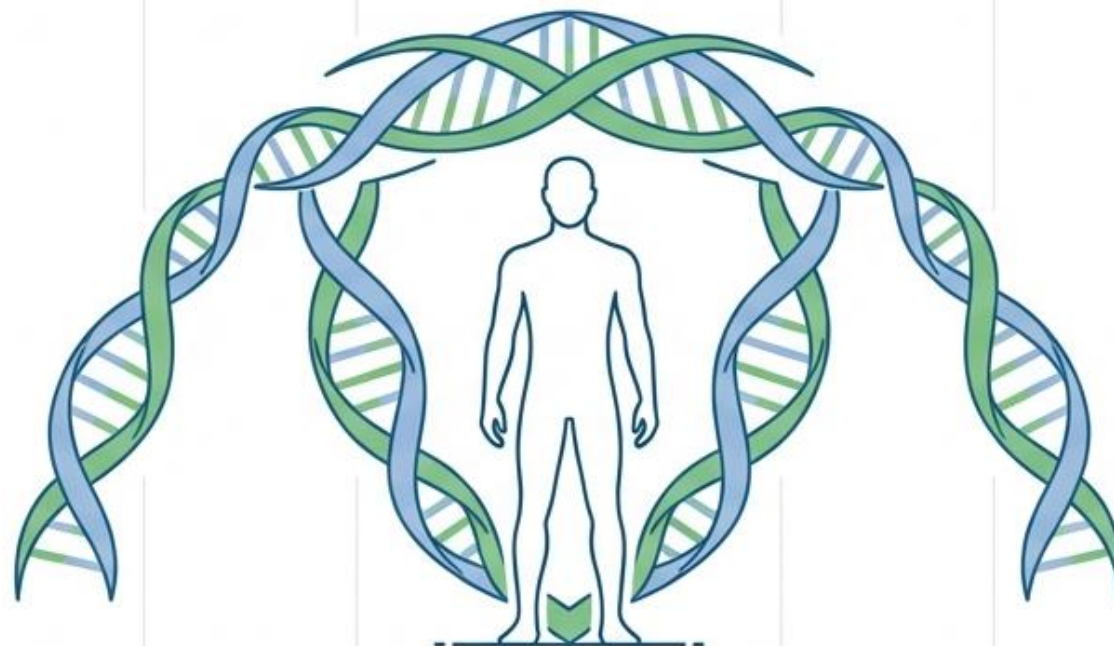


סרטן כליה (Kidney/RCC)

- מתחת לגיל 45 / רב מוקדי/ סיפור
- משפחתי של RCC / חשד לתסמונת
- ספציפית (HLRCC, SDH, BHD, VHL)



התוויות נוספות לריצוף



מוטציה פתוגנית
בגידול



שתי ממאירויות
ראשוניות <60 שנים
(לא כולל Cx ו-BCC)

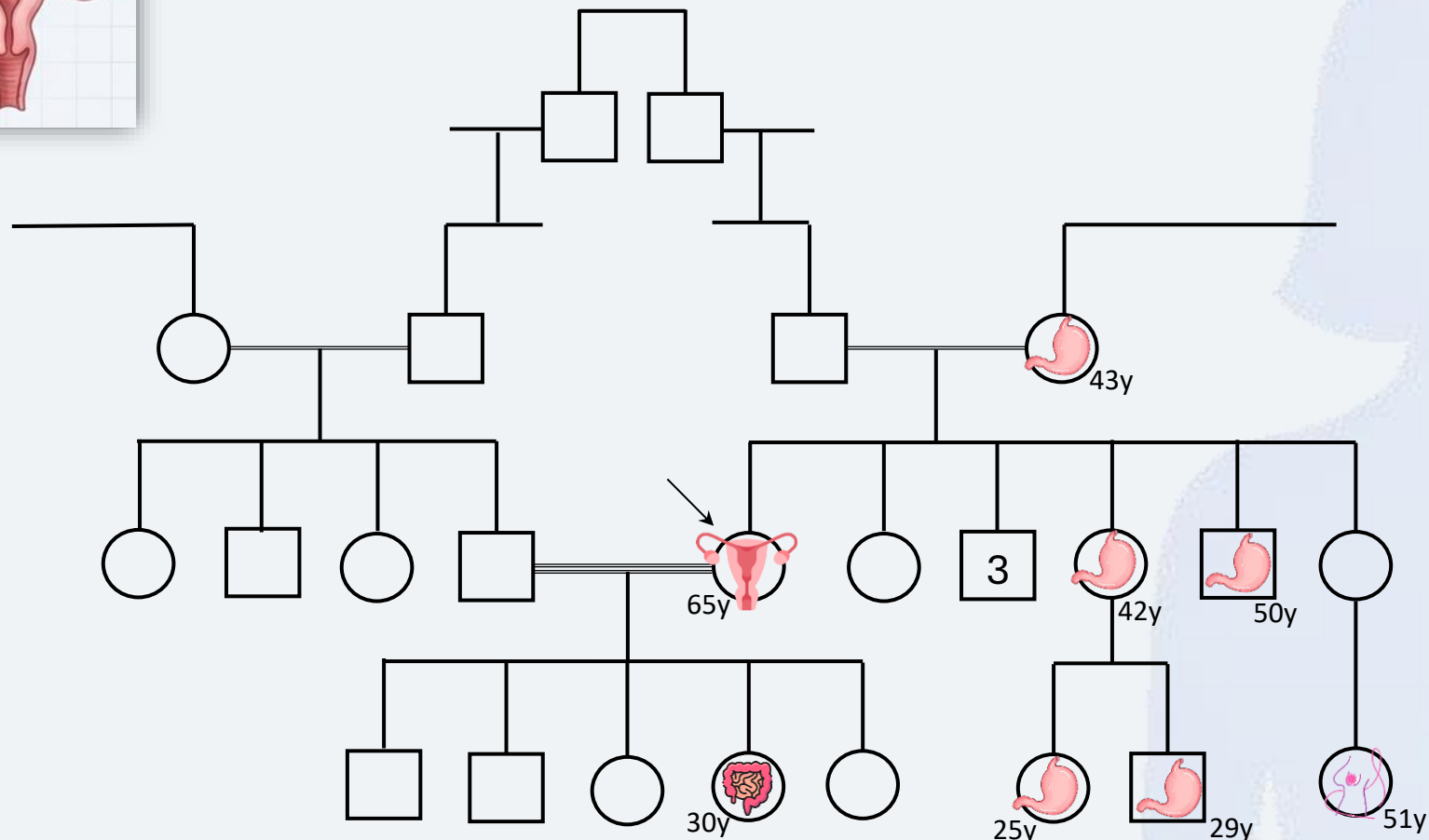


כל גידול עם חשד
קליני מעל 10%
למרכיב תורשתי



סרטן רחם (Uterine)

- מתחת לגיל 50
- חיובי לקריטיוני בתסדה
- MMRD (גם משה"ב)



מוצא: דרוזי

בירור גנטי גרמינלי: השוואת מסלולי בדיקה

אפשרות 1: בירור מדורג וממוקד



בדיקת השינוי c.2131C>G ב-MSH2
± פאנל 52 שינויים שכיחים

בדיקה ממוקדת הכוללת את
המוטציה הייחודית לאוכלוסייה
הדרוזית (c.705delA).

פאנל ריצוף
כשלב שני בלבד

מעבר לבדיקה רחבה ומקיפה יותר יתבצע
רק אם הבדיקה הראשונה תצא תקינה.



אפשרות 2: פאנל ריצוף ישיר

דילוג ישיר לפאנל ריצוף



פאנל ריצוף ישיר

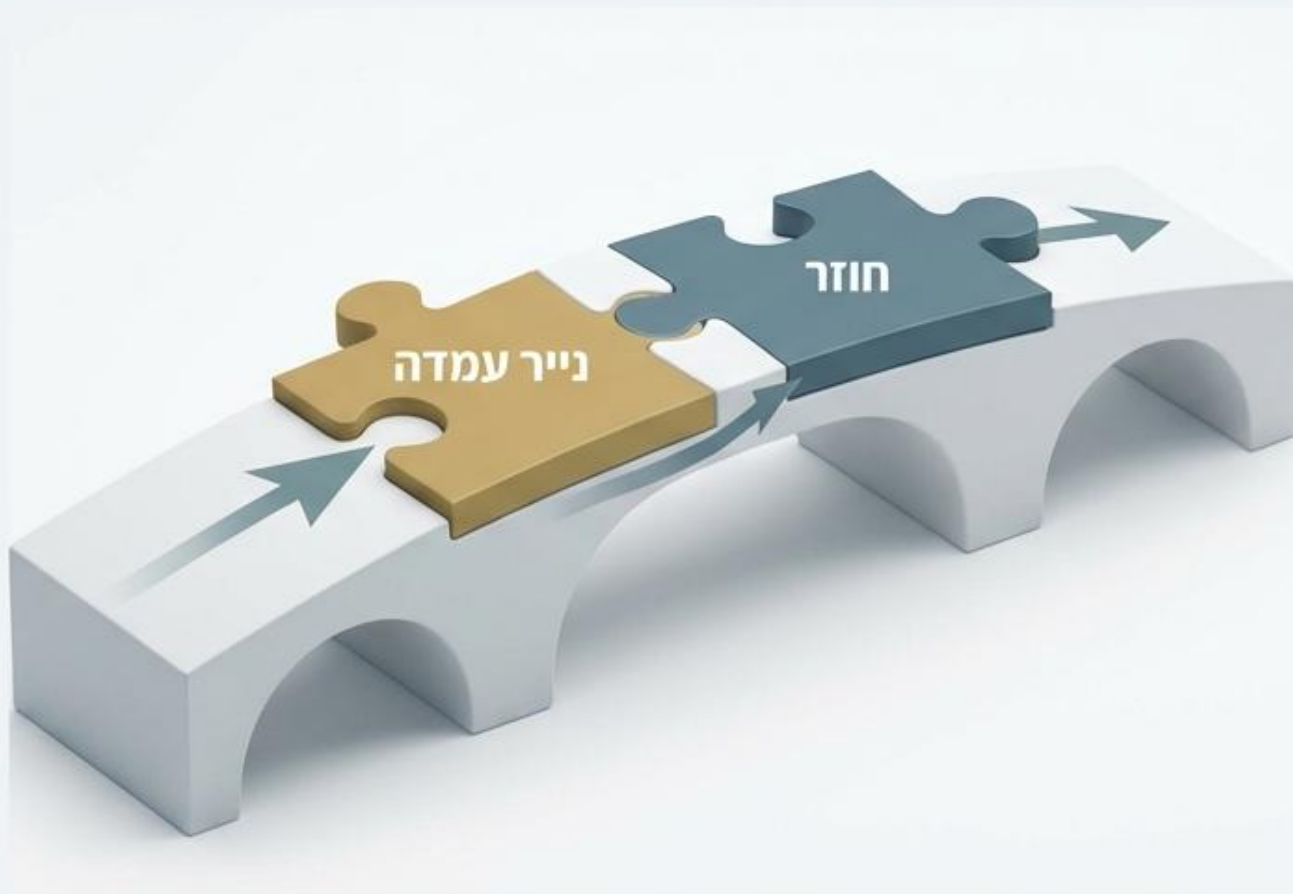
ביצוע בדיקת ריצוף גנטי רחבה
ומלאה כבר בשלב הראשון.



Likely Pathogenic	CDH1 Deletion	chr16:68849408-68857540 8.13 Kb Exons 10-13 (out of 16 exons) 16q22.1 Associated Condition: Breast cancer, Ovary cancer, Stomach carcinoma, Autosomal dominant	Gene Inheritance AD N/A	gnomAd N/A	Zygoty Het
Uncertain Significance	MSH2	NM_000251.3 c.2131C>G, p.Arg711Gly Associated Condition: Mismatch repair cancer syndrome 1, Lynch syndrome, Autosomal recessive and autosomal dominant	Gene Inheritance AD AR	gnomAd N/A	Zygoty Het

הגן MSH2 מקודד לחלבון שהוא אחד ממרכיבי מערכת תיקון דנא בשם: Mismatch Repair system (MMR). החלבון פועל באמצעות יצירת שני הטרודימרים שונים, האחד עם החלבון MSH6 והשני עם החלבון MSH3. הטרודימרים אלו מזהים אתרי שכפול שגוי של דנא ופועלים לתיקונם. שני סוגי ההטרודימרים פועלים באמצעות גיוס קומפלקסים חלבוניים אחרים לאתרי טעויות השכפול וביחד המערכת מכוונת את מהלך תיקוני טעויות השכפול. וריאנט זה אינו מוכר במאגרי מידע של אוכלוסיה בריאה (gnomAD v2.1.2). בקלינוור מופיע דיווח אחד על וריאנט זה, והוא מסווג Uncertain significance. בוריאנט זה מתרחשת החלפה של החומצה האמינית ארגינין במיקום 711 בחומצה גליצין. וריאנט זה לא דווח בעבר בנבדקים עם תסמונת לינג' אולם שינוי אחר בחומצה האמינית ארגינין בעמדה זו (711) דווח בנבדקים עם מחלה תלוית שינויים פתוגניים בגן MSH2 (PMID: 20937110). תכנות הפרדיקציה Revel; AlphaMissense; BayesDel; אחריות בפרדיקציה של פגיעה בתפקוד החלבון MSH2 בשל החלפת החומצה האמינית ארגינין במיקום 711 בחומצה גליצין. על פי הידוע כיום, אין מידע מספיק לקבוע את חשיבות הוריאנט במחלה.

מבט לעתיד: הסדרה וסטנדרטיזציה



- משרד הבריאות צפוי לפרסם חוזר חדש שנועד לגשר על הפערים.
- **מטרות החוזר החדש:**
 - להסדיר את המחלוקות בין ניירות העמדה לסל.
 - לתת אחידות בתהליך הבירור הגנטי.



**תודה רבה
על ההקשבה!**