

הייטק ומדע | חזית המדע

בדיקת הדם שמאבחנת 50 סוגי סרטן: מה מונע ממנה להפוך לבדיקת סקר לכולם



חברת Grail, שנרכשה על ידי ענקית הריצוף הגנטי Illumina, משווקת בארה"ב בדיקת מעבדה לאבחון סרטן, שאושרה במסלול עוקף FDA • אלא שכינתיים, רופאים לא ממהרים להפנות אליה מטופלים • מה רמת הדיוק שלה, והאם בעתיד הקרוב בדיקת דם פשוטה תוכל להפוך למיינסטרים?

שעשוי לשפר את הדיוק של הבדיקה. אבל בניגוד לגרייל שבדקו עשרות אלפי משתתפים, אנחנו עשינו עד כה רק ניסוי הוכחת היתכנות. חובת ההוכחה עלינו".



ד"ר רינת ברנשטיין: "אם הבדיקה תקינה, היא אינה מייצגת בדיקות סקר אחרות, ואם לא - בטח יריצו אותה להרבה בדיקות נוספות, וזה לא בהכרח יהיה נחוץ"

רגישות לא מספקת של הבדיקות

אז מה אפשר כבר היום לעשות עם הבדיקות שבשוק? לדברי ד"ר רינת ברנשטיין, מנהלת היחידה לאונקוגנטיקה בבית החולים שיבא, כבר היום משתמשים בבדיקות ביופסיה נוזלית (לא של גרייל), אבל לא בבדיקות סקר. "אנחנו משתמשים בהן אצל מי שכבר ידוע שיש לו סרטן, והגידול שלו משיל דנ"א רב למחזור הדם, כדי לאפיין גנטית את הגידול, להתאים את הטיפול לגנטיקה של הגידול וכדי לזהות מקרים שבהם הסרטן חוזר".

הבעיה עם ביופסיה נוזלית בבדיקת סקר, אומרת ברנשטיין, היא שכמות החומר ששופך סרטן בשלב מוקדם למחזור הדם היא קטנה. לכן רגישות הבדיקה לא גבוהה. במחלה גרורתית, הרגישות גבוהה. כמו כן, אם כבר נמצא סימן לדנ"א חשוד, לא ברור אם אלה תהליכים מסוכנים או כאלה שהגוף היה יכול לטפל בהם בעצמו. אם מתבלבלים בין שני המצבים הללו, אנשים עלולים לעבור טיפולים מיותרים.

"ואם יש לנו חיוביים אמיתיים אבל לא ניתן לאשש זאת עדיין בבדיקה נוספת, הכנסנו את כל המערכת לסחרור בלי שהצלחנו לשנות משמעותית את הטיפול בפועל

"השקיעו מיליונים רבים בכיוון הזה, אבל בסופו של דבר לא הגיעו לאחוזי דיוק של בדיקה אבחונית".

לזהות את האיבר שמתנו הגיע הדנ"א

כאשר הבעיות הללו החלו להתברר, הרעיון לא ננטש אלא עבר שינוי. "עברנו לחפש לא את הגנטיקה אלא את האפיגנטיקה", אומרת שמע. "אפיגנטיקה היא האופן שבו הגוף מסמן חלקים שונים בדנ"א כדי לגרום להם לבוא לביטוי יותר או פחות בנסיבות מסוימות. לדוגמה, כתא עור נראה אורזים בדנ"א שהם 'פתוחים' יותר וקשורים לתפקודים שלו כתא עור, ולעומת זאת האוזורים בדנ"א שקשורים לתפקוד של תא מעי יהיו 'סגורים'. אם כך, כאשר נראה דנ"א חופשי ברם, תוכל להיות לנו הערכה סבירה מאיזה איבר הוא מגיע".

ברוך כלל, הדנ"א ברם שייך לתאי הדם. אם יש ברם דנ"א רב שמזוהה אפיגנטית כשייך לאיבר אחר, כנראה התאים באיבר הזה מתיים בקצב חשוד. "כל התחום, כולל גרייל, הלכו למקום הזה", אומרת שמע. "ועדיין אחת הבעיות היא רגישות. לא תמיד אפשר יהיה לזהות את השינוי שמחפשים בצורה מדויקת מספיק".

גרייל וחברות נוספות בתחום בודקות שינוי מסוים באפיגנטיקה של הדנ"א, שנקרא "מתילציה של דנ"א". שמע וצוות החוקרים שעמם היא עובדת פיתחו שיטה המאפשרת לברוק סוגים נוספים של שינויים אפיגנטיים ולבצע אינטגרציה של המידע באופן

לתוך זרם הדם. לדברי ד"ר אפרת שמע, מהמחלקה לאימונולוגיה ולביולוגיה רג'נרטיבית במכון ויצמן, התחום הזה של ביופסיות נוזליות החל לפני כ-15 שנה, מבדיקות לאבחון עוברים טרום לידה.

התברר שעוברים משחררים דנ"א למחזור הדם של האם, וקל יחסית לזהות אותו: הוא שונה מאוד מזה של האם מאחר שמחציתו מגיעה מהאב. ברגע שזוהה הדנ"א, אפשר היה לאתר בו כרומוזומים חוזרים ושינויים משמעותיים אחרים שגורמים פגמים מולדים, כמו תסמונת דאון. "זו הייתה מהפכה בבדיקות היריון", אומרת שמע.

מה שהוליד את הרעיון לבדיקת סרטן ברם היה מקרים שבהם בדיקת הסקר לעובר חזרה לא תקינה והתברר שהעובר בסדר גמור אבל לאם יש סרטן מתקדם. דנ"א של תאים סרטניים שונה מזה של תאים רגילים, משום שסרטן זו מחלה שמאופיינת במוטציות גנטיות. וגם הוא, התברר, מושל לתוך מחזור הדם. "מרגע שעלה הרעיון, חשבנו שתהיה לנו בדיקה כזאת בשוק בתוך שנים ספורות", מודה שמע, "אבל היו כמה סיבות שבגללן זה לא עבד.

"התברר שהמון תאים בגוף שלנו עוברים מוטציות גנטיות, ורובם לא הופכים לסרטן, כלומר עצם המוטציה לא חווה סרטן בשום צורה. מעבר לכך, צריך לזכור שהמטרה היא גילוי מוקדם. כאשר הגידול קטן, כמות הדנ"א שהוא משחרר לדם היא מעטה יחסית, ואם מחכים שיצטבר דנ"א רב, הגילוי כבר לא יהיה מוקדם".

לדברי שמע, בחברת גרייל

גלי וינרב

"לכי להיברק", זועקים מותגים שוחרי טוב בחודש המודעות לסרטן השד, בתוספת דימויים ורורים ועגולים. אבל לבדיקה קשה להשיג תור, היא מטורבלת ולא נוחה, וגם מבלבלת ולא תמיד מרגיעה, כי אין תמימות דעים בין הרופאים לגבי פרוטוקול הבדיקות הדרוש. וזה נכון לא רק לסרטן השד, אלא גם לסוגי סרטן אחרים שיש להם בדיקות סקר. לאחרים אין בכלל בדיקות כאלה, וכשמגלים אותם, זה הרבה פעמים מאוחר מדי.

מה היה קורה אילו יכולנו להיכנס לבית מרקחת, לבצע בדיקת דם פשוטה ולזהות באמצעותה 50 סוגי סרטן? זה לא תרחיש מדע בדיוני. חברה בשם גרייל, שנרכשה על ידי ענקית הריצוף הגנטי Illumina (אילומינה) ב-2021, כבר הוציאה מוצר כזה לשוק בארה"ב.

אז מדוע לא קיבלנו מיד טלפון מקופת החולים שלנו שמזמין אותנו לבצע כבר מחר את הבדיקה? ובכן, לדברי מומחים בתחום יש עדיין כמה בעיות איתה וצריך להתייחס אליה בהירות רבה, ממש לא בבדיקת סקר לשימוש נרחב בכלל האוכלוסייה. עם זאת, לא יהיה מאוד מפתיע אם בעוד כמה שנים היא כבר תהיה מוצר מיינסטרים.

רעיון שהתחיל מבדיקת סקר בהיריון

המוצר של גרייל הוא למעשה "ביופסיה נוזלית", כלומר, בדיקת שמאטרים בה חומר גנטי שהושל

צילום: תמונות פרטיות, Shutterstock / ס.ד.א. קריאייטיב

עוד זווית

האיחוד האירופי נגד מיזוג גרייל ואילומינה: "יפחית את התחרות בתחום האבחון של סרטן"

גרייל הוקמה ב-2016 כספיין-אוף של אילומינה, חברת הריצוף הגנטי המובילה בעולם והשליטה הבלתי מעורערת בתחום, לפחות בעולם המערבי. הקשר בין חברת ביופסיה נוזלית לחברת ריצוף הוא ברור: ריצוף הוא חלק בלתי נפרד מהבדיקה.

ב-2021, עם ההשקה של הבדיקה בשוק האמריקאי, אילומינה החליטה לרכוש את גרייל מחדש ולהחזיר אותה הביתה, לפי שווי של 8 מיליארד דולר במזומן ובמניות (או תמורת סכום של 7.1 מיליארד בניכוי המניות שכבר בבעלות אילומינה). אילומינה עצמה שווה היום כ-34.6 מיליארד דולר, אחרי ירידה של כ-50% במניה בשנה האחרונה, יחד עם כל סקטור הביומד.

העסקה בוצעה בתזמון משמעותי לחברה. כדי להמשיך לצמוח בשוק הגנטי כפי שצמחה עד כה, היא צריכה ליצור הודמנויות חדשות לשימוש בריצוף. אם היא תחזיק רק בשירותי הריצוף עצמם, עבור יישומים שישווקו חברות אחרות, חלקה ברווח יישחק לבסוף, ככל הנראה.

אלא שהצעד של אילומינה נתקל במכשול מצד האיחוד האירופי, שטען כי המיזוג הזה עלול להפחית את המבחר בשוק הבדיקות לגילוי מוקדם של סרטן ולהגביל את החדשנות בתחום.

באיחוד האירופי נטען בהודעה לעיתונות כי "גרייל מפתחת בדיקות דם לגילוי מוקדם של סרטן בתחרות עם חברות אחרות. אם הבדיקות הללו יצליחו במשימתן, תהיה זו מהפכה בתחום המאבק בסרטן. אלא שאילומינה היא היום הספקית היחידה של טכנולוגיה שדרושה לשם פיתוח הבדיקות הללו. אם המיזוג יושלם, ל-Illumina יהיה תמריץ למנוע ממתחריה של גרייל גישה לטכנולוגיות הללו".

אילומינה טענה שאין לה כל כוונה כזו ודווקא המיזוג יאיץ את ההתפתחות של הטכנולוגיה הזו באופן שיפריח



מעבדה של גרייל
צילום: מתוך אתר החברה

תחרות, אך מבחינת האיחוד היא לא הצליחה להוכיח זאת. שבוע קודם לכן, בית משפט להגבלים עסקיים בארה"ב אישר את המיזוג, נגד דעתה של נציבות הסחר הפדרלית (FTC). האחראית על שמירת התחרות. ה-FTC צפויה לערער על ההחלטה.

אילומינה מסרה בתחילת אוקטובר כי היא "מחפשת פתרונות אסטרטגיים" עבור גרייל. בשוק כבר מדברים על האפשרות של Illumina - לצטרף להנפיק את גרייל ולהישאר כבעלת מניות מיעוט בה, או למכור את הפעילות שלה באירופה. בנוסף, ייתכן שהחברה תיקנס במאות מיליוני דולרים, אם יתברר שבעצם החתימה על הסכם הרכישה היא עברה על החוק האירופי.

ההתפתחויות, אגב, לא השפיעו משמעותית על מחיר המניה של אילומינה. נראה שהמשקיעים מעריכים את ליבת הפעילות של החברה כחשובה יותר.

"זו בדיקה טובה, אבל היא לא המילה האחרונה", אומרת שושן. "החוכמה היא לא לגלות סרטן, אלא לגלות אותו בשלב מאוד מוקדם. גרייל מאבחנת גם סוגי סרטן שאין להם בדיקות סקר שגרתיות. אולי שם אפשר יהיה להציל חיים. המבטח ירצה לראות הורדת תמותה והורדת עלויות טיפול".

אילו חברות נוספות מפתחות בדיקות כאלה, ומה ההבדלים ביניהן? "חברת Gaurdant Health התחילה מביופסיה נוזלית להתאמת טיפול עבור מי שכבר ידועים כחולי סרטן, ולבדיקה שלהם יש אישור FDA. היום הם מפתחים בדיקה לזיהוי שאריות מחלה אצל מחלימים, והם כבר התחילו לפתח בדיקות סקר לתחומים שבהם כבר יש בדיקות סקר כמו קולונוסקופיה, שם הם יכולים להתחרות ראש בראש ולהראות שהם חוסכים כסף למערכת הבריאות.

"חברה נוספת, בשם Blue Star Genomics, פיתחה טכנולוגיה מאוד טובה שנותנת מידע גנטי רב ולכן עשויה להיות מאוד מרויכת, והם פונים דווקא לסוגי הסרטן שעבורם אין היום בדיקות סקר, כמו סרטן לבלב ושחלות, ובתוך הקבוצות הללו, בעיקר לאנשים עם גורמי סיכון ברורים".

מעבר לחברות שציינה שושן, ישנה גם שחקנית ישראלית בתחום, חברת Senseera, שהוקמה ב-2020 על בסיס מחקרים מהאוניברסיטה העברית.

"אנחנו חושבים שיש מקום לכולם, גם לגרייל", אומרת שושן. "אנחנו מקווים להביא לארץ את כולם, ומערכת הבריאות היא זו שתצטרך לקבוע למי מתאימה איוו בדיקה באילו נסיבות".

מתי הבדיקה תגיע לארץ?

שושן: "אני מעריכה שב-2023, אבל זה לא יהיה לכולם. בדיקה כזו תהיה חייבת ליווי של מישור ממערכת הבריאות שידוע להסביר את התוצאות לכל נבדק ונבדק".

ביופסיה נוזלית לא רק לסרטן

אם הבדיקות הללו יודעות למצוא תאים מתים מאיברים שונים, הרי שעל פניו הן יכולות לאבחן לא רק סרטן. שמע מאשרת. "חלק מהמורכבות של בדיקות האבחון הוא שהן מזהות נוק לתאים אבל לא בהכרח מזהות סרטן. זו אולי גם ההזדמנות בהן, אם את עושה בדיקה כזאת ואומרים לך 'יש לך תמותת תאים במעי', ניתן לכוון בכך בדיקות נוספות, שנועדו לגלות מהי הבעיה". עבור קבוצה מסוימת של חולים, האבחון החשוב הוא בין מחלה עם גורם פיזיולוגי במעי לבין מחלה עם רקע נפשי, לדוגמה, או כאב שמקורו בעצבים ולא במעי עצמו.

ולא רק מעי. "במקרה של התקף לב, אולי נראה דנ"א של תאי לב מופרש למחזור הדם", אומרת שושן. "עוד תחום מאוד מעניין הוא מחלות נוירולוגיות, לדוגמה ALS שמאופיינת בתמותת תאי עצב, ולפעמים לוקח שנים רבות לאבחן. מאו שפרסמו את המאמר שלנו, קיבלנו כמה פניות לשינופי פעולה בתחום המחלות הנוירולוגיות. אנחנו מעברת סרטן, אז כנראה שאנחנו ספציפית לא נלך בכיוון הזה, אבל הוא מאוד מעניין".



ד"ר אפרת שמע: "בדיקות האבחון מזהות נזק לתאים אבל לא בהכרח סרטן. זו אולי ההזדמנות בהן. אם אומרים 'יש לך תמותת תאים במעי', ניתן לכוון לבדיקות נוספות"



ד"ר ליאור שושן גוטמן: "גרייל מאבחנת גם סוגי סרטן שאין להם בדיקות סקר שגרתיות. אולי שם אפשר יהיה להציל חיים. המבטח ירצה לראות הורדת תמותה ועלויות טיפול"

ולהציל חיים. יש המון סימני שאלה סביב הבדיקה. אולי בודדים ירוויחו ממנה", אומרת ברנשטיין.

מערכות הבריאות רוצות עוד מידע

עלות הבדיקה של גרייל לאדם פרטי בארה"ב היא היום כ-1,000 דולר. הבדיקה יצאה לשוק האמריקאי במסלול מיוחד לבדיקות מעברה, שאינו עובר דרך ה-FDA (רשות המזון והתרופות האמריקאית) ואינו מחייב את החברה להוכיח באופן חד משמעי את התועלת של הבדיקה בהצלת חיים או שיפור המצב של החולים. נציין שבעבר בדיקות שאושרו במסלול הזה הרבה פעמים נשארו על המרף כי עולם הרפואה לא האמין בהן מספיק. עם זאת, החברה בהחלט ערכה ניסויים קליניים רחבי היקף, שהראו שהיא יכולה במקרים מסוימים לזהות סרטן בשלבים מוקדמים. אבל לא לגמרי ברור מה המשמעות של התוצאות הללו לרפואה בעולם האמיתי.

במדינת ניו יורק בארה"ב, אומרת ברנשטיין, הוחלט לאשר לבצע את הבדיקה של גרייל במימון המדינה רק בהפניית רופא, כלומר היא אינה נחשבת עדיין בדיקת סקר לכלל האוכלוסייה. "רופא יכול להפנות אליה מטופלים עם סיפור משפחתי או בדיקות חשודות, אבל העיקר הוא שהרופא שמפנה את המטופל לבדיקה גם יתווך לו את התשובות ויסביר לו את משמעותן".

מה תאמרי למטופל שרוצה לעבור את הבדיקה?

"אני אסביר לו שאם הבדיקה תקינה היא אינה מייטרת בדיקות סקר אחרות, ואם היא אינה תקינה, בטח יריצו אותו להרבה בדיקות נוספות, וזה לא בהכרח יהיה נחוץ".

כרגע, מערכות הבריאות בעיקר רוצות מידע נוסף. נשיא ארה"ב, ג'וזף ביידן, הצהיר שממשלת ארה"ב תממן ניסוי שיבחן שיטות חדשות שונות לאבחון מוקדם של סרטן, כולל השיטה של גרייל. שירותי הבריאות הלאומיים של בריטניה (NHS), חתמו על שיתוף פעולה עם גרייל לבדיקת היעילות והמשמעות הקלינית והכלכלית של הבדיקה במשך שלוש שנים, ב-140,000 מתנדבים.

המילה האחרונה עדיין לא נאמרה

ד"ר ליאור שושן מחברת אונקוטסט, המשווקת בישראל בדיקות ביופסיה נוזלית לסקר עוברי ובדיקות ייחודיות בתחום הסרטן, אופטימית מאוד לגבי הבדיקה, אם לא בגלגול הזה שלה, אז אולי באחד הגלגולים הקרובים.

"אני עוקבת מקרוב מאוד אחרי הבדיקות הללו מתחילת הפיתוח שלהן", היא אומרת. לדבריה, היכולת של הבדיקה של גרייל להימנע מתוצאות חיוביות כוזבות דווקא נחשבת טובה, אבל בשימוש רחב, גם בשיעור נמוך של חיוביים כוזבים, היא תביא המוני אנשים לבדיקות מיותרות, ולא ברור אם מערכת הבריאות תוכל לעמוד בכך.