

חוברת מידע

גנומיקה בטיפול בסרטן השד



בדיקות גנומיות בסרטן שד מוקדם

חוברת הדרכה

תוכן העניינים

- 4 **בדיקות גנומיות בסרטן שד מוקדם**
טיפול מותאם אישית בסרטן שד מוקדם באמצעות שימוש בבדיקה גנומית
 - הקדמה
 - ההבדל בין גנטיקה לגנומיקה
 - מהי בדיקה גנומית?
- 7 **האם כדאי לי לבצע בדיקה גנומית?**
 - ההבדל בין פרוגנוזה (הסיכוי להישנות מחלה) לבין ניבוי תגובה לכימותרפיה
- 10 **רקע על בדיקת אונקוטיפ שד**
רקע על מחקרי ה-TAILORx ו-RxPONDER
- 12 **מניעת טיפול-יתר וטיפול-חסר**
- 15 **מקורות ספרות**

בדיקות גנומיות הפכו למשמעותיות ביותר בכל הקשור להחלטות טיפוליות בסרטן שד מוקדם. כתוצאה מכך לחולות רבות מוצעות בדיקות גנומיות כחלק מתוכנית הטיפול. לפיכך יש חשיבות בהבנת הערך והמידע שבדיקות אלו מספקות לצורך החלטה טיפולית.

חוברת מידע זו כוללת מידע בנושא טיפול מותאם אישית בסרטן השד באמצעות שימוש בבדיקות גנומיות.



בדיקות גנומיות בסרטן שד מוקדם

טיפול מותאם אישית בסרטן שד מוקדם באמצעות שימוש בבדיקה גנומית

הקדמה

סרטן היא מחלה מורכבת. כל גידול של סרטן שד מכיל שינויים רבים ושונים המבוססים על הביולוגיה הייחודית של הגידול אצל מטופלת ספציפית. כתוצאה מכך, מטופלת מסוימת עשויה להיות בסיכון גבוה יותר מאחרות להישנות מחלה או עם סיכוי שונה להגיב לטיפולים מסוימים. בחירת טיפול שיותר מתאים אישית הייתה תמיד משימה קשה, מאחר ותכונות קליניות ופתולוגיות מסורתיות מספקות תובנה מוגבלת בלבד לגבי הבדלים אלה בעת האבחון.

בשנים האחרונות אנחנו עדים לתרומתה של הגנומיקה – המספקת מידע ייחודי על טבעו של הסרטן באמצעות חקר קבוצות מורכבות של גנים בתאי הגידול והאופן שבו הן פועלות יחדיו וההשפעה על הגידול מבחינה ביולוגית.



מכיוון שכל סרטן שד הוא שונה, הטיפול אינו אמור להינתן במתכונת "מידה אחת המתאימה לכולם". גנומיקה מספקת מידע ייחודי על טבעו של סרטן השד הספציפי שלך, אשר תכונות קליניות ופתולוגיות אחרות כמו גודל הגידול או דרגת ממאירות הגידול אינן יכולות לספק. באמצעות בחינת רמת הביטוי של גנים מסוימים ברקמת הגידול שלך, בדיקות גנומיות יכולות לעזור לך ולרופא/ה שלך להבין אילו אפשרויות טיפול מתאימות לך וכן לדעת האם את עשויה להפיק תועלת מתוספת כימוטרפיה.

להבין את ההבדל בין גנטיקה וגנומיקה

המונחים "גנומיקה" ו"גנטיקה" אולי נשמעים דומים, אך הם מתמקדים במידע שונה.

הגנטיקה חוקרת כיצד תכונות מועברות מדור לדור באמצעות גנים ספציפיים, כאשר שינויים גנטיים עשויים לחשוף אנשים למצבים בריאותיים מסוימים. מנגד, גנומיקה בוחנת את הביטוי של קבוצות גנים ברקמות ספציפיות או במיקום מסוים בגוף, מה תפקודן וכיצד האינטראקציה ביניהן משפיעה על הביולוגיה של הגידול הסרטני ועל התנהגותו.

גנומיקה המיושמת על רקמות סרטניות מחולי סרטן היא כלי רב עוצמה לאפיון הביולוגיה הייחודית של הגידול על מנת לחזות כיצד הגידול צפוי להתפתח ולהגיב לטיפול. בדיקות גנומיות משמשות רופאים כדי לסייע בהבנה טובה יותר של הביולוגיה של הגידול אצל המטופלת כדי לקבוע את הגישה הטיפולית המתאימה לה ביותר.

גנטיקה לעומת גנומיקה

- הגנטיקה חוקרת כיצד תכונות וגנים עוברים בתורשה
- גנומיקה חוקרת כיצד קבוצה של גנים מתנהגת

הגנטיקה בוחנת גנים ספציפיים האחראים על תכונות תורשתיות, כגון צבע שיער או צבע עיניים או הסיכון לחלות בסוגים מסוימים של סרטן. המחקר של גנטיקה בתחום סרטן השד הוא חשוב, משום שאם קיימת היסטוריה משפחתית חזקה של סרטן השד ו/או שחלות, קיימת אפשרות שהמטופלת היא נשאית לגן לא תקין המעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד, כגון BRCA 1, BRCA 2 או PALB2.

גנומיקה בוחנת כיצד קבוצות מסוימות של גנים משפיעות זו על זו ומתפקדות, לרבות תפקידן במחלות ספציפיות. במקרה של סרטן השד, בדיקה גנומית יכולה לעזור לקבוע את מידת האגרסיביות של הגידול וכך לבחור את תוכנית הטיפול המתאים.

בדיקה גנומית בוחנת את רמת הביטוי ואת האינטראקציה של גנים מסוימים בתאים, כולל תפקידם במחלות מסוימות. בסרטן השד, בדיקה גנומית מתבצעת על רקמת גידול מהשד כדי לבחון את רמת הביטוי והאינטראקציה של קבוצת גנים המשפיעים על התנהגות הגידול, כולל מידת הסיכוי שלו לגדול ולהתפשט. הבנה טובה יותר של הביולוגיה הייחודית של הגידול תעזור לך ולרופא/ה שלך להבין טוב יותר את מידת האגרסיביות של הסרטן הספציפי ומהי הדרך הטובה ביותר לטפל בו לאחר ניתוח, כולל הבנה ברורה לגבי הסבירות לתגובה לכימותרפיה.

מחקרים הראו כי לא לכל החולות בסרטן השד יש את אותה הסבירות להפיק תועלת מכימותרפיה.

למעשה, רק מיעוט מהחולות עם סרטן שד זכאים בשלב מוקדם יפיקו תועלת משמעותית מטיפול כימותרפי^{1,2}.

המשמעות היא שהרוב המכריע של המטופלות יכולות להימנע מטיפול זה ומהרעילות הנלווית אליו.

ללא בדיקה גנומית, הרופאים יכולים רק להעריך את הסיכוי לחזרת המחלה או את מידת יעילות הטיפול הכימותרפי באמצעות בחינת קריטריונים קלאסיים כמו גיל, גודל הגידול, דרגת התמיינות ומעורבות המחלה בקשרי הלימפה. על ידי הוספת המידע מהבדיקה הגנומית, את הרופא/ה שלך תוכלו לקבל תובנה טובה יותר לגבי הביולוגיה של הסרטן המסוים שלך ומה היתרונות הפוטנציאליים לטיפול בכימותרפיה עבורך. כך תוכלו לקבל ביחד החלטות טיפוליות ביתר ביטחון.



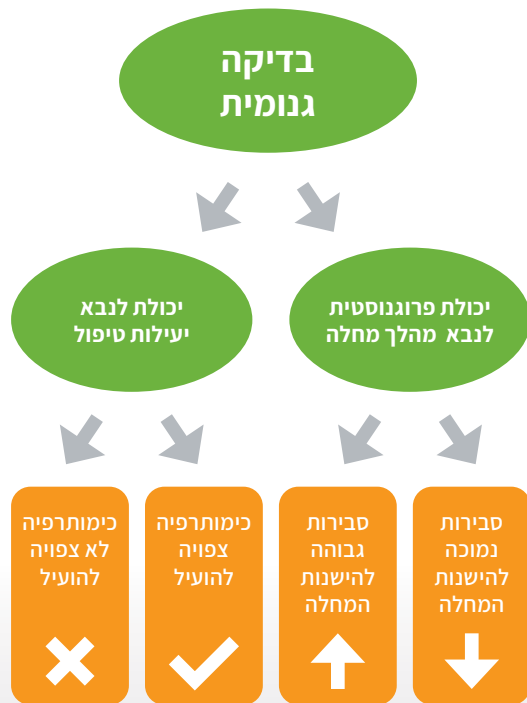
האם כדאי לי לבצע בדיקה גנומית?

אם אובחנת לאחרונה עם סרטן שד בשלב מוקדם של המחלה והגידול מבטא קולטנים להורמונים (HR+) ושילולי ל-HER2, בדיקה גנומית תוכל לעזור לך ולרופא/ה שלך להבין אילו אפשרויות טיפול מתאימות עבורך - כולל אם את עשויה להפיק תועלת מטיפול כימותרפי. בדיקה גנומית לסרטן השד היא הליך לא פולשני המבוצע על כמות קטנה של רקמת גידול שהוסרה קודם לכן, במהלך הביופסיה או הליך כירורגי (כלומר כריתת הגוש או כריתת שד). מכיוון שמידע זה יכול לעזור לך ולרופא/ה שלך לקבל את ההחלטה הטובה ביותר עבור הטיפול, חשוב שתשוחחי עם הרופא/ה כדי לברר אם את מועמדת מתאימה לבדיקה גנומית.

זיהוי מדויק של אילו מטופלות בעלות סיכוי גבוה יותר להפיק תועלת מתוספת טיפול כימותרפי ואילו בעלות סיכוי נמוך להפיק תועלת ממנו, משפר את יעילות קבלת ההחלטות ומשפר את התוצאות הטיפוליות. עבור המטופלת המתאימה, כימותרפיה יכולה להפחית באופן משמעותי את הסיכון להישנות מחלה ובכך להיות מצילת חיים. כימותרפיה יכולה להיות טיפול חשוב בסרטן, אך לא עבור כולם. הכימותרפיה רעילה לתאים בריאים כשם שהיא רעילה לתאים סרטניים. חולים בדרך כלל חווים תופעות לוואי קשות של תשישות וכאבים. טיפול עם כימותרפיה יכול לגרום לעייפות, בחילות ונשירת שיער, ולחשוף את החולים לפגיעה מוגברת לזיהומים. תופעות הלוואי הן לא רק פיזיות: כימותרפיה עלולה לגבות מחיר רגשי, פסיכולוגי וכלכלי. רוב תופעות הלוואי הן זמניות ונעלמות לאחר סיום הטיפול, אך עבור אנשים מסוימים תופעות הלוואי יכולות להימשך זמן רב או להתפתח חודשים ואף שנים לאחר סיום הטיפול הכימותרפי. כימותרפיה עלולה לגרום לבעיות פוריות כמו גם לבעיות לב או ריאות, ולהגדיל את הסיכון ללקות בסרטן נוסף בעתיד. עם זאת, תופעות אלו הן נדירות.³

ניבוי תגובה לטיפול (פרדיקציה): האם אפיק תועלת מהטיפול? בדיקות בעלות יכולת ניבוי, מעריכות את הסבירות שהסרטן יגיב לסוג מסוים של טיפול. בסרטן שד המאובחן בשלב מוקדם, ניתן להשתמש בבדיקת ניבוי כדי לזהות את החולות אשר יפיקו תועלת מתוספת של כימותרפיה בנוסף לטיפול הורמונלי סטנדרטי.

רק בדיקה גנומית שפותחה במיוחד כדי לנבא את התועלת מטיפול כימותרפי תוכל לזהות אם הטיפול נכון עבור המטופלת ותסייע למנוע טיפול-יותר או טיפול-חסר בכימותרפיה בסרטן שד מוקדם.



בדיקה גנומית שהיא גם מנבאת את התועלת של הטיפול וגם מספקת מידע נוסף על סיכויי ההישנות של המחלה, מובילה לטיפול מותאם אישית הטוב ביותר



כימותרפיה יכולה להשפיע לרעה על חיי המטופלות בדרכים שונות

אם כך, חיוני לחסוך את תופעות הלוואי מהמטופלות שלא תפקנה תועלת מהטיפול. במקביל, חיוני באותה מידה לזהות במדויק את אותן מטופלות אשר עשויות להפיק תועלת מהטיפול.

להבין את ההבדל בין פרוגנוזה (הסיכוי להישנות מחלה) לבין ניבוי התועלת מכימותרפיה

בדיקות גנומיות מאפשרות לרופאים לטפל בסרטן על בסיס הביולוגיה הייחודית של המחלה והבנת:

פרוגנוזה: האם הסרטן שלי יחזור? בדיקות פרוגנוסטיות מעריכות את הסיכוי שהסרטן יחזור (הישנות) או יתפשט. הערכת הפרוגנוזה יכולה להיעשות גם על ידי תכונות קליניות ופתולוגיות של הגידול, כגון גודל הגידול ודרגת התמיינות.

הורמונלי בלבד, וכי לכימותרפיה אין יתרון בהפחתת הסיכויים לחזרת הסרטן^{4,6,10}. מדד הישנות בטווח 100 – 26 פירושו סיכון גבוה יותר להישנות המחלה, וסבירות גבוהה שתוספת כימותרפיה לטיפול ההורמונלי, תקנה תועלת משמעותית בהפחתת הסיכון^{4,6,10}. מטופלות הצעירות מגיל 50 או לפני גיל הבלות, פרהמנפאוזליות, עשויות להפיק תועלת מסוימת מכימותרפיה בערכים נמוכים של מדד הישנות^{4,10}.

אונקוטיפ שד היא הבדיקה הגנומית היחידה שהוכחה כמזהה את הסיכוי ליעילות תגובה לכימותרפיה בסרטן שד מוקדם^{1,5-6}. משמעות הדבר היא כי יש מספר מחקרים שהוכיחו באופן עקבי שבדיקת אונקוטיפ שד יכולה לחזות אילו מטופלות יפיקו תועלת מכימותרפיה. הבדיקה הוכיחה גם את יכולתה לחזות את הסיכון לחזרת הסרטן (הישנות)^{1,4-6,10}.

מאז השקתה בשנת 2004, מעל למיליון מטופלים ברחבי העולם הפיקו תועלת ממנה עד היום¹¹. הבדיקה נכללת בכל ההנחיות המקצועיות לטיפול בסרטן שד, כולל אלו של החברה האירופאית לאונקולוגיה רפואית¹² (ESMO), האגודה האמריקנית לאונקולוגיה קלינית¹⁴ (ASCO), הרשת הלאומית לסרטן בארה"ב¹⁵ ה-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) והמלצות כנס סנט גאלן הבינלאומי לסרטן שד¹³. בנוסף, גופי הערכה טכנולוגית חשובים בתחום הבריאות, כגון המכון הלאומי לבריאות ומצוינות הטיפול באנגליה¹⁶ (NICE) והמכון הגרמני לאיכות ויעילות בטיפול בריאות¹⁷ (IQWiG), הכירו בערך הייחודי של בדיקת אונקוטיפ שד כבדיקה הגנומית הפרדיקטיבית היחידה ליעילות טיפול כימותרפי בסרטן שד מוקדם.

בדיקת אונקוטיפ שד (Oncotype DX® Breast Recurrence Score) היא בדיקה גנומית למטופלות שאובחנו עם סרטן שד פולשני המאובחן בשלב מוקדם. הבדיקה מספקת מידע על הביולוגיה של הגידול של מטופלת ספציפית, כדי להעריך את התועלת הצפויה מכימותרפיה. אונקוטיפ שד הינה הבדיקה הגנומית היחידה לסרטן שד בשלב מוקדם שהוכיחה את יכולת הניבוי (=פרדיקטיביות ליעילות טיפול כימותרפי)^{1,4-6}. הבדיקה בוחנת את ביטויים של 16 גנים ברקמת הגידול הספציפיים לסרטן שד, כדי לקבוע את הסבירות של תגובה לכימותרפיה, ובכך מעמידה לרשות המטופלות והרופאים רמת דיוק חסרת תקדים לשם קבלת החלטות טיפוליות⁷⁻⁹.

הבדיקה מתאימה למטופלות שאובחנו עם סרטן שד בשלב מוקדם, והגידול בשד עם המאפיינים הבאים:

- ביטוי חיובי לקולטנים הורמונליים (HR+), כלומר תאי הסרטן בשד מבטאים ביתר רמות גבוהות של קולטנים להורמונים אסטרוגן ו/או פרוגסטרון
- ביטוי שלילי ל-HER2, כלומר הסרטן אינו מבטא רמות גבוהות של חלבון ה-HER2
- ללא מעורבות מחלה בבלוטות הלימפה או עם מעורבות מחלה ב1 עד 3 בלוטות חיוביות (N1)

בדיקת אונקוטיפ שד מוזמנת על ידי הרופא/ה המטפל/ת ומתבצעת על כמות קטנה של רקמת הגידול שנלקחה במהלך ביופסיה או ניתוח (כריתת הגוש או כריתת שד). תוצאות הבדיקה מתקבלות כמספר בין 0 ל-100 הנקרא מדד הישנות Recurrence Score®, מדד מספרי שהוא ספציפי לגידול של המטופלת.

ככל שערך המספרי של מדד הישנות נמוך יותר כך סיכוי הישנות המחלה נמוכים יותר ולהיפך ככל שהערך גבוה יותר כך סיכוי הישנות עולים. לנשים בגיל הבלות, פוסטמנפאוזליות, מדד הישנות בטווח 25 - 0 פירושו שיש סיכוי נמוך להישנות מרוחקת של הסרטן, תחת טיפול

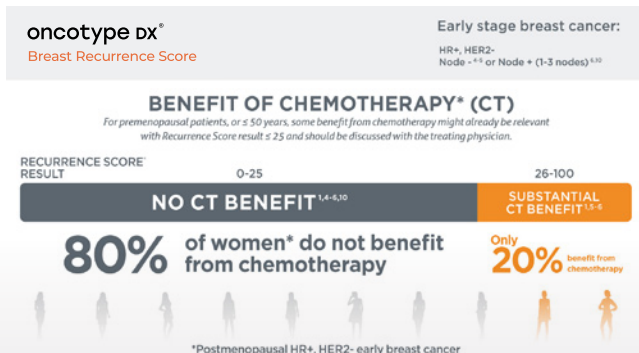
מניעת טיפול-יתר וטיפול-חסר של כימותרפיה

מספר מחקרים מעידים על כך שבדיקת אונקוטיפ שד מאפשרת רמת דיוק גבוהה יותר, בניבוי התועלת הצפויה מתוספת טיפול כימותרפי, לנשים עם סרטן שד מוקדם, HER2-, HR+, מאשר הפרמטרים הקליניים המסורתיים, כמו גודל הגידול^{1,4-6,10}.

הבדיקה מסייעת לאתר נשים שבסבירות גבוהה יפיקו תועלת מכימותרפיה ואת אלו שלא, עם סרטן שד מוקדם- HER2-, HR+, ללא מעורבות בלוטות ו/או מעורבות של 1-3 בלוטות, עם מדד הישנות 100-26, מהוות כ-20% מהמטופלות^{4,19}.

כ-80% מהמטופלות הפוסטמנפאוזליות (או מעל גיל 50) ללא מעורבות בלוטות ו/או עם 1-3 בלוטות מעורבות ועם מדד הישנות 0-25^{1,4,6-10}, לא מרוויחות מתוספת טיפול כימו ולכן יכולות להימנע ממנו.

מידע חשוב זה המתקבל מהבדיקה מאפשר לרופא להציע טיפול מותאם אישית למטופלת בביטחון רב יותר מאשר בעבר¹⁸.



רקע על מחקר ה-TAILORx וה-RxPONDER

בשנת 2018, הוצגו לראשונה תוצאות המחקר הגדול ביותר אי פעם לטיפול משלים (אדג'ובנטי) לסרטן השד ה-TAILORx⁴, בכנס של האגודה האמריקנית לאונקולוגיה קלינית (ASCO) ופורסם במקביל בכתב העת היוקרתי New England Journal of Medicine. אלפי רופאים מ-6 מדינות שונות לקחו חלק במחקר עצמאי שכלל 10,273 נשים שאובחנו עם סרטן שד. המחקר שהיווה ציון דרך משמעותי, הוכיח כי רוב החולות עם סרטן שד בשלב מוקדם, ללא מעורבות בלוטות, יכולות להימנע בבטחה מכימותרפיה, וכי בדיקת אונקוטיפ שד יכולה לזהות חולות אלו⁴. ככלל, נשים עם מדד הישנות בין 0-25 לא הפיקו תועלת מטיפולי כימותרפיה, בעוד שנשים צעירות מגיל 50, או פרהמנפאוזליות, עם מדד הישנות בטווח 16-25 עשויות להפיק תועלת מסוימת מכימותרפיה, כפי שעלה מתת אנליזה נוספת שבוצעה על נתוני המחקר⁴.

מחקר ה-TAILORx היווה מחקר קליני פרוספקטיבי, אקראי, שנועד להגדיר בצורה מדויקת יותר את התועלת מתוספת של כימותרפיה עבור נשים המטופלות עם טיפול הורמונלי ועם ציון הישנות בטווח בין 11 ל-25 בבדיקת אונקוטיפ שד. המחקר תוכנן באופן עצמאי ואלפי רופאים בשש מדינות שונות גייסו אליו 10,273 חולות סרטן השד.

בדצמבר 2020, הוצגו בכנס San Antonio לסרטן שד, תוצאות ראשוניות של מחקר ה-RxPONDER. מחקר פרוספקטיבי שביצע רנדומיזציה של 5,015 נשים עם סרטן שד מוקדם, HER2-, HR+ עם מעורבות מחלה ב-1-3 בלוטות לימפה, כולל מיקרומטסטאזות ועם מדד הישנות 0-25¹⁰. המחקר הדגים כי בדיקת אונקוטיפ שד יכולה לזהות את מרבית הנשים עם סרטן שד מוקדם ועם מעורבות בלוטות שיפיקו תועלת מטיפולי כימותרפיה:

נשים פוסטמנפאוזליות עם מדד הישנות 0-25 לא נצפתה תועלת מטיפולים כימותרפיים בנוסף לטיפולים הורמונליים סטנדרטיים. נשים פרהמנפאוזליות עם מדד הישנות 0-25 הפיקו תועלת של 2.9% מטיפול כימותרפי בבחינת הישנות מחלה מרוחקת תוך 5 שנים¹⁰.

מקורות ספרות

1. Paik et al. J Clin Oncol. 2006.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Lancet. 2012.
3. Breast Cancer Care. Available at: <https://www.breastcancercare.org.uk/information-support/facing-breast-cancer/going-through-breast-cancer-treatment/side-effects/side-effects-chemotherapy>
4. Sparano et al. New Engl J Med. 2018.
5. Geyer et al. npj Breast Cancer. 2018.
6. Albain et al. Lancet Oncol. 2010.
7. Paik et al. N Engl J Med. 2004.
8. Baehner FL. Ecancermedicalscience. 2016.
9. Cronin et al. Clin Chem. 2007.
10. Kalinsky et al. SABCS 2020 Abstract GS3-00.
11. Data on file.
12. Cardoso et al. Ann Oncol. 2019.
13. Burstein et al. Ann Oncol. 2019.
14. Andre et al. J Clin Oncol. 2019.
15. NCCN Guidelines Insights: Breast Cancer, version 2. 2021.
16. NICE Diagnostics Guidance DG34 December 2018.
17. IQWiG Press Release, September 2018.
18. Licata et al, ESMO 2020 187P
19. Zhang et al., Breast Can ResTreat 2020
20. Allemani et al, Int J Cancer 2013

כל הממצאים העולים מהמחקרים עם בדיקת אונקוטייפ שד מציינים את תחילתו של עידן חדש בטיפול בסרטן השד. מדד ההישנות של בדיקת אונקוטייפ שד מאפשר כעת לקבוע באופן מדויק את התועלת הצפויה מטיפול כימותרפי במטופלות המאובחנות עם סרטן שד מוקדם. כתוצאה מכך, נשים רבות יוכלו לקבל טיפול הורמונלי בלבד ולחסוך את תופעות הלוואי הקשות של הכימותרפיה, מבלי להגדיל את הסיכון לחזרת הסרטן. במקביל, נשים עם מדד הישנות 100-26 אשר עשויות להפיק תועלת מכימותרפיה (כ-20% מהמטופלות), יונחו לקבל את הטיפול מציל החיים. חשוב במיוחד עבור נשים עם מעורבות של 1-3 בלוטות, שכן קבוצת נשים זו נחשבה באופן מסורתי בסיכון מוגבר ולכן על פי רוב הוצע להן טיפול כימותרפי לפני פרסום התוצאות הראשוניות של מחקר ה-RxPONDER^{19,20}.

בדיקת Oncotype DX® Breast Recurrence Score משווקת על ידי חברת אונקוטסט (רניום) בע"מ, המציעה את מערך הבדיקות הגנומיות והגנטיות המתקדם, המקיף והמדויק בעולם.

זה כשני עשורים, אונקוטסט מספקת גישה משולבת ומקיפה לאבחון של מחלת הסרטן, תוך שיתוף פעולה עם מעבדות מובילות בעולם, בכדי לסייע לרופא שלך לבחור את הטיפול המותאם לך אישית.

המידע בעלון זה אינו מהווה ייעוץ רפואי מקצועי ואינו מיועד להחליף מקומו של רופא/ה.

אנו מעודדים את המטופלים לשוחח עם רופאיהם כדי לקבל מידע נוסף בנושא.

לכל שאלה ובירור לגבי התאמה לבדיקות ניתן ליצור קשר עם מוקד השירות של אונקוטסט:

טל. 3180 * או 08-9556100 פקס. 08-9556101
דואר אלקטרוני: orders@oncotest.co.il

למידע נוסף על הבדיקות של אונקוטסט בקרו באתר:
www.oncotest.co.il



oncotype dx®
Breast Recurrence Score

