

ETIKA TESTIRANJA BRCA1: IZMEĐU ZADOVOLJSTVA I STRAHA

Erik Parens
Hastings Centar, New York

UDK 614.253
174:61
Izvorni znanstveni rad

Primljeno: 12. 9. 1995.

Presimptomatsko testiranje za opake, neizlječive bolesti svakako će donijeti mnoge koristi, ali i probleme etičke naravi. Danas je to već testiranje za BRCA1, gen predispozicije za karcinom dojke. Osnovni razlozi za zadovoljstvo su otkrivanje mutiranog gena prije ikakvih znakova bolesti. Hoće li se bolest nastaviti ovisi o prodornosti samog gena i o drugim razlozima. BRCA1 je velik gen s mnoštvom varijanata, pa su mogući lažno pozitivni i lažno negativni rezultati, te ovakva testiranja moraju biti popraćena genetskim savjetovanjem. Osim toga u svim testiranjima moraju biti poštovana određena etička načela kao što su povjerljivost, pravičnost, autonomnost i druge. Kroz povjerljivost bi se osiguralo neotkrivanje rezultata testiranja trećim osobama, dok bi kroz pravičnost testiranje bilo dostupno svim društvenim slojevima. Pojedinci trebaju sami za sebe odlučiti žele li se podvrgnuti testiranju, bez prisile, ali teško je govoriti o načelu autonomije u testiranju djece, malodobnika. Ukoliko se testiranje obavlja iz dobrih namjera i ako je popraćeno neusmjerenim savjetovanjem koje poštuje etička načela, može nas s pravom učiniti zadovoljnim. Razlozi za zabrinutost, pa i strah, diskriminacija su u zapošljavanju i zdravstvenom osiguranju. Moguće je i nepoštovanje načela autonomije radi štednje novca za medicinsko liječenje. Izvjesno je da će na tržištu biti sve više testova, te je moguća posljedica i testiranje radi zarade. BRCA1 test će najvjerojatnije biti ispitan na tržištu, a ne u dobro kontroliranim uvjetima istraživačkog centra s genetskim savjetovalištem.

Usiječnju 1993. jedan od autora časopisa *Science* predvidio je da će, kad bude izoliran gen BRCA¹, biti moguće raditi dijagnostičke testove i pretraživanje opće populacije. Razmišljajući o toj mogućnosti, Francis Collins, tadašnji istraživač na Sveučilištu Michigan a danas direktor Nacionalnog centra

1
BRCA = Brest Carcinoma, engl. karcinom dojke (op. ur.)

za istraživanje humanog genoma (*National Center for Human Genome Research*), izjavio je sljedeće: "To je razlog radi kojeg sam ušao u ovo polje znanosti, zbog kojega sam zadovoljan što sam liječnik i znanstvenik. Ali ponekad sam prestrašen."(1)

Cilj ovog članka jest objasniti zašto su i zadovoljstvo i, ako ne strah, onda svakako duboka zabrinutost, pravilne reakcije na mogućnost presimptomatskog testiranja pojedinaca na BRCA1 i testiranja populacija.

Najprije bih želio ponoviti neke već poznate činjenice. Karcinom dojke je "daleko najučestaliji karcinom među ženama i, nakon karcinoma pluća, najsmrtonosniji". (2) U SAD-u karcinom dojke ubija svake godine oko 46.000 žena. (3) U oko 90% slučajeva uzrok karcinoma može se naći u somatskim mutacijama koje su nastale kao posljedica slučajnih događanja u stanici ili faktora okoline. Vjeruje se da se oko jedna desetina, ili 4600, smrtnih slučajeva uzrokovanih karcinomom dojke može objasniti poremećajem u liniji zametka. (4) Za polovicu od 10% žena koje imaju nasljednu sklonost karcinomu dojke sklonost karcinomu posljedica je mutacija gena BRCA1. Izgleda da je gen BRCA2, koji još nismo uspjeli izolirati, odgovoran za veći dio preostale polovice poremećaja u zametnoj lozi. (5)

U listopadu 1994. godine, otprilike godinu dana nakon spomenute izjave Francisa Collinsa u časopisu *Science*, Mark Skolnick i njegovih 44 suradnika objavili su na stranicama tog istog časopisa da su uspjeli izolirati gen BRCA1. (6) Danas, godinu dana nakon te objave, kompanije poput *Myriad Genetics* u kojoj je Skolnick jedan od glavnih istraživača i *OncorMed* spremne su ponuditi tržištu testove za identifikaciju presimptomatskih nosilaca mutacija BRCA1 gena.

Osnovni razlozi za zadovoljstvo

Jednostavan, ali osnovni razlog zbog kojeg bi nas testiranje BRCA1 trebalo učiniti zadovoljnima jest što dobri testovi učinjeni iz dobrih pobuda mogu pomoći informiranim pacijentima u pravodobnom reagiranju na moguću bolest.

Jedan od najvećih razloga za presimptomatsko testiranje uopće jest otkriti "poremećaj" koji može potaknuti medicinsku intervenciju i prije drugih vidljivih znakova bolesti. Presimptomatsko testiranje na hemokromatozu dobar je primjer za to. Hemokromatoza se često manifestira u karcinomu jetre, cirozi jetre, kardiomiopatiji i dovodi do prijevremene smrti. Premda za nju još ne postoji DNA test, postoje presimptomatski testovi koji se oslanjaju na utvrđivanje fenotipskih posljedica abnormalnog metabolizma željeza. Ranim dijagnostičkim i liječenjem hemokromatoze može se spriječiti prerana smrt. "Potencijalno smrtonosna bolest ... može se pretvoriti u bolest s očekivanim normalnim preživljavanjem."(7)

U pogledu prevencije ili liječenja, Huntingtonovu bolest možemo staviti na drugi kraj spektra medicine pomoći. Naime, kod te bolesti obavijest o genetskom statusu može pacijentu koristiti iz psiholoških, društvenih ili financijskih razloga, ali danas još ne postoji medicinski odgovor na prisutnost mutacije gena povezane s tom bolešću, tj. ne može se liječiti.

Možda ne baš sasvim u sredinu, već malo više prema Huntingtonovom kraju, možemo smjestiti nasljedni karcinom dojke i jajnika. U današnje doba postoje samo tri moguća klinička odgovora na njih: (1) povećan nadzor, (2) profilaktička mastektomija/oaferektomija, ili (3) sudjelovanje u tekućem pokusu s tamoxifenom. Međutim, kao što su napisale Mary-Claire King i njezini suradnici, "ne postoji dobra mogućnost, čak ni dobra kombinacija kliničkih mogućnosti, za žene s naslijeđenim rizikom."(8)

Zbog nepostojanja dobrog medicinskog odgovora na informacije koje nam otkrivaju rezultati testa poliformizma BRCA1, jedan je autor napisao da se nalazimo u stanju "prosvijećene nemoći."(9) U sličnom duhu, jedan drugi autor podsjeća nas na riječi vidovnjaka Tirezija upućene Edipu: "Tužno je biti mudar kad od mudrosti nema koristi."(10)

Ova opažanja o prosvijećenoj nemoći i tužnom znanju vrlo su značajna, ali nas ne trebaju odvratiti od nastojanja da pronađemo način na koji bismo mogli iskoristiti genetsku informaciju da poštedimo neke ljude od nekih nevolja. Istina je da se tom informacijom može manipulirati loše ili čak okrutno, ali stručnjaci nisu ti koji bi trebali odlučiti koja je genetska informacija dobra za pojedinca, a koja nije.

Ovo nas dovodi do drugog dobrog razloga za obavljanje presimptomatskog testiranja: čak i u nedostatku dobrog medicinskog odgovora na otkrivanje genetskog poremećaja, spoznaja da postoji mogućnost da se oboli od neke bolesti može pomoći u otklanjanju mnogih oblika tjeskobe koja često prati nepoznavanje genetskog statusa.

Kako bismo osigurali da znanje ne izazove nemoć ili tugu, moramo ga širiti mudro. To znači da genetska informacija mora biti popraćena nekim oblikom genetskog savjetovanja. Drugim riječima, ako obavljamo neki test s dobrim razlogom, tada je ured genetskog savjetnika najbolje mjesto da se taj razlog razotkrije.

Postoje barem četiri značajna službena izvješća koja su kao neposredan odgovor na krajnju potrebu za dobrim savjetovanjem objavili: (11) The Hastings Center (1972.), "Ethical and Social Issues in Screening for Genetic Disease"(12); The Committee on Inborn Errors of Metabolism of the National Academy of Sciences (1975.), "Genetic Screening: Programs, Principles, and Research"(13) The President's Commission (1983.), "Screening and Counseling for Genetic Conditions: The Ethical, Social, and Legal Implications of Genetic Screening, Counseling, and Education Programs"(14) The Institute of Medicine (1994.), "Assessing Genetic Risks"(7).

Svaki od ovih dokumenata ustvrđuje da je dobro savjetovanje ključno za pametno širenje genetske informacije. Premda među dokumentima postoje male razlike, vjerojatno bi svi njihovi autori stavili svoj potpis na popis četiriju načela dobrog savjetovanja koje je Katherine A. Schneider nedavno objavila u svom *Counseling about Cancer*. (15) Ta četiri načela jesu: povjerljivost, pravičnost, sloboda odlučivanja i korist (*confidentiality, justice, autonomy and beneficence*). Ova načela vjerojatno zvuče iritirajuće poznato poznavacima bioetičke literature. Nadam se, međutim, da će korist od poznavanja uvjeta koji su potrebni da budemo zadovoljni presimptomatičnim testiranjem biti veća.

Prema A. Schneider uvjet za povjerljivost je "prisutnost pažljivih mehanizama koji će osigurati da rezultati i ostale osjetljive informacije, kao što je ne-očinstvo, ne budu nehotice otkrivene trećim strankama." Preduvjet za pravičnost jest da "testiranje bude omogućeno svim osobama bez obzira na njihovo etničko podrijetlo, zemljopisni položaj ili sposobnost plaćanja ... i nitko ne smije biti diskriminiran zbog rezultata testiranja." (15, str. 125)

Iako posljedice nepoštivanja načela povjerljivosti i pravičnosti mogu biti porazne, samo nepoštivanje tih načela nije teško uočiti: informacija se ili čuva povjerljivo ili ne, testiranje se ili omogućuje ili ne. Međutim, mnogo je teže uočiti načine na koje se mogu izbjeći načela samostojnosti i dobročinstva. Iz tog ću se razloga malo podrobnije pozabaviti tim dvama načelima, posebno onim prvim.

Autonomija. Pojedinci moraju sami za sebe odlučiti žele li se podvrći testiranju ili ne. Da bi mogli donijeti informiranu odluku o tome, mora im se pomoći da shvate (1) točnost i značenje rezultata i (2) koristi i opasnosti povezane s pozitivnim i negativnim rezultatima testiranja.

Preciznost i značenje rezultata testiranja. Budući da je BRCA1 velik i samo djelomično poznat gen, broj lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata testiranja nužno će biti velik, bez obzira na to kolika je sposobnost dijagnostičke tehnologije ili koliko je pozoran tehničar. Ukoliko ne reaguju na još neprepoznate mutacije povezane s bolešću, sadašnji testovi mogu dati lažne negativne rezultate; ukoliko otkriju mutacije koje su normalne varijacije ili polimorfizmi i koje nisu povezane s bolešću, sadašnji testovi mogu dati lažne pozitivne rezultate.

Povrh toga, čak i ako test da točan pozitivan rezultat, tj., pokaže prisutnost mutacije koja nosioca predisponira za bolest, to još ne znači 100%-tnu sigurnost da će nosilac oboljeti od te bolesti. Prodornost ili korelacija između nošenja mutacije i manifestacije bolesti, tj. očitovanje mutacija BRCA1 jest oko 85%. Ne samo da točan pozitivan rezultat ne znači da će se bolest manifestirati već nam ne govori ni kako će se manifestirati. Točan pozitivan rezultat ne govori nam ništa ni o, na primjer, vremenu pojave bolesti.

Koristi i opasnosti povezane s pozitivnim i negativnim rezultatima testiranja. Testiranje BRCA1 ne postavlja samo složena pitanja glede lažno pozitivnih i

lažno negativnih rezultata. Točni pozitivni i točni negativni rezultati dovode nas u podjednako zbunjujuću situaciju. Postoje medicinske, psihološke, društvene i financijske koristi i opasnosti povezane i s točno pozitivnim i s točno negativnim rezultatima. (16)

Moguće koristi povezane s negativnim BRCA1 rezultatima lakše je predvidjeti. U njih spadaju: smanjena strepnja od rizika dobivanja nasljednog karcinoma dojke i jajnika; smanjena strepnja od prenošenja tih osobitosti na djecu te smanjen strah od povećanih financijskih troškova zahvaljujući mogućnosti osiguranja po standardnim cijenama, unatoč obiteljskoj povijesti.

Moguće koristi povezane s pozitivnim rezultatom testa nije moguće tako lako predvidjeti. Ako zamislimo najbolju moguću situaciju, prema Karen Schneider, medicinske su koristi da će "pojava karcinoma biti spriječena ili otkrivena u ranoj fazi, što će povećati mogućnost izlječenja ... i prepoznati nosioci mogu isplanirati osobni program prevencije karcinoma ili dijagnostičke pretrage". (15, str. 128) Neki ljudi smatraju da ih poznavanje negativnih rezultata čini manje tjeskobnima nego nepoznavanje rezultata; neki pak nalaze da saznavanje loših vijesti otvara put komunikaciji u obitelji tamo gdje ga prije nije bilo. I konačno, pozitivan rezultat može pomoći ljudima da isplaniraju svoju financijsku i ostalu budućnost.

Među opasnostima povezanim s negativnim rezultatima jest i ta da neke pacijentice pogrešno shvate negativan rezultat kao nepostojanje rizika za bilo koju vrstu karcinoma dojke i stoga napuste preventivne i ostale postupke ranog otkrivanja. Pojedinci s negativnim rezultatima također su u većoj opasnosti da ih obuzme osjećaj krivnje zbog toga što su baš oni, a ne neka druga njima draga osoba, pošteđeni te obiteljske kuge, kako im se čini, i takvi pojedinci su naravno u opasnosti da razviju nategnute odnose sa članovima obitelji koji su ili nosioci mutacije ili se ne mogu odlučiti na testiranje.

Postoje, naravno, opasnosti povezane i s pozitivnim rezultatom. Pored očito dramatično povećanog rizika od manifestacije bolesti, pacijenti s pozitivnim testovima mogli bi izbjegavati buduće pretrage zbog straha; zatim postoji opasnost od povećanog osjećaja strepnje, depresije i beznađa, kao i smanjenog stupnja obrambenih mehanizama uzrokovanog ovim navedenim stanjima; razvijanja nategnutih odnosa s članovima obitelji koji se nalaze u podjednako teškoj situaciji jer trebaju odlučiti hoće li ili ne za sebe potražiti tu informaciju. Konačno, danas još uvijek postoji i opasnost da izgube radno mjesto i budu u diskriminirajućem položaju glede zdravstvenog osiguranja.

Iako se mišljenja o tome što znači termin "neusmjereno savjetovanje" ("nondirective counseling") razilaze, svi se slažu da ljudima treba dati informacije o opasnostima i koristima pozitivnih i negativnih rezultata na što je moguće manje sugestivan način. Neusmjerenost informacije ili savjeta vjerojatno je prilično neopipljivo i čak kontroveržno dostignuće (17), ali namjerno prisiljavanje je zlo koje se može izbjeći. Ni pod kojim uvjetima ne smije se nekoga prisiliti da se podvrgne testiranju.

To nas dovodi do četvrtog načela genetičkog savjetovanja koje A. Schneider navodi glede presimptomatskog testiranja: dobročinstva. Sam minimum dobročinstva medicine, "prvo ne škoditi", ne spada nigdje tako dobro kao u kontekst genetičkog savjetovanja. Postoji golema mogućnost da genetički savjetnici naprosto naude davanjem neželjene ili krivo shvaćene genetičke informacije. Priopćavanje neželjene ili pogrešno shvaćene genetičke informacije može biti podjednako štetno kao nepostojanje željene i pravilno shvaćene informacije.

Provjeravanje je li genetička informacija pravilno shvaćena najveća je poteškoća na koju nailaze oni koji tu informaciju trebaju prenijeti. Probabilistička informacija o složenim biološkim procesima dovoljna je za znanstveno pismene osobe, ali ne i za one koje to nisu. Činjenica da je genetička informacija teško shvatljiva mnogim laicima te da informirani pristanak na testiranje podrazumijeva shvaćanje te informacije, dovoljno govori o složenosti postupka koji dovodi do informiranog pristanka odrasle osobe na testiranje.

Razumije se da se svi ti problemi samo povećavaju kad se radi o testiranju malodobnika. Izgleda da je dosad vrijedilo opće prihvaćeno pravilo da se malodobnike (tj. osobe mlađe od 18 godina) ne treba testirati za BRCA1. (18)(19) Osim zabrinutosti o sposobnosti maloljetnika da potpuno shvate značenje i moguće posljedice rezultata genetskih testova, istraživači i savjetnici se brinu da bi pozitivni rezultati mogli smanjiti samopoštovanje, izazvati pretjerano zaštitnički stav obitelji i, možda, biti povodom za diskriminaciju. (15, str. 135)

Međutim, malodobnici su heterogena grupa – i po tome što ta kategorija uključuje osobe vrlo različite dobi, i po tome što i malodobnici iste dobi imaju vrlo različite sposobnosti prihvaćanja genetičke informacije. Premda se malodobnici redovito testiraju na dječje bolesti, kao što je obiteljski retinoblastom ili obiteljski Wilmsov tumor i može se argumentirati u korist tvrdnje da bi neki malodobnici kao i odrasli mogli imati neke koristi od takvog testiranja, i dalje vrijedi opći konsenzus da se malodobnici ne testiraju. Možda upravo za malodobnike "treba dati prednost izbjegavanju škodljivosti pred podupiranjem načela autonomije." (18, str. 878)

Ukoliko se testiranje BRCA1 obavlja iz dobrih namjera i ako je popraćeno savjetovanjem koje poštuje etička načela koja smo upravo izložili, takvo nas testiranje s pravom može učiniti zadovoljnim.

Razlozi za – ako ne stravu, onda duboku zabrinutost

Sad kad smo se osvrnuli na osnovne razloge zbog kojih bismo se trebali osjećati zadovoljnim, želio bih se pozabaviti razlozima zbog kojih bismo trebali biti ako ne prestravljeni, onda duboko zabrinuti.

Diskriminacija u zapošljavanju i osiguravanju. Kao što sam već naveo, gotovo je suprotno etici iskoristiti genetičku informaciju o pojedincu kao razlog za

uskraćivanje zaposlenja ili osiguranja. Pozitivan korak u tom smislu jest nedavna izjava Komisije za jednaku mogućnost zaposlenja (*Equal Employment Opportunity Commission*, EEOC) u kojoj se navodi da se po američkom Zakonu o Amerikancima-invalidima (*Americans with Disabilities Act*) iz 1990. godine, korištenje rezultata genetskih testova u uskraćivanju zapošljavanja može smatrati kršenjem zakona. (20) Nažalost, zbog ograničenih sredstava te Komisije, neizvjesno je u kojoj mjeri će se te smjernice moći provoditi. Štoviše, sama upotreba rezultata testova za uskraćivanje zdravstvenog ili životnog osiguranja i ne spada u kompetenciju EEOC.

Može nam se činiti da bismo prijetnju diskriminacije na temelju genetičke informacije trebali proglasiti nezakonitom. Činjenica je, međutim, da prisutnost takvih podataka u nepreglednim informatičkim mrežama čini provođenje takvih zakona izrazito teškim, ako ne i nemogućim.

Treba napomenuti, međutim, da povećanje broja presimptomatskih genetskih testova ima i svoju dobru stranu. Moguće je da razvoj takvih testiranja sruši ideju o zdravstvenom osiguranju utemeljenom na riziku i da će jedinstvena policia postati stvarnost u ovoj zemlji. (7, str. 24) Ako se prihvati ideja da zdravstveno osiguranje temeljeno na riziku ovisi o činjenici kako ne možemo pouzdano predvidjeti buduće zdravstveno stanje pojedinaca, i ako prihvatimo mogućnost da će presimptomatsko genetsko testiranje u velikoj mjeri omogućiti takva predviđanja, onda se s pravom može zaključiti, kao što je to učinio Odbor za procjenu genetskog rizika *Institute of Medicine*, da i samu ideju o "zdravstvenom osiguranju temeljenom na riziku treba ukinuti." (7, str. 24)

Testiranje radi štednje novca. Što će novčani izvori više presušivati, to će biti jači pritisci da se smanje troškovi – možda čak i onda kad ono znači onemogućavanje nekim osobama donošenje odluke o reprodukciji. "Čula su se mišljenja – kao što je primjetio spomenuti odbor Medicinskog instituta (IOM) – da bi se model javnog zdravstva trebao primijeniti na genetiku s obvezatnim genetičkim testiranjem, i čak obvezatnim prekidom trudnoće oboljelih fetusa." (7, str. 256)

Pozabavimo se najprije ukratko mogućim obvezatnim presimptomatskim testiranjem za BRCA1. Iako nisam čuo ni za kakav poziv glavnih nosilaca politike da se obavi obvezatno pretraživanje populacije, neki promatrači testiranja BRCA1 predviđaju da će doći do sve većih pritisaka da se ljudi dobrovoljno podvrgnu testiranju. (19, str. 1973)

Osim toga, čuju se neke zabrinjavajuće priče o tome koliko bi novaca zdravstveno osiguranje HMO mogao uštedjeti "ohrabrivanjem" žena da se podvrgnu presimptomatskom testiranju. Na primjer, jedna od najpriznatijih grupa koje pišu o tim pitanjima već je primijetila da je jeftinije obaviti profilaktičku mastektomiju nego liječiti karcinom dojke. (19, str. 1974) Međutim, s obzirom na to da mastektomija ne uklanja pouzdano sve stanice dojke, nije sasvim jasno koliko je čak i radikalna mastektomija stvarno učinkovita. Ako prisiljavanje

žene da se podvrgne kirurškom zahvatu koji joj ne daje 100%-tnu sigurnost da će izbjeći bolest – za koju nije ni 100% sigurno da će je dobiti – ako to nije duboko zabrinjavajuće, onda ne znam što bi moglo biti.

Jedna druga tmurna mogućnost jest da ćemo se upustiti u blažu i nježniju eugeniku. U ime sprečavanja patnje bolesnikâ i smanjivanja troškova za njihovu njegu moguće je da će se vršiti pritisak na ljude da pobace fetuse čiji bi životi zahtijevali posebne troškove. Diane Paul i Hamish Spencer pišu o "odmjeravanju troška i koristi u odrednicama Međunarodnog Huntington udruženja (*International Huntington Association*) i Svjetske neurološke federacije (*World Federation of Neurology*) iz 1990. godine u kojima se prihvaća uskraćivanje testiranja ženama koje čvrsto ne jamče da će prekinuti trudnoću ako se ustvrdi povećana opasnost od Huntingtonove bolesti ploda." (21)

Budući da se već obavlja prenatalno testiranje gena sklonih karcinomu pomoću DNA, samo je pitanje dana kada će budući roditelji tražiti prenatalno testiranje BRCA1. Tu se nameće složeno i zabrinjavajuće pitanje: kako daleko ćemo ići u našoj namjeri da smanjimo troškove? Kako ćemo uravnotežiti našu želju da budemo s našim sugrađanima koji moraju podnositi teret skupe bolesti i invaliditeta i da se brinemo za njih, želeći ne samo pružiti njegu ostalim članovima društva već pomoći i ostalim društvenim dobrima kao što su obrazovanje, religija i znanost.

"Genetička ekskulpacija" (isključivanje krivnje naslijeđa). Zadivljeni našom sposobnošću prepoznavanja gena koji predisponiraju žene za karcinom dojke ili jajnika zaboravljamo činjenicu da se samo za 10% karcinoma zna da su nasljedni. Svih 90 posto karcinoma dojke posljedica su slučaja i/ili čimbenika iz okoline. Pa ipak, čak i u ovom velikom postotku slučajeva geni mogu biti žrtveno janje. Robert Proctor nedavno je stvorio izraz "genetička ekskulpacija" kako bi izrazio ideju da se oni koji imaju neki interes u tome počinju opravdavati i odbacivati svoje sudjelovanje u krivnji ukazivanjem na gene za predispoziciju susceptibilnost gena. Nastojanja centara za kontrolu bolesti da visok postotak karcinoma dojke u Long Islandu pripišu genetskoj sklonosti – a ne, što se čini očitijim, čimbenicima iz okoliša – primjer je genetičke ekskulpacije. Još jedan takav primjer jest pokušaj proizvođača cigareta da karcinom pluća pripišu genetskoj sklonosti. (9, str. 241)

I tako nas naše oduševljenje genetičkim objašnjenjima može navesti da sa sebe otklonimo svu odgovornost za karcinome koje sami uzrokuje izbacivanjem otrova u okoliš, kao i za nebrigu za njihovo smanjivanje ili obustavu njihove proizvodnje. Mogućnost da elegantnim i jednostavnim genetičkim objašnjenjima odvratimo pozornost i sredstva od zamršenog i složenog problema očuvanja okoliša trebala bi nas duboko zabrinuti. Premda nam se možda ne čini privlačnim razmišljati o smanjivanju otpada koji izbacujemo u zrak i ubacujemo u svoje tijelo, to je vjerojatno ipak pravo mjesto za sprečavanje karcinoma.

Testiranje radi zarade. Amerikanci su sve skloniji prepustiti sve odluke tržištu. Stoga ne čudi, kao što je u *The New York Times* objavila Gina Kolata, izjava jednog istraživača sa Sveučilišta John Hopkins i savjetnika u kompaniji koja se sprema testove BRCA1 plasirati na tržište, da "oni koji žele zaustaviti komercijalizaciju takvih testova vode izgubljenu bitku."(22) Ono što ipak malo čudi jest činjenica da su iste novine slijedeći dan objavile uvodni članak u kojem se s tim slažu i zaključuju: "Pustimo testove na tržište i nastavimo istraživati kako da najbolje interpretiramo i iskoristimo rezultate." Druge novine, *The Lancet*, tiskane u zemlji u kojoj je tržište manje slobodno od našeg, objavile su nakon nekoliko dana članak u sličnom tonu: "Unatoč ... zabrinutosti, čini se da će se djelotvornost ovih novih genetskih testova ispitivati na tržištu, a ne u klinikama."(23) Ovakvi uvodni članci umnogome idu na ruku kompanijama kao što su OncorMed i Myriad Genetics koje se spremaju ponuditi testove BRCA1 tržištu.

Međutim, najave autora članaka koje su objavili *The New York Times* i *The Lancet* u oštroj su suprotnosti sa savjetima grupa stručnjaka koje se bave pitanjima presimptomatskog testiranja uopće, a posebno testiranja BRCA1. U ožujku 1994. Nacionalno savjetodavno vijeće za istraživanje humanog genoma (*National Advisory Council for Human Genome Research*) jasno je izdvojilo nekoliko pitanja na koja još nema zadovoljavajućih odgovora – pitanja glede biologije mutacija BRCA1, testiranja za te mutacije, kliničkih odgovora na njih, savjetovanja ljudi koji ih imaju te pitanje kako izbjeći diskriminaciju ljudi s mutacijama. Savjetodavno vijeće objavilo je u časopisu JAMA da je, sve dok se na ta pitanja ne pronađu odgovarajući odgovori, "prerano nuditi testiranje DNA ili pretraživanje za predispoziciju za karcinom, izvan okvira pomno praćenog istraživanja."(24)

U veljači ove godine istaknuta grupa istraživača, od kojih su neki neposredno povezani s kompanijama koje se spremaju tržištu ponuditi testove za BRCA1 ponovila je savjet Nacionalnog savjetodavnog vijeća i na stranicama časopisa JAMA preporučila da se "testiranje mutacija BRCA1 u bližoj budućnosti obavlja samo u istraživačkim laboratorijima s velikim iskustvom u dijagnosticiranju sa DNA u okviru odobrenog istraživačkog protokola."(25)

Trebali bismo se duboko zabrinuti što se neke biotehničke kompanije i dalje spremaju učiniti te testove dostupnima izvan okvira pomno praćenog istraživanja. Želio bih skrenuti pozornost na dva pitanja o kojima trebamo voditi brigu kad govorimo o mogućnosti plasiranja testova za BRCA1 na tržište.

Prvo, kompanije kojima je cilj samo profit bit će sklone iskoristiti strepnju i neznanje koje okružuje karcinom dojke. U kulturi opsjednutoj dojka malo koje drugo stanje izaziva toliku strepnju. Stoga će se čak i one žene koje shvaćaju da nisu u stvarnoj opasnosti od obiteljskog nasljednog karcinoma htjeti testirati "za svaki slučaj". Isto tako će uvijek postojati i one žene koje se vjerojatno ne bi htjele podvrgnuti testiranju kad bi shvatile da nisu u opasnosti, ali će se ipak testirati, jer to ne shvaćaju. Iskorištavanje neznanja i strepnje potrošača nara-

vno opće je prihvaćena strategija marketinga. Međutim, opseg strepnje i neznanja koji prate karcinom dojke nije isti i ne bi se smio tretirati na isti način kao opseg strepnje i neznanja glede bora na licu.

Drugo, postoji pitanje savjetovanja. Što kompanije koje će prodavati testove namjeravaju poduzeti kako bi ljudima osigurale odgovarajuće savjetovanje? Trošak savjetovanja je dio stvarnog troška testa. Savjetovanje nije luksuz. Dati odrasloj osobi rezultate testa a ne osigurati način da ih razumije isto je kao dati djetetu napunjenu pušku. Dijete bi moglo iskoristiti pušku za zaštitu, ali bi je moglo upotrijebiti i protiv sebe ili protiv nekog drugog. Da ponovimo, svaka veća grupa koja oblikuje politiku i koja je izrekla preporuke glede presimptomatskog testiranja, jasno je istaknula potrebu da se pojedincima i njihovim obiteljima osigura savjetovanje prije, za vrijeme i nakon testiranja.

Pitanje savjetovanja je neobično važno. Kao što je Odbor IOM-a predvidio prije razdvajanja BRCA1: "sad kad je moguće testirati DNA pojedinaca radi otkrivanja poremećaja pojedinog gena, koji predisponira za karcinom dojke ili debelog crijeva – nema dovoljno osposobljenog osoblja za davanje potrebnih savjeta." (7, str. 177) I doista, ako je točno da se otprilike 15% svih karcinoma može pripisati genetskoj podložnosti te da bi prema tome više od 12 milijuna ljudi u ovoj zemlji moglo imati koristi od genetičkog savjetovanja, i ako od ukupno 1000 genetičkih savjetnika koliko ih otprilike ima u SAD-u samo oko 40 njih radi u kliničkim centrima za karcinom, (15 X-X) tada je predviđanje Odbora IOM-a čak strahovito preumanjeno.

Da ponovimo, premda se etičari i stvaraoci politike uglavnom u malo čemu slažu, i jedni i drugi čvrsto stoje na stajalištu da je neetički omogućiti ljudima testiranje a pritom ne osigurati odgovarajuće davanje savjeta. Goruće pitanje za proizvođače testova jest što će poduzeti kako bi potrošačima osigurali savjetovanje.

Na to pitanje nije nemoguće odgovoriti. Djelomičan odgovor je da se liječnici osposobe za davanje informacija i svladaju umijeće davanja genetičkih savjeta. Vjerojatno postoje i druga rješenja. Ali sve dok upravo kompanije koje namjeravaju prodavati ove testove ne budu dale neposredan odgovor na to pitanje, trebali bismo svi biti duboko zabrinuti mogućnošću da se radi profita šire pogrešno shvaćene genetičke informacije.

Zaključak

Pojava presimptomatskog testiranja općenito, a posebno testiranja BRCA1, doista s punim pravom sve promišljene ljude čini ako ne ustrašenima, onda barem duboko zabrinutima.

Lako je i umirujuće izabrati intelektualnu stranu. Bilo bi lijepo kad bismo mogli izabrati zadovoljstvo ili strah i osjećati se smirenima. Kad bismo takvo testi-

ranje mogli zdušno podupirati, mogli bismo na kraju uživati u zadovoljstvu koje prati nevino i samozatajno spašavanje života. A kad bismo se zdušno bojali ovih testova, mogli bismo se okrenuti protiv njih i uživati u zadovoljstvu što ga izaziva svaka dobra bitka. Nažalost, činjenice nas prisiljavaju na ono što je Francis Collins izrazila sljedećim riječima: "spremnost za razmišljanje o pitanjima na koja su i zadovoljstvo i duboka zabrinutost ispravni odgovori". Sad je vrijeme da se ne osjećamo smireno.

S engleskoga prevela Tatjana Paškvan-Čepić

REFERENCE

1. Roberts L.: Genetic counseling: A preview of what's in store, *Science* 259: 624, 1993.
2. Marshall E., Search for a killer: Focus shifts from fat to hormones. *Science* 259: 618-21, 1993.
3. The Jacob's Institute of Women's Health. Horton JA, editor: *The Women's Health Data Book*, 2nd ed, Washington, DC, Elsevier, 1995.
4. Mada ću u okviru teme ovog članka govoriti o razlikovanju somatski(ili sporadični) u zametnoj lozi (ili nasljedni), ne treba pomisliti da je ta razlika u stvarnosti tako nejasna kao što se može zaključiti. Još uvijek se vjeća o tome da li je BRCA1 uključen i u sporadične, a ne samo nasljedne, oblike karcinoma dojke ili jajnika. Vidi: Boyd J: BRCA1: More than a hereditary breast cancer gene? *Nature Genetics* 9: 335-36, 1995.
5. Vjeruje se da je BRCA2 odgovoran za većinu od preostalih 50% mutacija u zametnoj lozi. Toynije, vjeruje se da BRCA1 i BRCA2 uzrokuju otprilike 90 – ne 100 – posto nasljednih karcinoma dojke. Vidi: Carol Ezzell, Breast cancer genes: Cloning BRCA1, mapping BRCA2, *The Journal of NIH Research* 6: 33-35, 1994, at 33.
6. Miki Y., Swenson J., Shattuck-Eidens D., et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266: 66-71, 1994.
7. Committee on Assessing Genetic Risks. Andrews LB, Fullarton JE, Holtzman NA, Motulsky AG, editors: *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy*, Washington DC, National Academy Press, 1994, str. 90.
8. King, M. C.: Inherited breast and ovarian cancer: What are the risks? What are the choices? *JAMA* 269: 1975-1980, 1993, str. 1979.
9. Proctor, R. N.: *Cancer Wars: How Politics Shapes What We Know and Don't Know about Cancer*, New York, Basic Books, 1995, str. 247.
10. Wexler, N. S.: The Tiresias complex: Huntington's disease as a paradigm of testing for late-onset disorders. *FASEB Journal* 6: 2820-2825, 1992.
11. Wilfond B. S., Nolan K.: National policy development for the clinical application of genetic diagnostic technologies: Lessons from cystic fibrosis. *JAMA* 270: 2948-2954, 1993.
12. Lappe M., Gustafson J. M., Roblin R.: Ethical and social issues in screening for genetic disease. *N Engl J Med* 286: 1129-1132.
13. Committee on Inborn Errors of Metabolism: *Genetic Screening: Programs, Principles, and Research*, Washington, DC, National Academy of Sciences, 1975.
14. Screening and Counseling for Genetic Conditions: The Ethica, Social, and Legal Implications of Genetic Screening, Counseling and Education Programs. Washington, DC, President's

Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and behavioral Research, 1983.

15. Schneider, K. A.: *Counseling about Cancer: Strategies for Genetic Counselors*, 1994.

16. Pored Schneider, vidi: Shattuck-Eidens D., McClure M., Simard J., et al. : A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 273: 535-541, 1995; Hoskins K. F., Stopfer J.E., Calzone K. A., et al. : Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. *JAMA* 273: 577-585; and Lerman C. and Croyle R.: Psychological issues in genetic testing for breast cancer susceptibility. *Arch Intern Med* 154: 609-616, 1994.

17. Caplan, A. Neutrality is not morality: The ethics of genetic counseling. In Bartels DM, LeRoy B., and Caplan A. L., editors: *Prescribing Our Future: Ethical Challenges in Genetic Counselling*, New York, De Gruyter, 1993.

18. Wertz D. C., Fanos J. H., Reilly P. R.: Genetic testing for children and adolescents: Who decides? *JAMA* 272: 875-881, 1994.

19. Biesecker B. B., Boehnke M., Calzone K., et al: Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA* 269: 1970-1980, 1993.

20. Ware E. Leary, Using Gene Tests to Deny Jobs is Ruled Illegal, *NYT* April 8 95.

21. Paul D. B. and Spencer H. G.: The hidden science of eugenics. *Nature* 374: 302-304, 1995, str. 304.

22. Kolata G.: Tests to assess risks for cancer raising questions. *New York Times*, 27 March 1995.

23. Horton R.: Debate on genetic testing for cancer in USA. *Lancet* 345: 848, 1995.

24. National Advisory Council for Human Genome Research: Statement on use of DNA testing for presymptomatic identification of cancer risk. *JAMA* 271: 785, 1994.

25. Hoskins K. F., Stopfer J. E., Calzone K. A., et al: Assessment and counseling for women with a family risk of breast cancer. *JAMA* 273: 577-585, 1995, str. 581.

THE ETHICS OF TESTING BRCA1: BETWEEN SATISFACTION AND FEAR

Erik Parens

The Hastings Center, New York

Presymptomatic testing for perilous, incurable diseases will certainly do a lot of good, but it will also give rise to problems ethical in nature. Today, it is the testing for BRCA1, the genetic predisposition for breast cancer. The main reason for satisfaction is the discovery of a mutated gene before any signs of illness. Whether the illness will develop or not depends on the strength of the gene itself and other reasons. The BRCA1 is a big gene with numerous variants, making false-positive as well as false-negative results possible, therefore, such testing has to be accompanied by genetic advising. Moreover, in all testing certain ethical principles have to be respected as for example, confidentiality, equality, autonomy and others. Through confidentiality the secrecy of test results for third parties can be ensured, while through equality testing can be made accessible to all social classes. Individuals should decide for themselves if they want to be tested, without coercion, but it is difficult to speak of the principle of autonomy in testing children and adolescents. If testing is performed with noble intentions and if it is followed by undirected counselling with respect for ethical principles, we can truly be satisfied. Reasons for anxiety and even fear are discrimination in employment and health insurance. Non-recognition of the principles of autonomy is also possible due to saving money for medical treatment. Obviously, the number of tests appearing on the market will be steadily growing, the possible result of which could be testing for profit. The BRCA1 test will probably be examined on the market, and not in the well-controlled conditions of a research center with genetic counselling.

DIE ETHIK DES BRCA1-TESTS: ZWISCHEN ZUFRIEDENHEIT UND ANGST

Erik Parens

Hastings-Zentrum, New York

Präsymptomatische Tests zur Diagnostizierung bösartiger, unheilbarer Erkrankungen werden sich sicherlich von großem Nutzen erweisen, aber auch Probleme ethischer Natur mit sich bringen. Dies gilt heute bereits für den BRCA1-Test (BRCA1: Gen der Brustkrebsveranlagung). Grund zur Zufriedenheit liefert hauptsächlich die Möglichkeit der Entdeckung eines mutierten Gens, noch bevor es zu irgendwelchen Krankheitssymptomen gekommen ist. Ob es zur vollen Entwicklung des Krankheitsbildes kommen wird, hängt vom Durchsetzungsvermögen des Gens selbst und einigen weiteren Gründen ab. BRCA1 ist ein Gen mit zahlreichen Varianten, so daß es zu trügerischen positiven, aber auch zu trügerischen negativen Testergebnissen kommen kann und fachkundiges Gen-Consulting unerlässlich ist. Außerdem müssen wie bei allen übrigen Tests auch bestimmte ethische Grundsätze gewahrt werden, so etwa Vertraulichkeit, Gerechtigkeit, Autonomie und andere. Durch Vertraulichkeit bliebe der Geheimnischarakter der Testergebnisse gewahrt, während das Gerechtigkeitsprinzip solche Tests allen Gesellschaftsschichten zugänglich machte. Der einzelne hat selbst und ohne Zwang zu entscheiden, ob er sich einem Test unterziehen möchte, doch im Falle von Kindern und Minderjährigen kann schwerlich von einer Wahrung des Autonomiegrundsatzes die Rede sein. Werden Tests dieser Art in guter Absicht durchgeführt und von unvoreingenommenen, ethische Prinzipien berücksichtigenden Ratschlägen begleitet, so besteht guter Grund zur Zufriedenheit. Anlaß jedoch zu Besorgnis und selbst Angst geben Erscheinungen der Diskriminierung bei der Arbeitssuche und Krankenversicherung. Auch Sparmaßnahmen in der Krankenbetreuung können zur Verletzung des Autonomieprinzips führen. Es ist jedenfalls gewiß, daß es immer mehr solcher Tests geben wird, und die Möglichkeit der Durchführung von Tests zu lukrativen Zwecken kann nicht ausgeschlossen werden. Der BRCA1-Test wird höchstwahrscheinlich durch unmittelbaren Vertrieb auf dem Markt zur Verifizierung kommen und nicht in den gut kontrollierten Verhältnissen eines Forschungszentrums mit eingerichteter Gen-Beratungsstelle.