

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 (שר, שחלה, לבלב, מערכת העיכול, רחם, גידולים אופיינים לתסמונת Lynch)
סימוכין: חוזר מינהל רפואה מס': 12/2004,
חוזר מינהל רפואה 10/2018 (סעיף 4 בנספח ב')

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

1. רקע:

לאור ההתקדמות בהבנת הגורמים הגנטיים להתפתחות סרטן, פיתוח 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.

2. מטרה:

הגדרת המצבים / התוויות בהם בדיקה אונקוגנטית מולקולרית כלולה בסל שירותי הבריאות.

3. הנחיות:

3.1 מומלץ להפנות ליועץ אונקוגנטי מטופל אשר חלה בסרטן או שיש לו רקע משפחתי של מחלת הסרטן המעלה חשד לנטיה מוקדמת גנטית.

3.2 לאחר הייעוץ הגנטי, ובהתאם למידע שהתקבל יוצע למטופל בירור גנטי. מטופל אשר חלה בסרטן, בשלב הראשון יומלץ לו על ביצוע בדיקת פאנל "מוטציות מייסד (Founder mutations)" בגנים הרלוונטיים לאוכלוסיות שיוגדרו בהמשך חוזר זה. בדיקה זו כלולה בסל שירותי הבריאות בהתוויות מוגדרות.

3.3. מטופל שחלה בסרטן ושתוצאות בדיקת פאנל "מוטציות המייסד" שלו שלילית ושהסיכון שלו לנשאות של מוטציות בגנים המוגדרים כגנים הקשורים לנטייה מורשת לפתח סרטן בעל חדירות בינונית/גבוהה גבוה מהרף שיפורט בהמשך, יומלץ לו על הרחבת הבדיקות הגנטיות. ההרחבה תהיה ע"י בדיקת ריצוף ובדיקת חסרים בגנים גורמי סרטן ("פאנל גנים"). בבדיקות יש להתמקד בגנים מנחי פעולה (Actionable genes). בדיקה זו כלולה בסל שירותי הבריאות בהתוויות מוגדרות.

3.4. הערכת הסיכון לנשאות תסתמך על תוכנות ניבוי מקובלות כגון:

אצל חולי סרטן שד ושחלה - תכנת BRCAPRO או BOADICEA או PENN II או Tyrer-Cuzick;

אצל חולי גידולי מערכת עיכול או גידולים גניקולוגיים - תוכנת MMRPRO;

אצל חולי סרטן לבלב - תוכנת PANCPRO.

3.5. בירור אונקוגנטי יוצע למטופלים העומדים באמות מידה קליניות המתוארות בספרות רפואית מבוססת ועדכנית ו/או על סמך קווים מנחים המקובלים בעולם כדוגמת -

Chompret criteria 2009, NCCN guidelines, Bethesda Revised guideline

מומלץ לבצע את הבדיקה הגנטית רק במידה והידע אודות מצב הנשאות ישפיע על החלטות קליניות יישומיות כמו הנחיות טיפול, כירורגיה מקטינת סיכון, אבחון טרום לידתי או טרום השרשתי או סוג מעקב מומלץ.

3.6. במטופלים עם גידול של מעי הגס והחלחולת או הרחם עד גיל 70, יש לבצע על הגידול בדיקה לאי יציבות גנומית ו/או צביעה אימונו-היסטוכימית לחלבוני MMR לאיתור תסמונת לינץ כחלק בלתי נפרד מהתשובה הפתולוגית (Universal Screening) *.

* הבדיקה תבוצע בחולים שאובחנו ונלקחה מהם דגימה ממועד פרסום חוזר זה (לא תבוצע בדיקה לחולים מהם נלקחה בדיקה בעבר, טרם פרסום החוזר).

3.7. פירוט הליך הברור הגנטי בנספח 1 לחוזר זה.

4. אמות מידה לביצוע בדיקה למוטציה משפחתית ידועה

יש לבצע בדיקת מוטציה משפחתית ידועה אצל כל קרובי המשפחה מדרגה ראשונה, שנייה, ושלישית (סיכוי לנשאות של 12.5% או יותר). מומלץ להתחיל בבדיקת קרוב משפחה מדרגה ראשונה.

5. אמות מידה לביצוע בדיקה למוטציה בגנים נוספים הקשורים לנטייה מורשת לסרטן

מטופל עם גידול שפיר או סרטני השייך למשפחה המקיימת אמות מידה אבחנתיות קליניות מקובלות של תסמונות סרטן וגידולים שפירים כמפורט:

Cowden syndrome; Peutz Jeghers syndrome; Juvenile polyposis

הואילו להעביר תוכן חוזר זה לידיעת כל הנוגעים בדבר במוסדכם.

ב ב ר כ ה,
ד"ר ורד עזרא
ראש חטיבת הרפואה

העתק : המנהל הכללי
המשנה למנהל הכללי
הנהלה מורחבת
מנהלי קופות החולים
קרפ"ר – צ.ה.ל
קרפ"ר – שרות בתי הסוהר
קרפ"ר – משטרת ישראל
רכז הבריאות, אגף תקציבים – משרד הבריאות
יו"ר ההסתדרות הרפואית
יו"ר ההסתדרות האחיות
יו"ר מועצה מדעית – ההסתדרות הרפואית
מנכ"ל החברה לניהול סיכונים ברפואה
בית הספרים הלאומי והאוניברסיטאי
ארכיון המדינה
מנכ"ל חברת ענבל

סימוכין : 360501820

[אתר האינטרנט בו מפורסמים חוזרי חטיבת הרפואה וחוזרי מנכ"ל](#)

הלך הברור הגנטי (ע"פ המלצת האיגוד הגנטי):

- א. בשלב הראשון יבדקו מוטציות פתוגניות נפוצות באוכלוסייה הנבדקת - בדיקת "פאנל-מוטציות".
- ב. אם לא אותרו מוטציות נפוצות או אם הבדיקות אינן רלוונטיות (בשל מוצא או בשל העדר מוטציות נפוצות בגנים החשודים) והסיכון השארי לנשאות נאמד ב 10% ומעלה, יש לבצע בדיקת ריצוף ובדיקת חסרים בגנים החשודים (בדיקת "פאנל-גנים").
- ג. בבדיקות יש להתמקד בגנים מנחי פעולה (Actionable genes).

1. שלב ראשון:

בדיקת מוטציות נפוצות בישראל, בכל הגנים הקשורים לסרטן מורש, כאשר קיים מידע על מוטציות כאלה במוצא הנבדק. בדיקת פאנל המוטציות תכלול לדוגמה את הגנים, CHEK2, MMR, BRCA1/2, APC, MUTYH וכל גן אחר המתאים להסתמנות הקלינית במשפחת הנועץ. בדיקה זו תוצע לכל מי שאובחן כחולה בסרטן השד, השחלות והלב לב ללא קשר לסיפור משפחתי או גיל אבחנה או סיכוי לאיתור מוטציה. בנוסף הבדיקה תוצע למטופלים עם ממאירויות אחרות המתאימות לתסמונת לינץ' ולגידולי מערכת עיכול מסוג MUTYH.

2. שלב שני:

בדיקת ריצוף גן בודד/ריצוף פאנל של גנים:
אם בדיקת המוטציות הנפוצות נמצאה תקינה או בדיקת המוטציות הנפוצות לא רלוונטית (בשל מוצא או בשל העדר מוטציות שכיחות בגנים החשודים), יש לבצע לחולה בדיקת ריצוף גן בודד/ריצוף פאנל של גנים. הבדיקה תכלול ריצוף לאיתור מוטציות נקודתיות ובדיקת חסרים של כל הגנים החשודים ואשר הוגדרו כמנחי פעולה Actionable genes - גנים שלהם משמעות והמלצות רפואיות גם לנשא ו/או לבני משפחתו. רשימת גנים הכלולים בהמלצות NCCN כגנים מנחי פעולה (actionable genes) מפורטת בסעיף 4 לנספח זה.

3. בדיקת ריצוף פאנל של גנים/ריצוף הגן הבודד תתבצע בתנאים הבאים:

- א. עבור חולי סרטן שד -
 - 1) הסיכון המקדמי לנשאות לאוכלוסייה הכללית (על פי תוכנות הניבוי המקובלות) נאמד ב-10% או יותר.
 - 2) הסיכון המקדמי לנשאות לחולים ממוצא אשכנזי (על פי תוכנות הניבוי המקובלות) נאמד ב-15% או יותר.
 - 3) אם מתקיימים אמות המידה Chompret לאבחון תסמונת Li Fraumeni (לי-פראומני).
- ב. עבור כל חולי סרטן שד מתחת לגיל 35 שנים - בהעדר מוטציות שכיחות לפי מוצא.

- ג. עבור חולות סרטן שד מסוג Triple negative.
- ד. שאר החולים במחלות סרטן הידועות כקשורות לתורשה כגון: שחלה, לבלב, כאשר הסיכוי לנשאות נאמד ב-10% או יותר, או במקרים שאין אלגוריתם לאותו סוג ממאירות, לפי הספרות המקובלת (כמו בסרטן שחלה).
- ה. בחולי סרטן עם גידולים במעי הגס ו/או החולחלת, רחם או גידולים האופייניים לתסמונת לינץ' הביורור יבוצע כמפורט להלן*:

* הבדיקה תבוצע בחולים שאובחנו ונלקחה מהם דגימה ממועד פרסום חוזר זה (לא תבוצע בדיקה לחולים מהם נלקחה בדיקה בעבר, טרם פרסום החוזר)

- 1) בדיקת רקמת הגידול לאי יציבות גנומית ו/או צביעה אימונו-היסטוכימית לחלבוני MMR (קוד בדיקה L8383). הבדיקה תבוצע על רקמת הגידול שהוצא בנייתח Universal Screening. שלב זה הינו באחריות המכון הפתולוגי והוא מהווה חלק בלתי נפרד מהתשובה הראשונית.
 - 2) במידה והחלבון שאינו מבוטא ברקמת הגידול של המעי הגס ו/או החולחלת הוא- MLH1 יש להשלים את הבדיקה הסומאטית על ידי בדיקת BRAF כדי לקבוע האם יש לרצף את הגן MLH1.
 - 3) במידה והחלבון שאינו מבוטא ברקמת הגידול של סרטן הרחם הוא- MLH1 יש לשקול להשלים את הבדיקה הסומאטית על ידי בדיקת מתילציה לגן MLH1.
 - 4) חולים שבדיקתם נמצאה לא תקינה לחלבוני MMR יופנו ליעוץ גנטי וביצוע בדיקה גנטית. הברור הגנטי יתבצע בהתאם להמלצות שיתקבלו ביעוץ הגנטי. בשלב הראשון יבדקו מוטציות נפוצות בישראל ("פאנל מוטציות") על פי מוצא או תבוצע בדיקת ריצוף גנטית ("פאנל גנים") ישירות, לפי העניין.
 - 5) לחולי סרטן מעי גס ו/או חלחולת שאובחן בהיותו מתחת לגיל שנה 40 יבוצע בירור גנטי כבדיקת בחירה ראשונה.
- ו. תסמונת MUTYH - הביורור יבוצע למטופלים העומדים בקריטריונים הבאים: מעל 20 פוליפים בלי קשר לגיל בעלי היסטופתולוגיה המחשידה לאבחנה הקלינית של MAP. הביורור הגנטי הראשוני יכלול את המוטציות השכיחות באוכלוסיות השונות בישראל. במידה וביורור זה הוא שלילי יש לרצף את הגן MUTYH לבד או במסגרת של פאנל.

4. רשימת גנים הכלולים בהמלצות NCCN כגנים מנחי פעולה (actionable genes)

א. סרטן שד / שחלות / לבלב:

ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM, NBN(657del5 mutapion), NF1, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53

EPCAM, MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, BMPR1A, MUTYH, APC, PTEN, SMAD4, STK11, TP53

רשימה זו מתעדכנת מעת לעת בהתאם להמלצות ה-NCCN.

5. רשימת המוטציות הכלולות ב"פאנל המוטציות" ראה בטבלה שלהלן:

טבלת פאנל מוטציות

Ethnicity	Mutation (Protein)	Mutation (DNA)	Gene	
יהודים (+) (Caucasian)				
Jewish	p.Ile1307Lys	c.3920T>A	APC	1
Jewish		Exon 3-12 deletion	BMPR1A	
Jewish	p.Tyr978Ter	c.2934T>G	BRCA1	2
Jewish	p.Cys61Gly	c.181T>G	BRCA1	3
Jewish	p.Glu75Valfs	c.224_227delAAAG	BRCA1	4
Jewish	p.Ala1708Glu	c.5123C>A	BRCA1	5
Jewish	p.Gln1756Profs	c.5382insC/c.5266dupC	BRCA1	6
Jewish	p.Glu23Valfs	c.68_69delAG (185delG)	BRCA1	7
Jewish	p.Cys328Terfs	c.981_982delAT	BRCA1	8
Jewish	p.Asn1355_Gln1356?fs	c.4065_4068delTCAA	BRCA1	9
Non-Jewish	p.Glu1346fs	c.4153delA	BRCA1	10
Jewish	p.Pro733fs	c.2311_2317delTTGGTAC	BRCA1	11
Jewish/ Non Jewish - Caucasian	p.Pro1812Ala	c.5434 C>G	BRCA1	12
Jewish	p.Arg1203*	c.3607C>T	BRCA1	13
Jewish	p.Val2527*	c.7579delG	BRCA2	14
Jewish	p.Ser1982Argfs	c.5946delT/c.6174delT	BRCA2	15
Jewish	IVS2 +1G>A	c.67+1G>A	BRCA2	16
Jewish	p.Arg2336His	c.7007G>C	BRCA2	17
Jewish	p.Glu2846Glyfs	c.8537_8538delAG/c.8765delAG	BRCA2	18
Jewish	p.Thr1251Asnfs	c.3751insA	BRCA2	19
Jewish/ Non Jewish - Caucasian	p.Val1283Lysfs	c.3847_3848del / 4075delGT	BRCA2	20
Jewish	p.Glu1646Glnfs	c.4936_4939delGAAA	BRCA2	21
Jewish	p.Val1610Glyfs	c.4829_4830delTG/ 5057delTG	BRCA2	22
Jewish	p.Ala938fs	c.2808_2811delACAA/3036delACAA	BRCA2	23
Jewish	p.Ile605?fs	c.1813_1814insA	BRCA2	24
Non-Jewish + Jewish	p.Thr367Metfs	c.1100delC	CHEK2	25
Jewish	p.Ser428Phe	c.1283C>T	CHEK2	26
Jewish	p.Gly167Arg	c.499G>A	CHEK2	27
Jewish	p.Lys471AspfsX19	c.1411_1414delAAGA	MLH1	28
Jewish	p.Asp591Ter	c.1771-1772delGA	MLH1	29
Jewish	p.Ala636Pro	c.1906G>C	MSH2	30

Jewish	p.Gln324ValfsX8	c.970_971delCA	MSH2	31
Jewish	IVS7-1G->A	c.1277-1 G>C	MSH2	32
Jewish	p.Arg389X	c.1165C>T	MSH2	33
Jewish	p.Ala1320Glufs	c.3959_3962delCAAG	MSH6	34
Jewish	p.Leu330ValfsX12	c.3984_3987dupGTCA	MSH6	35
Jewish	p.Gly396Asp	c.1187G>A	MUTYH	36
Jewish	p.Tyr179Cys	c.536A>G	MUTYH	37
Jewish	p.Glu480del	c.1437_1439delGGA	MUTYH	38
Jewish	p.Asn657LysfsX6	c.1970dupA	PMS2	39
Jewish	p.Leu731Ter	c.2192T>G	PMS2	40
מיעוטים				
Arab	G<IVS17+3A	c.5074+3A>G	BRCA1	41
Arab	p.Trp1815*	A<c.5444G	BRCA1	42
Arab	p.Val409*	c.1224delA	BRCA1	43
Arab	p.Asn257fs	c.771_775delTCAAA	BRCA2	44
Arab	p.Gln1429Serfs*9	c.4284dupT	BRCA2	45
Arab	p.Glu2229*	c.6685G>T	BRCA2	46
Arab	Stop770 (exon 11)	c.2482delGACT	BRCA2	47
Druze, Christian Arabs	p.Gly167Arg	c.499G>A	CHEK2	48
Druze	p.Asp236Thrfs	c.705delA	MSH2	49
Beduine	p.Arg870Serfs*	c.3603_3606delAGTC	MSH6	50
Arab	p.Ser229fs	c.686_687delCT	PMS2	51
Jerusalem Arab	p.Arg181Cys	c.541C>T	TP53	52