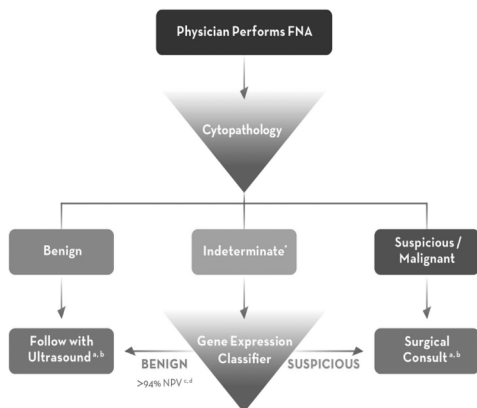


# בדיקת אפירמה לצורך הערכה של קשרים בבלוטת התריס עם ציטולוגיה לא חד-משמעית

ד"ר איריס יעיש

מומחית לרפואה פנימית  
ואנדוקרינולוגיה, רופאה בכירה  
במכון האנדוקריני באיכילוב

## Implementing the Afirma Gene Expression Classifier into Clinical Practice



<sup>1</sup>Cooper DS, et al. *Thyroid* 2009.  
<sup>2</sup>Gharib H, et al. *Endoc Pract* 2010.  
<sup>3</sup>Alexander EK, et al. *N Eng J Med* 2012.  
<sup>4</sup>Chudova D, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010.

\*Indeterminate (Follicular Lesion) includes Atypia of Undetermined Significance (AUS)/Follicular Lesion of Undetermined Significance (FLUS) and (suspicious for) Hürthle/Follicular Neoplasm.

כפי שנוכל לראות בתרשים, אפשר לשקול את ביצוע הבדיקה כאשר תוצאת בדיקת ה-FNA שנערכת בקשרית מצביעה על כך שאין דרך לקבוע בוודאות את דרגת ממאירותה. בחולים עם דגימות FNA שנקבעו שפירות או ממאירות בציטולוגיה או במקרים שאין די תאים לקביעת האבחנה, לא נוכל להסתייע בשיטה הציטוגנטית.

כאמור, חולים שקיבלו תשובה של "indeterminate" על פי הציטולוגיה, נשלחים לרוב לניתוח<sup>5</sup> להסרת הבלוטה ונאלצים להתמודד, לשארית חייהם, עם מצב כרוני הדורש טיפול. לפי הספרות והניסיון המצטבר, רוב החולים שמקבלים תשובה המעידה על סיכון נמוך לממאירות לפי בדיקת האפירמה, נמנעים מביצוע ניתוח ובכך נמנעים סבל מיותר, סיבוכים פוטנציאליים מהניתוח ועלויות למערכת.

## מחקרים אחדים ביססו את תקפות הבדיקה ויעילותה:

במחקר פרוספקטיבי ורב-מרכזי<sup>3</sup> שפורסם ב-*New England Journal of Medicine* נכללה סדרה של דגימות FNA שנלקחו מ-3,789 משתתפים. 265 סווגו כבעלי דרגת ממאירות בלתי ניתנת לקביעה. תוצאות בדיקת ה-Afirma הושוו לאבחנה

קשרים בתירוואיד הם שכיחים מאוד. הם מתגלים בכ-20%-25% בבדיקות על-קול, יותר בנשים ועם העלייה בגיל. עם עליית היקפי השימוש בבדיקת על-קול של הצוואר, גובר בהתמדה הצורך בניהול מקרי חולים שלהם קשרים בבלוטת המגן.

החשיבות הקלינית של הערכת קשרים בתירוואיד היא לצורך שלילת ממאירות בבלוטת התריס, אשר שכיחה ב-4%-6.5% מהקשרים וזו נעשית באמצעות (FNA) fine needle aspiration.

ב-15%-30% מהדגימות שנשלחות לאבחנה ציטולוגית בעזרת FNA אי אפשר לקבוע באמצעות בדיקה מיקרוסקופית כמקובל את מידת הממאירות של הקשרית, והתוצאה הציטולוגית מוגדרת "חשודה" או "בעלת סיכון לא מוגדר".

תוצאה זו משמעותה שאי אפשר לקבוע את מידת הממאירות של הקשרית על סמך דגימת תאים (ציטולוגיה) אלא נחוצה הקשרית בשלמותה (פתולוגיה).

החלטות קליניות לגבי מטופלים עם תוצאה ציטולוגית זו אינן קלות ובמרבית המקרים הללו, יופנה החולה לביצוע ניתוח אבחנתי הכולל כריתה חלקית של בלוטת התריס, זאת למרות העובדה שב-70%-80% מהמקרים הקשרים נמצאים שפירים לאחר הניתוח.<sup>2,1</sup>

בשנים האחרונות הפכו שיטות ציטוגנטיות מורכבות לנגישות יותר ואט אט הן תופסות מקום מרכזי בניהול המטופל בכל תחומי הרפואה. בתחום התירוואיד, השם שנשמע לאחרונה יותר ויותר הינו "אפירמה". מאמר זה יתאר את השיטה, יתרונותיה וחסרונותיה ואת מיקומה בטיפול מיטבי במטופלים בעלי קשרים חשודים בבלוטת המגן.

ה-Afirma Gene Expression Classifier (GEC) היא בדיקה אבחנתית המיועדת לניבוי סיכון לסרטן במטופלים עם קשריות בבלוטת התריס שמידת ממאירותן אינה ניתנת לקביעה בציטולוגיה (indeterminate cytology). מידע זה יכול לסייע לרופאים ולחולים במניעת ניתוח לכריתת בלוטת התריס שאינו מחויב המציאות.

בדיקת ה-Afirma היא מוצר של חברת Veracyte מסן פרנסיסקו שבקליפורניה. הבדיקה בודקת את הביטוי של 142 גנים, וקובעת האם הדגימה היא שפירה או חשודה לממאירות, כפי שמתואר בתרשים להלן:

אלגוריתם זה מציע להסתפק במעקב קליני והדמייתי בחולים אשר הקשרים שלהם נקבעו כשפירים ב-GEC ולא להפנותם לניתוח.<sup>4</sup> מחקר נוסף של Duick ועמיתיו בחן את החלטת הרופא והחולה לביצוע ניתוח לאחר ביצוע בדיקת אפירמה. המחקר כלל דגימות, שלא ניתן היה לקבוע את מידת ממאירותן ושנבדקו גם על ידי Afirma.<sup>5</sup> במחקר השתתפו 51 רופאים מ-21 מרכזים רפואיים. ב-92.4% מהמקרים אימצו הרופאים המטפלים מדיניות שמרנית של מעקב אחר החולים וזאת בהשוואה לשיעור היסטורי של 74% הפניות לניתוחים אבחנתיים במקרים של דגימה שלא ניתן היה לקבוע את מידת ממאירותה.<sup>3</sup> 7.6% מהקשרים שסווגו כשפירים על ידי ה-Afirma GEC הופנו בכל זאת לניתוח כריתה אבחנתי, דבר המצביע על ירידה של 90% בהחלטות לנתח ( $p < 0.001$ ). מסקנת המחבר הייתה כי על כל שתי בדיקות אפירמה שבוצעו,

ההיסטופתולוגית (ה-gold standard) באופן כפול-סמיות. בהתבסס על הנחה ששכיחות הממאירות בקבוצה זו בפרקטיקה קלינית היא 24%, דווח ערך ניבויי שלילי של 94% לבדיקת ה-Afirma. כלומר, הסיכון לטעות, שדגימה שנקבעה כשפירה ב-Afirma Gene Expression Classifier (GEC) תהיה בעצם ממאירה הוא פחות מ-6%. סיכון זה דומה לסיכון לטעות בתשובה ציטולוגית (כלומר, שדגימה שנקבעה בציטולוגיה כשפירה תהיה בעצם ממאירה) שעומד על 6%-7.3%. הנחיות עדכניות ממליצות תמיד להמשיך במעקב קליני והדמייתי גם בקשרים בעלי סיכון נמוך לממאירות.<sup>1,2</sup> בהתבסס על תוצאות מחקרים אלה, פורסם ב-New England Journal of Medicine מאמר מערכת שהציע אלגוריתם לשימוש בבדיקת ה-GEC במסגרת קלינית. האלגוריתם מציע כי דגימות ה-FNA ייאספו בבדיקה הציטולוגית הראשונית. נוסף על כך,

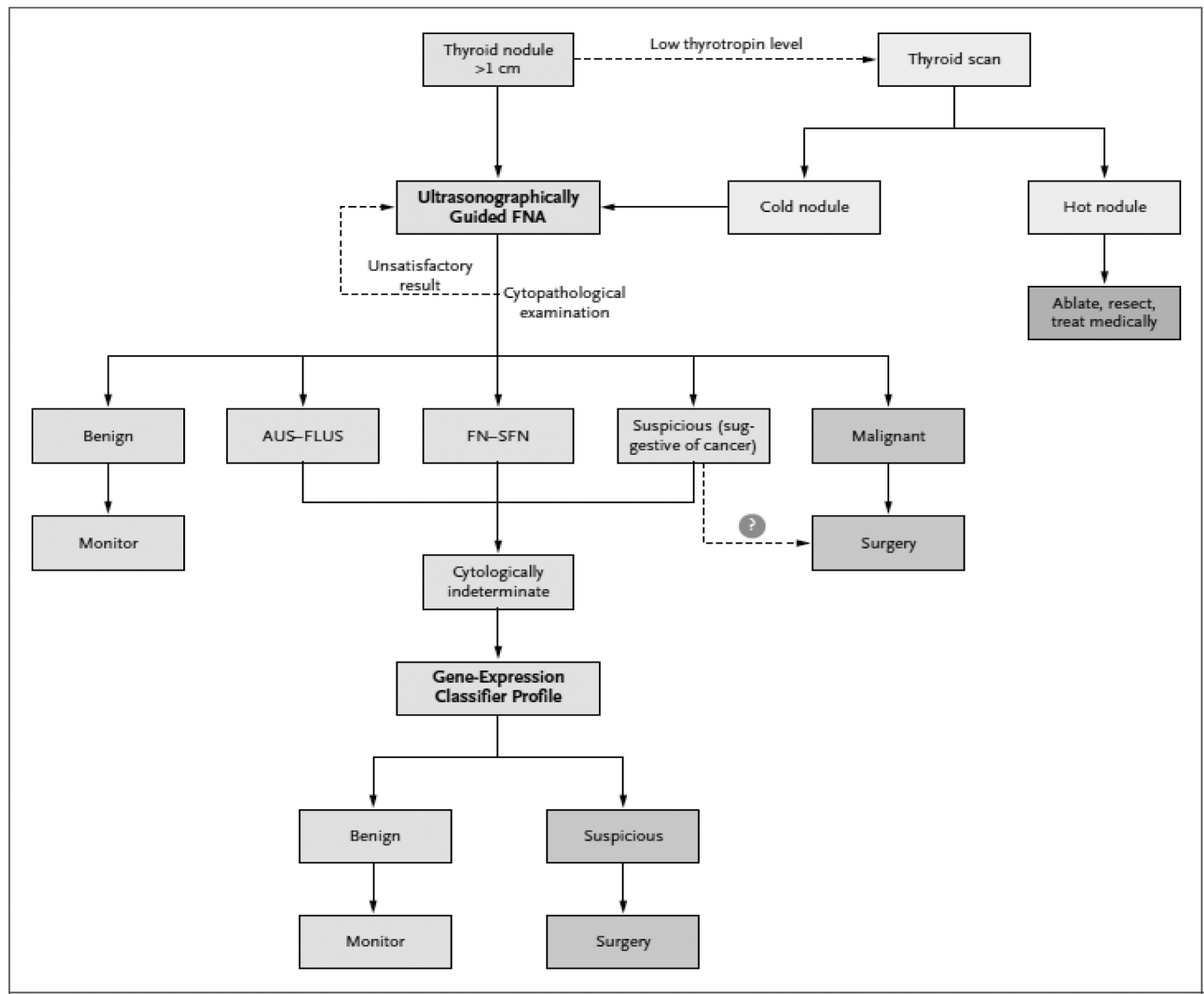


Figure 1. Algorithm for Evaluating Thyroid Nodules.

From NEJM, Jameson JL. Minimizing Unnecessary Surgeries for Thyroid Nodules. ©2012 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society

diagnostics משווקת את הבדיקה בישראל. מרכזים אחדים בישראל מציעים את השירות. הבדיקה מבוצעת במכון האנדוקריני באיכלוב במסגרת מרפאת אולטרה-סאונד וניקורים של קשרים בבלוטת התריס.

עד כה נשלחו דגימות עבור 23 מטופלים, בשל תשובת ציטולוגית חשודה או "לא חד משמעית". 10 מהקשרים היו שפירים ו-10 חשודים בבדיקת אפירמה (3 תשובות טרם התקבלו). מבין המטופלים עם הממצאים השפירים רק מטופל אחד החליט לעבור ניתוח בשל גדילה של הקשר. מבין המקרים החשודים 6 מטופלים עברו ניתוח ואילו 4 מטופלים החליטו על דעת עצמם, בשל חשש מביצוע ניתוח, להמשיך במעקב בלבד.

## סיכום

העדויות התומכות בשימוש בבדיקת ה-Afimra (GEC) באלגוריתם המעקב והטיפול אחר חולים עם קשריות בבלוטת התריס כוללות: מחקרי תיקוף פרוספקטיביים רב מרכזיים כפולי-סמיות, סדרת מחקרים לתיקוף אנליטי של הבדיקה, ושני מחקרים שסיכמו את הניסיון עם הבדיקה במסגרת קלינית. מאז שהבדיקה הפכה זמינה מסחרית, בסוף 2010, כמחצית מהחולים עם ציטולוגיה לא חד משמעית נמצאו עם תוצאה שפירה בבדיקת האפירמה. במסגרת קלינית יותר מ-90% מהחולים שהנגע שלהם נמצא שפיר לפי בדיקת האפירמה, לא הופנו לניתוח כריתת הבלוטה ולחלופין הופנו למעקב קליני והדמייתי.

בעזרת השימוש בבדיקת אפירמה נמנעים ניתוחים מיותרים של כריתת בלוטת התריס, בחולים עם קשרים שפירים שבבדיקה ציטולוגית לא ניתן היה לקבוע את מידת הממאירות שלהם ובכך נמנע הסבל הכרוך בהחלמה מניתוח וסיבוכיו.

נסייג כמובן כי בשלב זה עלותה הגבוהה של הבדיקה הופכת אותה לפחות זמינה לציבור הרחב של המטופלים. התקווה היא שעם התקדמות הטכנולוגיה והעלייה בהיקפי השימוש, עשוי המחיר לרדת.



נמנע ניתוח אחד ורק 7.6% מהחולים עם ציטולוגיה שאינה חד-משמעית עברו בסופו של דבר את הניתוח, ואילו בעבר, לפני אפירמה, הרוב המוחלט של החולים הללו הופנה לניתוח.<sup>5</sup> שיעור החולים המופנים לניתוח עם תשובה שפירה לפי בדיקת האפירמה היה זהה לשיעור החולים המופנים לניתוח עם תשובה שפירה על פי בדיקה ציטולוגית "רגילה". הסיבות לביצוע ניתוח, למרות תשובה שפירה לפי בדיקת האפירמה, היו: קשרית גדולה, לחץ על מבנים בצוואר, קשרית חשודה אחרת באותה בלוטה, או גדילה מהירה של הקשרית.<sup>5</sup>

מידע ממחקר רב מרכזי, ארוך טווח של Alexander ועמיתיו,<sup>6</sup> סיכם את הניסיון הקליני שהצטרב בשנים האחרונות במרכזים המעורבים. מחקר זה מדגים ירידה משמעותית בשיעור הניתוחים בחולים עם ציטולוגיה לא חד משמעית בהשוואה למקובל לפני השימוש באפירמה. בשנים 2010-2013, חוקרים בחמישה מרכזים רפואיים אקדמיים בדקו 339 חולים עם קשרים בעזרת אפירמה לאחר שקיבלו תשובה לא חד משמעית על פי בדיקה ציטולוגית. בדיקת האפירמה זיהתה 174 (51%) מהקשרים כשפירים. רק 11 (6%) חולים הופנו לביצוע ניתוח, מיד לאחר ביצוע הבדיקה או בהמשך לאחר מעקב. ל-71 חולים היו דוחות מעקב במוצע של 9 חודשים. מהם, רק מקרה סרטן אחד זוהה לאורך זמן ביצוע המחקר.

מאמר של Li ועמיתיו<sup>7</sup> בחן את השפעת אפירמה על ההוצאות הכרוכות בטיפול בחולים עם חשד לסרטן בלוטת התריס וציטולוגיה indeterminate וכן על איכות חיי החולים לעומת טיפול ללא שימוש באפירמה. המסקנות מהמאמר היו כי שימוש באפירמה בחולים עם ציטולוגיה indeterminate מאפשר להימנע מ-75% מהניתוחים המבוצעים כיום באוכלוסייה זאת, לצמצם עלויות ישירות למערכת ואף משפר קלות את התועלת הרפואית לחולה בעיקר עקב הימנעות מניתוח ומתופעות הלוואי והסיבוכים האפשריים הנלווים לו.<sup>7</sup>

בשלב זה הבדיקה נמצאת בשימוש רחב בארצות הברית. בישראל היא מוצעת לרכישה באופן פרטי בעלות של 3,500 דולר אשר משולמים ישירות לחברה בארצות הברית. חברת pronto

## References

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19(11):1167-214.
2. Wang C, Friedman L, Kennedy GC, et al. A Large Multicenter Correlation Study of Thyroid Nodule Cytopathology and Histopathology. *Thyroid* 2011;21(3):243-251.
3. Alexander EK, Kennedy GC, Baloch ZW, Cibas ES, Chudova D, Diggans J, Friedman L, Kloos RT, Livolsi VA, Mandel SJ, Raab SS, Rosai J, Steward DL, Walsh PS, Wilde JI, Zeiger MA, Lanman RB, Haugen BR. Preoperative Diagnosis of Benign Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology. *N Engl J Med*. 2012;367:705-715.
4. Jameson JL. Minimizing Unnecessary Surgery for Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2012;367:765-767.
5. Duick DS, Klopper JP, Diggans J, Friedman L, Kennedy GC, Lanman RB, McIver BM. The Impact of Benign Gene Expression Classifier Test Results on the Endocrinologist Decision-to-Operate in Patients with Thyroid Nodules with Indeterminate FNA Cytology. *Thyroid* 2012;22(10):996-1001.
6. Alexander EK, Schorr M, Klopper J, Kim C, Sipos J, Nabhan F, Parker C, Steward DL, Mandel SJ, Haugen BR. Multi-center clinical experience with Afirma Gene Expression Classifier. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(1):119-25
7. Li H, Robinson KA, Anton B, Sadhanha IJ, Ladenson PW. Cost-Effectiveness of a Novel Molecular Test for Cytologically Indeterminate Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(11):E1719-E1726
8. Afirma coverage CMS database 2012