

Ætti að segja þátttakendum í vísindarannsóknum frá stökkbreytingum í þeirra eigin BRCA-genum?

Vilhjálmur Árnason

prófessor í heimspeki við HÍ og formaður stjórnar Siðfræðistofnunar

Jórunn Erla Eyfjörð

erfðafræðingur við læknaeild HÍ

Vigdís Stefánsdóttir

erfðaráðgjafi við erfða- og sameindalæknisfræðideild á rannsóknarsviði Landspítala

Jón Snædal

yfirlæknir öldrunarlækninga á Landspítala og fyrrverandi forseti Alþjóðafélags lækna

Stefán Hjörleifsson

sérfræðingur í heimilislækningum við Bergenháskóla og við læknaeild HÍ

vilhjarn@hi.is

Um miðjan maí 2013 greindi bandaríska leikkonan Angelina Jolie frá því að hún hefði látið fjarlægja á sér brjóstin til að draga úr hættunni á því að hún fengi brjóstakrabbamein¹ en hún ber sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu í *BRCA1* geni (*BRCA* stendur fyrir *BReast CAncer*). Í kjölfarið varð nokkur umræða hérlandis og fram kom að fyrirspurnum hjá erfðaráðgjöf Landspítala hafði stórfjölgað frá því að fjölmiðlaumfjöllun hófst.² Í umfjöllun sagði³ að Íslensk erfðagreining búi yfir dulkóðuðum gögnum um 2400 Íslendinga sem hafi sjúkdómsvaldandi stökkbreytingu í *BRCA2*-erfðavísinum. Þar af séu um 1200 konur sem hafi yfir 80% líkur á að fá brjóstakrabbamein. Haft er eftir Kára Stefánssyni að hann telji það vera skýlausa skyldu að hafa samband við þetta fólk. Hann bendir á⁴ að það gæti orðið til þess að bjarga konum úr lífshættu, svo sem með því að þær gengjust undir samskonar aðgerð og Angelina Jolie.

Við fyrstu sýn gæti virst að hér sé um stórkostlegt tækifæri að ræða til að nota upplýsingar sem aflað hefur verið með vísindarannsóknum í erfðafræði til að koma í veg fyrir alvarleg veikindi og dauðsföll. En því miður er málið flóknara en svo. Í þessari grein ræðum við þá erfiðleika sem við er að etja. Fyrsta verkefnið er að meta þær rannsóknarniðurstöður sem hér um ræðir, bæði almennt og með hliðsjón af

því forspárgildi sem þær hafa um áhættu fyrir einstaklinga að fá brjóstakrabbamein og hugsanlegt gagn sem viðkomandi einstaklingar kunna að hafa af því að vita af slíkri áhættu. Í öðru lagi er mikilvægt að draga lærdóma af reynslu af erfðaráðgjöf um samskipti við fólk sem á kost á því að fá upplýsingar um erfðafræðilega áhættu á alvarlegum sjúkdómum á borð við brjóstakrabbamein. Í þriðja lagi þarf að meta réttmæti þess að veita slíkar upplýsingar til einstaklinga sem gáfu samþykki sitt fyrir þátttöku í rannsóknum til að afla almennrar þekkingar á erfðaþáttum sjúkdóma en ekki sjúkdómsáhættu þeirra sjálfra. Að endingu munum við vika að hlutverki vísindamanna og heilbrigðisstarfsmanna í umræðum um notkun erfðaupplýsinga við forvarnir.

Áreiðanleiki og gagnsemi erfðaupplýsinga

Á Íslandi er vitað um tvær landnemabreytingar í *BRCA*-genum (*founder mutations*). Það er breytingin 999del5 í *BRCA2*-geni⁵ sem fundist hefur hjá einstaklingum í um 50 fjölskyldum. Hin breytingin er G5193A í *BRCA1*-geni⁷ en sú breyting er sjaldgæf og finnst aðeins í fáum fjölskyldum. Viðast eru breytingar í *BRCA1*-geni algengari en í *BRCA2* en því er öfugt farið hér á landi. *BRCA2*-breytingin 999del5 er þannig talin vera til staðar í um 0,6% allra Íslendinga^{6,9} en alltaf meðal skyldra einstaklinga. Báðar eru þessar stökkbreytingar mjög stöðugar og koma ekki upp hjá einstaklingum sem ekki eru í fjölskyldu með slíka breytingu, og báðar valda þær talsvert aukinni áhættu á krabbameini í brjósti og eggjastokkum.

Við mat á því hve margir Íslendingar kunna að hafa gagn af upplýsingum um þessar stökkbreytingar þarf í fyrsta lagi að taka tillit til þess að tæplega kemur til greina að veita börnum eða ungmennum og forráðamönnum þeirra upplýsingar um að hætta sé á krabbameini síðar á lífsleiðinni. Í öðru lagi eru konur sem eru *BRCA*-arfberar og komnar yfir sjötugt ekki í aukinni áhættu á að fá brjóstakrabbamein. Samkvæmt tölum Hagstofunnar

voru rúmlega 325.000 manns hér á landi 1. október 2013. Þar af voru rúmlega 90.000 konur á aldrinum 25–70 ára. Miðað við að um það bil 0,6% af þjóðinni beri 999del5 breytingu í *BRCA2*-geni,¹⁰ eru það 540 konur á skimunaraldri. En er vitað hverjar þessar konur eru? Vitneskja úr vísindarannsóknum um það hvaða einstaklingar eru arfberar *BRCA1*- eða *BRCA2*-stökkbreytinga á Íslandi byggist að hluta til á raðgreiningu erfðaefnis einstaklinga. En verulegur hluti þeirra breytinga er áætlaður með annarri og óáreiðanlegri aðferð, svonefndri „imputation“ eða tölfræðilegri tilreikningu um hóp út frá áreiðanlegum upplýsingum sem fengnar eru með raðgreiningu á tilteknum fjölda einstaklinga.

Sú fullyrðing að líkurnar á brjóstakrabbameini séu 80% meðal kvenna með *BRCA2*-stökkbreytingu, sem heyrst hefur í fjölmiðlaumræðu á Íslandi, er í besta lagi mikil einföldun. Algengi sjúkdómsins, alvarleiki hans og aldur kvenna þegar þær veikjast er afar mismunandi milli fjölskyldna þar sem *BRCA2*-stökkbreyting kemur fyrir.^{11,12}

Við núverandi aðstæður er læknisfræðilegt gagn af því að greina hvort kona er með *BRCA2*-stökkbreytingu í meginatriðum tvíþætt. Í fyrsta lagi er unnt að bjóða konunni reglubundið eftirlit í því skyni að greina illkynja æxli í brjóstum hennar snemma svo nema megi æxlið á brott. Í öðru lagi væri hægt að nema á brott brjóst og/eða eggjastokka konunnar í fyrirbyggjandi aðgerð. Báðar þessar leiðir hafa þó annmarka.

Enn sem komið er hefur ekki verið sannað að brottnám brjósta minnki dánarhlutfall vegna brjóstakrabbameina, þótt ljóst sé að það minnki verulega áhættu á brjóstakrabbameini. Ekki er hægt að koma algerlega í veg fyrir sjúkdóminn. Í fyrsta lagi kann brjóstvefur að leynast víðar um líkamann en í brjóstum. Í öðru lagi gætu krabbameinsfrumur hafa myndast í brjósti og dreifst þaðan um líkamann áður en brjóstnám var framkvæmt. Brjóstnám er erfið aðgerð, bæði líkamlega og andlega, sérstaklega fyrir ungar konur. Brottnám eggjastokka dregur úr áhættu á brjósta-

krabbameini en hefur þær aukaverkanir að áhrif tíðahvarfa koma samstundis. Þar eð báðar leiðirnar til forvarna sem nú eru í boði hafa verulega annmarka, er mikil áhersla lögð á að leita markvissari leiða, svo sem með lyfjum, til að reyna að fyrirbyggja brjóstakrabbamein hjá konum sem greinast með BRCA-stökkbreytingar.

Reynsla af erfðaráðgjöf

Erfðaráðgjöf vegna krabbameina við Landspítala tók formlega til starfa í lok árs 2006. Frá þeim tíma til loka október 2013 hafa verið gerðar um 700 stökkbreytingagreiningar vegna mögulegra BRCA-stökkbreytinga. Í kjölfar þeirrar umræðu sem skapaðist vegna ummæla Angelinu Jolie komu rúmlega 300 einstaklingar, mest konur, í erfðaráðgjöf á Landspítala og umtalsvert fleiri hringdu til að fá upplýsingar.

Alllönng reynsla er komin á erfðaráðgjöf vegna erfðasjúkdóma í Bandaríkjunum og víða í Evrópu. Sú reynsla hefur sýnt^{13, 14} að umfram allt verði að fara afar varlega. Þótt flestir vilji fá upplýsingar um arfgerð sína, kemur fyrir að fólk hætti við og kjósi að fá ekki niðurstöðuna, jafnvel þótt það hafi komið í erfðarannsókn að eigin frumkvæði. Upplýsingar um erfðasjúkdóma vekja hjá fólki flókna og erfiðar spurningar, svo sem um það „hvort það ætti að gangast undir erfðapróf; hvort það ætti að deila upplýsingunum með foreldrum, systkinum, mökum, afkvæmum, fjar-skyldum ættingjum, vinum, læknum; ... hvernig það sér og skilur sjálft sig og erfðir sínar; hvort það ætti að leita meðferðar og þá hvaða; hvort það ætti að eiga börn eða ættleiða, gangast undir fósturgreiningu eða fóstureyðingu ...“¹⁴

Lönng reynsla erfðaráðgjafa og lækna staðfestir því að fólk vill fá erfðaupp-lýsingar þegar því hentar, þegar það er

tilbúið að meðtaka þær og getur tekist á við afleiðingarnar. Vönduð upplýsingagjöf fyrir erfðarannsókn og undirbúningur fyrir mögulega útkomu ásamt eftirfylgni með samtali og upplýsingabréfi eftir erfðarannsókn er það verklag sem skilar bestum árangri.¹⁵

Upplýsingar sem ekki var samið um

Brýnt er að minna á að munur er á greiningu sem hluta af vísindarannsókn (hversu vönduð sem hún er) og klínískri greiningu. Í síðara tilvikinu er unnið með sýni á einstaklingsgrunni og greining allt af gerð tvisvar í óháðri greiningu. Það er því vafasamt – og ekki samþykkt af þeim sem helst hafa unnið að erfðagreiningum vegna sjúkdóma – að nota rannsóknaniðurstöður beint við sjúkdómsgreiningu. Frá læknisfræðilegu sjónarmiði væri því óábyrgt að hafa samband við þátttakendur í vísindarannsóknnum og segja þeim frá BRCA1- eða BRCA2-stökkbreytingum á grundvelli rannsóknaniðurstöðna.

Þegar metið er hvort hafa eigi beint samband við fólk sem tekið hefur þátt í vísindarannsóknnum er mikilvægt að virða það hvort fólk kys að fá svona upplýsingar eða ekki. Þetta getur verið breytilegt eftir sjúkdómum og rannsóknnum. Til skamms tíma hefur megináherslan í rannsóknnum Íslenskrar erfðagreiningar hvílt á því að þar væri leitað almennra upplýsinga til skilnings á arfgengi sjúkdóma. Þátttakendur hafa því ekki vænst þess að haft yrði samband við þá um sjúkdómsgreiningar. Sé vikið frá þessu getur það valdið mis-skilningi á eðli vísindarannsókna og jafnvel grafið undan trúverðuleika þeirra.¹⁶ Því þarf að gera skýran greinarmun á erfðauppplýsingum sem fást í gegnum vísindarannsóknir þar sem fólk á ekki von á neinum sérstökum niðurstöðum

og erfðauppplýsingum sem koma gegnum beinar greiningar þar sem einstaklingur hefur leitað hjálpar vegna veikinda sjálfs sín eða fjölskyldumeðlims. Þriðji möguleikinn væri að þátttakendum í vísindarannsóknnum væri gerð skýr grein fyrir því að til greina komi að haft verði samband við þá síðar vegna sjúkdómsáheattu. Slíkt ætti þó ekki að gera nema að uppfylltum ákveðnum skilyrðum um áreiðanleika og gagnsemi sem metin væru af óháðum aðila.¹⁷

Ábyrgð vísinda- og heilbrigðisstarfsmanna

Mikil ábyrgð hvílir á vísindamönnum og heilbrigðisstarfsmönnum í umræðu um upplýsingar sem skipt geta sköpum fyrir líf og heilsu fólks. Meginviðmiðunin er í raun frumregla Hippókratesar að valda ekki skaða. Mikilvægt er að sýna varkárni í yfirlýsingum og forðast að vekja falsvonir eða óraunsæjar væntingar meðal almennings. Jafnframt er ábyrgt að stuðla að hófsamri og vandaðri opinberri umræðu um þá þekkingu sem orðið hefur til með erfðarannsóknnum. Þar með geta skapast upplýstar forsendur bæði fyrir stjórnvöld til að móta heilbrigðisstefnu og fyrir einstaklinga til að afla sér þekkingar og erfðaráðgjafa. En þá er líka brýnt að huga að margvíslegum skilyrðum þess að hægt verði að sinna þörfum þessa fólks á sómasamlegan hátt. Ekki er rétt að hvetja fólk í stórum stíl til þess að leita sér ráðgjafa og meðferðar vegna alvarlegra erfðasjúkdóma nema gæta þess að nægt starfsfólk, við-eigandi tækjabúnaður og önnur aðstaða sé fyrir hendi. Við núverandi þrengingar í íslenskrari heilbrigðisþjónustu þyrfti að meta það sérstaklega hvort slíkar aðgerðir séu brýnar til að stuðla að sem bestri heilsu landsmanna.

Heimildir

- Borzekowski DLG, Guan Y, Smith KC, Erby LH, Roter DL. The Angelina effect: immediate reach, grasp, and impact of going public. *Genet Med* 2013; doi: 10.1038/gim.2013.181
- Jolie A. Times N. My Medical Choice. *New York Times*. nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html
- Margir spyrja um erfðaráðgjöf. *Morgunblaðið* 23. maí 2013.
- Hægt að finna alla með geniö. *Morgunblaðið* 15. maí 2013.
- 1200 íslenskar konur ser eru með yfir 80% líkur á að fá brjóstakrabbamein. *DV* 15. maí 2013
- Thorlacius S, Olafsdóttir G, Tryggvadóttir L, Neuhausen S, Jonsson JG, Tavtigian SV, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996; 13: 117-9. doi: 10.1038/ng0596-117
- Bergthorsson JT, Jonasdóttir A, Johannesdóttir G, Arason A, Egilsson V, Gayther S, et al. Identification of a novel splice-site mutation of the BRCA1 gene in two breast cancer families: screening reveals low frequency in Icelandic breast cancer patients. *Hum Mutat* 1998; Suppl 1, S195-197.
- Thorlacius S, Sigurdsson S, Bjarnadóttir H, Olafsdóttir G, Jonsson 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.
- Tryggvadóttir L, Sigvaldason H, Olafsdóttir GH, Jonsson JG, Jonsson T, Tulinius H, et al. Population-based study of changing breast cancer risk in Icelandic BRCA2 mutation carriers, 1920-2000. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 116-22. doi: 10.1093/jnci/dj012
- Johannesdóttir G, Gudmundsson J, Bergthorsson JT, Arason A, Agnarsson BA, Eiriksdóttir G, et al. High prevalence of the 999del5 mutation in Icelandic breast and ovarian cancer patients. *Cancer Res* 1996; 56: 3663-5.
- Stefansson OA, Jonsson JG, Olafsdóttir K, Bjarnason HTH, Johannsson O, Bodvarsdóttir SK, et al. Genomic and phenotypic analysis of BRCA2 mutated breast cancers reveals co-occurring changes linked to progression. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R95. doi: 10.1186/bcr3020
- Tryggvadóttir L, Olafsdóttir EJ, Olafsdóttir GH, Sigurdsson H, Johannsson OT, Bjorgvinsson, et al. Tumour diploidy and survival in breast cancer patients with BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 375-84. doi: 10.1007/s10549-013-2637-4
- Hamilton JG, Lobel M, Moyer A. Emotional distress following genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: a meta-analytic review. *Health Psychol* 2009; 28: 510-8. doi: 10.1037/a0014778
- Klitzman RL. Am I my genes? Confronting Fate and Family secrets in the age of genetic testing (1 ed. Vol. 1). Oxford University Press, Oxford 2012.
- Kausmeyer DT, Lengerich EJ, Kluhsman BC, Morrone D, Harper GR, Baker MJ. A survey of patients' experiences with the cancer genetic counseling process: recommendations for cancer genetics programs. *J Genet Couns* 2006; 15: 409-31. doi: 10.1007/s10897-006-9039-2
- Cho MK. Understanding incidental findings in the context of genetics and genomics. *J Law Med Ethics* 2008; 36: 280-5, 212. doi: 10.1111/j.1748-720X.2008.00270.x
- Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res* 2012; 22: 421-8. doi: 10.1101/gr.127845.11