

מוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2 גנטיקה של סרטן השד והשחלה

פרופ' אפרת לוי-להד
מורן גל

ראשי פרקים:

- א. נטיה תורשתית לסרטן השד והשחלה והגנים BRCA1 ו-BRCA2
- ב. צורת ההורשה
- ג. איך מתפתח סרטן בנשאים?
- ד. מוטציות BRCA1 ו-BRCA2 באוכלוסיה בארץ
- ה. איך מזהים מוטציה ב-BRCA1 או BRCA2?
- ו. הסיכון לסרטן שד ושחלה בנשאיות
- ז. אמצעי המעקב והמניעה לנשאיות של מוטציות ב-BRCA1/BRCA2
 1. מעקב ומניעת לסרטן השד
 2. מעקב ומניעת לסרטן השחלה
- ח. סיכום ביניים
- ט. השלכות נפשיות והעברת מידע על מוטציה בתוך המשפחה

א. נטיה תורשתית לסרטן השד והשחלה והגנים BRCA1 ו-BRCA2

מרבית מקרי סרטן השד והשחלה אינם תורשתיים אלא קורים מסיבות אחרות כגון חשיפה לגורמים סביבתיים ואורח חיים מערבי. אולם, באופן כללי ב-5%-10% מהמקרים ישנו סיפור משפחתי המעלה חשד לקיום גורם סיכון תורשתי¹. המאפיינים של סיפור משפחתי חשוד הם: ריבוי מקרי סרטן שד ו/או שחלה באותה משפחה, גיל צעיר באבחנה (>50 שנה), והופעת מספר ממאירויות באותו פרט (לדוגמה: אשה שחלתה גם בסרטן שד וגם סרטן שחלה). הגורם השכיח ביותר לסרטן שד תורשתי הוא מוטציות בשני גנים הנקראים BRCA1 ו-BRCA2². שני גנים

1. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ et al: The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1: 2318-24, 1996
2. Ford D, Easton DF, Peto J. et al: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet.* 57: 1457-62, 1995

אלו זוהו באמצע שנות ה-90 של המאה העשרים ע"י מחקר במשפחות עם מקרים מרובים של סרטן שד ושחלה^{3,4,5}. הם ממלאים תפקידים שונים בתא וחשובים בתיקון נזקים לחומר התורשתי, הדנ"א^{6,7}. כיום ידועות בשני הגנים הללו מאות שינויים גנטיים (מוטציות), המעלות את הסיכון להתפתחות סרטן שד ושחלה באופן משמעותי. בכמחצית מהמשפחות שבהן ידוע על סרטן שד תורשתי ניתן לזהות מוטציות ב- BRCA1 או BRCA2, כך שקרוב לודאי ישנם גנים נוספים הגורמים לסרטן שד תורשתי ושטרם זוהו. כמו כן, מניחים שישנם גנים נוספים המעלים את הסיכוי לחלות בסרטן שד במידה קלה (גנים בעלי חדירות נמוכה)⁸. ישנן גם משפחות שיש בהן שילוב של סוגי גידולים אחרים או תופעות נלוות שונות מחשידים לתסמונות תורשתיות אחרות הכוללות סיכון יתר לסרטן השד, אולם תסמונות אלה נדירות ביותר.

זיהוי הגנים הגורמים לסרטן שד תורשתי, למרות שהם מסבירים מיעוט מסך המקרים, חשוב הן מבחינה מחקרית והן מבחינה רפואית-קלינית. מבחינה מחקרית, זיהוי הגנים חשוב להבנת התהליכים התאיים העומדים בבסיס היווצרות הסרטן. הבנה זו מובילה לפיתוח תרופות ושיטות טיפול ממוקדות. מבחינה רפואית, זיהוי הגנים מאפשר לאתר נשים המצויות בסיכון גבוה במיוחד לחלות בסרטן השד והשחלה. בנשים אלה, ניתן למנוע סרטן שד ושחלה או לזהותו בשלב מוקדם הניתן לטיפול, במיוחד אם מזהים אותן לפני התפתחות של ממאירות כלשהי.

ב. צורת ההורשה

צורת ההורשה של מוטציות בכל הגנים המוכרים לסרטן השד ולסרטן השחלה התורשתי נקראת הורשה אוטוזומלית דומיננטית. כל גן (קטע של החומר הגנטי שמקודד לחלבון) מצוי בכל תא בגוף בשני עותקים. אחד שהורש מהאב ואחד שהורש מהאם. אדם שיש לו שינוי גנטי (מוטציה) באחד העותקים, נקרא **נשא**. בהורשה דומיננטית, די בכך שישנה מוטציה רק באחד משני העותקים, כדי שהסיכון

3. Easton DF, Bishop DT, Ford D et al: Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet. 52: 678-701, 1993.
4. Easton DF, Narod SA, Ford D et al: Steel M. The genetic epidemiology of BRCA1. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet 344: 761, 1994
5. Ford D, Easton DF, Bishop DT et al: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet. 343: 692-5, 1994.
6. Scully R, Livingston DM.: In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. Nature. 408: 429-32, 2000.
7. Deng CX, Brodie SG. : Roles of BRCA1 and its interacting proteins. Bioassays. 22: 728-37, 2000.
8. Rebbeck TR: Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. Cancer 1, 86S: 2493-501, 1996

לפתח סרטן יעלה באופן משמעותי. זאת גם אם העותק השני של הגן הוא תקין, כלומר שהעותק הפגום דומיננטי על העותק התקין. ההורשה נקראת אוטוזומלית, משום שהמוטציה אינה תלויית מין, והיא יכולה להיות מורשת הן מהאב והן מהאם. כשמוטציה היא מורשת, כמו במקרה של BRCA1 ו-BRCA2, המוטציה קיימת בכל תאי הגוף, כולל בתאי המין. כשנשא או נשאית מביאים ילד לעולם, הם מעבירים עותק אחד של הגן לצאצא העתידי, והעותק השני מקורו בבן הזוג. אם אדם הוא נשא יש לו עותק תקין ועותק פגום, בכל הריון ישנו סיכוי של 50% שיעביר את העותק התקין וסיכוי של 50% שיעביר את העותק הפגום. לכן לכל קרוב משפחה מדרגה ראשונה של נשא (צאצא, הורה ואח/ות), קיים סיכון של 50% לכל להיות גם הוא נשא של המוטציה. חשוב להדגיש כי נשאות קיימת גם אצל גברים וגם אצל נשים. וגם גברים יכולים להעביר את המוטציה לבנותיהם שתהיינה אז בסיכון במקביל, באותם מקרים שבהם לא הועברה המוטציה, הבת/בן אינם מצויים בסיכון יתר לסרטן, וגם אינם יכולים להעביר את המוטציה לילדיהם.

ג. איך מתפתח סרטן בנשאית?

נשא/ית מפתח ממאירות כאשר בעותק השני (התקין) של אותו גן, מתרחשת מוטציה נרכשת. תא שקרתה בו מוטציה נרכשת (מוטציה סומאטית) אין בו עותק תקין של הגן, דבר ההופך את התא לממאיר, וממנו יפתח גידול סרטני. מכיוון שבכל איבר בגופו של הנשא (שיש לו מוטציה מולדת) ישנם מיליוני תאים בסיכון, הנשא נמצא בסיכון גבוה לפתח ממאירות במהלך חייו. עם זאת, אין וודאות שתתרחש מוטציה נרכשת בעותק השני של הגן ולכן לא כל נשא יפתח סרטן. לנשאיות של מוטציה ב-BRCA1 או BRCA2 יש סיכון מוגבר לסרטן שד ושחלה. לגברים נשאים ייתכנו סיכונים גבוהים יותר לסרטן הערמונית מעל גיל 50, ולסרטן השד (כ-6% בנשאים של BRCA2), אולם עיקר ההשלכה עבורם היא הסיכונים הקיימים לקרובות משפחתם.

חשוב להבין שגבר יכול להעביר את המוטציה באותה מידה שבה אישה יכולה להעבירה, ולכן בהערכת הסיכון לסרטן שד ושחלה הסיפור המשפחתי מצד האב זהה בחשיבותו לסיפור המשפחתי מצד האם.

ד. מוטציות BRCA1 ו-BRCA2 באוכלוסייה בארץ:

בארץ קיים מצב ייחודי בכך שמוטציות ב-BRCA1 ו-BRCA2 שכיחות ברמת האוכלוסייה. באוכלוסיות אחרות, על פי הערכות אפידמיולוגיות, רק כ-1/300 איש הם נשאים למוטציות המעלות את הסיכון לסרטן שד. לעומת זאת, בקרב האוכלוסייה היהודית האשכנזית השכיחות הכוללת של מוטציות BRCA1/BRCA2 היא 1/40, כלומר 2.5% מהאשכנזים, נשים כגברים, נושאים מוטציה ב-BRCA1 או

BRCA2.⁹ הדבר נובע מקיום שלוש מוטציות שכיחות באשכנזים: המוטציות 185delAG (1.0%) ו-5382insC (0.1%) ב-**BRCA1**, והמוטציה 6174delT (1.4%) ב-**BRCA2**. המוטציה 185delAG מופיעה בשכיחות דומה (1.0%) גם ביהודים יוצאי עיראק, וישנן גם מוטציות אופייניות בעדות אחרות (תימן, אפגניסטן).

שכיחות מוטציות BRCA1/BRCA2 בקרב חולות סרטן שד ושחלה אשכנזיות:

במחקר שנערך בארה"ב בו נבדקה שכיחות מוטציות בגנים **BRCA1/2** בסדרת חולות סרטן שד עוקבות (כלומר שלא נבחרו על סמך גיל אבחנה או סיפור משפחתי) נמצא שכ-10% מחולות סרטן השד האשכנזיות הן נשאות של אחת משלושת המוטציות השכיחות¹⁰. שכיחות המוטציות הייתה גבוהה יותר ככל שגיל האבחנה של סרטן השד היה צעיר יותר (כ-17% בקרב חולות סרטן השד שאובחנו לפני גיל 50 לעומת כ-5% בקרב המאובחנות מעל גיל 50). נתונים דומים נצפים גם בארץ^{11,12}. יש לציין כי רוב חולות סרטן השד מאובחנות בגילאים מבוגרים, ולכן מספר הנשאות המוחלט הינו דווקא גבוה יותר בקבוצות הגילאים המבוגרים. לכן יש חשיבות לבירור גנטי לכל אישה ממוצא אשכנזי שחלתה בסרטן שד, ללא תלות בהיסטוריה המשפחתית או בגיל האבחנה אצלה. בנשים ממוצאים אחרים מומלץ לקבל ייעוץ גנטי לגבי אפשרויות הבדיקה.

קרב חולות סרטן השחלה ממוצא אשכנזי כ-40% הן נשאות של אחת המוטציות השכיחות¹³. זיהוי מוקדם של נשאות עשוי לאפשר איתור מוקדם ו/או מניעה של חלק מסרטן השד ושל חלק משמעותי ביותר מסרטן השחלה בארץ.

ה. איך מזהים מוטציה ב- BRCA1 או BRCA2?

לבדיקת מוטציות נדרשת דגימת דם רגילה. באופן שגרתי נבדקות המוטציות השכיחות באוכלוסייה בארץ, אולם ניתן לבצע גם בדיקה מקיפה יותר, של כל אחד משני הגנים (בדיקה הנקראת בדיקת רצף). גם בדיקה זו מבוצעת על דגימת דם רגילה, והיא רלוונטית בעיקר שמדובר באישה שמוצאה אינו אשכנזי ושיש לה סיפור משפחתי משמעותי של סרטן שד ו/או שחלה.

9. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, et al: Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. Nat Genet 14:185-187, 1996.
10. King MC, Marks JH, Mandell JB et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 302: 643-6,2003
12. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, et al: Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. Am J Hum Genet 60:1059-1067, 1997.
11. Bruchim Bar Sade R, Chetrit A, Figer A et al. Hormone replacement therapy is more prevalent among jewish BRCA1/2 mutation carriers, Eur J Cancer 42:650-5,2006
13. Claus EB, Risch N, Thompson WD.: Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 48: 232-42, 1991.

ו. הסיכון לסרטן שד ושחלה בנשאים:

נשאים של מוטציות ב-BRCA1 ו-BRCA2 מצויות בסיכון גבוה ביותר לחלות בסרטן שד ובסרטן שחלה. רמת הסיכון המדויקת תלויה בגורמים רבים, כולל סביבתיים, ובמחקרים השונים נשאים זהו בשיטות שונות (דרך משפחות, דרך חולות עוקבות וכו'). מורכבותם של הגורמים המשפיעים על הסיכון בשילוב עם הבדלים בשיטות המחקר במחקרים השונים, הוביל לטווח הערכות רחב ביותר. במחקרים מרחבי העולם, הסיכון לסרטן שד עד גיל 80 מוערך ב- 67%-87 לנשאים BRCA1^(5,13,14) וב- 35%-84^(16,15,14) לנשאים BRCA2 (לעומת 12% באוכלוסייה הכללית). הסיכון לסרטן שחלה במהלך החיים הוא 22%-44 לנשאים BRCA1^(5,13,14) ו- 10%-20 לנשאים BRCA2^(17,14) (לעומת 1.5% באוכלוסייה הכללית). **חשוב להדגיש שבכל ההערכות, רמת הסיכון היא גבוהה, לפחות פי ארבעה לסרטן שד ולפחות פי 15 לסרטן שחלה.**

הסיכון לנשאים בישראל:

במחקר משותף של מספר מרכזים רפואיים בארץ (הקונסורציום הישראלי) נבדקו שיעורי התחלואה בסרטן שד ושחלה בקרובות משפחה נשאים של נשים אשר זוהו כנשאים של BRCA1/2 במרפאות הגנטיות. נתוני מחקר זה הראו כי הסיכון לפתח סרטן שד עד גיל 75 בקרובות המשפחה הנשאיות היה 79% לנשאים BRCA1 ו-34% לנשאים של BRCA2, ואילו סיכון לסרטן שחלות עד גיל 75 היה 54% לנשאים של BRCA1 ו-59% לנשאים של BRCA2. נצפה אפקט של שנת הלידה: הסיכונים בנשאים שנולדו לאחר שנת 1955 היה גבוה מהסיכון בנשאים שנולדו לפני שנת 1955 וככל ששנת הלידה היתה מאוחרת יותר, הסיכון היה גבוה יותר. אפקט זה מרמז על השפעתם של גורמים סביבתיים, ומעיד על כך שהסיכון לסרטן שד ושחלה בנשאים הולך ועולה. בנוסף, נצפתה נטייה משפחתית לסוג הסרטן: קרובות משפחה נשאים של נשים עם סרטן שחלה היו בסיכון גבוה יותר לסרטן שחלה ואילו קרובות נשאים של נשים עם סרטן שד היו בסיכון גבוה יותר

14. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J.: Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 60: 496-504, 1997.
15. Warner E, Foulkes W, Goodwin P et al: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1241-7, 1999
16. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676-89, 1998.
17. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 265:2088-2090, 1994.

לסרטן השד. נטייה זו מרמזת על השפעתם של גורמים גנטיים אחרים על הסיכון לסוג סרטן מסויים¹⁸.

ז. אמצעי המעקב והמניעה לנשאות של מוטציות ב- BRCA1/BRCA2:

בשנים האחרונות הוכחה יעילות אמצעי המעקב והמניעה בהקטנת התחלואה והתמותה בנשאות.

1. מעקב ומניעה לסרטן השד:

א. מעקב: לנשאות מומלץ להתחיל במעקב לסרטן השד בגיל 25, בעוד שלכלל הנשים באוכלוסיה מומלץ מעקב זה מגיל 50. המעקב לסרטן השד בנשאות כולל: בדיקה עצמית פעם בחודש, בדיקת רופא פעמיים בשנה והדמיה באמצעות ממוגרפיה פעם בשנה ו- MRI של השד פעם בשנה. אם אין הדמיה טובה בממוגרפיה ניתן גם לבצע מעקב ידי אולטרסאונד (הדבר רלוונטי בעיקר לנשים צעירות). ההמלצה למעקב MRI בנשאות פורסמה בחוזר מנכ"ל של משרד הבריאות, ומבוססת על מחקרים המראים שבדיקת MRI של השד רגישה יותר מאמצעי ההדמיה האחרים בגילוי מוקדם של סרטן שד^{19,20}.

ב. מניעה: באופן כללי אמצעי המניעה הם ניתוחיים ותרופתיים^{21,22,23}.

1. **ניתוחית:** ישנם שני ניתוחים מניעתיים המקטינים את הסיכון לסרטן השד בנשאות BRCA1 ו- BRCA2: כריתת שד וכריתת שחלות.

1 א'. **כריתת שד מניעתית,** דו-צדדית שניתן ללוותה בשחזור השד, מקטינה את התחלואה בסרטן שד ב-90%-100, ואת התמותה מסרטן שד בלפחות 80%^{25,24}.

18. Simchoni S, Friedman E, Kaufman B et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. PNAS 103:3770-4, 2006
19. Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S and Llanos-Mendez A. Cancer surveillance based in imaging techniques in carrier of BRCA1/2 gene mutations: a systematic review. Br J Radiol 81, 172-9, 2008
20. Robson M and Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. N Engl J Med 357, 154-62, 2007.
21. King MC, Wieand HS, Hale K et al: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: A genomic resequencing study in the NSABP-P1 breast cancer prevention trial (BCPT). Am J Hum Genet 69(S):272A, 2001.
22. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol 22(12):2328-35, 2004
23. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al. Effects of Raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 355:125-37, 2006

למרות היעילות הגבוהה, בישראל היחס לכריתת שד מניעתית הוא אמביוולנטי. זהו ניתוח בעל השלכות גופניות ונפשיות רבות, שמטרתו למנוע גידול שייתכן שכלל לא יתפתח, וגם אם יופיע, סביר שניתן לאתרו בשלב מוקדם שבו הטיפול יעיל ביותר. בנוסף לכך, קיימת לכאורה סתירה בין הגישה לטיפול בסרטן השד, שבה המגמה היא להקטנת הפרוצדורה הכירורגית, לעומת הגישה המניעתית שבה מוצעת כריתת שד מלאה. הניסיון מלמד שהבחירה בכריתת שד מניעתית תלויה בנסיבות החיים האישיים וכן ברקע התרבותי, הן של המטופלת והן של המטפלים. בהולנד לדוגמה כ-50% מהנשאות עוברות כריתת שד מניעתית²⁶, ובישראל הניתוח היה נדיר בעבר אולם שכיחותו עולה בהתמדה. למותר לציין כי חלה חובה ליידע נשאות על קיומה של אפשרות מניעה זו.

1. ב'. כריתת שחלות מניעתית בנשאות, בנוסף להיותה אמצעי המניעה היעיל ביותר לסרטן השחלות (ראה בהמשך), כריתת שחלות מקטינה גם את הסיכון לסרטן שד בכ- 50% אם היא נעשית בתקופה שלפני הפסקת המחזור החודשי²⁷. יעילות המניעה לסרטן השד עולה ככל שהניתוח מבוצע בגיל צעיר יותר²⁸.

2. תרופתית: ישנן תרופות שונות העשויות להיות יעילות במניעת סרטן שד בנשאות, בעיקר תרופות אנטי-אסטרוגניות (כלומר הנוגדות את פעילות ההורמון הנשי אסטרוגן^{29,30,31}) אולם נושא המניעה התרופתית לסרטן שד בנשאות BRCA1/2 עודנו שנוי במחלוקת ואין כיום טיפול מניעתי מקובל לחלוטין.

24. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al: Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Gene Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst 93:1633-1637, 2001
25. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT et al. bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. J Clin Oncol 22, 1055-62, 2004.
26. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT et al.: Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. Lancet 355:2015-20, 2000
27. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med. 346(21):1616-22, 2002
28. Eisen A, Lubinski J, Klijn J et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. J Clin Oncol 23(30):7491-6, 2005
29. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 97, 1652-62, 2005
30. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. Int J Cancer 118, 2281-4, 2006.
31. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (START) P-2 trial. HAMA 295, 2727-41, 2006.

2. מעקב ומניעה לסרטן השחלה:

מעקב: עד גיל 40 הסיכון לסרטן השחלה בנשאיות הוא נמוך, ולכן עד גיל זה (או עד להשלמת המשפחה) מומלץ מעקב לסרטן השחלות הכולל: בדיקה גניקולוגית, אולטרסאונד וגינאלי ובדיקת הסמן CA125 בדם אחת לחצי שנה. יש לציין שיעילותו של מעקב זה מוגבלת.

מניעה:

1. ניתוחית: כריתת שחלות וחצוצרות מניעתית. מבחינת המניעה לסרטן השחלה, מומלץ ניתוח זה לקראת גיל 40, אך יש לשקול את הקדמתו להשגת מניעה מירבית של סרטן השד. כריתת החצוצרות (בחלקן החוץ-רחמי) חשובה משום שהן עשויות להיות מקור לממאירות. מחקרים שונים הראו כי כריתת שחלות מניעתית מורידה בכ-80%-95 את התחלואה מסרטן שחלות/חצוצרות הקשור לגנים BRCA1/BRCA2^(33,32,27). לאחרונה פורסמו עדויות כי נוסף על הירידה בתחלואה, כריתת שחלות מניעתית מורידה גם את התמותה הכללית בנשאיות בכ-75%³⁴. לאחר כריתת שחלות וחצוצרות קיים סיכון שארי של כ-3%-5 להתפתחות סרטן של קרום הבטן (הפריטוניאום או הצפק). סרטן קרום הבטן דומה מאוד לסרטן השחלה³⁵. כריתת שחלות נעשית במרבית המקרים בפרוסקופיה, ההתאוששות ממנה מהירה, ומאחר ומדובר בניחוח פנימי, היא קבילה על נשאיות רבות. כריתת שחלות בנשים לפני הפסקת המחזור החודשי גורמת לבלות מוקדמת ואז יש לשקול את ההצדקה לטיפול בהורמונים נשיים. יש לציין כי בכ-2%-12 מהמקרים מתגלה גידול בשחלות או בחצוצרות בעת הניתוח המניעתי^(37,36,27,33). לכן חשוב לוודא שתבוצע בדיקה פתולוגית מדוקדקת של השחלות והחצוצרות כדי לשלול נוכחות ממאירות מיקרוסקופית.

32. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 346(21):1609-15,2002
33. Finch A, Beiner M, Lubinski J et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA. 296 (2):185-92, 2006
34. Domchek SM, Fiebel TM, Neuhausen SL et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 7:223-9, 2006.
35. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. Cancer 71:2751-5, 1993.
36. Laki F, Kirova YM, This P et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. Cancer. 109(9):1784-90, 2007
37. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube

2. תרופתית: ישנם דיווחים סותרים על יעילות הטיפול בגלולות למניעת הריון כאמצעי למניעת סרטן השחלה. באופן מעשי, אין מניעה לשימוש בגלולות למניעת הריון כאמצעי למניעת הריון בנשאות, אולם אין המלצה לנטילת גלולות אלה רק כמניעה תרופתית לסרטן השחלה. זאת בשל החשש מהעלייה בסיכון לסרטן שד, שהוא הגידול השכיח יותר בנשאות^{39,38}, והעובדה שממילא מומלץ לנשאות לבצע כריתת שחלות מניעתית.

ח. סיכום ביניים:

למרות שהבנת הבסיס הגנטי לסרטן השד אינה שלמה, ניתן כבר היום לזהות חלק משמעותי ממקרי סרטן השד התורשתיים, בפרט באוכלוסייה בארץ. בעזרת בדיקות גנטיות קיימות, ניתן לזהות נשים בסיכון גבוה עוד בטרם חלו, ולהציע להם אמצעי מעקב ומניעה שהוכחו כיעילים בהורדת כלל התמותה, וכן בהורדת התחלואה והתמותה הספציפיים מסרטן השד והשחלה. כריתת שחלות וחצוצרות מניעתית מגיל 35 ואילך היא האמצעי היעיל והקביל ביותר להשגת מניעה יעילה. לאור זאת, ישנה חשיבות רבה באיתור נשים בסיכון גבוה, ע"י הפנייתן לייעוץ גנטי. המלצות להפניה לייעוץ גנטי מסוכמות בטבלה 1. יש לציין כי חשוב להפנות לייעוץ גנטי כל אישה עם סיפור משפחתי משמעותי של סרטן שד/שחלה במשפחת האב ו/או במשפחת האם. במשפחות כאלה ממוצא שאינו אשכנזי, או שהן ממוצא אשכנזי אך לא זוהתה אצלן מוטציה, ניתן להרחיב את הבירור הגנטי ע"י בדיקות מקיפות יותר של הגנים BRCA1/BRCA2 (קביעת רצף ובדיקת חסרים והכפלות בגן). גם אם לא ניתן לבצע בירור גנטי נרחב, או שבבדיקות נוספות לא מזוהה מוטציה, ניתן לתת הערכת הסיכון המבוססת על הסיפור המשפחתי, ולהמליץ על אמצעי מעקב ומניעה בהתאם.

ט. השלכות נפשיות והעברת מידע על מוטציה בתוך המשפחה:

מרגע שזוהתה מוטציה במשפחה, בנות המשפחה יכולות להיבדק ולדעת אם ירשו את המוטציה, אם לאו. כאמור, מי שלא ירשה את המוטציה אינה בסיכון, ואינה יכולה להעביר אותה לצאצאיה. היא אינה זקוקה למעקב מיוחד, והידיעה שאינה בסיכון מקטינה את החרדה מסרטן. מי שירשה מוטציה עשויה כמובן להיות מוטרדת מכך שהיא מצויה בסיכון מוגבר, אולם עומדים לרשותה אמצעי מניעה

lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 30(10):1222-30, 2006

38. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Narod SA, Risch H, et al: N Engl J Med 339:424-8, 1998.
39. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al: Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 345:235-40, 2001.

ומעקב המקטינים משמעותית את הסיכוי שתחלה ותמות מסרטן. בעבודות רבות שנעשו, התברר כי הזיהוי של מוטציה מוביל כמובן לחדדות בטווח הקצר, אולם בטווח הארוך הדבר אינו מעלה משמעותית את רמת החרדה.

מאחר והתועלת הרפואית היא ברורה, הגישה הרפואית היא שיש מקום חשוב לזיהוי מוטציה אם יש חשד לקיומה (ראה טבלה 1).

מעבר להשלכות לאישה עצמה, למידע על זיהוי מוטציה יש כמובן השלכות לקרובי המשפחה. באופן כללי, ברפואה המודרנית הגישה היא שהמידע הרפואי הוא מידע פרטי של המטופל, והרופא אינו יכול להעביר מידע זה לקרובי משפחה ללא הסכמתו המפורשת של המטופל. גישה זו בעייתית כשלמידע יש השלכות גם לקרובי משפחה, העלולים לחלות ואף למות רק משום שלא קיבלו מידע חיוני לבריאותם. גישה אתית מקובלת כיום היא שבמקרים שבהם העברת מידע היא חיונית לבריאותם של קרובי משפחה, ניתן להעביר מידע על קיום מוטציה במשפחה דרך מנגנונים רפואיים ואתיים מוסמכים (כגון ועדות אתיות בבתי חולים). בישראל, דבר זה בא לידי ביטוי גם בחוק מידע גנטי (2001), שבו מצוין כי במקרים שבהם מדובר במחלות חמורות הניתנות לטיפול או למניעה, ישנה אפשרות (לאחר אישור של ועדה אתית) להעביר מידע לידי הרופא המטפל של קרובי המשפחה. בפועל, לא נעשה כמעט שימוש במנגנון זה, ונדיר ביותר שמועבר מידע לקרובי משפחה ללא הסכמת המטופל.

מנסיוננו במרפאה הגנטית בשערי צדק, נתקלנו במספר מקרים טרגיים של נשים שחלו בסרטן שחלה מתקדם, שהיא מחלה קשה שאין לה טיפול יעיל, וזאת לאחר שלקרובי משפחה היה ידוע שיש מוטציה במשפחה. קרובי המשפחה לא העבירו מידע זה, ולכן אישה שיכלה להימנע מסרטן שחלה (ע"י כריתת שחלות) חלתה במחלה. חשוב לציין שלא ניתן להסתמך על כך שקרובי משפחה "יבינו לבד" שעליהם להיבדק, משום שלא נדיר שעצם אבחנת הסרטן היא סוד במשפחה, והקרובים אפילו אינם מודעים לכך שיש סיפור משפחתי של ממאירות.

חשוב להדגיש שניתן להעביר מידע מבלי לפגוע בפרטיות המטופל. הגורמים המטפלים יכולים למסור לקרובי המשפחה שזוהתה מוטציה במשפחה מבלי לציין שאדם מסויים חלה או מי האדם שאצלו זוהתה המוטציה. חשוב להבין שלא העברת מידע עשויות להיות השלכות חמורות, שהן בגדר פיקוח נפש. מובן שעל הגורמים המטפלים לשמור עם כמה שניתן על פרטיות המטופלים, ולעסוק בנושא ברגישות מירבית.

טבלה 1: למי מומלץ ייעוץ גנטי לסרטן שד ושחלה תורשתית?

א. אנשים שבמשפחתם מוטציה מזוהה
 בני משפחה שבמשפחתם זוהתה מוטציה בגנים BRCA1/2 (או גנים אחרים הקשורים לתסמונת ממאירות תורשתית).

ב. נשים שחלו בסרטן שד:

- כל חולת סרטן שד דו צדדי
- כל אישה שחלתה בסרטן שד שאובחן מתחת לגיל 40
- כל חולת סרטן שד+שחלה
- כל חולת סרטן שד ממוצא אשכנזי / עיראקי
- חולת סרטן שד מכל מוצא עם סיפור משפחתי של:
 - א. סרטן שחלה במשפחה
 - ב. שתי חולות סרטן שד נוספות בכל גיל
 - ג. קרובה נוספת שחלתה בסרטן שד בגיל $50 >$

ג. נשים שחלו בסרטן שחלה:
 כל אישה שחלתה בסרטן שחלה

ד. נשים בריאות עם סיפור משפחתי של סרטן שד/שחלה (במשפחת האב ו/או במשפחת האם):

- קרובה עם סרטן שד + סרטן שחלה
- קרובה מדרגה ראשונה שחלתה בסרטן שד דו צדדי
- קרוב משפחה גבר שחלה בסרטן שד
- קרובה מדרגה ראשונה עם סרטן שחלה (או 2 קרובות בכל דרגת קרבה)
- 3 קרובות עם סרטן שד
- 2 קרובות עם סרטן שד שאובחן מתחת לגיל 50 (אחת מהן קרובה מדרגה ראשונה).