

סרטן ותורשה

הזה. ככל שמצטברות יותר מוטציות, הן נרכשות בתאים שמקורם בתאים מהשבט המקורי. לכן הגידולים המדגימים מוטציות סומאטיות נקראים גידולים חד שבטיים מונוקלונאליים. משמעות נוספת לממצא של המוטציות הסומאטיות הוא העובדה שכדי שיהיה תהליך של התמרה סרטנית חייבים להיווצר שינויים גנטיים: כעל גורמי הסביבה הידועים כגורמים או מעלי סיכון לפתח סרטן (לדוגמה, עישון, חשיפה לקרינת שמש, קרינה מייננת וכו') חייבים לגרום ברמת התא לשינוי גנטי: אם אין שינוי גנטי סומאטי אין תחילת תהליך סרטני.

לעומת זאת, חולים הסובלים מתסמונות סרטן תורשתיות, נושאים **מוטציות מורשות** בכל תא ותא בגופם. אנשים אלו יורשים מהוריהם גן אחד שנפגע על ידי מוטציה. מוטציה זו קיימת בכל תא מתאי הגוף, וקיומה מהווה שלב ראשון בתהליך ההתמרה הסרטנית. מאחר ומוטציה מורשת זו קיימת בו זמנית בכל אחד מתאי הגוף, טריליוני התאים בגופנו מצויים בסיכון גבוה יותר להפרת האיזון הגנטי, ולהתפתחות גידול סרטני.

ביטוייהן של תסמונות סרטן תורשתיות

מספר מרכיבים חשובים אחראיים לאופן התבטאותן של תסמונות הסרטן התורשתיות:

א. קיום המוטציה בכל תאי הגוף

קיום המוטציה בכל אחד מתאי הגוף מעלה את הסיכון לכך שחלק מהתאים יעברו התמרה סרטנית. מכיוון שתהליך זה עלול להתרחש בתאים שונים, מספר גידולים סרטניים יתפתחו בו זמנית, או בזה אחר זה. כך שקיום ואבחנה של מספר רב של גידולים סרטניים ראשוניים מעלה את החשד הקליני שמחלת הסרטן התפתחה על רקע תסמונת תורשתית. גידולים אלו הינם לעיתים דו-צדדיים או רב-מוקדיים. חשוב להבדיל בין ריבוי גידולים ראשוניים לבין הופעת גרורות. כל גידול סרטני ראשוני נוצר מתא בודד.

ב. התבטאות המוטציה בתאי המין

המוטציה קיימת בכל תאי הגוף, ומתבטאת גם בתאי המין (זרעונים וביציות). קיומה בתאי המין מאפשר להוריש את המוטציה לצאצאים. מכאן שכל אדם הנושא את המוטציה (נשא) ומצוי בסיכון לפתח את סוגי הסרטן האופייניים לתסמונת, עלול בנוסף להנחיל אותה לצאצאיו, ואיתה את הסיכון להתפתחות אותם סוגי סרטן. בכל הריון ישנו סיכון של 50% להורשת המוטציה. לכן, לכל צאצא של נשא יש סיכון של 50% להיות נשא, וסיכוי של 50% שאינו נושא את המוטציה. הורשת המוטציה מביאה לכך שבמשפחות בהן מתבטאת תסמונת סרטן תורשתית, מספר רב של בני המשפחה לוקים בסרטן. ריבוי מקרי הסרטן במשפחה מסייע לצוות המטפל באיתור אותן משפחות, ובהפנייתן להמשך בירור קיומה של מוטציה מורשת. חשוב לציין שהמוטציות יכולות להיות מורשות גם על ידי האב, וגם על ידי האם. לכן, לדוגמה, סיפור משפחתי של ממאירויות "נשיות" כגון סרטן שד ושחלה הוא בעל אותה חשיבות בין אם הוא קיים במשפחת האב ובין אם הוא קיים במשפחת האם.

פרופ' איתן פרידמן
מנהל היחידה האונקוגנטית
המרכז הרפואי "שיבא"
תל השומר

מבוא

ברוב מקרי הסרטן אין רמז לנטייה משפחתית לפתח סרטן, כלומר, אם נשאל את כל חולי הסרטן בישראל שאלה אחת בלבד: "האם במשפחתך יש או היו חולי סרטן נוספים?" בכ- 90% מהמקרים התשובה תהייה שלילית. מקרים אלה מכונים מקרים "אקראיים" או ספוראדיים. רק בכ-5% עד 10% ממקרי הסרטן קיימת נטייה משפחתית ברורה, שבה נצפה צבר לא שגרת של חולי סרטן ביותר מדור אחד. במשפחות בהן קיימת נטייה מורשת שכזו, רבים מבני המשפחה חלו בסרטן ובנוסף, כל קרובי המשפחה הקשורים בקשר דם למשפחה זו מוגדרים כבעלי סיכון גבוה יותר לפתח סרטן מאשר כל אחד באוכלוסייה. חלק מאותם מקרים משפחתיים נגרמים על ידי **תסמונות סרטן מורשות, הניתנות לאיתור באמצעות בירור הסיפור המשפחתי ובדיקות מעבדה.**

התפתחות גידולים סרטניים

בכל תא בגופנו מצויים בין עשרים וחמישה לשלושים אלף גנים, אותם אנו יורשים מהורינו. לכל גן ישנם שני עותקים: עותק אחד מורש מהאב והשני מהאם. חלק מאותם גנים מעורבים במנגנונים האחראיים על בקרת תקינותה של חלוקת תאי הגוף. גידולים סרטניים מתאפיינים בחלוקת תאים לא מבוקרת ולא מאוזנת, כך שגידולים סרטניים מתפתחים כשמופר האיזון בין פעילות הגנים **שמונעים** חלוקת תאים ובין פעילות הגנים **שמועודדים** את חלוקת התאים ובין פעילות הגנים **שמונעים** חלוקת תאים עודפת. תאים המתחלקים ללא בקרה וללא צורך, יצטברו ויהפכו לגידול סרטני. על מנת שיתפתח גידול סרטני, על הרקמה שבה מתפתח הגידול לעבור מספר שינויים גנטיים (מוטציות) המנטרלים את מערכות ההגנה הרבות הקיימות בגוף. תהליך זה של צבירת מוטציות נקרא "תהליך ההתמרה הסרטנית" - וכל מוטציה שמתווספת תורמת להאצת התהליך.

במקרי הסרטן האקראיים, המהווים את רוב מקרי הסרטן, המוטציות שגורמות לתהליך ההתמרה הסרטנית מופיעות במהלך החיים, ברקמה ממנה מתפתח הגידול. מוטציות אלו מצויות רק **ברקמת הגידול הסרטני**, והן מכונות "**מוטציות סומאטיות**". בעקבות הוצאת הגידול בניתוח, או הריסתו על ידי טיפול בכימותרפיה או בהקרנות, התאים שנושאים את המוטציות הללו נעלמים מהגוף. תאי הגוף הבריאים אינם נושאים את המוטציות הסומאטיות, ואינם מצויים בסיכון גבוה לפתח ממאירות נוספת. יש לעובדת קיום המוטציות הגנטיות כמה משמעויות עם יישום קליני בהבנת התהליך הסרטני. ראשית קיום המוטציות הוא עדות עקיפה לכך שהגידול הסרטני הוא גידול המתפתח במקור מתא בודד אחד, שרכש מוטציה בשלב מסוים לאורך חיי החולה. מוטציה זו גורמת לעלייה קלה בכושר השגשוג של התא ושל כל שבת (clone) התאים שמקורו בתא המקורי

ג. קיום מוטציה מולדת

המוטציה, המהווה שלב ראשון בתהליך ההתמרה הסרטנית, קיימת בתאי הגוף כבר בלידה ולכן תהליך ההתמרה מסתיים אצל נשאים בגיל מוקדם יחסית. אחד המאפיינים העיקריים של חולים הסובלים מתסמונות סרטן תורשתיות הוא הופעת הגידולים בגיל צעיר יותר בהשוואה לגיל הופעתם של גידולים אלו בקרב אנשים באוכלוסייה הכללית.

ד. התבטאות המוטציות ברקמות השונות

למרות שהמוטציה קיימת בכל אחד מתאי הגוף, השפעתה המזיקה של המוטציה אינה אחידה בכל הרקמות. מוטציות שונות מביאות ליצירתם של גידולים שונים. כתוצאה מכך, כל אחת מתסמונות הסרטן התורשתיות מתאפיינת במספר סוגי גידולים האופייניים לה. בירור סוגי הגידולים מהם סובלים המטופל ובני משפחתו מאפשר להעריך מהו הגן הפגום ומהי המוטציה הגורמת למחלתם.

כל תסמונות הסרטן התורשתיות מתאפיינות בריבוי מקרי סרטן במשפחה המופיעים במספר זורות, בהופעה של מספר גידולים ראשוניים אצל אותו חולה ובהופעת גידולים סרטניים בגיל מוקדם יחסית לגיל ההופעה באוכלוסייה הכללית. כל תסמונת נגרמת על ידי מוטציה בגן ספציפי המועברת מדור לדור, וגורמת לסוגי סרטן מסוימים.

ניתן כיום להעריך - על פי ההיסטוריה הרפואית של החולה ובני משפחתו/ה, האם מחלתם הופיעה על רקע תסמונת סרטן תורשתית, או שהיא אקראית. משעולה החשד לקיומה של תסמונת, ניתן בחלק מהמקרים לוודא (או לשלול) את האבחנה באמצעות בדיקות מעבדה.

בירור תסמונת סרטן תורשתית

חולים ובני משפחה המעוניינים לברר האם המחלה התפתחה על רקע תורשתי ומי מבני המשפחה מצוי בסיכון לחלות בסרטן, יכולים להתייעץ עם מומחה בייעוץ גנטי העוסק בתסמונות סרטן תורשתיות (אונקו-גנטיקה). תחילתו של הבירור כוללת ציור עץ משפחה, ורישום של כל מקרי הסרטן שאירעו במשפחה, סוגי הסרטן וגיל החולים בעת האבחנה. על פי דפוס מחלתם של בני המשפחה, יכול היעוץ הגנטי להעריך האם מקרי הסרטן במשפחה הופיעו על רקע תסמונת סרטן תורשתית.

לאחר הייעוץ הראשוני, ניתן לאשש את ההערכה על ידי ביצוע בדיקות גנטיות. היעוץ הגנטי מצביע על התסמונות שמתאימות לדפוס המחלה, ותסמונות אלו נבדקות. בבדיקה מבררים האם המוטציות החשודות קיימות בתאי גופו של הנבדק.

חשוב להדגיש, כי רצוי להתחיל את הבירור הגנטי מבן משפחה שחלה בסרטן, על מנת לקבוע האם הוא נושא את המוטציה בגן שנבדק. לצורך ביצוע הבדיקה הגנטית נלקחת דגימת דם רגילה, והחומר הגנטי (דנ"א) מופק מתאי הדם הלבנים המצויים בדגימה. במידה ומתגלה מוטציה, ניתן לבדוק את שאר בני המשפחה ולהעריך מי מהם מצוי בסיכון גבוה לחלות בסרטן על סמך היותו נשא של אותה מוטציה.

מטרות הבירור הגנטי

בדיקה גנטית שמטרתה לקבוע האם תסמונת סרטן תורשתית גורמת למקרי הסרטן במשפחה, עשויה להועיל לחולים ולבני משפחתם.

חשיבות הבדיקה לחולה: חשוב לברר האם חולה סרטן נושא מוטציה הגורמת לתסמונת סרטן תורשתית. אותו חולה מצוי לרוב

בסיכון גבוה להתפתחותם של גידולים נוספים, ויפיק תועלת מהגברת מאמצי המעקב לגילוי מוקדם של גידולים אלו ומקבלת טיפולים מונעים. בנוסף בחלק מהתסמונות המורשות של סרטן המהלך של המחלה שונה אצל חולים עם מוטציה בהשוואה לחולים ללא מוטציה ולכן יש חשיבות עליונה לממצא זה אצל החולה.

חשיבות הבדיקה לבני המשפחה: לאחר איתור המוטציה ניתן לבדוק אילו מבני המשפחה הבריאים נושאים אותה ואילו לא. בני משפחה הנושאים את המוטציה מצויים בסיכון גבוה לחלות בסרטן. בשל הסיכון הגבוה, אותם בני המשפחה יופנו החל מגיל מוקדם לביצוע מעקב קפדני, שמטרתו איתור גידולים סרטניים בשלבים מוקדמים של המחלה (גילוי מוקדם מאפשר טיפול יעיל במחלה). בנוסף, במספר תסמונות מומלץ על ביצוע טיפולים תרופתיים ו/או ניתוחיים שמטרתם למנוע את התפתחותם של גידולים סרטניים. המעקב הרפואי והטיפולים המניעתיים עלולים להיות קשים. מידת האגרסיביות של אמצעים אלו תלויה במידת הסיכון שהתסמונת התורשתית תביא להתפתחות סרטן.

בני משפחה שאינם נושאים את המוטציה אינם מצויים בסיכון גבוה לחלות בסרטן. הסיכון של בני משפחה אלו לחלות בסרטן שווה לסיכון בו מצויה כלל האוכלוסייה. בני משפחה אלו אינם צריכים לבצע מעקבים קפדניים או טיפולים מניעתיים כלשהם (למעט אלו המומלצים לכלל האוכלוסייה).

סרטן שד ושחלה משפחתי

כיצד מתבטאת התסמונת?

סרטן השד הינו הממאירות השכיחה ביותר בקרב נשים: בעולם מאובחנות מדי שנה כמיליון נשים ובישראל כ-4000 נשים מאובחנות כחולות בסרטן שד מדי שנה. הסיכון המוערך של כל אישה לפתח סרטן שד לאורך חייה הוא כ-11%-12%. סרטן השחלות נדיר הרבה יותר: בישראל מאובחנות מדי שנה כ-330 חולות חדשות ובארה"ב כ-24,000 נשים מאובחנות מדי שנה. הסיכון של כל אישה לחלות בסרטן של השחלות הוא כ-1.8% לאורך חייה. במרבית המקרים הללו אין, כאמור, כל רקע מורש משפחתי או צבר של מקרי סרטן במשפחה. מבין גורמי הסיכון העיקריים לפתח סרטן שד ו/או שחלות- סיפור משפחתי של סוגי ממאירות אלה הוא גורם מכריע. בחלק מהמשפחות הללו ניתן לאתר מוטציות בתאי האב (מוטציות בכל תא מתאי הגוף - מוטציות מורשות) באחד משני גנים: BRCA1 ו-BRCA2. הסיכוי לאתר מוטציות בגנים אלה הוא פונקציה, בין השאר, של ההיסטוריה המשפחתית הספציפית: כאשר במשפחה יש גם חולות בסרטן שד וגם בסרטן של השחלות הסיכוי למציאת מוטציה הוא למעלה מ-90%. כאשר יש במשפחה צבר של מקרי סרטן שד ללא סרטן של השחלות הסיכוי למציאת מוטציות בגנים אלה הוא בסדר גודל של 30%-50%. מאז בידוד הגנים הללו (מ-1994 ו-1995) אותרו בהם קרוב ל 4000 מוטציות, שמרביתן פזורות לכל אורך הגנים האלה ללא מיקום מסוים ובנוסף מוטציות אלו הן ייחודיות לכל משפחה ומשפחה. בחלק מאוכלוסיות העולם, בעיקר כאלה שהם בבחינת "עם לבדד ישכון" (לדוגמא פינים איסלנדים ואשכנזים) מגוון המוטציות בגנים אלה הרבה יותר מצומצמת בשל מה שמכונה אפקט המייסד (founder effect). לדוגמא, בנשים יהודיות אשכנזיות בסיכון גבוה לפתח סרטן שד ושחלות, ניתן לאתר אחת מ-3 מוטציות הנקראות מוטציות עיקריות:

185delAG 5382insC (BRCA1) 6174delT (BRCA2)

אחת משלושת מוטציות אלה ניתנות לאיתור בכ-10% עד 12% ממקרי סרטן השד אצל נשים אשכנזיות עם סרטן השד וכ-40%

השגרתיות אינן מזהות מוטציה, ניתן לבצע ריצוף לגנים החשודים. הריצוף מאפשר לזהות מוטציות פחות שכיחות הגורמות לתסמונת.

מדוע חשוב לזהות בני משפחה הנושאים מוטציה?

במידה והתגלתה מוטציה, ישנן מספר דרכים להשפיע על הסיכון להתפתחותן של ממאירויות. אמצעי מניעה אלו עשויים להועיל לחולות המצויות בסיכון גבוה להופעת גידולים נוספים. כמו כן, נהוג לברר האם בני ובנות המשפחה נושאים אף הם את המוטציה. בני המשפחה הנושאים את המוטציה, מצויים בסיכון גבוה להתפתחות סרטן, ועשויים להפיק תועלת מהאמצעים המניעתיים. ארבעת האסטרטגיות העיקריות לגילוי מוקדם ולמניעת סרטן הן:

1. **הגברת מאמצי המעקב:** ניתן לבצע בדיקות אינטנסיביות ותכופות יותר לגילוי מוקדם של סרטן השד, בקרב נשים שאותרו כנשאות של אחת המוטציות ומצויות בסיכון גבוה להתפתחות סרטן שד. מעקב זה עשוי לכלול בדיקות ממוגרפיה החל מגיל מוקדם, ביצוע בדיקות קליניות תכופות ושימוש באולטרה-סאונד ו-MRI המשפרים את יכולת הזיהוי של גידולים ממאירים בשד בשלב מוקדם. קיים גם מעקב לסרטן השחלה ע"י בדיקה גניקולוגית, אולטרה-סאונד וגינלי ובדיקת CA-125 בדם פעמיים בשנה, אולם יעילותו של מעקב זה מוגבלת, ולכן הוא מבוצע רק עד לגיל שבו מומלץ לבצע כריתת שחלות מניעתית.

2. **כריתת שדיים מניעתית:** נשים המצויות בסיכון גבוה להתפתחות סרטן שד עשויות לשקול ביצוע של כריתת שדיים מניעתית. שיטה זו נחשבת יעילה ביותר ומקטינה את הסיכון לפתח סרטן שד ב-90%, אולם יש להתייחס בכובד ראש להשפעותיה הפסיכולוגיות והחברתיות. ניתן כיום לבצע שחזור של השדיים במהלך הניתוח בו נכרתת רקמת השד.

3. **כריתת שחלות מניעתית:** כריתת השחלות משיגה שתי השפעות מועילות חשובות. הראשונה היא הפחתה משמעותית של הסיכון לפתח סרטן שחלות (מניעה של כ-95% מהמקרים). השנייה היא הפסקת ייצור ההורמונים המופרשים מהשחלה, דבר המביא בעקיפין להקטנת הסיכון להתפתחות סרטן שד. כריתת השחלות מפחיתה בכ-50% את הסיכון לסרטן שד, כשהפעולה מתבצעת עד גיל 40 שנים. כריתת מונעת זו מתאימה לנשים שאינן מתכננות הריונות נוספים. באופן כללי, הוכח שכריתת שחלות מניעתית מקטינה ב-75% את הסיכון בו מצויות נשאות לפתח ממאירויות כלשהי, והיא מובילה לשיפור בתוחלת חייהן.

4. **טיפול תרופתי מניעתי:** אין עדיין טיפול תרופתי מניעתי שהוכח כיעיל עבור נשאות של מוטציות ב-BRCA1. אולם, ישנן עדויות שטיפולים הורמונאליים בתכשירים כמו טמוקסיפן עשויים להקטין בכ-50% את הסיכון להתפתחות סרטן שד בנשאות BRCA2. טיפולים אלו עלולים לגרום למספר תופעות לוואי כגון עליית הסיכון לסרטן רירית הרוחם, וקרישיות יתר.

ממקרי סרטן השחלה, ובאחוזים גבוהים יותר במידה ויש סיפור משפחתי של סרטן שד ושחלה אצל האישה. שלושת מוטציות אלה שכיחות לא רק בקרב חולות ומשפחות בסיכון גבוה אלא קיימות גם באוכלוסייה הכללית: 2.5% מכלל האשכנזים (נשים וגברים) נושאים את אחת מהמוטציות ו חצי אחוז מהעיראקים נושאים מוטציה אחת. בקרב נשים לא אשכנזיות, אחת המוטציות קיימת גם בנשים אלה (בעיקר ממוצא עיראקי) ובנוסף ישנן עוד שתי מוטציות ייחודיות בנשים לא אשכנזיות: Tyr978X (BRCA1) בנשים ממוצא עיראקי איראני אפגאני והמוטציה 8765delAG בגן BRCA2 בנשים ממוצא תימני. קיום מוטציה מגדיר באופן אובייקטיבי-גנוטיפי את הנשאת כאישה בסיכון גבוה לפתח סרטן שד ושחלות. סרטן שד המתפתח בנשאות של אחת המוטציות מופיע בד"כ בגיל צעיר יותר מהגיל הממוצע באוכלוסייה הכללית (פעמים רבות לפני גיל 40 שנים), ולעיתים מביא להופעתם של מספר גידולים ראשוניים במקביל, בשד אחד או בשניהם. משפחות בהן מתבטאת מוטציה מתאפיינות בהופעת מקרי סרטן שד ושחלה רבים.

כאמור, גם גברים עלולים לשאת את המוטציה, להעביר אותה ל-50% מצאצאיהם, ואף ללקות בסוגי סרטן שונים: כגון סרטן שד (מוטציות ב-BRCA אחראיות לכ-20% ממקרי סרטן השד בגברים), סרטן בלב סרטן קיבה סרטן של דרכי המרה (ראה למטה).

מהי מידת הסיכון לחלות בסרטן?

מספר מחקרים בחנו את הסיכון שנשאת של אחת המוטציות תחלה בסרטן. הסיכון של אישה שהיא נשאת לפתח סרטן שד לאורך חייה הוא 70%-80% (לעומת 12% סיכון לאורך החיים בנשים באוכלוסייה הכללית) והסיכון לפתח סרטן של השחלות לאורך החיים הוא כ-46% מהנשאות של מוטציה ב-BRCA1 וכ-40% מהנשאות של מוטציה ב-BRCA2 (בהשוואה ל-1.7% מהנשים באוכלוסייה הכללית). בנוסף לסרטן השד והשחלות, מוטציה בגן BRCA2 מעלה גם את הסיכון לפתח סוגי סרטן (נדירים יחסית) נוספים: סרטן בלב, סרטן קיבה וסרטן דרכי מרה. לצערנו אין הערכה מדויקת לגבי מידת הסיכון לפתח סוגי סרטן אלה בקרב נשאים ובנוסף אין גם אמצעים טובים לגילוי מוקדם של סוגי סרטן אלה.

כיצד מאובחנת התסמונת?

בשל הסיכון המוגבר לפתח סרטן בקרב נשאות של מוטציות אלה בגנים BRCA1, BRCA2 והקלות היחסית של זיהוי המוטציות העיקריות בקרב נשים יהודיות, מתבצע בארץ בירור לקיום המוטציות. ביצוע הבירור מומלץ **לכל אישה שחלתה בסרטן שחלה, לכל אישה ממוצא אשכנזי שחלתה בסרטן שד ובכל סיפור משפחתי של סרטן שד ואו שחלה**. במסגרת בירור זה נבדקות המוטציות השכיחות על פי מוצא האישה. כיום נבדקות בארץ שלוש מוטציות עיקריות האופייניות לאשכנזים, מוטציה אחת האופיינית ליהודים ממוצא פרסי ועיראקי ומוטציה אחת האופיינית ליהודים ממוצא תימני. בדיקתן של חמש מוטציות אלו, אינה מאתרת את כל המקרים. למעשה, ידועות כיום כ-55 מוטציות בגנים BRCA המופיעות ביהודים ממוצא אשכנזי. במידה והחשד לקיומה של התסמונת רב, והבדיקות