



טופס הסכמה לבדיקת פאנל אונקולוגיה מבוסס-אקסום

א. הסבר כללי

1. בדיקת פאנל מבוסס-אקסום היא בדיקה לקביעת רצף החלקים המקודדים בחומר התורשתי ואיתור שינויים בעלי משמעות בהם, ברשימת גנים מוגדרת מראש. גנים אלו הוכחו כרלוונטיים בתהליכים סרטניים ונבחרו בקפידה.
2. מטרת הבדיקה היא אבחון שינויים גנטיים העשויים להיות רלוונטיים בתהליכים סרטניים.
3. החומר הגנטי מורכב מרצפי גנים ומרצפי בקרה הנמצאים בין הגנים. הגנים עצמם מורכבים מאקסונים, שהם הקוד ליצירת החלבונים באדם, ומאינטרונים שהם רצפי בקרה תוך גנים. האקסונים אמנם מהווים כ-1% בלבד מכלל החומר הגנטי, אולם מקובל ששינויים בהם אחראים לכ-80% מהמחלות התורשתיות באדם.
4. לצורך ביצוע הבדיקה, נלקחת דגימת DNA מהנבדק. קביעת הרצף הגנטי מתבצעת במעבדת ריצוף עמוק במחלקה לגנטיקה בהדסה או במעבדה מורשתית בארה"ב. הפענוח של הבדיקה מבוצע ע"י הצוות הביואינפורמטי של המחלקה לגנטיקה בהדסה. כל התהליך אורך כשבועיים מיום קבלת הדגימה.
5. כדי לברר את משמעות השינויים שנמצאו, יש לעתים צורך לבדוק אם אותם שינויים קיימים אצל בני משפחה נוספים באמצעות לקיחת דגימת DNA מהם וביצוע בדיקות ספציפיות לאיתור השינוי.

ב. פענוח ומגבלות הבדיקה

1. שינויים נקודתיים: הבדיקה מזהה שינויים נקודתיים בכל האקסונים ובסמוך להם (אתרי שחבור). ואולם, מסיבות טכניות, כ-6% מהאקסונים אינם מכוסים ע"י אנליזת אקסום; מובן ששינויים באקסונים אלה אינם נראים ואינם מדווחים.
2. שינויים כמותיים (Copy number variations, CNV): אנליזה למציאת חסרים ותוספות מבוססת על השוואת עומק הכיסוי בנקודה גנומית מסוימת של הנבדק, לעומק הכיסוי באותה הנקודה בנבדקים אחרים. ניתוח שינויים כמותיים מבוצע באמצעות CNV-finder (תוכנה שנכתבה בהדסה) ותוכנת CNV KIT (PMID: 27100738), ומטרתו להעלות חשד לממצא כמותי. לא ידווחו חסרים ותוספות קטנים מיכולת הגילוי של הבדיקה (יכולת זו משתנה כתלות במיקומם בגנום). נדגיש כי הרגישות של אנליזה זו נמוכה מאשר הרגישות של אנליזת שינויים נקודתיים, ועל כן באחוז קטן מהמקרים אנליזה זו נכשלת. במקרים כאלו נמליץ לבצע בדיקת שבב גנטי.
3. אנליזת האקסום אינה כוללת הסתכלות על הרחבה (או צמצום) של מספר חזרות.
4. בניגוד לבדיקה קלינית רגילה בה מתקבלת תוצאה חיובית או שלילית, בבדיקת אקסום מתקבלים שינויים רבים שלא תמיד ניתן לקבוע מי מביניהם הוא הגורם למחלה בעטיה בוצעה הבדיקה. זאת עקב מגבלת הידע הקיים בספרות הרפואית בעת הפענוח.
5. מכל אלה יובן כי אי מציאת גורם מחלה בבדיקת אקסום אינה שוללת מחלה גנטית בנבדק.
6. הפאנל האונקולוגי כולל בתוכו 212 גנים (הרשימה מופיעה בנספח). רשימה זו עשויה להשתנות בהתאם לחידושים בתחום ולשיקול דעת המעבדה. בבדיקת פאנל סרטן מבוסס אקסום, נכללים גם גנים הקשורים לתרומבופיליה ושינויים בגנים הרלוונטיים למטבוליזם של תרופות, בשל המשמעות הקלינית האפשרית לתהליך הטיפול.



ג. דיווח תוצאות

1. לאחר הפענוח, דו"ח מסכם של בדיקת הפאנל ישלח לגורם המפנה אשר יעביר את התוצאות לנבדק בליווי ייעוץ גנטי.
2. כאשר הבדיקה מבוצעת אצל אדם שאובחן עם סרטן, ידווחו שינויים מסוג Likely pathogenic, Pathogenic ושינויים שמשמעותם הקלינית לא ידועה (Variant of uncertain significance, VUS).
3. כאשר הבדיקה מבוצעת בשל סיפור משפחתי אונקולוגי, והנבדק/ת אינו/ה חולה, ידווחו שינויים מסוג Likely pathogenic and pathogenic. לא ידווחו שינויים מסוג VUS, אלא בשיקול דעת המעבדה.
4. בפאנל סרטן מבוסס אקסום, שינויים הקשורים לתרומבופיליה ידווחו בגנים F2, F5, PROC, PROS1, SERPINC1. השינויים שידווחו הינם שינויים מסוג Pathogenic and Likely pathogenic.
5. בפאנל סרטן מבוסס אקסום, שינויים הקשורים למטבוליזם תרופות ידווחו בגנים TPMT, NUDT15, DPYD, UGT1A1. השינויים שידווחו הינם שינויים גנטיים מוכרים עם וודאות גבוהה של השפעה [רמה A על פי CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium <https://cpicpgx.org>), מעודכן לדצמבר 2020]. בנוסף ידווחו שינויים גנטיים שאינם מוכרים, אך צפויים לשנות את פעילות החלבון ובכך להשפיע על מטבוליזם התרופה. בנוסף ידווחו שינויים גנטיים שצפויים לשנות את פעילות החלבון ובכך להשפיע על מטבוליזם התרופה, גם אם אינם מוכרים. יתכן וישנם שינויים גנטיים באוכלוסייה המקומית שמשפיעים על המטבוליזם של התרופות וטרם מוכרים בספרות המקצועית ולפיכך לא יזוהו.
6. תוצאות הבדיקות של בני המשפחה ימסרו להם בליווי ייעוץ גנטי ורק לאחר שהביעו רצון לקבלן.
7. קובץ הנתונים היוצא מהמכשיר (תיקיות FASTQ) ניתן להעברה לנבדק ללא תשלום נוסף.
8. צוות המחלקה יחליט וידווח על שינויים הצפויים להיות גורם סיבתי למצבו הרפואי של הנבדק, בהתבסס על המידע הקיים בעת הפענוח בספרות הרפואית ובמאגרי המידע הרלוונטיים. ככלל, הדיווח יתמקד בשינויים המעידים בברור על מחלה קיימת, ואשר מתאימים לממצאים הקליניים בעיניים בוצעה הבדיקה.

ד. ממצאים שניוניים

1. תוצאת האקסום עשויה לכלול ממצאים בעלי תועלת רפואית לנבדק, על פי רשימת ההמלצות של ה-American College of Medical Genetics (ACMG SF V3.2, PubMed: 37347242). רשימה זו כוללת 81 גנים ששינויים בהם מגבירים את הסיכון לחלות בסוגי סרטן שונים, במחלות לב, בעיות במטבוליזם ובעיות נוספות. ממצאים אלו מתחלקים למחלות המתבטאות כבר בילדות, ולמחלות המתבטאות רק בגיל המבוגר (לרוב לא לפני שנות ה-20 לחיים ואף מאוחר יותר). עבור כל המצבים האלו ישנה תועלת רפואית מובהקת בגילוי מוקדם, וכן פרוטוקול מעקב מומלץ. ניתן לקבל הסבר מפורט על הגנים ברשימה זו במסגרת ייעוץ גנטי.
- הנבדקים הבגירים רשאים לסרב לאנליזה זו (בסעיף "הסכמה" 7א' למטה). לקטינים מתחת לגיל 18 ידווחו ממצאים שרלוונטיים לגיל הילדות בלבד (הגנים הרלוונטיים לגיל הילדות הוגדרו על ידי ועדה המורכבת מצוות מומחים רחב). מומלץ לפנות למרפאה הגנטית לאחר גיל 18 כדי להתעדכן בממצאים נוספים שניתן לקבל מהבדיקה ושאינם רלוונטיים בילדות.

ה. הרחבת הבדיקה לאנליזת אקסום



לאחר סיום הבדיקה וקבלת התוצאה, עומדת לנבדק האפשרות להרחיב את האנליזה לכלל האזורים המקודדים (אקסום מלא).

ה. פרטים

1. יבוצע פאנל סרטן מבוסס-אקסום. הכולל גנים הרלוונטיים לתרומבופיליה ולמטבוליזם של תרופות.

2. הנבדק/ת :

שם: _____ ת.ז: _____ מין: ☐ זכר ☐ נקבה

3. סוג הדגימה (אם אינו דם ב-EDTA): _____

4. מוצא וקרבה בין הורי הנבדק:

מוצא האם: _____

מוצא האב: _____

קרבת משפחה בין ההורים: _____

5. בדיקת פאנל מבוסס-אקסום מבוצעת בשל (פנוטיפ במונחי HPO):

ו. הסכמה

1. אני מבינה כי המידע אשר יתקבל מאנליזת פאנל זו ישמר במאגר מידע אנונימי בהדסה וכי ניתן יהיה לעשות בו שימוש למטרות מחקר באופן אנונימי, כל עוד המחקר נעשה כדין. כמו כן, המידע המצטבר מביצוע בדיקות רבות של ריצוף גנומי עשוי להיות מפורסם בספרות הרפואית. הפרסומים הללו לא יכללו כל מידע מזהה של הנבדק.

2. אני מבינה כי התשובה שתימסר לי תקפה לידע הקליני הגנטי הקיים בעת מסירתה, וכי סביר שהמידע אודות מחלות גנטיות יתרחב בעתיד. אוכל לשאול בעתיד את הרופא/יועץ המפנה האם נוסף מידע על תוצאות הבדיקה שיכול להיות קשור לגורם הגנטי של מצבי הרפואי (או הסיפור המשפחתי). כמו כן, אני מבינה/ה שהמעבדה שומרת לעצמה את הזכות לחזור אלי ככל שיהיו ממצאים רלוונטיים חדשים בעתיד.

3. בחתימתי זו הנני מאשר/ת שקראתי את טופס ההסכמה ושקיבלתי יעוץ גנטי ייעודי באשר לבדיקת הפאנל מבוסס אקסום וניתנה לי האפשרות לשאול שאלות, כמו כן, הנני מאשר שהבנתי את מהות הבדיקה ומגבלותיה ואני מבקש/ת לבצע.

4. אני מודע/ת לכך שהתשובות לבדיקה ישלחו לגורם שהפנה אותי וכי יהיה עלי לשוב אליו כדי לקבל את תוצאות הבדיקה והמשמעויות שלהן במסגרת הייעוץ הגנטי.

5. אני מודע/ת לכך שהאנליזה מבוצעת על רשימת גנים מוגדרת מראש, ושקיימת אפשרות שהבדיקה לא תניב הסבר למחלה שבגינה בצעתי את הבדיקה וכי אין בכך כדי לשלול קיומה של מחלה גנטית.

6. אני מודע/ת לכך שבמקרה של נבדק/ת בריא/ה לא ידווחו שינויים שמשמעותם לא ידועה (VUS).



7. אני מודע/ת לכך שבאפשרותי להרחיב את בדיקת הפאנל לאנליזת אקסום מלאה.

8. ממצאים שניוניים:

א. אני מודע/ת לכך שעשויים להיות מדווחים לי ממצאים שניוניים כפי שמוגדר בסעיף ד' של טופס זה. במידה ואינך מעוניין/נת לקבל ממצאים אלו, יש לכתוב זאת כאן בצורה מפורשת (יש לכתוב שם מלא, ת.ז, חתימה ואת הקרבה לנבדק):

ב. אני מודע/ת לכך שלא ניתן לסרב לממצאים שניוניים שרלוונטיים לגיל הילדות עבור קטינים.

9. אני [מסכימה / לא מסכימה] לשימוש בדנ"א לאנליזות נוספות ושיתוף המידע בצורה אנונימית, כל עוד המחקר נעשה כדין.

ז. חתימה

תאריך:

שם: קרבה לנבדק: חתימה:

רופא / יועץ מפנה, אשר ימסור לנבדק את תוצאת האנליזה: חתימה

חותמת:

מרכז רפואי:

דוא"ל:

טופס הסכמה לבדיקת פאנל אונקולוגיה מבוסס-אקסום - נספח

1. רשימת הגנים בפאנל האונקולוגי -

ABRAXAS1	ACD	ACVRL1	AIP	AKT1	ALK	ANKRD26
AP2S1	APC	ATM	ATR	AXIN2	BAP1	BARD1
BLM	BMP1A	BRAF	BRCA1	BRCA2	BRIP1	BUB1B
CASR	CBL	CD70	CDC73	CDH1	CYLD	CDK4
CDKN1B	CDKN1C	CDKN2A	CEBPA	CEP57	CHEK2	CPA1
CTC1	CTNNA1	CTR9	CTRC	DDB2	DDX41	DICER1
DIS3L2	DKC1	EFL1	EGFR	EGLN1	ELANE	ENG
EPCAM	ERCC1	ERCC2	ERCC3	ERCC4	ERCC5	ETV6



EXO1	EXT1	EXT2	EZH2	FAM111B	FANCA	FANCB
FANCC	FANCD2	FANCE	FANCF	FANCG	FANCI	FANCL
FANCM	FH	FLCN	GALNT12	GATA1	GATA2	GEN1
GNA11	GPC3	GPR101	GREM1	HAVCR2	HNF1A	HNF1B
HOXB13	HRAS	IKZF1	ITK	KITLG	KRAS	KIF1B
KIT	LZTR1	MAX	MAP2K1	MAP2K2	MC1R	MCM9
MEN1	MET	MITF	MLH1	MLH3	MRE11	MSH2
MSH3	MSH6	MTAP	MUTYH	NBN	NF1	NF2
NHP2	NOP10	NRAS	NSD1	NSUN2	NTHL1	PALB2
PALLD	PARN	PAX5	PDGFRA	PHOX2B	PIK3CA	PMS1
PMS2	POLD1	POLE	POLH	POT1	PPM1D	PPP1CB
PRF1	PRKAR1A	PRSS1	PTCH1	PTCH2	PTEN	PTPN11
PTPRJ	RAD50	RAD51	RAD51C	RAD51D	RAF1	RASA2
RB1	RECQL	RECQL4	REST	RET	RHBDF2	RINT1
RIT1	RNF43	RPL11	RPL15	RPL26	RPL35A	RPL5
RPS10	RPS19	RPS20	RPS24	RPS26	RPS7	RRAS
RTEL1	RUNX1	SAMD9	SAMD9L	SBDS	SDHA	SDHAF2
SDHB	SDHC	SDHD	SEC23B	SHOC2	SLX4	SMAD4
SMARCA4	SMARCB1	SMARCE1	SOS1	SOS2	SPINK1	SPRED1
SRP72	STK11	SUFU	TERC	TERT	TGFBR1	TGFBR2
TINF2	TMEM127	TP53	TRIP13	TSC1	TSC2	VHL
WAS	WRN	WT1	XPA	XPC	XRCC2	XRCC3
DPYD	UGT1A1	TPMT	NUDT15	F2	F5	PROC
PROS1	SERPINC1					

2. רשימת הגנים הקשורים בתרומבופיליה -

F2	F5	PROC	PROS1	SERPINC1
----	----	------	-------	----------

3. רשימת הגנים הקשורים למטבוליזם תרופות -

TPMT	NUDT15	DPYD	UGT1A1
------	--------	------	--------