

Viðhorf íslenskra kvenna til erfðaprófa á brjóstakrabbameini

Ágrip

Guðrún
Árnadóttir¹,

Valgerður
Sigurðardóttir^{2,3},

Friðrik H.
Jónsson¹,

Heiðís B.
Valdimarsdóttir⁴

Tilgangur: Áætlað er að um 6-10% brjóstakrabbameinstífla á Íslandi megi rekja til arfgengra stökkbreytinga á tveimur erfðaeftum sem nýlega hafa verið einangruð (BRCA1 og BRCA2). Greina má tilvist þeirra með erfðaprófum. Mikilvægt er að greina hvað ýtir undir áhuga kvenna á að fara í slíkt próf til að tryggja að erfðaráðgjöf beri tilætlaðan árangur. Þess vegna var markmið þessarar þýðisbundnu rannsóknar að kanna áhuga á og kanna forspárþætti fyrir áhuga íslenskra kvenna á að mæta í erfðapróf.

Efniviður og aðferðir: Handahófsúrtak 534 íslenskra kvenna, sem ekki höfðu greinst með brjóstakrabbamein, svaraði spurningalista með lýðfræðilegum þáttum/fjölskyldusögu um brjóstakrabbamein, áhuga á að mæta í erfðapróf, mati á líkum á að vera með brjóstakrabbameinsertækni, sértækum krabbameinsóttum og mælikvarða á hindranir og hvatningu fyrir mætingu í erfðapróf. Meðalaldur var 53,8 ár og 197 konur áttu að minnsta kosti einn ættingja sem fengið hafði brjóstakrabbamein.

Niðurstöður: Áhugi á erfðaprófi var mikill þar sem um 74% kvenna höfðu áhuga á að mæta í slíkt próf. Fjölskyldusaga um brjóstakrabbamein tengdist ekki áhuga á erfðaprófi, en mat á líkum á að hafa brjóstakrabbameinsertækni tengdist marktækt og jákvætt áhuga á prófinu. Áhugi á erfðaprófi var einnig meiri hjá yngri konum og hjá konum sem óttuðust brjóstakrabbamein. Helstu kostir erfðaprófa voru taldir að þau gæfu vísbendingu um hvort fara ætti oftari í brjóstamyndatöku og til að vita hvort börn þátttakenda væru í aukinni áhættu fyrir brjóstakrabbamein. Helstu ókostir erfðaprófa voru ótti við að greinast með stökkbreytingar og áhyggjur af ónógri persónuvernd.

Ályktanir: Þessar niðurstöður gefa til kynna að kröfur íslenskra kvenna um að fá að fara í erfðapróf, þegar þau eru orðin almenn hér á landi verði miklar, jafnvel hjá konum sem ekki hafa ættarsögu um brjóstakrabbamein. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa einnig til kynna að erfðaráðgjöf þurfi að taka mið af ótta kvenna við brjóstakrabbamein því það gæti

ENGLISH SUMMARY

Árnadóttir G, Sigurðardóttir V, Jónsson FH,
Valdimarsdóttir HB

Interest in breast cancer genetic testing among Icelandic women

Læknablaðið 2000; 86: 771-7

Objective: It is estimated that 6-10% of all breast cancers in Iceland can be attributed to inherited mutations in newly identified breast cancer susceptibility genes (BRCA1 and BRCA2). Before genetic testing becomes widely available in Iceland it is important to understand what motivates women's interest in undergoing testing as that will provide the data necessary for designing effective counseling interventions. Therefore, the aim of this population-based study was to examine interest in and predictors of interest in genetic testing among Icelandic women.

Material and methods: A randomly selected sample of 534 Icelandic women, who had not been previously diagnosed with breast cancer, completed questionnaires assessing, demographic/medical variables, interest in genetic testing, perceived risk of carrying mutations in BRCA1/2 genes, cancer-specific distress and perceived benefits and barriers of genetic testing. The mean age was 53.8 years and 197 of the women had at least one first degree-relative that had been diagnosed with breast cancer.

Results: Interest in testing was high with 74% of the women indicating that they were interested in testing. Family history of breast cancer was unrelated to interest in testing whereas perceived risk of being a mutation carrier was significantly and positively related to interest in testing. Interest in testing was also significantly higher among younger women and among women with higher levels of cancer-specific distress. The most commonly cited reasons for wanting to be tested were to increase use of mammography screening and to learn if one's children were at risk for developing cancer. The most commonly cited reasons against being tested were fear of being mutation carrier and worry that test results would not stay confidential.

Conclusions: These results suggest that demand for genetic testing, once it becomes commercially available, among Icelandic women may be high even among women without family history of breast cancer. The results also suggest that genetic counseling needs to address women's breast cancer worries as that may increase the probability that the decision to undergo testing is based on knowledge rather than driven by breast cancer fear and distress.

Key words: genetic testing, breast cancer, interest, predictors.

Correspondence: Guðrún Árnadóttir. E-mail: gudruarn@hi.is

¹Félagsvísindadeild Háskóla Íslands, ²Leitarstöð Krabbameinsfélags Íslands, ³Líknardeild Ríkisspítala, ⁴Mount Sinai School of Medicine, New York. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Guðrún Árnadóttir, félagsvísindadeild Háskóla Íslands, Odda, 107 Reykjavík. Sími: 699 0244. Netfang: gudruarn@hi.is

Efni greinarinnar hefur ekki birst í öðrum ritum, en fjallað hefur verið að hluta til um efnið á veggspjöldum á eftirtöldum ráðstefnum: Rannsóknir í félagsvísindum, Háskóla Íslands í október 1999 og á ráðstefnu Samtaka um krabbameinsrannsóknir á Íslandi í janúar 2000.

Lykilorð: erfðapróf, brjóstakrabbamein, áhugi, forspárþættir.

aukið líkur á að konur taki upplýsta ákvörðun um að mæta í erfðapróf fremur en að hvatinn að því að mæta byggist á ótta við brjóstakrabbamein.

Inngangur

Það hefur lengi verið vitað að brjóstakrabbamein er algengara í sumum fjölskyldum en öðrum (1). Út frá eldri upplýsingum úr Krabbameinsskrá hefur verið áætlað að um 15,9% brjóstakrabbameina sem greinast á Íslandi megi flokka sem ættlægt brjóstakrabbamein og er það því álfka algengt hér á landi eins og annars staðar (2,3). Ennfremur hafa faraldsfræðilegar rannsóknir leitt í ljós að konur með fjölskyldusögu um brjóstakrabbamein, jafnvel þó aðeins sé um að ræða einn ættingja í fyrsta ættlið (móður/systur/dóttur) eru allt að tvisvar sinnum líklegri en aðrar konur til að fá brjóstakrabbamein (1,4). Það eykur enn á áhættuna ef fleiri nákomnir ættingjar hafa fengið sjúkdóminn, ef mein hefur greinst í báðum brjóstum hjá einhverjum ættingja eða ef sjúkdómurinn hefur greinst hjá ættingjum snemma á lífsleiðinni (1,5,6). Áhættan á að fá brjóstakrabbamein eykst umtalsvert því fleiri sem áhættuþættirnir eru í fjölskyldunni (5).

Á níunda áratugnum voru einangruð tvö erfðafni, BRCA1 og BRCA2, sem tengd hafa verið myndun brjóstakrabbameins í fjölskyldum með ættlægt brjóstakrabbamein (7). Stökkbreyting á þessum tveimur erfðafnum eru taldar leiða til myndunar brjóstakrabbameins í um 6-10% tilvika, BRCA1 oftast en BRCA2 (7). Hérlandis er stökkbreyting á BRCA2 erfðafni hins vegar algengari og hefur fundist ein stökkbreyting (999del5), svokölluð landnemastökkbreyting, sem rekja má til sameiginlegs ættmennis (2,8). Landnemastökkbreytingin gerir það að verkum að tiltölulega fljótlegt og auðvelt er að kemba fyrir hana hjá heilbrigðum íslenskum einstaklingum.

Alþjóðlegar þýðisbundnar rannsóknir sýna að konur með stökkbreytingu á BRCA1 og BRCA2 erfðafnum geta haft 40-85% samantlagða áhættu að fá brjóstakrabbamein og 5-60% heildaráhættu að fá eggjastokkkrabbamein (9-11). Í nýlegri íslenski rannsókn kemur hins vegar fram að meðaláhætta á brjóstakrabbameini hjá þeim sem eru með stökkbreytingu á BRCA2 erfðafni er lægri en áður hefur verið talið (12). Þar kemur fram að áætluð áhætta við fimm tug fyrir allar konur sem bera 999del5 stökkbreytingu er 17% og 37,2% við 70 ára aldur.

Með einangrun BRCA1 og BRCA2 erfðafna er hægt að kanna hverjir eru arfberar í fjölskyldum með ættlægt brjóstakrabbamein eða eggjastokkkrabbamein. Konur með ættarsögu um brjóstakrabbamein geta haft nokkurn ávinning af því að láta meta áhættu sína fyrir sjúkdómnum með erfðaprófi (13). Til dæmis geta konur sem bera stökkbreytt erfðafni stuðlað að

því að brjóstakrabbamein greinist á for- eða byrjunarstigi með því að auka forvarnarhegðun sína (farið í brjóstamyndatöku) eða dregið úr líkum á að sjúkdómurinn þróist (farið í fyrirbyggjandi brotnám brjósta) (14). Þá geta konur sem ekki greinast með umræddar stökkbreytingar fundið fyrir léttu sem gæti bætt lífsgæði þeirra (13). En erfðapróf hafa einnig neikvæðar hliðar. Bandarískar konur sem greinast með stökkbreytt erfðafni finna fyrir óöryggi gagnvart framtíðinni, ótta við mismunun af hendi tryggingarféлага og minni lífsgæðum (15).

Í bandarískum rannsóknum hefur komið fram að áhugi á að mæta í erfðapróf er mikill hjá konum með sögu um brjóstakrabbamein eða eggjastokkkrabbamein í fyrsta ættlið og einnig hjá þeim sem eru í lítilli áhættu (16,17). Fylgni hefur fundist milli þess að ætla (intention) að fara í erfðapróf og lægri aldurs, lengri skólagöngu (17,18) og þess að telja sig vera í áættuhópi fyrir brjóstakrabbameini (perceived risk) (19,21). Ennfremur komu fram jákvæð tengsl milli óska um að fara í BRCA próf og þess að vera kona, hafa heilsufarstryggingu, vera yngri, hafa meiri menntun og að vera í meiri raunverulegri áættu (objective risk) fyrir brjóstakrabbameini (20). Bandarískar konur gefa upp eftirfarandi atriði sem ástæður fyrir áhuga þeirra á að mæta í erfðapróf: að vita hvort börn þeirra eru í áættuhópi, að fjölga mætingum í brjóstamyndatöku, að hugsa betur um sjálfa sig (16,18,19) og vita hvort brjóstakrabbameinseignen eru til staðar (22). Það sem hins vegar stendur helst í vegi fyrir mætingu þeirra í erfðapróf eru áhyggjur af tryggingarhæfni, óvissa um nákvæmni prófanna og áhyggjur af eigin viðbrögðum (16).

Ótti við brjóstakrabbamein tengist einnig áhuga á erfðaprófi. Bandarískar rannsóknir hafa sýnt fram á jákvæða fylgni milli sértæks krabbameinsóttá (mældur sem ágengar hugsanir um brjóstakrabbamein á undirþætti **Impact of Event Scale (IES)** kvarðans) og áhuga á að fara í erfðapróf. Rannsóknirnar náðu til kvenna með fjölskyldusögu um brjóstakrabbamein og eggjastokkkrabbamein (18,23) og einnig til kvenna með fjölskyldusögu sem auk þess vissu að BRCA1 stökkbreyting hafði greinst í fjölskyldum þeirra (20). Þegar rannsóknir á mætingu kvenna í brjóstamyndatöku eru skoðaðar kemur í ljós að þær gefa misvísandi niðurstöður um áhrif sértæks krabbameinsóttá, ýmist að mikill ótti standi í vegi fyrir mætingu (24) eða örvi konur til að mæta (25,26). Bent hefur verið á að ein ástæða fyrir þessum ólíku niðurstöðum geti verið að sveigilínusamband sé milli ótta og mætingar í brjóstamyndatöku (27), of mikill eða of lítill ótti standi í vegi fyrir mætingu en meðalótti hvetji til mætingar. Í nýlegri rannsókn (28) á tengslum sértæks ótta og áhuga á að fara í erfðaprófi fékkst stuðningur við þessa tilgátu. Þar kom fram að konur með ættarsögu um

brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið, sem mældust með miðlungsóttá (mældur sem ágengar hugsanir á IES kvarða), voru líklegri til að fara í erfðapróf en konur sem óttuðust sjúkdóminn mikið eða lítið.

En hver er áhugi íslenskra kvenna á að fara í erfðapróf á brjóstakrabbameini og hvaða þættir tengjast þeim áhuga? Er munur á afstöðu kvenna sem hafa sögu um brjóstakrabbamein í ætt og annarra kvenna? Þetta voru meginspurningar sem leitað var svara við í þessari rannsókn.

Efniviður og aðferðir

Eitt þúsund konur á Stór-Reykjavíkursvæðinu, á aldrinum 40 til 69 ára, voru valdar af handahófi úr boðunarskrám leitarstöðvar Krabbameinsfélags Íslands, og þeim sendur spurningalisti í pósti. Með samkeyrslu úrtakslista við Krabbameinsskrá höfðu áður verið teknar burt konur sem greinst höfðu með brjóstakrabbamein. Til að tryggja hátt hlutfall kvenna með sögu um brjóstakrabbamein hjá ættingja/um í fyrsta ættlið (móður/systur/dóttur) var hópurinn þannig samsettur, að tryggt var að um 40% þeirra hefðu ættarsögu. Þetta var gert með samkeyrslu við ættarskrá Krabbameinsskrárinnar. Rannsakendur fengu ekki vitneskju um hvaða þátttakendur höfðu ættarsögu og var unnið með gögnin eftir þeim upplýsingum sem konurnar sjálfar gáfu upp. Rannsóknin fór fram á árinu 1998 og er hluti af stærri rannsókn, þar sem meðal annars voru könnuð áhrif fjölda persónubundinna þátta og viðhorfa til brjóstamyndatöku og erfðaprófa á brjóstakrabbameini.

Rannsóknin var samþykkt af Tölvunefnd og vísindaráði Krabbameinsfélags Íslands.

Mælitæki: Þrjú mælitæki voru lögð fyrir þátttakendur. Í fyrsta lagi var spurt um lýðfræðilega þætti (aldur, hjúskaparstöðu, menntun og barnafjölda) og einnig um fjölda ættingja sem fengið höfðu brjóstakrabbamein og ættartengsl þeirra við þátttakendur (objective risk). Í öðru lagi voru átta staðlaðar spurningar varðandi ákvörðun um að fara í erfðapróf (fimm svarmöguleikar) og var formáli um erfðaefni brjóstakrabbameins hafður að spurningunum; ein spurning var um áhuga á að mæta í erfðapróf (fjórir svarmöguleikar); ein spurning um það hversu líklegt viðkomandi taldi að hún væri með brjóstakrabbameinserfðaefni (perceived risk) (opinn svarmöguleiki frá 0% (alls ekki líklegt) til 100% (öruggt)); þrjár fullyrðingar um kosti erfðaprófa og þrjár um ókosti erfðaprófa (svarmöguleikar frá 1 (mjög sammála) til 5 (mjög ósammála)). Til grundvallar þessum spurningum lágu erlendar rannsóknir um sama efni (16,29). Þá voru lagðar fyrir tvær opnar spurningar um hvern þátttakendur töldu vera helsta kost og helsta ókost erfðaprófa.

Í þriðja lagi voru lagðar fyrir sjö spurningar sem

mátu sértækan ótta við krabbamein (mældur sem ágengar hugsanir um brjóstakrabbamein á undirþætti kvarðans Impact of Event Scale, IES) (30). Spurt var hversu oft hugsanir um brjóstakrabbamein hefðu leitað á viðkomandi undanfarnar þrjár vikur. (svarmöguleikar frá 0 (alls ekki) til 5 (oft)). Áreiðanleiki (coefficient alpha) kvarðans í þessari rannsókn var .81, sem er í góðu samræmi við það sem fram hefur komið í bandarískum rannsóknum (28,30).

Staðtöluleg úrvinnsla gagna: Við úrvinnslu gagna var notaður kí-kvaðrat (χ^2) og fervikagreining (Anova)(F) með Newmans Keul samanburðarprófi til að kanna mun milli hópa. Miðað var við marktarmörk $p < 0,05$.

Niðurstöður

Alls tóku 534 konur afstöðu til þeirra atriða sem hér eru til umfjöllunar, en 654 konur tóku þátt í heildarrannsókninni. Af þeim áttu 197 (37%) einn eða fleiri ættingja í fyrsta ættlið sem greinst hafði með brjóstakrabbamein. Meðalaldur þátttakenda var 53,8 ár (staðalfrávik 8,5), 411 (77,1%) þeirra voru giftar/í sambúð, 64 (12%) voru fráskildar/slitið sambúð, 30 (5,6%) voru ekkjur og 28 (5,3%) einhleypar. Konurnar áttu að meðaltali 2,9 börn. Menntun þeirra var sem hér segir: barna-/grunnskóli 52 konur (11,2%), gagnfræðapróf/stutt starfsnám 135 (28,8%), verklegt framhaldsnám 57 (12,2%), bóklegt framhaldsnám 140 (29,9%) og háskólapróf 84 konur (17,9%).

Áhugi á erfðaprófi: Ein spurning mældi áhuga kvenna á að fara í erfðapróf á brjóstakrabbameini. Í ljós kom að áhugi á erfðaprófi var mikill, en 395 konur (73,9%) vildu örugglega eða líklega fara í próf. Áhugi á að fara í erfðapróf var sem hér segir: 201 (37,6%) kona vildi örugglega fara í erfðapróf, 194 (36,3%) vildu líklega fara, 113 (21,2%) vildu líklega ekki fara og 26 (4,9%) konur vildu örugglega ekki fara í erfðapróf. Þar sem fáar konur höfðu engan áhuga á að fara í erfðapróf var ákveðið að setja þær í hóp með konum sem vildu líklega ekki fara í erfðapróf. Við útreikninga hér á eftir verður konum því skipt í þrjá hópa eftir áhuga, í fyrsta lagi þær sem vilja örugglega fara ($n=201$), í öðru lagi þær sem vilja líklega fara ($n=194$) og í þriðja lagi þær sem vilja líklega ekki/örugglega ekki fara ($n=139$).

Áhugi á erfðaprófi eftir lýðfræðilegum þáttum: Kannað var hvort áhugi á erfðaprófi væri breytilegur eftir lýðfræðilegum þáttum. Ekki var munur á áhuga á að fara í erfðapróf eftir menntun ($p < 0,27$), hjúskaparstöðu ($p < 0,60$) eða fjölda barna sem konur áttu ($p < 0,61$). Hins vegar voru konur sem vildu örugglega (meðalaldur 52,44; staðalfrávik 8,13) eða líklega (meðalaldur 53,46; staðalfrávik 8,13) fara í erfðapróf líklegri til að vera yngri en þær sem vildu

Tafla I. Áhugi á erfðaprófi eftir ættarsögu um brjóstakrabbamein og ótta við brjóstakrabbamein.

	Áhugi		
	Örugglega n (%)	Líklega n (%)	Líklega ekki/örugglega ekki n (%)
Ættarsaga um brjóstakrabbamein			
Brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið	82 (42,6)	70 (35,5)	43 (21,8)
Ekki brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið	117 (34,7)	124 (36,5)	96 (28,5)
Ágengar hugsanir um brjóstakrabbamein			
Engar ágengar hugsanir	114 (35,8)	107 (33,6)	97 (30,5)
Einhverjar ágengar hugsanir	78 (41,3)	78 (41,3)	33 (17,5)

n = fjöldi í hverjum hópi.

líklega ekki/örugglega ekki fara (meðalaldur 56,09; staðalfrávik 8,92), $F(2,527)=8,00$; $p<0,0001$.

Áhugi á erfðaprófi eftir ættarsögu um brjóstakrabbamein og mati á líkum á erfðafni: Þegar athugað var hvort áhugi á erfðaprófi væri breytilegur eftir því hvort konur höfðu fjölskyldusögu um brjóstakrabbamein eða ekki var ákveðið að skipta þeim niður í tvo hópa. Í öðrum hópnum voru 197 (36,9%) konur sem áttu einn eða fleiri ættingja í fyrsta ættlið sem fengið höfðu sjúkdóminn og í hinum hópnum voru 337 (63,1%) konur sem ekki áttu slíka ættingja. Í töflu I má sjá hvernig áhugi á erfðaprófi er eftir ættarsögu um brjóstakrabbamein.

Ekki var munur á áhuga kvenna með ættarsögu um brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið og annarra kvenna, $\chi^2(2)=4,25$; $p<0,12$.

Hins vegar reyndist mat á líkum á að vera með brjóstakrabbameinserfðafni tengjast áhuga á að fara í erfðapróf, $F(2,531)=13,67$; $p<0,0001$. Því líklegra sem konur töldu að þær væru með erfðafni þeim mun áhugasamari voru þær að mæta í prófin. Að meðaltali töldu konur vera 27,6% (spönn 0-99%) líkur á að þær væru arfberar (meðaltal 27,56; staðalfrávik 25,14).

Áhugi á erfðaprófi og ótti við brjóstakrabbamein: Ótti við brjóstakrabbamein var mældur sem ágengar hugsanir um sjúkdóminn með undirþætti IES kvarðans. Í ljós kom að 37,3% kvenna fundu fyrir einhverjum ótta við brjóstakrabbamein (IES spönn 1+; $n=189$) og af þeim fundu 3,1% (IES spönn 10+; $n=16$) fyrir miklum ótta. Ótti við sjúkdóminn reyndist ekki vera til staðar hjá 62,7% kvenna (IES spönn 0; $n=318$). Við útreikninga var konum skipt niður í tvo hópa eftir ótta við brjóstakrabbamein, þær sem höfðu engar ágengar hugsanir um sjúkdóminn ($n=318$) og þær sem höfðu einhverjar ágengar hugsanir ($n=189$). Í töflu I má sjá tengsl ótta við brjóstakrabbamein og áhuga á að fara í erfðapróf.

Konur sem höfðu einhverjar ágengar hugsanir um sjúkdóminn höfðu meiri áhuga á að mæta í erfðapróf, $\chi^2(2)=10,67$; $p<0,005$. Yfir 80% þessara kvenna höfðu áhuga á að fara í próf (vildu örugglega eða líklega fara).

Áhugi eftir mati á kostum og göllum erfðaprófa: Þrjár fullyrðingar mátu kosti og þrjár fullyrðingar mátu ókosti erfðaprófa. Fram kom að þátttakendur töldu kosti erfðaprófa vera marga (meðaltal 4,06; staðalfrávik 0,89) og ókosti fáa (meðaltal 1,74; staðalfrávik 0,79). Í töflu II má sjá tengsl kosta og ókosta við áhuga á að mæta í erfðapróf. Einnig má sjá hlutfall kvenna sem voru mjög eða frekar sammála fullyrðingunum.

Helstu kostir erfðaprófa voru, að vitneskja um stökkbreytt gen myndi hjálpa til við að ákveða hvort fara ætti oftari í brjóstamyndatöku og hvort börn þátttakenda væru í aukinni áhættu. Helsti ókostur erfðaprófa var, að niðurstöður úr erfðaprófi yrðu ekki meðhöndlaðar sem trúnaðarmál.

Konur voru einnig spurðar að því hver væri helsti kostur og hver væri helsti ókostur erfðaprófa að þeirra mati og voru svarmöguleikar opnir. Helstu kostir erfðaprófa voru taldir vera að fá að vita hvort stökkbreytingar væru til staðar (23,2%), í þágu vísinda (21%), vitneskja um erfðafni fyrir afkomendur (18,4%) og að erfðapróf myndu auka líkur á lækningu (18,4%). Ótti við að greinast með stökkbreytingar var langoftast nefndur sem helsti ókostur erfðaprófa (24,8%), þar á eftir var óvissa um persónuvernd (13%) og tími og óþægindi (5,2%). Þá töldu tæplega 42% kvenna erfðapróf ekki hafa neina ókosti í för með sér.

Umræða

Áhugi íslenskra kvenna á að fara í erfðapróf á brjóstakrabbameini reyndist vera mikill. Yngri konur, konur sem töldu líkur á að þær væru með stökkbreytingar, konur sem óttuðust brjóstakrabbamein og þær sem töldu kosti erfðaprófa vera mikla og ókosti fáa, höfðu mestan áhuga á að mæta.

Hins vegar var ekki munur á áhuga kvenna með og án ættarsögu um brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið á að fara í erfðapróf. Rúmlega 78% kvenna með ættarsögu vildu örugglega eða líklega fara í erfðapróf samanborið við 71,5% kvenna án ættarsögu. Samkvæmt þessu virðist vefjast fyrir íslenskum konum hverjum erfðapróf eru ætluð, en prófin eru enn sem komið er aðallega ætluð konum sem grunur leikur á að séu arfberar fyrir brjóst- og eggjastokkakrabbamein. Þetta er sambærilegt við það sem fram hefur komið í erlendum rannsóknum (16,17,19). Þá höfðu yngri konur meiri áhuga á að mæta í erfðapróf en eldri konur, sem er í samræmi við erlendar rannsóknir (17,18,20), en menntun íslenskra kvenna spáði ekki fyrir um áhuga á erfðaprófi eins og erlendar rannsóknir hafa sýnt (17,18).

Tafla II. Samband áhuga á erfðaprófi og kosta og galla slíkra prófa.

		Áhugi			
		Örugglega	Líklega	Líklega ekki/ örugglega ekki	(%)
Kostir					
Erfðapróf myndi hjálpa mér	M	1,35 ^A	1,98 ^B	2,64 ^B	(76,4)
að vita hvort börn mín væru í	SD	070	0,78	1,13	
aukinni áhættu	n	196	189	132	
F(2,514)=90,48, p<0,0001					
Vitneskja um að ég hefði	M	1,34A	1,85B	2,53C	(79,8)
genið myndi hjálpa mér að	SD	0,79	0,95	1,23	
ákveða hvort ég færi oftari	n	201	194	139	
brjóstamyndatöku					
F(2,531)=61,38, p<0,0001.					
Jafnvel þó ég hefði brjóstakrabbameinsgen, væri léttir	M	1,31A	2,16B	3,13C	(68,0)
að vita vissu sína	SD	0,65	1,00	1,32	
	n	201	194	139	
F(2,531)=139,33, p<0,0001					
Ókostir					
Ég hefði áhyggjur af því að	M	4,15A	3,72B	3,72B	(14,6)
niðurstöður úr erfðarannsókn	SD	1,20	1,10	1,27	
yrðu ekki meðhöndlaðar sem	n	201	194	139	
trúnaðarmál					
F(2,531)=7,61, p<0,001					
Ef ég færi í erfðarannsókn	M	4,60A	4,25B	4,32B	(5,0)
leiddi það til vandamála	SD	0,93	0,88	0,93	
gagnvart vinnuveitanda	n	201	194	139	
mínum					
F(2,531), 7,72, p<0,0001					
Ef ég færi í erfðarannsókn	M	4,67A	4,38B	4,38B	(4,5)
gæti það leitt til fjölskyldu-	SD	0,81	0,81	0,96	
vandamála	n	201	194	139	
F(2,531)=7,07, p<0,001					

M = meðaltal. SD = staðalfrávik (standard deviation). n = fjöldi í hverjum hópi. F = marktæktarpróf fyrir ferveikagreiningu. p = marktæktarstuðull. % = hlutfall þeirra sem eru mjög eða frekar sammála fullyrðingunni. Mælt á stiku sem nær frá 1 (mjög sammála) til 5 (mjög ósammála). Mismunandi bókstafir við meðaltöl gefa til kynna tölfræðilega marktækan mun milli hópa.

Rannsóknin sýndi að því líklega sem konur töldu að þær hefðu brjóstakrabbameinserfðaeftni þeim mun áhugasamari voru þær að mæta í erfðapróf, eins og fram kemur í erlendum rannsóknum á konum með sögu um brjóstakrabbamein í fyrsta ættlið (19,23,29). Það sem vekur hins vegar athygli er hversu íslenskar konur ofmeta almennt líkur á að þær séu með brjóstakrabbameinserfðaeftni. Rúmlega 37% þeirra töldu helmings líkur eða meira á að þær væru arfberar. Í raun eru mjög litlar líkur á að konur sem þátt tóku í rannsókninni séu með erfðaeftni, þar sem aðeins örfáar þeirra áttu fleiri en einn ættingja í fyrsta ættlið sem fengið hafði sjúkdóminn. Sambærilegar niðurstöður er að finna í nýlegum bandarískum rannsóknum (21,31). Flest tilfelli brjóstakrabbameins eiga sér stað hjá konum sem ekki hafa erfðaeftni stökkbreytingu og í raun er BRCA1 stökkbreyting talin orsaka aðeins um 5% allra brjóstakrabbameina (32). Það er því mjög mikilvægt að upplýsa konur um raunverulegar líkur þeirra á að stökkbreyting sé til staðar. Jafnvel þarf að

upplýsa konur að brjóstakrabbamein getur þróast þó stökkbreyting sé ekki til staðar og að þær þurfi áfram að huga að forvörnum (til dæmis að mæta reglulega í brjóstamyndatöku). Hitt ber þó að hafa í huga að greining á BRCA1 stökkbreytingu varðar stóran hóp kvenna, þar sem brjóstakrabbamein er algengur sjúkdómur og ein af hverri 200 til 400 konum eru taldar hafa sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu (33,34).

Konur sem fundur fyrir ótta við brjóstakrabbamein (mældur sem ágengari hugsanir á IES) höfðu meiri áhuga á að fara í erfðapróf, eins og erlendar rannsóknir hafa staðfest (18,20,23). Ekki reyndist þó vera um sveigilínufylgni ágengra hugsana um sjúkdóminn og áhuga á erfðaprófi að ræða, eins og leitt hefur verið líkum að áður (28). Þó nokkur ótti við brjóstakrabbamein kom fram í rannsókninni, en rúmlega 37% kvenna fundu fyrir einhverjum ótta, þar af nokkrar fyrir miklum ótta. Niðurstöður erlendra rannsókna benda til þess að ótti við brjóstakrabbamein geti haft áhrif á gagnsemi

erfðaráðgjafar. Til dæmis bendir nýleg rannsókn til þess að erfðaráðgjöf reynist ekki árangursrík fyrir konur sem haldnar eru miklum ótta við sjúkdóminn (mældur sem ágengar hugsanir) (35). Erfðaráðgjöf sem veitt var fyrir erfðapróf gagnaðist þessum konum lítið. Því er mikilvægt að við erfðaráðgjöf sé tekið á þeim ótta sem konur finna fyrir. Það ætti að auðvelda þeim að taka upplýsta ákvörðun um að mæta í erfðapróf sem byggir á þekkingu fremur en á tilfinningum.

Helstu kostir erfðaprófa (mældir á stöðluðum kvarða) voru að mati kvennanna, að vitneskja um stökkbreytingu myndi hjálpa þeim við að ákveða hvort mæta ætti oftari í brjóstamyndatöku og einnig til að vita hvort börn þeirra væru í aukinni áhættu. Þessar niðurstöður eru sambærilegar bandarískum rannsóknnum (16,18,19). Þegar konur voru beðnar að greina sjálfar frá helstu kostum erfðaprófa með opnum svarmöguleika komu fram sömu atriði, en einnig var nefnt að erfðapróf hefðu vísindalegt gildi og ykju líkur á lækningu.

Það sem helst dró úr áhuga á að fara í erfðapróf (ókostir erfðaprófa mældir á stöðluðum kvarða) voru áhyggjur af því að niðurstöður úr prófunum yrðu ekki meðhöndlaðar sem trúnaðarmál. Þetta er að hluta til í samræmi við það sem fram kemur í bandarískum rannsóknnum (16,19). Þar í landi er ein algengasta hindrun fyrir mætingu áhyggjur af því að upplýsingar um að stökkbreytt erfðaeftni hafi greinst komist í hendur tryggingafyrirtækja sem neiti síðan að sjúkra- eða líftryggja viðkomandi. Á Íslandi hafa allir sama rétt á lækni- og sjúkrahúspjónustu svo það atriði ætti ekki að veða eins þungt hér á landi og í Bandaríkjunum. En hugsanlegt er að tryggingafélag neiti að líftryggja þetta fólk. Einnig gæti verið að fólk hræðist að upplýsingar um það komist í hendur óviðkomandi aðila. Það sem vekur hins vegar athygli í þessari rannsókn er að þegar konurnar greindu sjálfar frá því hver helsti ókostur erfðaprófa væri (opnir svarmöguleikar) var ótti við að greinast með stökkbreytingar mun oftari nefndur sem ókostur en áhyggjur af ónógri persónuvernd. Í bandarískum rannsóknnum eru áhyggjur vegna tilfinningalegra viðbragða (16) eða auknar áhyggjur að fá sjúkdóminn (29) með algengustu hindrunum fyrir mætingu í erfðapróf, ásamt áhyggjum af ónógri persónuvernd, eins og fyrr segir.

Á Íslandi eru erfðapróf enn sem komið er fyrst og fremst gerð í vísindaskyni. Áður en langt um líður má búast við að þau verði jafn almenn héraendis eins og víða erlendis. Allar upplýsingar um áhrif þeirra á þátttakendur eru mikilvægar. Það er ljóst að konur og fjölskyldur þeirra munu þurfa á viðeigandi ráðgjöf að halda, bæði erfðafræðilegri og sálfræðilegri. Niðurstöður úr prófunum hafa ekki einungis áhrif á þátttakendur, heldur einnig á þá sem eru líffræðilega tengdir þeim, þar á meðal börn. Einnig þarf að

tryggja að konur skilji upplýsingar um mat á eigin áhættu fyrir sjúkdómnum, um kosti erfðaprófa og um þær forvarnir og meðferðarráæði sem í boði eru. Þá þarf að vinna áfram að því að dulkóðun gagna tryggi sem besta persónuvernd.

Styrkur þessarar rannsóknar liggur í stóru úrtaki, sem valið var af handahófi, svarhlutfall var viðunandi (53,4%) miðað við viðfangsefni og að rannsóknin var gerð á árinu 1998 þegar almenn umræða um erfðapróf var stutt á veg komin hér á landi. Í rannsókninni voru notuð mælitæki sem gefið hafa góða raun í erlendum rannsóknnum og eru niðurstöður að stórum hluta til í samræmi við aðrar rannsóknir á þessu sviði.

Annmarkar rannsóknarinnar eru helst þeir, að ekki er vitað hvort sá áhugi á erfðaprófi sem konur með ættarsögu um brjóstakrabbamein sýna muni skila sér í raunverulegri mætingu í erfðapróf. Þar sem þátttakendur í rannsókninni voru á aldrinum 40 til 69 ára er ekki vitað hver afstaða yngri kvenna er til þeirra atriða sem hér hafa verið til umfjöllunar. Einnig bera að hafa í huga að rannsóknin var gerð á árinu 1998, áður en gagnagrunnsfrumvarpið var samþykkt á Alþingi, og hugsanlegt að einhver atriði séu ofar í huga fólks í dag en hér hafa komið fram. Hins vegar má benda á að rannsóknir í Bandaríkjunum, þar sem erfðapróf á brjóstakrabbameini eiga sér mun lengri sögu en hér á landi, sýna svipaðar niðurstöður og fram koma í þessari rannsókn.

Þakkir

Hrafni Tulinius yfirlækni ættarskrár Krabbameinsfélags Íslands og Laufeyju Tryggvadóttur faraldsfræðingi hjá Krabbameinsfélagi Íslands er þökkun aðstoð. Öllum konum sem þátt tóku í rannsókninni er þakkað.

Rannsóknin er styrkt af Minningarsjóði Bergþóru Magnúsdóttur og Jakobs J. Bjarnasonar, Rannsóknar- og tækjasjóði leitarviðs Krabbameinsfélagsins, Vísindasjóði Rannsóknarráðs Íslands.

Heimildir

1. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Robertsson J McD. Familial and sporadic breast cancer cases in Iceland: A comparison related to ABO blood groups and risk of bilateral breast cancer. *Int J Cancer* 1988; 42: 499-501.
2. Eyfjörð JE, Thorlacius S. Genetic changes in breast carcinomas in an Icelandic population. *Pharmacogenetics* 1992; 2: 309-16.
3. Sneider NR, Williams WR, Chaganti SK. Genetic epidemiology of familial aggregation of cancer. *Adv Cancer Res* 1986; 47: 1-32.
4. Birch JM. Familial cancer syndromes and clusters. *Br Med Bull* 1994; 50: 624-39.
5. Tulinius H, Sigvaldason H, Olafsdóttir G, Tryggvadóttir L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992; 29: 158-64.
6. Ford D, Easton DF. The genetics of breast and ovarian cancers. *Br J Cancer* 1995; 72: 805-12.
7. Rahman N, Stratton MR. The Genetics of breast cancer susceptibility. *Annu Rev Genet* 1998; 32: 95-121.
8. Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadóttir H, Olafsdóttir G, Jonasson JG, Tryggvadóttir L, et al. Study of a single BRCA2 mutation with high carrier frequency in a small population. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1079-84.
9. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
10. Whittemore AS, Gong G, Itynre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from the U.S. population-based case-control study of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 469-504.
11. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis - Effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy of life expecting among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336: 1465-71.
12. Thorlacius S, Struewing JP, Hartge P, Olafsdóttir GH, Sigvaldason H, Tryggvadóttir L, et al. Population-based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. *The Lancet* 1998; 352: 1337-9.
13. Baum A, Friedman AL, Zakowski SG. Stress and genetic testing for disease risk. *Health Psychology* 1997; 16: 8-19.
14. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn M, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
15. Lerman C, Croyle R. Emotional and behavioral responses to genetic testing for susceptibility to cancer. *Oncology* 1996; 10: 191-5.
16. Lerman C, Seay J, Balslem A, Audrian J. Interest in genetic testing among first-degree relatives of breast cancer patients. *Am J Med Genet* 1995; 57: 358-92.
17. Tambor ES, Rimer BK, Strigo TS. Genetic testing for breast cancer susceptibility: awareness and interest among women in the general population. *Am J Med Genet* 1997; 68: 43-9.
18. Lerman C, Daly M, Masny A, Balslem AM. Attitudes about genetic testing for breast-ovarian cancer susceptibility. *J Clin Oncol* 1994; 12: 843-50.
19. Struewing JP, Lerman C, Kase RG, Gianbarresi TR, Tucker MA. Anticipated uptake and impact of genetic testing in hereditary breast and ovarian cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:169-73.
20. Lerman C, Narod S, Schulman K, Hughes C, Gomez-Caminero A, Bonney G, et al. BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. *JAMA* 1996; 275: 1885-92.
21. Lerman C, Schwartz M. Adherence and psychological adjustment among women at high risk for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1993; 28: 145-55.
22. Lerman C, Croyle R. Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Intern Med* 1994; 154: 609-16.
23. Croyle R, Lerman C. Interest in genetic testing for colon cancer susceptibility: cognitive and emotional correlates. *Prevent Med* 1993; 22: 284-92.
24. Lerman C, Daly M, Sands C, Balslem AM, Lustbader E, Heggan T, et al. Mammography adherence and psychological distress among women at risk for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1074-80.
25. Stefanek ME, Wilcon P. First degree relatives of breast cancer patients: screening practices and provision of risk information. *Cancer Detect and Prevent* 1991; 15: 379-84.
26. McCaul KD, Schroeder DM, Reid PA. Breast cancer worry and screening: some prospective data. *Health Psychology* 1996; 15: 430-33.
27. Haily BJ. Family history of breast cancer and screening behavior: an inverted U-shaped curve? *Med Hypotheses* 1991; 36: 397-403.
28. Valdimarsdóttir HB, Bovbjerg D, Brown K, Jacobsen P, Schwartz MD, Bleiker E, et al. Cancer-specific distress is related to women's decisions to undergo BRCA1 testing. *Cancer Res Thera* 1998; 28: 1-3.
29. Jacobsen PB, Valdimarsdóttir HB, Brown KL, Offit K. Decision-making about genetic testing among women at familial risk for breast cancer. *Psychosom Med* 1997; 59: 459-66.
30. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med* 1979; 41: 209-18.
31. Fries, MH, Murphy KM, Flanagan J, Nunes M, McClellan D, Barholomew D. Patient indications for mutation testing after referral for genetic counseling for breast/ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 61: A384.
32. Carter CL, Hailey BJ. Psychological issues in genetic testing for breast cancer. *Women & Health* 1999; 28: 73-91.
33. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 323-42.
34. King MC, Rowell S, Love SM. Inherited breast and ovarian cancer: what are the risks? What are the choices? *JAMA* 1993; 269: 1975-80.
35. Lerman C, Lustbader E, Rimer B, Daly M, Miller S, Sands C, et al. Effects of individualized breast cancer risk counselling: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 286-92.

Fræðigreinar íslenskra lækna í erlendum tímaritum

Getið er fræðigreina. Sendið heiti greinar, nöfn höfunda og birtingarstað. Miðað er við greinar sem birst hafa á yfirstandandi og síðasta ári. Til glöggvunar verður íslenskra höfunda getið með fornafni þótt svo hafi ekki verið við birtingu.

* Ehnebom J, Björquist P, Ólöf Sigurðardóttir, Deinum J. *Characterization of the interaction of plasminogen activator inhibitor type 1 with vitronectin by surface plasmon resonance*. *Fibinolysis & Proteolysis* 2000; 14: 47-57.