

A reproductive dilemma?

Citation for published version (APA):

Gietel - Habets, J. (2020). *A reproductive dilemma? Optimizing counselling for couples with hereditary breast and ovarian cancer who consider using preimplantation genetic diagnosis*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20201210jg>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20201210jg](https://doi.org/10.26481/dis.20201210jg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC) is a genetic condition caused by a mutation in the *BRCA1* or *BRCA2* gene. This mutation results in a highly increased risk of developing several types of cancer, most significantly breast and ovarian cancer in female carriers. Breast cancer is the most frequently diagnosed type of cancer in women in the Netherlands and an estimated five to ten percent is genetically predisposed. The elevated cancer risks for female *BRCA1/2* carriers can be annihilated with preventive surgery by means of removing breasts and ovaries. However, preventive surgery is physically and emotionally demanding whereas the alternative option, intensive screening for early detection does not prevent cancer. In addition to these concerns regarding personal risk management, both male and female *BRCA* carriers of reproductive age commonly have concerns for their future child(ren). As HBOC is an autosomal dominant condition, there is a 50% risk of passing on the mutation to the next generation. Couples who desire a genetically related child have two reproductive options to prevent transmission of the mutation. Prenatal diagnosis (PND) is conducted during pregnancy to provide a *BRCA* diagnosis of the foetus around 11 weeks, with the intention to terminate the pregnancy if it turns out to be a female carrier. The uptake of PND for HBOC is generally low due to moral and emotional reservations. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) was introduced as an alternative to PND and uses in vitro fertilization (IVF) to select embryo's without the *BRCA* mutation in order to establish a pregnancy of a child without HBOC. Since PGD for HBOC became allowed in the Netherlands in 2008 it has been one of the most frequently requested indications, although a majority of *BRCA* carriers still prefers a natural pregnancy without genetic testing (**chapter 2**). At the PGD outpatient clinic of the Maastricht UMC+, we observed couples struggling with their choice regarding PGD while they appeared to have unique reproductive concerns. With this in mind we decided to set up a number of studies in order to gain insight into the decision-making process and support needs of these couples. In addition, we were interested in mapping the levels of PGD awareness, knowledge and acceptability of couples and involved professionals. By gathering this information we aimed to increase insight in this unique patient group's perception and intended to provide recommendations to adapt education and support practices to these couples' characteristics, needs and wishes.

Chapter 2 provides an overview of PGD awareness, knowledge and acceptability of *BRCA* carriers and their partners in the Netherlands. Awareness is high compared to other countries, especially among those planning a future pregnancy, although one in five of them is still unaware of PGD as a reproductive option. Knowledge about PGD for HBOC is positively related to PGD acceptability. Accurate knowledge about the implications and limitations of PGD seems to enhance its acceptability. General acceptability of offering PGD for HBOC is high and vastly exceeds personal consideration to use PGD. Couples with HBOC would also be more likely to consider using PGD for a hypothetical other serious condition than for HBOC. This illustrates the moral reservations, not only

expressed by the general public and professionals but also by the possible end-users. Some couples with HBOC expressed adverse thoughts and feelings of denying themselves and family members the right to live by personally considering PGD or PND (**chapter 4**).

Chapter 3 depicts the perspective of professionals involved in the care of persons with HBOC, regarding PGD. Professionals' awareness of PGD as a reproductive option to prevent HBOC is high in the Netherlands compared to other countries. Professionals' knowledge about PGD for HBOC is however limited. When exclusively focussing on clinical geneticists and genetic counsellors, both PGD awareness and knowledge are significantly higher. Acceptability of PGD for HBOC is higher among male professionals and those who are more knowledgeable about PGD. Religious professionals are less likely to consider PGD an acceptable reproductive option to prevent HBOC. Ethical reservations of religious persons towards PGD in general and specifically for late-onset conditions are commonly reflected on in the literature. Intention rates to refer couples with HBOC for PGD are considerably high but they significantly exceed the actual referral rates. This referral gap has been shown internationally over the last decade, with professionals reporting a lack of confidence in answering basic questions about PGD. Continued education about PGD is advised among potential referring physicians like oncologists and gynaecologists. In order to reach all eligible couples we should additionally aim to customize doctor-patient communication to the patient's educational level, since lower educated individuals are currently underrepresented in specialised genetic care.

Couples' motives and considerations to opt for or refrain from PGD were qualitatively investigated by means of a focus group study in **chapter 4** and quantitatively assessed by means of a cross sectional survey in **chapter 5**. Included couples had attended a PGD intake consultation and had made a decision regarding PGD less than three years ago. Couples with HBOC reported unique concerns regarding reproductive decision-making. The late onset character of the condition, in combination with its incomplete penetrance and preventive and therapeutic options, made it challenging to consider against a prolonged physically and psychologically demanding treatment with a relatively low chance of success like PGD. Moreover, female carriers often expressed additional concerns regarding the integration of the treatment into their planned timeline of preventive surgeries and the unknown effect of IVF hormones on their cancer risk. A commonly mentioned moral concern was that also male embryos with the *BRCA* mutation are discarded in the already strict process of elimination of PGD, even though male carriers only have a slightly increased cancer risk compared to female carriers. Overall, several important advantages were outnumbered by numerous smaller disadvantages. The perceived seriousness of the condition was the most important weight on the scale to establish whether using PGD was justified. Personal and family history of cancer mainly determined the perceived seriousness of HBOC. The couples' reproductive history (e.g. having one or more children through PGD or a natural

pregnancy, and requiring IVF regardless of PGD) was another important factor in PGD decision-making. Similar (dis)advantages were noted by a majority of couples regardless of their eventual decision to opt for PGD or not. These (dis)advantages could be categorized into a physical, psychological, moral, social and practical domain. The most influential motives and considerations during PGD decision-making were of moral and psychological nature. For example *“I think a BRCA carrier can live a good life”* (moral) and *“It’s important to me to prevent feelings of guilt towards my child for passing on the BRCA-mutation”* (psychological). Although physical, social and practical considerations did not alter the ultimate decision, couples indicated a need for professional support to cope with foreseen related issues.

In **chapter 6** we both qualitatively and quantitatively assessed the support needs of couples with HBOC who made a decision regarding PGD in the last two years after their PGD intake consultation. Almost half considered this decision-making process (very) difficult and some experienced long-lasting adverse effects, such as feelings of guilt and regret (**chapter 4**). A majority indicated a need for additional support during decision-making. Several subgroups who may be at increased risk of decisional conflict were identified. Younger couples and those who opted for a natural pregnancy experienced more difficulty with decision-making and partners of carriers and religious persons were more likely to be in need of additional decision support. Younger couples were sometimes confronted with reproductive decision-making sooner than anticipated, due to the limited timeframe in which female BRCA carriers can have children when anticipating their (future) scheduled preventive surgeries. Couples who opted for a natural pregnancy were more likely to cope with feelings of guilt or regret. They sometimes retrospectively evaluated their choice - even though deliberately made at the time - as having chosen the easiest path and expressed concern about the price their child might have to pay. Proper psychological support, during and after reproductive decision-making is therefore advised and couples who refrained from PGD should not be forgotten in this respect. Partners of carriers are prone to be less knowledgeable about the condition’s implications and have been reported to consider PGD and PND for HBOC more acceptable than carriers. This could result in their higher reported need for psychological support during reproductive decision-making. Although more extensive research is required to confirm these ‘vulnerable subgroups’, it is advised to keep them and potential others in mind during reproductive counselling.

Chapter 7 reflects on the results presented in this dissertation in the context of the existing body of literature. The current and prospective situation regarding reproductive counselling for couples with HBOC are discussed from different perspectives (i.e. the counsellee’s perspective, the professional’s perspective and the male versus female perspective). Furthermore, the main thought processes and psychosocial consequences of PGD decision-making and couples’ support needs are discussed. In response to the reported need for guidelines concerning reproductive counselling for couples with HBOC, suggestions for a standard of care guideline are given. Finally, suggestions for clinical practice and future research are deliberated on.

Nederlandse samenvatting

Samenvatting

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker onder vrouwen in Nederland. Geschat wordt dat 5 tot 10% een genetische oorzaak heeft. Erfelijke borst- en eierstokkanker wordt in de meerderheid van de gevallen veroorzaakt door een mutatie in het *BRCA1* of *BRCA2* gen. Deze mutatie resulteert in een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van verschillende soorten kanker, voornamelijk borst- en eierstokkanker bij vrouwelijke draagsters. Het verhoogde risico op kanker bij vrouwelijke *BRCA*-draagsters kan worden geminimaliseerd door preventieve operaties, zoals het verwijderen van borsten, tuba en ovaria. Deze preventieve operaties zijn echter fysiek en emotioneel belastend terwijl het alternatief - intensieve screening ten behoeve van vroege detectie van kanker - is geassocieerd met stress bij de drager van de mutatie en het ontstaan van kanker niet kan voorkomen.

Naast deze zorgen met betrekking tot het beheersen van het persoonlijk risico op kanker maken zowel mannelijke als vrouwelijke *BRCA*-draggers in de reproductieve leeftijd zich dikwijls zorgen om eventuele toekomstige kinderen. Aangezien erfelijke borst- en eierstokkanker een autosomaal dominante aandoening is, bestaat er een risico van 50% dat de aanleg wordt overgedragen van ouder op kind. Paren met kinderwens hebben twee reproductieve opties waarmee het doorgeven van de mutatie aan een kind kan worden voorkomen: prenatale diagnostiek (PND) en preimplantatie genetische diagnostiek (PGD). PND vindt plaats tijdens de zwangerschap. Hierbij wordt rond de 9^e week het geslacht van de foetus bepaald. Vervolgens wordt alleen bij een vrouwelijke foetus diagnostiek naar de *BRCA*-mutatie ingezet met de intentie de zwangerschap te beëindigen als het een *BRCA*-draagster betreft. Als alternatief kwam PGD beschikbaar in 2008, waarbij selectie al voor de zwangerschap plaatsvindt. PGD heeft als doel door middel van in vitro fertilisatie (IVF), een embryo zonder de *BRCA*-mutatie te selecteren en in de baarmoeder te plaatsen.

Erfelijke borst- en eierstokkanker is een van de meest voorkomende PGD indicaties sinds PGD hiervoor werd toegestaan in 2008. Bij navraag geeft de meerderheid van de paren echter nog steeds de voorkeur aan een natuurlijke zwangerschap zonder genetische diagnostiek (**hoofdstuk 2**). Op de PGD polikliniek van het Maastricht UMC+ viel op dat paren met erfelijke borst- en eierstokkanker regelmatig moeite hadden met het maken van een reproductieve keuze en dat zij unieke zorgen hieromtrent hadden. Naar aanleiding van deze observatie werd besloten een aantal studies op te zetten met als doel ons inzicht te vergroten in het reproductieve besluitvormingsproces en de behoeften aan ondersteuning van deze paren. Tevens wilden we de mate van bekendheid van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker onder zowel paren als mogelijke verwijzers in kaart brengen, evenals hun kennis en attitude ten opzichte van PGD. Met het vergaren van deze informatie streefden wij ernaar om ons inzicht in de perceptie van het reproductieve besluitvormingsproces van deze unieke patiëntengroep te vergroten. Daarnaast hoopten we tot aanbevelingen te komen om de informatie-

voorziening en beslissingsondersteuning beter af te stemmen op de eigenschappen, behoeften en wensen van deze paren.

Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van de bekendheid, kennis en aanvaardbaarheid van PGD onder *BRCA*-dragers en hun partners. De bekendheid van PGD in Nederland is hoog in vergelijking met andere landen, met name onder paren met erfelijke borst- en eierstokkanker die een actieve kindwens hebben. Desondanks is nog steeds één op de vijf van deze paren niet bekend met de optie PGD. Meer kennis van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker is geassocieerd met een hogere aanvaardbaarheid hiervan. Accurate kennis van de mogelijkheden en beperkingen van PGD lijkt bij te dragen aan de acceptatie van deze reproductieve optie. Hoewel een grote meerderheid van de *BRCA*-dragers in de reproductieve leeftijd het aanbieden van PGD voor *BRCA* aanvaardbaar vindt, overweegt een veel kleiner deel om zelf gebruik te maken van PGD. Paren met erfelijke borst- en eierstokkanker geven tevens aan meer geneigd te zijn gebruik te maken van PGD voor een hypothetische andere ernstige erfelijke aandoening dan voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Dit illustreert de morele terughoudendheid onder zowel het algemene publiek als de mogelijke eindgebruikers van PGD voor *BRCA*. Een regelmatig voorkomend dilemma onder *BRCA*-dragers is het idee dat ze henzelf en familieleden met de *BRCA*-mutatie het recht om te leven zouden ontzeggen door PGD of PND te overwegen, terwijl ze zelf een goed leven leiden (**hoofdstuk 4**).

Hoofdstuk 3 geeft het perspectief op PGD weer van professionals die betrokken zijn bij de zorg voor *BRCA*-dragers. De bekendheid van PGD als reproductieve optie voor *BRCA*-dragers is hoog onder professionals in vergelijking met andere landen. Hun kennis over PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker is echter beperkt. De klinisch genetici en genetisch consulenten hebben significant meer kennis van PGD dan de overige professionals die betrokken zijn bij de zorg voor *BRCA*-dragers.

De aanvaardbaarheid van PGD voor *BRCA* is hoger onder mannelijke en niet religieuze professionals en bij degenen die meer kennis van PGD hebben. In de literatuur wordt de ethische terughoudendheid van religieuze personen met betrekking tot PGD, met name voor aandoeningen die op latere leeftijd tot uiting komen, regelmatig beschreven. De intentie van professionals om paren met erfelijke borst- en eierstokkanker te verwijzen voor PGD is erg hoog, hoewel maar een klein deel van de professionals ooit een paar heeft verwezen voor PGD. Deze kloof tussen intentie en daadwerkelijk verwijzen voor PGD is in het afgelopen decennium internationaal beschreven. Voortdurende bijscholing om basiskennis van PGD onder mogelijke verwijzers, zoals gynaecologen en oncologen, te bevorderen wordt daarom geadviseerd. Daarnaast is het aan te raden om zo veel mogelijk naar gepersonaliseerde informatievoorziening en communicatie te streven zodat patiënten in alle lagen van de samenleving kunnen worden bereikt. Tot op heden vormen de lager opgeleide patiënten een minderheid binnen de genetische gezondheidszorg, waaronder PGD.

In **hoofdstuk 4** werden de motieven en overwegingen van *BRCA*-paren om wel of niet voor PGD te kiezen kwalitatief onderzocht, waarna werd beoogd deze resultaten te kwantificeren in **hoofdstuk 5**. In beide studies hadden de geïnccludeerde paren een PGD intake gesprek gehad in het Maastricht UMC+ en minder dan drie jaar geleden een besluit genomen om wel of geen gebruik te maken van PGD. Deze paren gaven blijk van unieke, *BRCA*-gerelateerde zorgen met betrekking tot het maken van een reproductieve keuze. In moreel opzicht zouden de meeste *BRCA*-dragers voor PGD kiezen. Daarmee kan het doorgeven van de aanleg voor kanker immers voorkomen worden zonder dat er een mogelijke zwangerschapsafbreking aan te pas komt. Echter, het feit dat de aandoening pas op latere leeftijd tot uiting komt in combinatie met een onvolledige penetrantie (niet iedereen wordt ziek) en de voorhanden zijnde preventieve en behandel mogelijkheden, maken de afweging moeilijk. PGD is namelijk een langdurige, fysiek en psychologisch belastende behandeling met een relatief lage slagingskans ten opzichte van een natuurlijke zwangerschap. Bovendien hadden *BRCA*-draagsters vaak aanvullende zorgen omtrent het plannen van een PGD behandeling binnen het geadviseerde tijdschema van preventieve ingrepen en de mogelijke invloed van IVF hormonen op hun risico op kanker. Een morele zorg die regelmatig werd aangehaald was dat er bij PGD niet wordt gekeken naar het geslacht van de embryo's waardoor ook mannelijke embryo's met de mutatie niet worden teruggeplaatst in een al zo strikt proces van eliminatie, terwijl ze slechts een licht verhoogd risico op kanker hebben. Globaal genomen werden enkele belangrijke voordelen van PGD genoemd versus veel meer, maar minder zwaarwegende, nadelen. De ervaren ernst van de aandoening was de belangrijkste factor om te bepalen of het gebruik van PGD gerechtvaardigd was. De ervaren ernst werd voornamelijk bepaald door de persoonlijke- en de familiegeschiedenis met betrekking tot borst- en eierstokkanker. Daarnaast had de reproductieve geschiedenis van het paar (het wel of niet hebben van kinderen middels een natuurlijke zwangerschap en de noodzaak van IVF onafhankelijk van PGD) een significante invloed op de besluitvorming. Ongeacht hun keuze om wel of geen gebruik te maken van PGD, noemden paren vergelijkbare voor- en nadelen van PGD. Deze voor- en nadelen konden worden onderverdeeld in een fysiek, psychologisch, moreel, sociaal en praktisch domein. De belangrijkste motieven en overwegingen in het besluitvormingsproces waren van morele en psychologische aard. Enkele voorbeelden zijn: *“Ik vind dat een BRCA-drager een goed leven kan leiden”* (moreel) en *“het is belangrijk voor me om schuldgevoelens voor het doorgeven van de BRCA-mutatie naar mijn kind toe te voorkomen”* (psychologisch). Ondanks dat fysieke, sociale en praktische overwegingen geen significante invloed op de besluitvorming leken te hebben, gaven paren aan dat ze professionele ondersteuning wensten bij het omgaan met hieraan gerelateerde problematiek.

In **hoofdstuk 6** werden de ondersteuningsbehoeften van paren met erfelijke borst- en eierstokkanker die in de afgelopen drie jaar een keuze omtrent PGD hadden gemaakt, zowel kwalitatief als kwantitatief onderzocht. Bijna de helft van de paren bestempelde

het besluitvormingsproces als (erg) moeilijk en sommigen ervoeren een langdurige negatieve uitwerking daarvan, waaronder schuldgevoelens en spijt (**hoofdstuk 4**). Een meerderheid gaf een behoefte aan aanvullende ondersteuning tijdens het besluitvormingsproces aan. Daarnaast werden verschillende subgroepen geïdentificeerd die mogelijk meer vatbaar zijn voor beslissingsambivalentie. Jongere paren en degenen die uiteindelijk voor een natuurlijke zwangerschap zonder PGD of PND kozen hadden retrospectief meer moeite met het maken van een reproductieve keuze. Daarnaast hadden partners van *BRCA*-dragers en religieuze personen vaker behoefte aan aanvullende ondersteuning tijdens het besluitvormingsproces. Een deel van de jongere paren werd mogelijk eerder dan verwacht geconfronteerd met het maken van een reproductieve keuze. Door de geadviseerde preventieve operaties voor vrouwelijke *BRCA*-draagsters is de tijd waarin deze vrouwen biologisch eigen kinderen kunnen krijgen namelijk beperkt, waardoor een eventuele PGD behandeling op tijd moet worden gestart. Met name paren die voor een natuurlijke zwangerschap zonder verder onderzoek hadden gekozen gaven aan achteraf schuldgevoelens en spijt te ervaren. Een deel van deze paren illustreerde dit door te benoemen dat ze wellicht voor de makkelijkste weg hadden gekozen en dat hun kind daar in de toekomst mogelijk de prijs voor zou moeten betalen. Adequate psychologische ondersteuning, tijdens en na de reproductieve besluitvorming wordt daarom geadviseerd. Juist paren die afzien van PGD mogen daarin niet worden vergeten. Partners van *BRCA*-dragers hebben vaak minder kennis van de implicaties van de aandoening en vinden reproductieve opties als PGD en PND vaker aanvaardbaar dan de *BRCA*-dragers zelf. Mogelijk resulteert dit in een grotere behoefte aan aanvullende ondersteuning tijdens het maken van een reproductieve keuze. Het is aan te raden hier rekening mee te houden tijdens de reproductieve counseling. Meer onderzoek is nodig om deze en mogelijk andere kwetsbare subgroepen aan te tonen.

Hoofdstuk 7 is een reflectie van de resultaten van deze thesis in het licht van de bestaande literatuur. De huidige en verbeterde situatie rondom reproductieve counseling van paren met erfelijke borst- en eierstokkanker wordt beschreven vanuit verschillende invalshoeken: het perspectief van de patiënt (met inachtneming van de verschillen tussen mannen en vrouwen en tussen dragers en partners) en het perspectief van de professional. Tevens worden de belangrijkste denkprocessen en de psychosociale gevolgen van besluitvorming rondom PGD beschreven. Naar aanleiding van de gerapporteerde behoefte aan richtlijnen aangaande reproductieve counseling voor paren met erfelijke kanker, worden hier inhoudelijke suggesties voor gedaan. Ter afsluiting worden suggesties voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek genoemd.