




**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

DEPARTAMENT DE GENÈTICA I MICROBIOLOGIA

DOCTORADO EN GENÈTICA

**ESTUDIO GENÉTICO DE SUSCEPTIBILIDAD AL  
CÁNCER: ADAPTACIÓN DEL ASESORAMIENTO  
GENÉTICO Y LOS MODELOS ASISTENCIALES AL  
PERFIL DE PERSONALIDAD**

Doctorando: Adrià López Fernández

Directora: Judith Balmaña Gelpi

Tutora: Susana Pastor Benito

Barcelona, 2023

## CONTENIDO

Índice de tablas .....	4
Índice de figuras.....	4
Introducción.....	5
Estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer .....	5
Implicaciones del cáncer hereditario .....	7
El asesoramiento genético .....	13
Circuito de estudio genético de susceptibilidad al cáncer .....	13
La personalidad y su impacto sobre la salud .....	16
Motivación de la tesis .....	19
Hipótesis y objetivos.....	20
Metodología .....	21
Población de estudio.....	21
Estudio genético .....	22
Asesoramiento genético .....	24
Variables e instrumentos .....	25
Análisis estadístico .....	27
Artículos publicados .....	28
Resultados .....	29
Impacto psicológico del resultado del estudio .....	30
Predictores de impacto psicológico .....	30
Perfiles de riesgo asociados a un mayor impacto psicológico .....	31
Incertidumbre asociada al resultado del estudio genético de cáncer de mama .....	34
Aceptación de visitas no presenciales en las unidades de asesoramiento genético .....	34
Predictores de aceptación de las visitas no presenciales .....	35
Experiencia y opiniones de los profesionales de las unidades de cáncer hereditario .....	36
Discusión.....	37
Conclusiones .....	44
Referencias .....	45
Artículos de la tesis.....	52
Artículo 1 .....	52
Artículo 2.....	54
Comunicaciones en congresos.....	56

Anexos.....	57
I. Revisión sobre impacto psicológico del estudio genético en cáncer.....	57
II. Rendimiento de los paneles por fenotipo y del cribado oportunista de BRCA y MMR.....	59
III. Impacto psicológico del asesoramiento genético en cáncer.....	61
IV. Soporte psicológico para personas con poliposis colónica.....	63

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los genes de susceptibilidad al cáncer y los tumores a los que predisponen.....	8
Tabla 2. Resumen de la comodidad, eficiencia y viabilidad de las modalidades de visita.....	16
Tabla 3. Manifestaciones de las puntuaciones en los cinco grandes rasgos de personalidad .....	17
Tabla 4. Descripción de la población de estudio.....	23
Tabla 5. Resumen de los predictores asociados a impacto psicológico medido por la escala MICRA .....	31
Tabla 6. Predictores de aceptación de visitas no presenciales de asesoramiento genético en cáncer .....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del diseño del estudio ARPA .....	21
Figura 2. Diagrama de participantes en cada uno de los análisis del estudio.....	22
Figura 3. Distribución de los rasgos de personalidad en la población de estudio.....	29
Figura 4. Distribución de la puntuación global de la escala MICRA y las subescalas .....	30
Figura 5. Evolución de la puntuación media de la Escala de Preocupación por el Cáncer .....	31
Figura 6. Regresión lineal de la puntuación de la Escala de Preocupación por el Cáncer (CWS).....	32
Figura 7. Perfiles de riesgo asociados a impacto psicológico .....	33
Figura 8. Incertidumbre asociada al resultado del estudio genético .....	34
Figura 9. Intención de aceptación de visitas por teléfono y videoconferencia.....	35

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se desarrolla por la influencia de múltiples factores siendo el incremento de edad el principal factor de riesgo para la mayoría de los cánceres sólidos. Otros factores intrínsecos como la exposición a hormonas debida al período de menstruación, la paridad la lactancia o el consumo de hormonas exógenas, pueden influir en el riesgo de desarrollar tumores ginecológicos. Algunos factores ambientales como la exposición a tóxicos (tabaquismo, contaminación o amianto) puede suponer un aumento de riesgo de cáncer de vías aéreas y urinarias. Una alimentación pobre en fibra, rica en grasas y carnes rojas o procesadas o con consumo habitual de alcohol incrementa el riesgo de tumores del tracto digestivo. Un estilo de vida sedentario y el sobrepeso también se relacionan con el riesgo de desarrollar cáncer. Es conocido el peso que tiene la historia familiar de cáncer en parientes cercanos en el incremento de riesgo de desarrollar cáncer. Además, en la década de los 90 se identificaron los primeros genes asociados a predisposición al cáncer. Las variantes genéticas germinales (en todas las células del cuerpo) que causan la disfuncionalidad de estos genes, suponen también un factor de riesgo a desarrollar algún tipo de tumor. En este sentido, en el 5-15% de los casos de cáncer de mama, colon, recto, ovario, próstata o de ciertos tumores neuroendocrinos se han identificado variantes patogénicas en genes de predisposición. Cuando en una misma familia confluyen varios miembros afectados por el mismo tipo de cáncer, en varias generaciones, edades más precoces de lo esperado y/o aparecen tumores poco frecuentes, se puede sospechar de la implicación de estas variantes genéticas de susceptibilidad al cáncer.

### **Estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer**

Las variantes genéticas que confieren un riesgo alto o moderado de desarrollar algún tipo de cáncer no son muy frecuentes entre la población general. Se consideran variantes patogénicas ya que impiden el correcto funcionamiento de la proteína sintetizada por el gen y esto puede causar incremento de riesgo de cáncer en los órganos donde dicho gen, y su correspondiente proteína, desempeñaban un papel relevante. Por ello, algunos genes incrementan el riesgo de desarrollar neoplasias en varios tejidos, incluso a manifestaciones no relacionadas con la aparición de tumores, lo que da lugar a síndromes de susceptibilidad al cáncer.

Debido a su baja prevalencia, se han establecido criterios clínicos de sospecha de síndrome de predisposición al cáncer. Estos criterios se suelen basar en la edad joven al diagnóstico, la agregación familiar del mismo tipo de cáncer o relacionados, la aparición de tumores poco frecuentes, el patrón de herencia de la enfermedad, así como la informatividad de la familia. A pesar de la diversidad de los matices en lo que refiere a los criterios clínicos, existe un consenso global de sospecha de síndrome de susceptibilidad al cáncer que se refleja en las diferentes guías propuestas por las sociedades científicas referentes (Sessa et al. 2023; Stjepanovic et al. 2019).

En la mayoría de los síndromes de predisposición al cáncer se ha identificado el gen o los genes responsables de su aparición. Por lo tanto, cuando se identifica una persona que cumple los criterios clínicos establecidos, se puede ofrecer un análisis de la secuencia de los genes conocidos con el objetivo de identificar la variante genética causante. Sin embargo, en el 85% de los casos estudiados por sospecha de síndrome hereditario de susceptibilidad no se identifica una causa genética de alto o moderado riesgo. Actualmente, dado que la mayoría de los síndromes pueden estar causados por variantes patogénicas en varios genes que pertenecen a la misma vía biológica, los estudios genéticos diagnósticos incluyen la secuenciación simultánea de estos genes, lo que se conoce como paneles de genes. Los laboratorios de diagnóstico han adoptado tecnologías basadas en secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing* -NGS-) para llevar a cabo los paneles genes ya que permite la secuenciación rápida y eficiente de grandes cantidades de información genómica a partir de una sola muestra de ADN. El proceso implica varias etapas, que incluyen la preparación de la muestra de ADN, la amplificación de los fragmentos, la secuenciación y el análisis de los datos generados. Cuando se realiza un estudio genético de panel de genes de susceptibilidad al cáncer mediante NGS nos podemos encontrar ante tres resultados:

- Resultado negativo: no se identifica ninguna variante genética relacionada con un aumento de riesgo de desarrollar cáncer. Este resultado incluye la identificación de variantes genéticas que se han demostrado ser benignas y que no confieren un aumento de riesgo de cáncer.
- Resultado incierto: se identifica una variante genética de la cual no puede establecerse su significado clínico debido a la falta de evidencias a favor o en contra de su patogenicidad en el momento de la clasificación.
- Resultado positivo: se identifica una variante genética patogénica que se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.

La proporción de resultados positivos, negativos e inciertos de los estudios genéticos de predisposición al cáncer puede variar según el tipo de cáncer y la población evaluada. Sin embargo, en general, se estima que aproximadamente el 5-10% de los resultados de los estudios genéticos de predisposición al cáncer son positivos, lo que significa que se identifica una variante genética relacionada con la susceptibilidad al cáncer. La proporción de estudios genéticos en los que se identifica una variante de significado incierto puede variar en función del tipo y número de genes analizados. En general, se estima que la proporción de resultados inciertos oscila entre el 5% y el 20% de los casos. A medida que más se estudia y conoce un gen, menor es la tasa de resultados inciertos, por ejemplo, en los genes clásicos que llevan más años siendo analizados como *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* o *MSH6* se identifican menos variantes de significado incierto. Es importante destacar que, aunque las guías de clasificación de variantes pretenden homogeneizar la categorización de las variantes como asociadas a enfermedad o no, existen discrepancias en la valoración que distintos laboratorios diagnósticos pueden hacer sobre una misma variante (Balmaña

et al. 2016). Las variantes genéticas clasificadas como inciertas pueden ser reclasificadas posteriormente a medida que se recopilan más datos y se realizan investigaciones adicionales. De hecho, el 80% de las variantes inicialmente clasificadas como inciertas acaban siendo clasificadas como benignas (Esterling et al. 2020). La interpretación de los resultados de los estudios genéticos de predisposición al cáncer es un proceso en constante evolución y requiere la evaluación continua de las evidencias disponibles. Por lo tanto, es importante trabajar con unidades especializadas en genética y seguir las guías clínicas actualizadas para garantizar una interpretación precisa de los resultados del estudio.

Cuando en una familia se identifica una variante patogénica en una persona con sospecha de síndrome de cáncer hereditario, el estudio se puede extender a los familiares a riesgo de haber heredado la variante, lo que se conoce como estudio predictivo. En estos casos, no se utiliza una tecnología basada en NGS, sino que se realiza un análisis dirigido de la variante familiar. Para ello se usa la secuenciación por Sanger, que determina la secuencia de nucleótidos en una región específica de un fragmento de ADN. La técnica consiste en la amplificación de una región específica del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguida de la separación de los fragmentos de ADN amplificados por electroforesis en gel, de esta forma se puede estudiar la región concreta del gen dónde se encuentra la variante familiar. En estos casos solo se pueden obtener dos resultados: positivo, y por lo tanto portador de la variante patogénica, o negativo, no portador de la variante familiar.

### **Implicaciones del cáncer hereditario**

La identificación de una variante de susceptibilidad al cáncer desvela una condición genética que es permanente y que suele compartirse con otros miembros de la familia. El conocimiento sobre ser portador de una variante genética de predisposición al cáncer genera unas implicaciones médicas, familiares, reproductivas y psicosociales que merecen ser tratadas con cuidado y en unidades multidisciplinarias.

- Estimación de riesgo de desarrollar cáncer

La identificación de una variante patogénica en uno de los genes de susceptibilidad al cáncer se relaciona con un aumento de riesgo de algún tipo de neoplasia. No todas las variantes patogénicas suponen el mismo incremento de riesgo. Algunos genes se asocian a una alta penetrancia de desarrollar cáncer y otros a una penetrancia moderada. En la siguiente table se resumen los tumores asociados a variantes patogénicas en los principales genes de susceptibilidad al cáncer:



Las variantes patogénicas en ...	Incrementan el riesgo de desarrollar ...
<i>ATM</i>	Cáncer de mama
<i>BARD1</i>	Cáncer de mama triple negativo
<i>BRCA1</i>	Cáncer de mama y ovario
<i>BRCA2</i>	Cáncer de mama, ovario, próstata, páncreas y mama en hombre
<i>BRIP1</i>	Cáncer de ovario
<i>CDH1</i>	Cáncer gástrico de tipo difuso, cáncer de mama tipo lobulillar
<i>CDKN2A</i>	Melanoma cutáneo y cancer de pancreas
<i>CHEK2</i>	Cáncer de mama
<i>FH</i>	Carcinoma renal papilar tipo 2
<i>FLCN</i>	Cáncer renal
<i>MEN1</i>	Tumores neuroendocrinos de páncreas, tumores de hipófisis y de paratiroides
<i>MET</i>	Carcinoma renal papilar tipo 1
<i>MLH1</i>	Cáncer colorrectal, de endometrio, de ovario, pelvis renal y vía biliar
<i>MSH2</i>	Cáncer colorrectal, de endometrio, de ovario, pelvis renal y vía biliar
<i>MSH6</i>	Cáncer colorrectal, de endometrio, de ovario, pelvis renal y vía biliar
<i>PALB2</i>	Cáncer de mama, ovario y páncreas
<i>PMS2</i>	Cáncer colorrectal, de endometrio, de ovario, pelvis renal y vía biliar
<i>PTEN</i>	Cáncer de mama, endometrio, tiroides y riñón
<i>RAD51C</i>	Cáncer de ovario y cáncer de mama triple negativo
<i>RAD51D</i>	Cáncer de ovario
<i>RET</i>	Carcinoma medular de tiroides
<i>SDHx</i>	Paraganglioma y feocromocitoma
<i>STK11</i>	Cáncer de pancreas y adenocarcinoma de cérvix
<i>TP53</i>	Cáncer de mama, sarcoma, leucemia, carcinoma adrenocortical y sistema nervioso central
<i>VHL</i>	Cáncer renal

Tabla 1. Resumen de los principales genes de susceptibilidad al cáncer y los tumores a los que predisponen

Determinar la magnitud del riesgo asociado a las variantes patogénicas en un gen, es un camino en constante evolución. Si bien para algunos genes y tumores esta magnitud está bien establecida (riesgo de cáncer de mama y ovario en portadoras de variantes patogénicas en *BRCA1* o *BRCA2*), para otros casos esta relación carece de la evidencia robusta necesaria (cáncer de colon en portadores de variante patogénica en *CHEK2*, o cáncer gástrico en portadores de variantes en *ATM*). La seguridad en las estimaciones de riesgo determinará las acciones que se realizan como consecuencia de estas.

La estimación de riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer en personas portadoras de variantes genéticas no depende únicamente del simple hecho de portar la variante, sino que es una tarea compleja que requiere del análisis de todos los factores conocidos de predisposición o protección a un determinado tumor. Dado que el cáncer es una enfermedad multifactorial, la estimación de riesgo personalizada debe incluir todos los factores posibles: la edad, el sexo, la historia familiar de cáncer, cambios genéticos de alto y moderado riesgo, combinación de polimorfismos de bajo riesgo, exposición hormonal, tipo de alimentación, consumo de tóxicos, densidad mamaria, frecuencia e intensidad del ejercicio físico, otras patologías que incrementen el riesgo de cáncer, entre otros.

Se han desarrollado modelos predictivos para la estimación de riesgo de desarrollar cáncer, principalmente de cáncer de mama y ovario. Estos modelos se utilizan para evaluar el riesgo individual de una mujer de desarrollar cáncer de mama en el futuro. Los modelos se basan en factores de riesgo conocidos, como la edad, la historia familiar, la densidad mamográfica y los factores reproductivos. Los dos modelos más comúnmente utilizados son el modelo BOADICEA y el

Tyrer-Cuzick. El modelo de Tyrer-Cuzick tiene en cuenta la densidad mamaria, la exposición a estrógenos, las lesiones premalignas, la historia familiar y la información genética debida a variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*. Por otro lado, BOADICEA es un modelo más reciente y completo que utiliza información adicional como el índice de masa corporal, y la presencia de otras causas genéticas además de *BRCA1* y *BRCA2*, incluye el factor poligénico y proporciona estimación de riesgo para cáncer de ovario. BOADICEA ha demostrado ser más preciso que los modelos de riesgo anteriores y se considera una herramienta útil para identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esto puede permitir que estas mujeres reciban una detección y prevención personalizadas y tempranas para reducir su riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro (Lee et al. 2022; Tyrer, Duffy, and Cuzick 2004; Terry et al. 2019; Yang et al. 2022).

- Detección precoz del cáncer

El aumento de riesgo de desarrollar cáncer se traduce en una adecuación de las medidas de detección precoz y prevención adaptadas al órgano a riesgo. El seguimiento en portadoras de variante patogénicas en los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *ATM* y *CHEK2* es crucial para la detección temprana del cáncer de mama y/u ovario, lo que puede mejorar significativamente la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes. Las recomendaciones de seguimiento pueden variar según el gen implicado, la edad, el sexo y la historia familiar de cáncer de cada persona. En el caso de las portadoras de variante patogénica en *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2* se recomienda una mamografía y una resonancia magnética mamaria anual a partir de los 25-30 años para la detección precoz de cáncer de mama. Para las portadoras de variante en *ATM* o *CHEK2* que se asocian a un incremento moderado de cáncer de mama, se recomienda una mamografía y una resonancia mamaria anual a partir de los 40 años (Sessa et al. 2023).

Para las personas con incremento de riesgo de desarrollar tumores de la vía gastrointestinal como los portadores de variantes patogénicas en *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (causantes del síndrome de Lynch), *APC* o *MUTYH* se pueden ofrecer cribados periódicos con colonoscopia y/o gastroscopias (Stjepanovic et al. 2019). Concretamente, para las personas con síndrome de Lynch, se recomienda comenzar a realizar colonoscopias regulares a partir de los 25-30 años, o entre 2 y 5 años antes de la edad de diagnóstico más temprano en la familia, lo que ocurra primero. Las colonoscopias deben repetirse cada 1-2 años. Para las personas con poliposis adenomatosa, se recomienda una colonoscopia anual para la detección temprana de pólipos adenomatosos. Si se encuentran pólipos, se pueden extirpar durante la colonoscopia para prevenir el desarrollo de cáncer.

Recientemente, se ha demostrado la utilidad de la detección precoz en personas con un riesgo incrementado de cáncer de páncreas (portadores de variante patogénica en *CDKNA*, *STK11* o *PALB2*), a las que se puede ofrecer ecoendoscopia y resonancia magnética pancreática (Dbouk et al. 2022).

Para otros síndromes menos frecuentes de susceptibilidad al cáncer renal (asociados a variantes patogénicas en los genes *FLCN*, *FH* o *VHL*) se les ofrece un seguimiento con ecografía y/o resonancia magnética abdominal. La frecuencia y el tipo de imágenes dependerán del tamaño y la cantidad de lesiones renales detectadas, así como de la presencia de otras manifestaciones clínicas asociadas con el síndrome. Algunos de estos síndromes pueden cursar con otras manifestaciones, normalmente benignas, pero que pueden requerir de vigilancia o tratamiento sintomático.

- Prevención del cáncer

Algunos cambios genéticos implican una elevada probabilidad de desarrollar cáncer por lo que se puede optar por medidas más radicales que comportan la extirpación de un órgano sano que presenta un elevado riesgo de neoplasia maligna. Este es el caso de alteraciones germinales en *BRCA1*, *BRCA2* o *TP53* en los que se pueden ofrecer mastectomías bilaterales reductoras de riesgo a las mujeres portadoras. La mastectomía profiláctica puede reducir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 90%, pero no elimina completamente el riesgo. La decisión de realizar una mastectomía profiláctica es personal y debe ser tomada en consulta con el equipo de asesoramiento genético y patología mamaria. Algunos factores para considerar son el riesgo individualizado de desarrollar cáncer, la edad y la etapa de la vida, la salud general, el potencial impacto emocional, así como las creencias de la persona.

En algunos casos, las pruebas de imagen no son suficientes para la detección precoz por lo que también se recurre a la extirpación preventiva del órgano sano. Este es el caso de los síndromes que cursan con elevado riesgo de cáncer de ovario (variantes patogénicas en *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2*, *MSH2* o *MSH6* principalmente). A las mujeres portadoras se les ofrece una salpingoforectomía bilateral profiláctica para evitar el desarrollo de un cáncer de ovario o trompa de Falopio.

En el caso de las personas portadoras de variantes patogénicas en *CDH1* que confieren un elevado incremento de riesgo de carcinoma gástrico difuso, se puede ofrecer una gastrectomía total profiláctica dado el gran número de falsos negativos que comporta la gastroscopia con biopsias aleatorias. La cirugía tiene implicaciones significativas para la digestión y la nutrición, por lo que debe ser considerada cuidadosamente por el paciente y su equipo de atención médica. La capacidad del paciente para digerir y absorber los nutrientes puede verse afectada por lo que es posible que necesiten seguir una dieta especial o tomar suplementos nutricionales para asegurarse de obtener todos los nutrientes que necesitan. También la cantidad de comida y la frecuencia de las comidas se puede ver modificada.

En las personas con poliposis clásica asociada al gen *APC*, en las que la colonoscopia no permite extirpar adecuadamente todos los adenomas, se puede recomendar una colectomía profiláctica para reducir el riesgo de cáncer. La colectomía profiláctica implica la extirpación quirúrgica del colon y, a

veces, del recto. Si bien esta cirugía reduce el riesgo de cáncer colorrectal, también puede tener implicaciones significativas para la digestión y la eliminación de residuos.

- Tratamiento del cáncer

Las alteraciones genéticas de predisposición al cáncer están involucradas en la génesis de los tumores a los que predisponen por lo que pueden constituir dianas terapéuticas para medicamentos específicos que aprovechan la desventaja que causa la alteración genética en el tumor. Se conoce que los tumores de ovario, mama, próstata y páncreas con variantes patogénicas en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2* se pueden beneficiar de tratamientos dirigidos con inhibidores de PARP que se aprovechan del déficit de reparación por recombinación homóloga que causan estas variantes. Los adenocarcinomas de colon, recto y endometrio originados en el contexto del síndrome de Lynch se pueden beneficiar de tratamiento con inmunoterapia dado el ambiente inmunogénico que causa la inestabilidad genética de estos tumores. Otras situaciones menos frecuentes serían las mujeres con variantes patogénicas germinales en *PTEN* diagnosticadas con cáncer de mama que podrían recibir tratamiento dirigido con inhibidores de mTOR o los carcinomas medulares de tiroides con variante germinal (o somática) en *RET* candidatos a tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa. Más allá del tratamiento sistémico dirigido, en el caso del cáncer de mama, las alteraciones germinales en *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* y *TP53* también pueden usarse para guiar la cirugía de la mama en mujeres ya diagnosticadas de cáncer de mama optando por cirugías más amplias con un fin curativo-preventivo. Además, en el caso específico de portadoras de variantes patogénicas en *TP53* se optará por intervenciones que eviten una radioterapia adyuvante dado el riesgo de toxicidad y segundas neoplasias originados por la radioterapia en estas pacientes.

- Familiares a riesgo

Las variantes genéticas de predisposición suelen ser heredadas, por lo que pueden ser compartidas con otros familiares y transmitirse a la descendencia. En la mayoría de los casos, estas variantes de susceptibilidad se heredan siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante, lo que significa que existe un 50% de compartir estos cambios con los familiares de primer grado. La accionabilidad del estudio predictivo a los familiares pasa por identificar personas sanas que hayan heredado el cambio genético familiar y en las que se puede estimar su riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer. De este modo, se pueden establecer unas medidas personalizadas de detección precoz y prevención del cáncer no solo en base al cambio genético sino también a otros factores personales de riesgo y a la decisión de cada persona.

- Opciones reproductivas

En los casos de personas en edad fértil, con deseo reproductivo y que no deseen transmitir el cambio genético, se pueden ofrecer opciones reproductivas, especialmente en aquellos síndromes con una

alta penetrancia. Existen múltiples opciones reproductivas para no transmitir un cambio genético: un ejemplo es el diagnóstico genético preimplantacional se generan embriones in vitro y se extrae una célula cuando se encuentra en el estadio de blastocisto que se estudia genéticamente para así transferir al útero materno aquellos que no sean portadores de la variante genética de susceptibilidad al cáncer. En el caso de no realizar un diagnóstico preimplantacional y haya un embarazo natural, se puede plantear el diagnóstico genético prenatal, seguido de una interrupción del embarazo en caso de la identificación de la variante patogénica en el feto; el diagnóstico prenatal permite estudiar el feto a las 11 semanas de desarrollo y así determinar su estado de portador. Por último, la donación de gametos o la adopción son otras opciones en personas que no quieran transmitir un cambio genético de susceptibilidad. La decisión de optar por una u otra opción dependerá de diversos factores, como la gravedad de la enfermedad, la edad de la persona o pareja, la disponibilidad y accesibilidad a las diferentes opciones, las creencias y valores personales, y la orientación médica y ética. Por lo tanto, es importante que la persona o pareja afectada reciba información completa y precisa sobre las opciones disponibles para tomar una decisión informada.

- Impacto psicológico

Como se ha descrito en la introducción previa, el conocimiento sobre un cambio genético que incrementa el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer puede cambiar el manejo clínico y llevar a la toma de decisiones para la detección precoz y prevención del cáncer en uno mismo, en los familiares y en la planificación de la descendencia. Esta revelación sobre la propia genética y sus implicaciones es un suceso vital al que hay que adaptarse pasando por reformular la percepción sobre uno mismo y sobre el futuro. Esta adaptación a una condición genética requiere de mecanismos de afrontamiento psicológico. Los estudios genéticos generan un impacto psicológico, generalmente incrementando el malestar psicológico e incertidumbre. Estudios previos han demostrado un aumento del impacto psicológico negativo justo después de la entrega de resultados del estudio genético, aunque estos valores volvían a la normalidad un año después del resultado (Esteban et al. 2018; Hirschberg, Chan-Smutko, and Pirl 2015). El principal factor asociado a malestar psicológico después del estudio genético es la identificación de una variante genética de susceptibilidad al cáncer. Aquellas personas con un estudio genético positivo tienen mayor impacto psicológico que los resultados inciertos o negativos. No se ha demostrado que los estudios de paneles que incluyen múltiples genes generen más malestar psicológico en comparación con las pruebas genéticas dirigidas. Otros factores que se han asociado a malestar psicológico son el diagnóstico previo de cáncer y los antecedentes familiares de cáncer (Esteban, Lopez-Fernandez, and Balmaña 2019)([Anexo I](#)). Sin embargo, estos predictores son menos robustos y no se han replicado en todos los estudios realizados. En 2019, con la implementación a la práctica clínica de los genes de moderada penetrancia de cáncer de mama, se apuntó a un aumento de la incertidumbre en personas portadoras de variantes patogénicas en estos genes, incluso cuando se comparaba con portadoras de variantes en genes establecidos de alto riesgo de cáncer de mama

(Esteban et al. 2018). Existe pues, la necesidad de validar los predictores clásicos de impacto psicológico, en cohortes diversas de personas que realizan estudio genético de susceptibilidad al cáncer.

### **El asesoramiento genético**

Las múltiples implicaciones derivadas de la identificación de cambios genéticos germinales que predisponen al cáncer o a otras enfermedades llevaron a tomar consciencia del gran impacto que esto podía suponer para las personas. Se creó un espacio de salud en el que abordar las enfermedades con base genética-hereditaria formado por distintos profesionales y con el objetivo de satisfacer las necesidades específicas de los síndromes genéticos y acompañar a las familias en el proceso de identificación y adaptación a una condición genética. El asesoramiento genético es un proceso comunicativo dentro del entorno sanitario mediante el cual se pretende que los individuos comprendan y se adapten a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las enfermedades genéticas. Este proceso consta, entre otros, de la interpretación de la historia personal y familiar, la evaluación de riesgo de ocurrencia y recurrencia de una enfermedad, un proceso educacional sobre la misma, la identificación de familiares en riesgo de padecer o transmitir la enfermedad, y el asesoramiento reproductivo de la pareja o de la familia.

El asesor genético utiliza técnicas de *counseling*, como la escucha activa, la empatía y la comunicación clara, para ayudar a las personas a comprender la información médica compleja y a tomar decisiones informadas sobre su salud. El proceso de *counseling* en el asesoramiento genético se centra en la comprensión de las necesidades y preocupaciones de la persona y en proporcionar información y apoyo personalizado para abordar esas necesidades. El asesor genético trabaja con la persona para explorar los riesgos y beneficios de las implicaciones del resultado, y ayuda a la persona a tomar decisiones informadas que estén en línea con sus valores y objetivos personales. Las técnicas de *counseling* utilizadas en el asesoramiento genético incluyen la comunicación efectiva, la resolución de problemas y la toma de decisiones compartidas. El asesor genético también puede proporcionar información sobre recursos comunitarios, grupos de apoyo y organizaciones de pacientes para ayudar a las personas a obtener el apoyo y los recursos necesarios para gestionar su salud (López-Fernández et al. 2020).

### **Círculo de estudio genético de susceptibilidad al cáncer**

En nuestro entorno, las unidades multidisciplinares de cáncer hereditario están formadas por especialistas que identifican y siguen a las familias con una susceptibilidad genética al cáncer. Están compuestas principalmente por personal de asesoramiento genético, enfermería y oncología. El asesor genético es el profesional encargado de realizar la evaluación del riesgo hereditario de cáncer en las familias y proporcionar información sobre las pruebas genéticas disponibles, el riesgo de cáncer asociado a las variantes identificadas y las opciones reproductivas e implicaciones familiares asociadas. El oncólogo se encarga del tratamiento médico del cáncer y trabaja con el asesor

genético para evaluar el riesgo de cáncer asociado a la variante genética germinal en los pacientes y sus familiares. Su función específica es diagnosticar clínicamente los síndromes y establecer las medidas de detección precoz, prevención y tratamiento en personas portadoras de variantes patogénicas de susceptibilidad al cáncer. El personal de enfermería proporciona información sobre el cáncer hereditario, recoge el árbol familiar y se encarga de la obtención de muestras biológicas para estudios genéticos. El genetista de laboratorio realiza las pruebas genéticas y analiza los resultados para identificar variantes de susceptibilidad al cáncer. La colaboración y el trabajo en equipo de estos profesionales son clave para proporcionar una atención integral y personalizada a los pacientes y sus familias en las Unidades de Cáncer Hereditario (López-Fernández et al. 2020). Aunque el psicólogo clínico o el psiconcólogo no suelen formar parte de las unidades, existe una comunicación directa y una vía de derivación de pacientes que necesiten recursos extras para afrontar el resultado del estudio genético o para la toma de decisiones.

El circuito tradicional de estudio genético en cáncer consta de varias visitas presenciales en las unidades de cáncer hereditario para valorar la indicación de estudio genético, así como conocer las potenciales implicaciones de los resultados genéticos:

- Derivación: los especialistas identifican aquellos pacientes candidatos a estudio genético y derivan a la unidad de cáncer hereditario para valoración y asesoramiento genético.
- En la primera visita o visita *pretest* se valora la posibilidad de un síndrome de susceptibilidad al cáncer y en caso de que esté indicado se abordan los aspectos fundamentales del estudio genético: posibles implicaciones personales y familiares, genes a analizar y procedimientos. En caso de que se decida realizar estudio genético, se solicita el consentimiento informado.
- En la visita de resultados o visita *postest*, se discuten las implicaciones personalizadas del resultado del estudio genético. En las visitas posteriores a la entrega de resultados se abordan todos los aspectos médicos, psicológicos y familiares del estudio genético. Se utilizan técnicas de *counseling* basadas principalmente en la empatía, la escucha activa y la reformulación para identificar barreras y promover una toma de decisiones consciente.

El modelo tradicional de asesoramiento genético en cáncer muestra limitaciones a la hora de adaptarse a la realidad de la oncología actual. Las alteraciones genéticas germinales constituyen dianas terapéuticas, por lo tanto, hay una necesidad de obtener resultados más rápidos; además, debido a sus implicaciones en el tratamiento, los criterios de estudio genético son más amplios, por lo que la mayoría de los resultados serán negativos y además, los centros hospitalarios reciben gran afluencia de pacientes muchos de ellos para visitas rápidas sin gran relevancia clínica. La actualidad nos lleva a la implementación de modificaciones en el proceso clásico de asesoramiento genético para adaptarlo a las necesidades emergentes. Algunas variaciones del modelo clásico son:

- Modelo *mainstreaming*

Este modelo implica la solicitud del estudio genético germinal por parte del facultativo que diagnostica el cáncer y que necesita saber el estatus genético de la persona para tomar decisiones terapéuticas rápidas en función del resultado del estudio genético. Las decisiones terapéuticas (que incluyen el tipo de cirugía, tratamiento sistémico dirigido o inclusión en ensayo clínico) dependen cada vez más de la caracterización germinal en genes de susceptibilidad al cáncer. Con el objetivo de agilizar la toma de decisiones, en determinados casos los profesionales de la oncología pueden solicitar el estudio genético germinal desde sus consultas y así obtener el resultado de forma más rápida. Los resultados pueden ser entregados por el propio profesional o ser derivados a la unidad de cáncer hereditario. Este modelo requiere de una comunicación continua entre el facultativo solicitante, el laboratorio de diagnóstico genético y el equipo de cáncer hereditario. Se ha demostrado que este modelo no es inferior en cuanto a ansiedad, conocimiento, satisfacción o preocupación por el cáncer cuando se compara con el modelo tradicional (Hamilton et al. 2021; Quinn et al. 2017) aunque podía llevar a una disminución del número de estudio predictivos a los familiares si no se realizaba asesoramiento genético posttest en una unidad especializada de cáncer hereditario (Rumford et al. 2020).

- Vía rápida de estudio genético

Este modelo sigue los mismos pasos que la vía tradicional, aunque con tiempos de espera reducidos entre la solicitud de la primera visita y la visita presencial. También se reduce el tiempo del análisis genético por lo que globalmente disminuye el tiempo entre la necesidad terapéutica y el resultado del estudio. Aunque este proceso garantiza al paciente realizar el proceso en un contexto de profesionales especialistas, genera presión añadida a los profesionales involucrados. Está indicado en aquellos casos con necesidad terapéutica en los que no se ha implementado el modelo *mainstreaming*.

- Visitas no presenciales de asesoramiento genético

Ante el incremento de estudios genéticos y para facilitar el acceso a servicios especializados las visitas no presenciales se usan como una alternativa a la visita presencial. Son consultas sanitarias que se realizan a través de medios tecnológicos, como videoconferencias, llamadas telefónicas, chats o mensajes de texto. Estas visitas permiten a los pacientes recibir atención sanitaria de profesionales de la salud sin tener que acudir a un centro sanitario físico. La telemedicina se ha vuelto cada vez más popular debido a su conveniencia y accesibilidad, especialmente para aquellos que tienen dificultades para desplazarse o que viven en áreas remotas. Este tipo de visitas está previamente concertado y ambos interlocutores han acordado la modalidad, por lo que no se trata de llamadas espontáneas. En la Tabla 2 se muestran las distintas modalidades de visitas sanitarias y se analiza su aportación en términos de comodidad, eficiencia de la comunicación y viabilidad:



Tipo de visita	Comodidad			Eficiencia comunicación		Viabilidad	
	Desplazamiento	Tiempo invertido por el paciente	Tiempo invertido profesional	Contacto físico (exploración)	Comunicación no verbal	Infraestructura	Habilidades tecnología
Presencial	Requerido	Consulta + desplazamiento	Consulta	Sí	Si	Consultas disponibles	No
Por teléfono	No	Consulta (suele ser más corto)	Consulta (suele ser más corto)	No	No	Espacio tranquilo	No
Por video conferencia	No	Consulta + preparación	Consulta	Permite exploración parcial	Si	- Videocámara - Acceso plataforma - Espacio tranquilo	Plataforma de videoconferencia

**Tabla 2. Resumen de la comodidad, eficiencia y viabilidad de las modalidades de visita**

Las visitas no presenciales suelen ser más rápidas ya que se comprime el mensaje y este se centra en la intención de la visita, además evitan el desplazamiento de la persona al centro hospitalario. Sin embargo, durante las visitas telefónicas, no se pueden valorar la expresión facial, las reacciones, ni los silencios y esto disminuye la calidad de la comunicación al no poder añadir el componente no verbal. Por su parte, las plataformas de vídeo permiten analizar la comunicación no verbal y evitan el desplazamiento al centro hospitalario. Bajo el precepto que el asesoramiento genético es un proceso comunicativo basado en la empatía, el empoderamiento en la toma de decisiones y el acompañamiento, tradicionalmente se han priorizado las visitas presenciales que permiten utilizar todas las estrategias comunicativas que facilitan este proceso y evaluar las necesidades que van surgiendo con el tiempo.

En nuestro entorno, antes de la pandemia global por COVID-19, la aceptación de las visitas no presenciales en el ámbito médico era relativamente baja, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales de la salud. Muchas personas todavía preferían la atención médica tradicional en persona, y algunos profesionales de la salud estaban preocupados por la calidad de la atención médica que se podía brindar a través de medios tecnológicos. Sin embargo, la telemedicina ya estaba en uso, especialmente en Estados Unidos. Se consideraba una herramienta útil para la atención médica en ciertas circunstancias, pero aún no se había convertido en una práctica generalizada. La pandemia de COVID-19 ha acelerado la adopción de la telemedicina debido a la necesidad de reducir la exposición al virus y la necesidad de seguir brindando atención médica a los pacientes. No se ha analizado la aceptación de los pacientes a este tipo de visitas en las unidades de cáncer hereditario ni tampoco la opinión ni expectativas que los profesionales de nuestro entorno tienen sobre este tipo de visitas.

### **La personalidad y su impacto sobre la salud**

La forma en la que las personas se relacionan con la propia salud depende de múltiples factores. Los recursos personales con la que se afronta un diagnóstico de cáncer, la muerte de un familiar o la revelación de un estatus genético modificaran el impacto psicológico que nos generan estos eventos. Los estilos de afrontamiento son aquellas estrategias que se utilizan para hacer frente a estas situaciones difíciles y dependen de varios factores, principalmente: la experiencia previa a

situaciones estresantes, el entorno social y los rasgos de personalidad. La personalidad es un patrón relativamente estable de pensamiento, emociones y comportamientos que definen a un individuo. La teoría de la personalidad más aceptada y validada es la de los *Big Five* desarrollada en 1960 por Paul Costa y Robert McCrae, que distingue cinco grandes dimensiones de la personalidad: (1) el neuroticismo, que es la tendencia a experimentar emociones negativas y a la inestabilidad emocional, aunque no se trate de un rasgo patológico sí que se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad y depresión; (2) la rigurosidad o responsabilidad define la tendencia de una persona a ser organizada, responsable, cumplir con sus obligaciones, ser metódica y confiable; (3) la apertura a la experiencia se refiere al grado de curiosidad, creatividad y como de abierta se siente una persona a diferentes formas de pensamiento; (4) la amabilidad se refiere a la calidad de las relaciones personales; (5) la extroversión va referida a la cantidad de relaciones personales. En la Tabla 3 se puede ver la expresión de una puntuación baja o alta en cada una de las dimensiones de la personalidad (McCrae and Costa 1986).

Rasgo de personalidad	Puntuación baja	Puntuación alta
<b>Neuroticismo</b>	Menor sensibilidad emocional y menos propenso a experimentar emociones negativas. Tiene una mayor capacidad para manejar el estrés y la adversidad. Suelen sentirse más satisfechos con la vida.	Mayor sensibilidad emocional y propenso a experimentar emociones negativas como ansiedad y depresión. Tiene una mayor tendencia a preocuparse y a sentirse insatisfecho con la vida.
<b>Rigurosidad</b>	Menor disciplina, organización y responsabilidad. Tiene una actitud más relajada y menos preocupación por el logro de metas. Suelen ser menos confiables y comprometidos.	Mayor disciplina, organización y responsabilidad. Tiene un fuerte sentido del deber y es muy orientado a metas. Suelen ser más confiables y comprometidos.
<b>Apertura a la experiencia</b>	Menor curiosidad, imaginación y creatividad. Tiene una mayor preferencia por la familiaridad y la seguridad. Suelen ser más cerrados a nuevas ideas y experiencias.	Mayor curiosidad, imaginación y creatividad. Tiene una mayor apreciación por la belleza, la diversidad y la cultura. Suelen ser más abiertos a nuevas ideas y experiencias.
<b>Amabilidad</b>	Menor empatía, compasión y cooperación. Tiene un enfoque más individualista y menos preocupación por las necesidades de los demás. Suelen ser más críticos y menos tolerantes.	Mayor empatía, compasión y cooperación. Tiene un fuerte sentido de la responsabilidad social y es respetuoso con los demás. Suelen ser más indulgentes y tolerantes.
<b>Extroversión</b>	Menor sociabilidad, energía y entusiasmo. Prefiere ambientes tranquilos y actividades solitarias. Tiende a ser más reservado y retraído.	Mayor sociabilidad, energía y entusiasmo. Propenso a tomar riesgos y buscar estímulos. Tiende a ser más dominante y asertivo.

**Tabla 3. Manifestaciones de las puntuaciones en los cinco grandes rasgos de personalidad**

Estos rasgos influyen en las relaciones personales, las decisiones vitales y se han relacionado con aspectos de la salud. Se ha demostrado la influencia de los rasgos de personalidad en el proceso de diagnóstico y tratamiento oncológico: las personas con niveles altos de extroversión tenían mejor calidad de vida y menos síntomas de depresión y ansiedad después del tratamiento por cáncer de mama o cabeza y cuello contrariamente a aquellas personas con altos niveles de neuroticismo que experimentaban más angustia, ansiedad y peor calidad de vida. En la toma de decisiones terapéuticas se ha comprobado que la elevada rigurosidad se asocia a mayor elección de mastectomía frente a cirugía conservadora en cáncer de mama y que el bajo neuroticismo predice la elección de cirugía frente a la radioterapia en cáncer de pulmón (Husson et al. 2017; İzci et al. 2018; Morgan et al. 2017; Nakaya et al. 2010; Rochefort et al. 2019; Sales et al. 2014). Existen muy

pocos datos sobre el papel de los rasgos de personalidad en el proceso de asesoramiento genético, especialmente en el campo de la predisposición al cáncer. Con el fin de entender mejor los procesos psicológicos que median el impacto psicológico en estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer, es necesario incluir el análisis de estas dimensiones de personalidad y también ver su papel en la aceptación de visitas no presenciales.

## MOTIVACIÓN DE LA TESIS

Esta tesis nace desde la experiencia de la práctica clínica en una unidad de cáncer hereditario y ante la necesidad de evaluar nuevos modelos de asistencia sanitaria a las personas que visitan las unidades. El continuo trato con personas que realizan un estudio genético de predisposición al cáncer hace sospechar que los predictores clásicos (resultado positivo o historia familiar de cáncer) para identificar aquellas personas que reaccionaran peor al resultado no son suficientes. Por ello, es necesario hacer un análisis exhaustivo y holístico de los predictores de impacto psicológico en el contexto del cáncer hereditario que incluya las dimensiones de personalidad. En general, la tesis pretende responder a dos cuestiones mayores:

- Profundizar y robustecer el conocimiento de la reacción psicológica ante el resultado de un estudio genético germinal de susceptibilidad al cáncer y concretamente investigar el papel que juegan los rasgos de personalidad en predecir el impacto psicológico
- Examinar la intención de las personas que visitan presencialmente las unidades de cáncer hereditario, y los profesionales sanitarios que las atienden, sobre realizar las visitas de manera no presencial y específicamente evaluando el papel del confinamiento de la pandemia por COVID-19 en esta intención.

La tesis está compuesta por dos artículos que han sido aceptados por la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Genética de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. A lo largo de la presente tesis se especifican las hipótesis y objetivos del trabajo, los resultados, así como una discusión y conclusiones. Además, se presentan los artículos publicados que forman parte del compendio.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En base al conocimiento actual y las necesidades percibidas des de la práctica clínica se formulan las siguientes **hipótesis**:

1. El estudio genético de susceptibilidad al cáncer no genera un impacto psicológico clínicamente significativo en la mayoría de los casos.
2. La incertidumbre que experimentan los portadores de variantes patogénicas en genes tradicionalmente conocidos de alto riesgo de cáncer de mama es menor que la que experimentan los portadores de variantes patogénicas en los genes más recientemente conocidos de riesgo moderado de cáncer de mama.
3. Las visitas no presenciales de asesoramiento genético serían bien aceptadas por parte de los pacientes y los profesionales de las unidades de consejo genético en cáncer.
4. El confinamiento originado por la pandemia COVID-19 influyó en la intención de aceptación de visita no presenciales en las unidades de consejo genético en cáncer.
5. Los rasgos de personalidad influyen tanto en el impacto psicológico de los estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer como en la aceptación de visita no presenciales en las unidades de cáncer hereditario.

Los **objetivos** definidos para contrastar estas hipótesis se han trabajado en los dos artículos que conforman esta tesis:

Por lo que refiere al impacto psicológico del estudio genético de susceptibilidad al cáncer, los objetivos son:

1. Describir el impacto psicológico de las pruebas genéticas de susceptibilidad al cáncer en una cohorte grande y diversa.
2. Analizar el papel de los rasgos de personalidad como predictores del impacto psicológico.
3. Definir los perfiles de las características individuales que predicen el impacto psicológico después de las pruebas genéticas.
4. Comparar la incertidumbre en los portadores de variantes patogénicas de penetración moderada y alta en los genes del cáncer de mama.

Referente a las visitas no presenciales en unidades de cáncer hereditario, los objetivos son:

5. Comparar la aceptación de los pacientes de las visitas de asesoramiento genético sobre el cáncer no presenciales antes y después del confinamiento ocasionado por la pandemia de COVID-19.
6. Identificar los predictores de la aceptación de las visitas telefónicas y por videoconferencia
7. Evaluar las experiencias y preferencias de los profesionales del cáncer hereditario con respecto a las visitas no presenciales.

## METODOLOGÍA

Para llevar a cabo los objetivos se diseñó el estudio ARPA que es un trabajo prospectivo, multicéntrico que evalúa variables clínicas, genéticas y psicológicas a lo largo del tiempo en personas que realizan un estudio genético de susceptibilidad al cáncer en las unidades de cáncer hereditario de la *Xarxa Oncològica de Catalunya*. La inclusión de participantes fue entre febrero de 2018 y abril de 2019 durante la primera visita presencial en la unidad de cáncer hereditario para realización de un estudio genético de susceptibilidad al cáncer. Los participantes fueron evaluados después de la visita presencial de asesoramiento *pretest*, después de la entrega de resultados presencial del estudio genético, 3 meses después de la entrega y 12 meses después. La evaluación psicológica y de preferencias se realizó mediante la plataforma REDCap o por correo postal si esto no era posible. Además, algunos de los participantes fueron evaluados durante el confinamiento que se decretó por el Ministerio de Sanidad a raíz de la pandemia por COVID-19 (abril del 2020). En la figura 1 se muestra el diseño del estudio con los tiempos de evaluación, las variables recogidas, los instrumentos utilizados y los participantes incluidos en cada momento del estudio. Para cumplir los objetivos del estudio se realizaron dos análisis de los datos recogidos: uno referente al impacto psicológico del estudio genético de susceptibilidad al cáncer (artículo 1 de la tesis) y otro referente a la aceptación de visitas no presenciales (artículo 2 de la tesis).

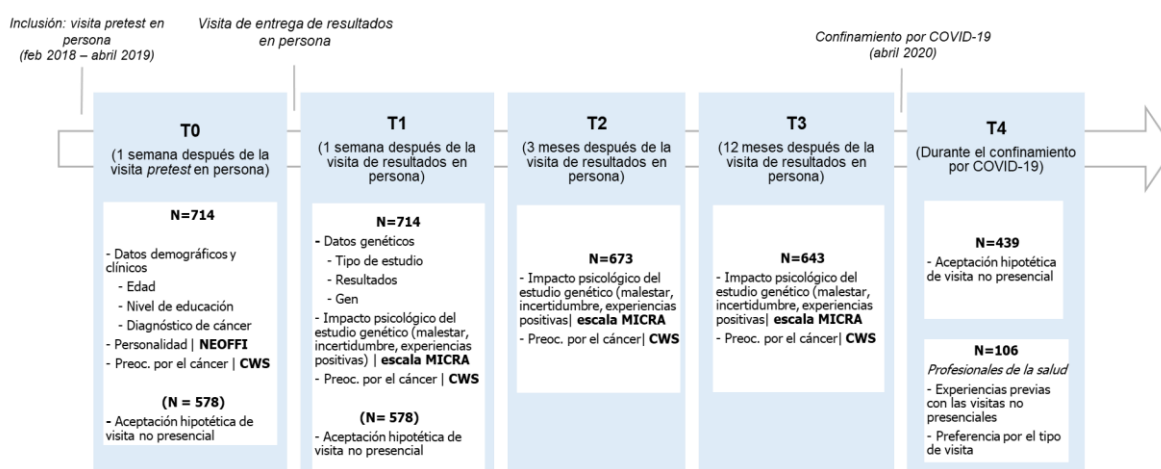


Figura 1. Esquema del diseño del estudio ARPA

### Población de estudio

La población de estudio incluye personas que acudieron a una unidad de cáncer hereditario de la *Xarxa Oncològica de Catalunya* para realizar un estudio genético de susceptibilidad al cáncer. Se incluyeron personas mayores de 18 años, con buena comprensión escrita y hablada de castellano. No se incluyeron personas con un pronóstico de vida corto ni con antecedentes psicopatológicos.

En total, se incluyeron en el estudio de aceptación de visitas no presenciales los 578 participantes que habían respondido los cuestionarios de la visita *pretest* y de la visita de resultados en el momento del análisis transversal. Estos mismos participantes fueron reconectados durante el confinamiento

por COVID-19 y 439 respondieron a los cuestionarios. Por lo que refiere al estudio del impacto psicológico se incluyeron 714 participantes que habían respondido a los primeros cuestionarios, 673 respondieron a los 3 meses y 643 a los 12 meses (Figura 2).

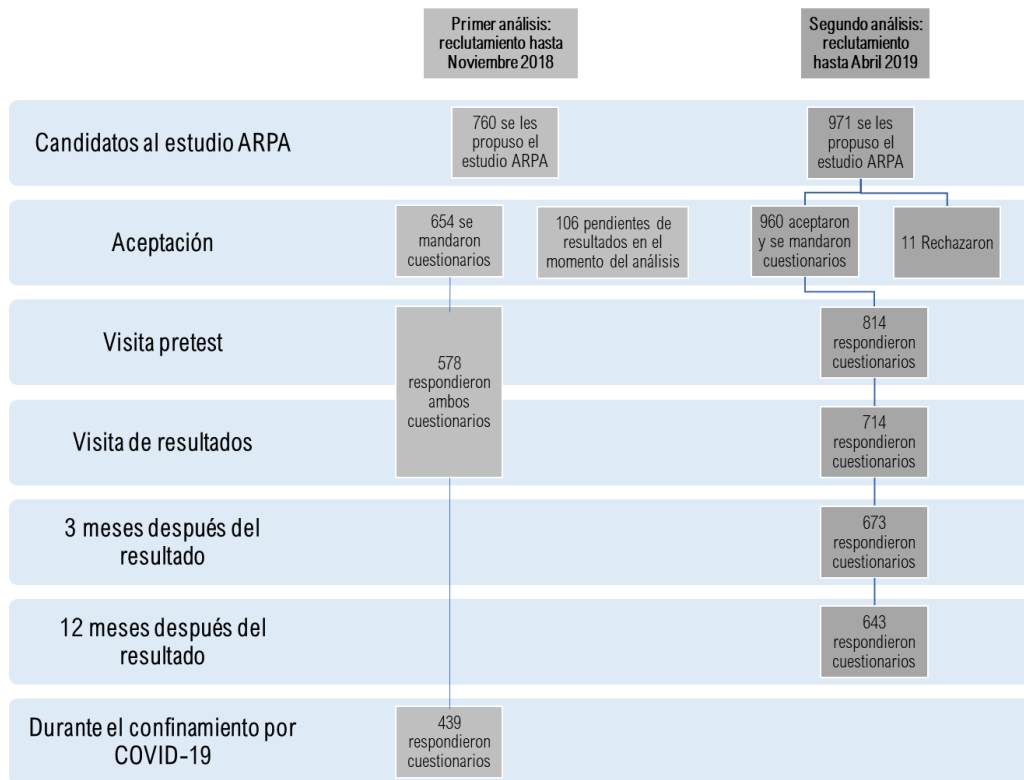


Figura 2. Diagrama de participantes en cada uno de los análisis del estudio

Las características de la población que forma parte de los artículos publicados se presentan en la Tabla 4.

	Primer análisis: reclutamiento hasta Noviembre 2018	Segundo análisis: reclutamiento hasta Abril 2019
	n (%)	n (%)
<b>TOTAL</b>	578	714
<b>Género</b>		
Mujer	433 (74.9)	532 (74.5)
Hombre	145 (25.1)	182 (25.5)
<b>Edad a la inclusión (años)<sup>1</sup></b>	48.2 (13.6)	48.6 (13.2)
<b>Edad a la inclusión (grupo)</b>		
<30	57 (9.9)	66 (9.2)
31-40	115 (19.9)	126 (17.7)
41-50	171 (29.6)	224 (31.4)
51-60	123 (21.2)	154 (21.5)
61-70	79 (13.7)	97 (13.6)
>70	33 (5.7)	47 (6.6)
<b>Nivel de educación</b>		
Secundaria o superior	495 (85.6)	480 (67.2)
Hasta secundaria	83 (14.4)	234 (32.8)
<b>Diagnostico de cáncer</b>		
Sí	312 (54)	392 (55)
No	266 (46)	319 (45)
<b>Tipo de cáncer</b>		
Cáncer de mama	201 (64.5)	249 (63.5)
Cáncer de ovario	46 (14.7)	57 (14.5)
Cáncer colorrectal	20 (6.4)	26 (6.6)
Otros	45 (14.4)	45 (11.4)
<b>Tipo de estudio genético</b>		
Estudio directo predictivo	259 (44.8)	309 (43.3)
Estudio de panel de genes	319 (55.2)	405 (56.7)
<b>Resultados del estudio genético</b>		
Variante patogénica detectada	146 (25.3)	187 (26.2)
No se detectan variantes	432 (74.7)	527 (73.8)
<b>Preocupación por el cáncer<sup>1</sup></b>		
Basal	11.2 (3.5)	11.2 (3.4)
Postest	10.9 (3.1)	10.8 (3.3)
<b>Rasgos de personalidad</b>		
<i>Neuroticismo</i>		
Alto	326 (56.4)	397 (55.6)
Medio	145 (25.1)	181 (25.3)
Bajo	107 (18.5)	136 (19.1)
<i>Extroversión</i>		
Alto	114 (19.7)	151 (21.2)
Medio	193 (33.4)	238 (33.3)
Bajo	271 (46.9)	325 (45.5)
<i>Apertura a la experiencia</i>		
Alto	143 (24.7)	193 (27)
Medio	192 (33.2)	236 (33)
Bajo	243 (42.1)	285 (40)
<i>Amabilidad</i>		
Alto	141 (24.4)	177 (24.8)
Medio	196 (33.9)	239 (33.4)
Bajo	241 (41.7)	298 (41.8)
<i>Rigurosidad</i>		
Alto	125 (21.6)	155 (21.7)
Medio	135 (23.4)	161 (22.6)
Bajo	318 (55)	398 (55.7)

Tabla 4. Descripción de la población de estudio; <sup>1</sup>mediana y desviación estándar

Se invitó a participar a profesionales de las unidades de cáncer hereditario de todo el estado mediante el envío de un enlace a un cuestionario en el grupo de cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Asesoramiento Genético



(SEAGen) y las clínicas de alto riesgo de cáncer colorrectal de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Respondieron al cuestionario 106 profesionales de las unidades de cáncer hereditario, principalmente médicos/as (72%) seguido de asesores/as genéticos/as (20%) y personal de enfermería (8%).

### Estudio genético

El estudio genético se ofreció a los participantes siguiendo las guías regionales de estudio genético que establecen los criterios de estudio, así como los genes incluidos en los paneles de genes. Los genes incluidos en cada panel se agrupan según el fenotipo de sospecha: mama/ovario, colorrectal, poliposis colónica, renal, próstata o páncreas e incluyen además el estudio oportunista de los genes *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* en caso de que este no forme parte del fenotipo a estudio) dada su elevada accionabilidad. Esta aproximación de paneles por fenotipos incluyendo el cribado oportunista de los cinco genes de alto riesgo fue implementada a través del análisis llevado a cabo dentro de la *Xarxa Oncològica de Catalunya* y que se muestra en el [anexo II](#) (Feliubadaló et al. 2019). A los participantes que pertenecían a una familia con una variante patogénica de susceptibilidad al cáncer conocida se les ofrecía el estudio predictivo dirigido de la variante familiar.

Los estudios genéticos diagnósticos fueron llevados a cabo por los laboratorios de diagnóstico de referencia del *Hospital Universitari Vall d'Hebron* i el *Institut Català d'Oncologia*. Las variantes identificadas fueron clasificadas y reportadas siguiendo las guías de la *American College of Medical Genetics and Genomics*, las bases de datos de acceso abierto y los consorcios internacionales de expertos como ENIGMA o INSIGHT. Los resultados positivos son aquellos en los que se identificó una variante patogénica o probablemente patogénica. Los resultados negativos incluían las variantes benignas o probablemente benignas y aquellas variantes clasificadas como de significado incierto debido a la falta de evidencia para clasificarlas. Solo las variantes patogénicas o probablemente patogénicas se utilizan para estimar el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.

Para la comparación de incertidumbre entre portadores de variantes patogénicas en genes de predisposición al cáncer de mama se establecieron dos grupos: los genes de alto riesgo de cáncer de mama son aquellos con una OR de riesgo mayor a 4, principalmente *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* (Antoniou et al. 2014; Easton et al. 2015; Kuchenbaecker et al. 2017), y los genes de moderada penetrancia son aquellos con estimación de riesgo de cáncer de mama entre 2 y 4 (*ATM* y *CHEK2* en el momento del análisis) (Tung et al. 2016).

### Asesoramiento genético

Todos los participantes recibieron asesoramiento genético por una asesora genética o una enfermera acreditada por el *European Board of Medical Genetics*. Las sesiones de asesoramiento genético se basaron en el abordaje conversacional de los aspectos asociados al estudio genético de susceptibilidad al cáncer. Dada la complejidad actual de asesorar estudios genéticos amplios, se

optó por seguir el modelo *tiered-bienned* propuesto por Bradbury (A. R. Bradbury et al. 2015) que garantiza el correcto conocimiento e integración de los conceptos tratados en una visita de asesoramiento genético en la que se ofrece un estudio genético de panel de genes. Este modelo conversacional tiene como objetivo proporcionar información genética a las personas de manera clara y comprensible, ajustada a su nivel de conocimiento y educación. En un primer nivel se definen siete conceptos relacionados con el estudio genético de panel de genes, que se comparten con todos los pacientes:

1. El estudio puede identificar alteraciones genéticas asociadas a varios niveles de riesgo: alto, moderado o incierto
2. Las implicaciones de la identificación de una alteración genética serán distintas según el gen implicado
3. Las evidencias sobre los riesgos asociados y las recomendaciones médicas variaran en función del gen implicado y del resultado
4. La identificación de una variante genética puede tener implicaciones para los familiares y en algunas ocasiones durante la infancia
5. Existe una posibilidad de incertidumbre en el resultado del estudio genético
6. Realizar el estudio genético es una opción
7. Es importante mantener una comunicación continuada respecto el resultado del estudio genético

En el segundo nivel se abordan aquellas necesidades y cuestiones que no han sido resueltas en el primer nivel. Esta información solo se brinda a las personas que mediante preguntas específicas lo requieren. Algunas cuestiones pueden ir relacionadas con los riesgos específicos, genes incluidos, técnicas utilizadas, seguimiento médico, etc. Este modelo permite que las personas tomen decisiones informadas sobre su salud y la de sus familiares, basadas en una comprensión adecuada de la información genética (Bradbury et al. 2016).

### **Variables e instrumentos**

La información demográfica (edad, género, nivel de estudios), clínica (diagnóstico de cáncer, tipo, edad), genética (tipo de estudio, resultado, gen) y familiar (descendencia, familiar de primer grado diagnosticado de cáncer) se extrajo de los registros clínicos de los centros participantes. Las variables psicológicas se recogieron después de la visita presencial pretest, después de la visita de resultados y 3 y 12 meses después de la entrega de resultados. Para la recogida de las variables psicológicas se usaron cuestionarios validados que se mandaron preferiblemente a través de la plataforma REDCap o en caso de que esto no fuera posible, en papel por correo postal.

#### *Instrumentos*

Los rasgos de personalidad fueron recogidos mediante el cuestionario NEO-FFI que consta de 60 ítems. Es una versión abreviada del NEO-PI-R (Neuroticism, Extroversion, Openness-Personality

Inventory Revised), que es un instrumento de medición ampliamente utilizado en la investigación sobre la personalidad. El NEO-FFI consta de 60 preguntas que miden los cinco rasgos de la personalidad: neuroticismo, extroversión, apertura a la experiencia, amabilidad y rigurosidad. Cada rasgo se mide en una escala de puntuación de 0 a 12. Esta puntuación luego se agrupa en función del género dando lugar a cinco grupos: muy bajo, bajo, medio, alto, muy alto. Para el estudio ARPA, se definieron tres grupos: bajo (incluye bajo y muy bajo), medio y alto (incluye alto y muy alto). Los rasgos de personalidad se evaluaron al inicio del estudio (Paul T. Costa Jr., Robert R. McCrae, A. Cordero, A. Pamos 2008).

El impacto psicológico fue evaluado mediante la escala MICRA (Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment) que se usa para medir específicamente el impacto psicológico causado por el estudio genético de susceptibilidad al cáncer y consta de 25 preguntas. Ofrece una puntuación total que va de 0 a 105 y se construye por 3 subescalas: la de malestar psicológico (*distress*) con un rango de puntuación de 0 a 30, la de incertidumbre con un rango entre 0 y 45. En estas subescalas los valores altos indican mayor malestar psicológicos e incertidumbre. En la subescala de experiencias positivas que va de 0 a 20 las puntuaciones altas indican percepción de beneficio del resultado del estudio genético. Además, este cuestionario tiene cuestiones específicas para los individuos con diagnóstico previo de cáncer y otra para las personas con descendencia. El impacto psicológico fue evaluado después de la visita de entrega de resultados, 3 meses después y 12 meses después (Cella et al. 2002; Cruzado, Segura, and Sanz 2005).

La preocupación por el cáncer fue medida mediante la escala de preocupación por el cáncer (Cancer Worry Scale). Se compone de seis ítems diseñados para evaluar el nivel de preocupación que una persona tiene acerca del cáncer, así como la intensidad y la frecuencia de esa preocupación. El rango de puntuación es de 6 a 24 y fue administrada en el momento basal, en la entrega de resultados, 3 meses después de la entrega y 12 meses después (Cabrera, Zabalegui, and Blanco 2011).

La aceptación de visitas no presenciales fue medida mediante preguntas creadas específicamente para el estudio. Después de la visita presencial se preguntaba a los participantes: '*¿hubiera aceptado realizar la visita de asesoramiento por teléfono?*' y '*¿hubiera aceptado realizar la visita de asesoramiento por teléfono?*'. Estas preguntas eran respondidas para la visita pretest y la visita de resultados y tenían dos opciones de respuesta: sí y no. Durante el confinamiento por COVID-19 las preguntas fueron: '*¿aceptaría realizar la visita (pretest/de entrega de resultados) por teléfono, una vez termine el confinamiento?*', '*¿aceptaría realizar la visita (pretest/de entrega de resultados) por videoconferencia, una vez termine el confinamiento?*'

La visión de los profesionales de la salud sobre las visitas no presenciales se analizó a través de preguntas diseñadas para el estudio y que abordaban: la experiencia previa con las visitas no

presenciales, el uso de ellas durante el confinamiento, el acceso en sus consultas a infraestructura para la videoconferencia y su preferencia de modalidad de visita (en persona, por teléfono, por videoconferencia) para diferentes escenarios clínicos. Estas preguntas se administraron durante el confinamiento por COVID-19, aunque se centraban en situaciones una vez finalizara el confinamiento.

### **Análisis estadístico**

La metodología específica para el análisis se detalla en cada uno de los artículos. A modo general, se utilizó estadística descriptiva para mostrar los datos demográficos, clínicos, genéticos y psicológicos de los participantes, la aceptación de visitas no presenciales, así como la distribución de la puntuación en las escalas de impacto psicológico. Las variables categóricas se expresaron en valores absolutos y porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron en medianas con rango intercuartil (RIC). Las variables categóricas se compararon utilizando el test exacto de Fisher.

Para examinar los predictores de impacto psicológico y aceptación de visitas no presenciales se llevaron a cabo análisis univariados y multivariados. La selección de variables más significativas se realizó mediante regresión LASSO. Esta técnica se utilizó para construir el modelo multivariado para identificar las interacciones significativas entre las variables del estudio.

Para comparar los niveles de incertidumbre entre los grupos de portadores de variantes de alto, moderado riesgo de cáncer de mama y los no portadores, se utilizó la prueba Kruskal-Wallis en cada momento del tiempo. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para estimar la correlación entre los valores de los individuos a lo largo del tiempo.

## ARTÍCULOS PUBLICADOS

Los resultados del estudio se analizaron teniendo en cuenta los objetivos establecidos. Esto dio lugar a dos publicaciones originales en revistas científicas en el campo de la genética humana. Los artículos incluyen la misma cohorte de personas que realizan un estudio genético asistencial en las unidades de cáncer hereditario de la *Xarxa Oncològica de Catalunya* e incluye la recogida de las mismas variables clínicas y psicológicas. Cada artículo analiza por separado las variables de interés: la aceptación de visitas no presenciales y el impacto psicológico del estudio genético, centrándose ambos en el papel que los rasgos de personalidad tienen en estas. Por ello, los dos artículos generan un cuerpo de conocimiento que demuestra la unidad temática de la tesis.

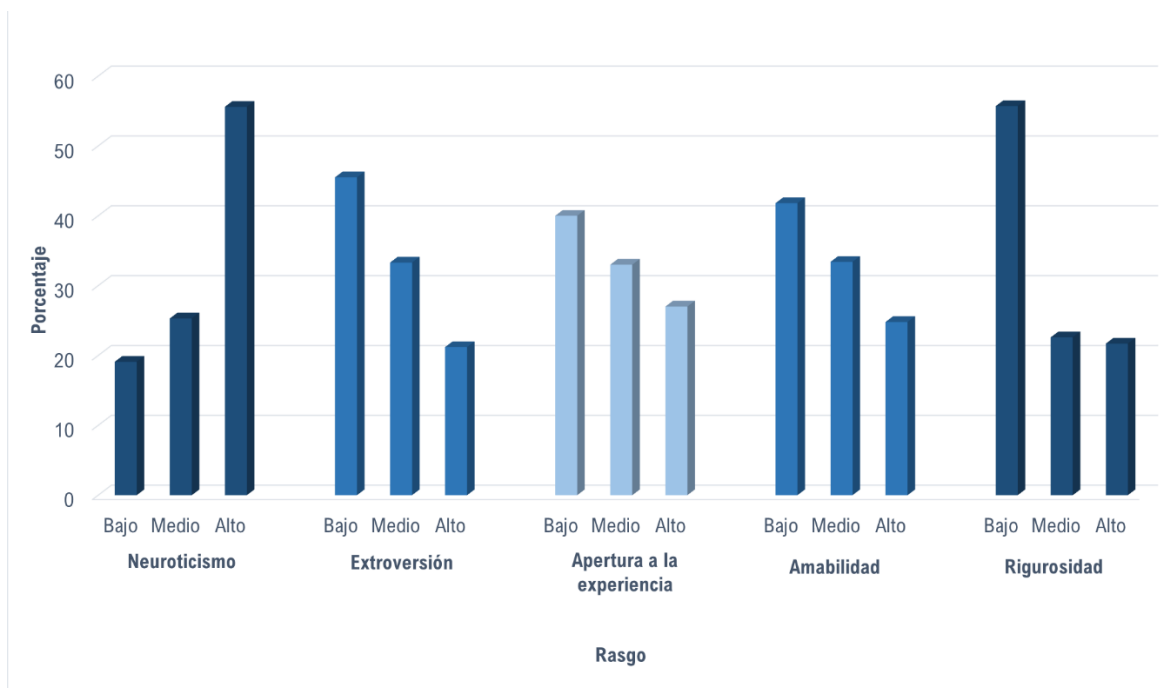
El primer artículo analiza los factores predictores de impacto psicológico generado por el resultado del estudio genético a corto y largo plazo y define perfiles de alto riesgo fácilmente identificables en la práctica clínica. El segundo artículo se centra en el rol de los rasgos de personalidad como predictores de las visitas no presenciales en las unidades de cáncer hereditario y hace un análisis del impacto del confinamiento por COVID-19 en la aceptación de este tipo de visitas. Ambos artículos pivotan en el análisis profundo de los predictores de aceptación de visitas no presenciales e impacto psicológico, dos aspectos muy actuales en las unidades de cáncer hereditario y que su conocimiento permitirá dar un paso adelante en la personalización del asesoramiento genético en cáncer.

## RESULTADOS

La población de estudio corresponde a la misma cohorte de participantes, aunque el análisis de los datos se ha hecho en dos momentos diferentes del tiempo por lo que hay ciertas variaciones en la población incluida en cada subestudio. En los artículos se describe con profundidad la población incluida. Aunque estas son muy parecidas, a modo de resumen:

- Para el análisis de los predictores de impacto psicológico, la población de estudio consistió en 714 participantes, en su mayoría mujeres (74%) con una edad media de 49 años. Un 55% de la población había sido diagnosticada de cáncer y el mismo porcentaje realizó estudios genéticos de panel de genes. La mayoría de los participantes (73%) tenían antecedentes familiares de cáncer. El 26% de los resultados fueron positivos.
- Para el análisis de la aceptación de visitas no presenciales se incluyeron 578 participantes, un 75% mujeres, con una edad media de 48 años. El 55% de los participantes realizaron estudio de panel de genes, y en total el 25% de los estudios identificaron una variante patogénica.

Por lo que refiere a los rasgos de personalidad, en la Figura 3 se muestra la distribución de los grupos para cada uno de los rasgos evaluados.



**Figura 3. Distribución de los rasgos de personalidad en la población de estudio (N=714)**

A continuación, se exponen los principales resultados de los artículos publicados.

### Impacto psicológico inmediato y a largo plazo del resultado del estudio genético

El impacto psicológico global del estudio genético (puntuación de la escala MICRA) se mantuvo estable a lo largo del tiempo (puntuación media MICRA 15.4, 15.9 y 16.1 inmediatamente después, a los 3 meses y a los 12 meses de la entrega de resultados del estudio genético). Se observó una tendencia similar en las subescalas de malestar (puntuación media de 4.3, 4.1 y 3.9), incertidumbre (media de 6.3, 6.7 y 6.9) y experiencias positivas (media de 15.3, 15 y 15). En la Figura 4 se muestra la distribución de la escala global y las subescalas del MICRA. También la puntuación de preocupación sobre la descendencia mostró medias similares.

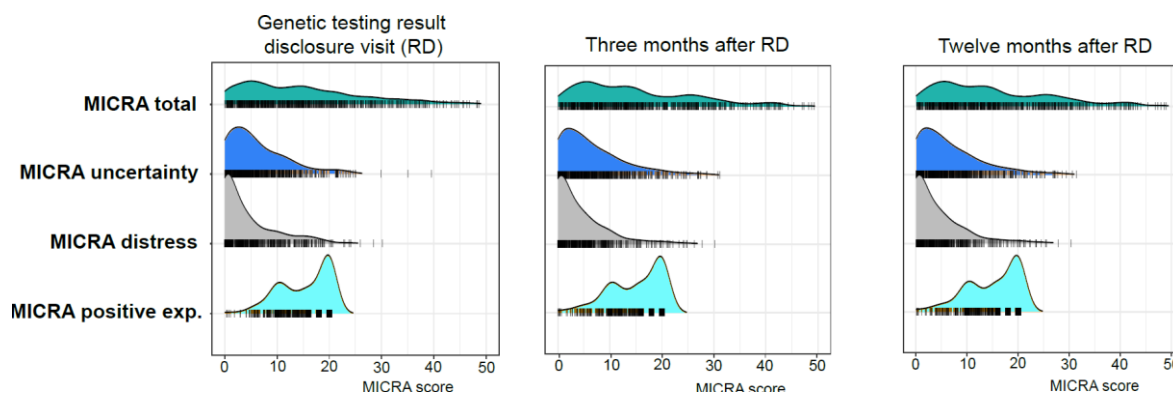


Figura 4. Distribución de la puntuación global de la escala MICRA y las subescalas

Asimismo, la preocupación por el cáncer (puntuación de la EPC) fue similar antes del estudio genético, en el momento de la entrega de resultados, 3 meses y 12 meses después (media de 11.2, 10.8, 10.4 y 10.1). La evolución de la preocupación por el cáncer a lo largo del tiempo fue independiente a las características clínicas, demográficas, psicológicas y al resultado del estudio genético.

### Predictores de impacto psicológico de estudio genético de susceptibilidad al cáncer

El análisis multivariado que incluyó todas las variables recogidas demostró que el mayor impacto psicológico global (puntuación total de la escala MICRA), el malestar específico y la incertidumbre se relacionaban con un resultado positivo del estudio genético, niveles altos de neuroticismo y elevada preocupación por el cáncer previa al estudio genético ( $p$ -valores  $<0.01$ ). Además, la edad o el género demostraron una leve relación en alguna de las dimensiones del impacto psicológico. Ni el tipo de estudio genético, el hecho de haber tenido cáncer previamente, o la historia familiar impactaron en la puntuación de las escalas. Los análisis multivariados exhaustivos se muestran en el artículo, en la Tabla 5 se observa un resumen de los predictores de impacto psicológico después del estudio genético.

Predictor	Impacto psicológico global	Malestar asociado al resultado del estudio genético	Incertidumbre asociada al resultado del estudio genético
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Edad (incremento de 10 años)	1.06 (1.02-1.10)	-	-
Género mujer	-	-	1.28 (1.05-1.59)
Resultado positivo del estudio genético (vs resultado negativo o VUS)	2.31 (2.07-2.56)	2.28 (2.05-2.54)	3.51 (2.9-4.24)
Nivel alto del rasgo neuroticismo (vs bajo o moderado)	1.43 (1.26-1.63)	1.43 (1.26-1.62)	1.96 (1.52-2.52)
Aumento de la preocupación basal por el cáncer	1.08 (1.06-1.09)	1.08 (1.06-1.09)	1.13 (1.12-1.15)

Tabla 5. Resumen de los predictores asociados a impacto psicológico medido por la escala MICRA

La preocupación por el cáncer fue evaluada en todos los momentos del tiempo y se situaba mayoritariamente en valores inferiores a la mitad del rango de puntuación (6-24). El nivel de neuroticismo correlacionaba con la preocupación por el cáncer en todos los momentos del tiempo, independientemente del resultado del estudio genético (Figura 5).

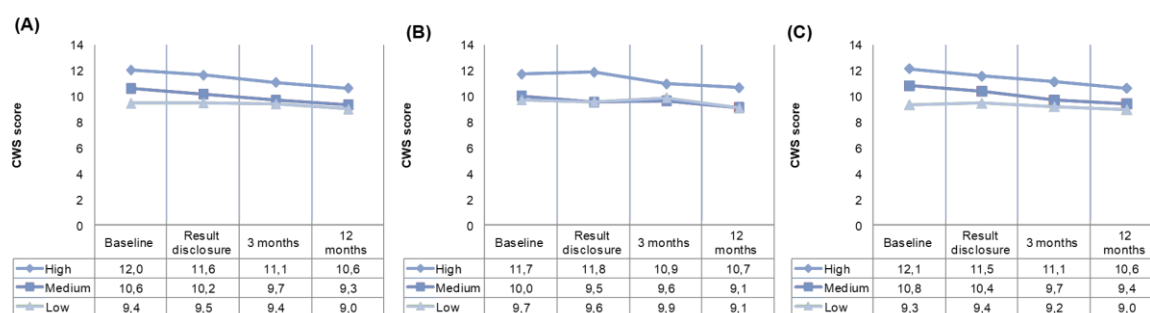


Figura 5. Evolución de la puntuación media de la Escala de Preocupación por el Cáncer (EPC) en función del grupo de neuroticismo para (A) todos los participantes, (B) los portadores de variante patogénica y (C) los no portadores

Además, se observó una alta correlación entre la preocupación basal por el cáncer y la preocupación por el cáncer a lo largo del tiempo (coeficientes de Pearson > 0.5). En la Figura 6 se muestra la correlación y representación gráfica entre la preocupación por el cáncer en los distintos momentos del estudio, en general la puntuación de la EPC se mantenía a lo largo del tiempo.



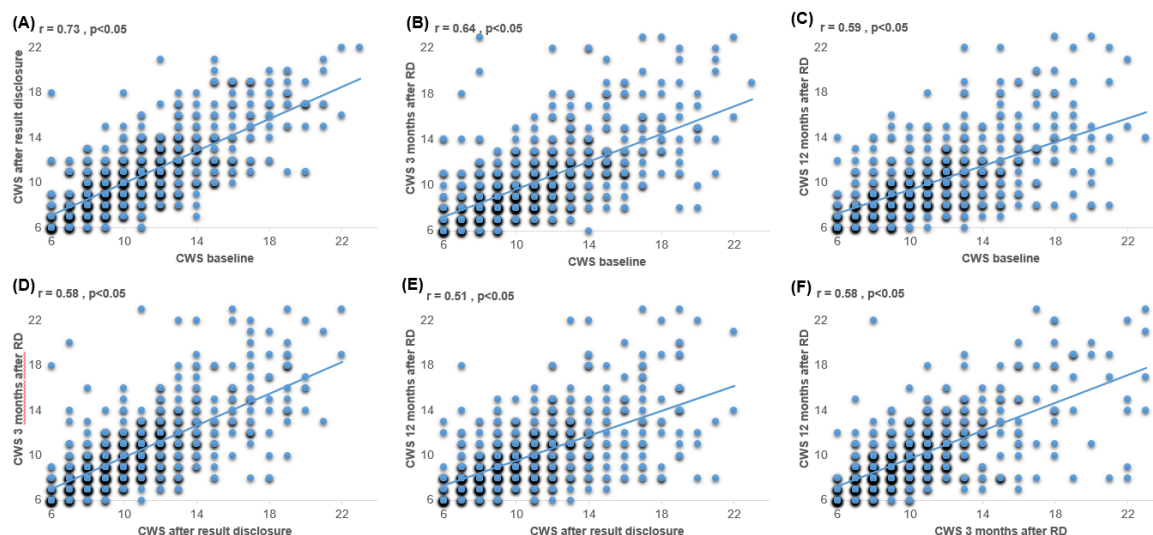


Figura 6. Regresión lineal de la puntuación de la Escala de Preocupación por el Cáncer (CWS) en diferentes momentos temporales: (A) basal versus entrega de resultados; (B) basal versus 3 meses después de la entrega de resultados; (C) basal versus 12 meses post entrega (D) entrega de resultados vs 3 meses post entrega (E) entrega de resultados versus 12 meses post entrega (F) 3 meses post entrega versus 12 meses post entrega

### Perfiles de riesgo asociados a un mayor impacto psicológico

Para convertir los resultados del análisis multivariado en una información clínicamente aplicable, se combinaron los predictores para crear perfiles de riesgo de impacto psicológico derivado del resultado del estudio genético. Se ordenaron los 12 perfiles de riesgo en función de la puntuación de la escala MICRA y sus subescalas (Figura 7). Las mujeres con alto nivel de neuroticismo y un resultado positivo (10% de la población de estudio) fueron el perfil con la puntuación más alta en la escala MICRA total. De los cinco perfiles de riesgo más altos, cuatro incluían individuos con altos niveles de neuroticismo. La media de puntuación más baja se obtuvo en el grupo de participantes con un resultado negativo de estudio genético y un nivel de neuroticismo medio/bajo.

Para la subescala de malestar, el nivel más bajo (media=1.4) se identificó en el grupo de hombres con bajo neuroticismo y resultado negativo y este era hasta 6 veces más bajo que en el grupo de mujeres, con elevado nivel de neuroticismo y un resultado positivo que conformaba el grupo de puntuación más alta (media=9.2). Por lo que refiere a la escala de incertidumbre, las cuatro puntuaciones más altas se encontraron en perfiles de alto nivel de neuroticismo, independientemente del resultado del estudio genético. Además, entre los no-portadores de variantes patogénicas el nivel de neuroticismo también moduló la media de incertidumbre en hombres (alto=6.0, bajo/medio=4.1) y mujeres (alto=7.8, bajo/medio=5.1).

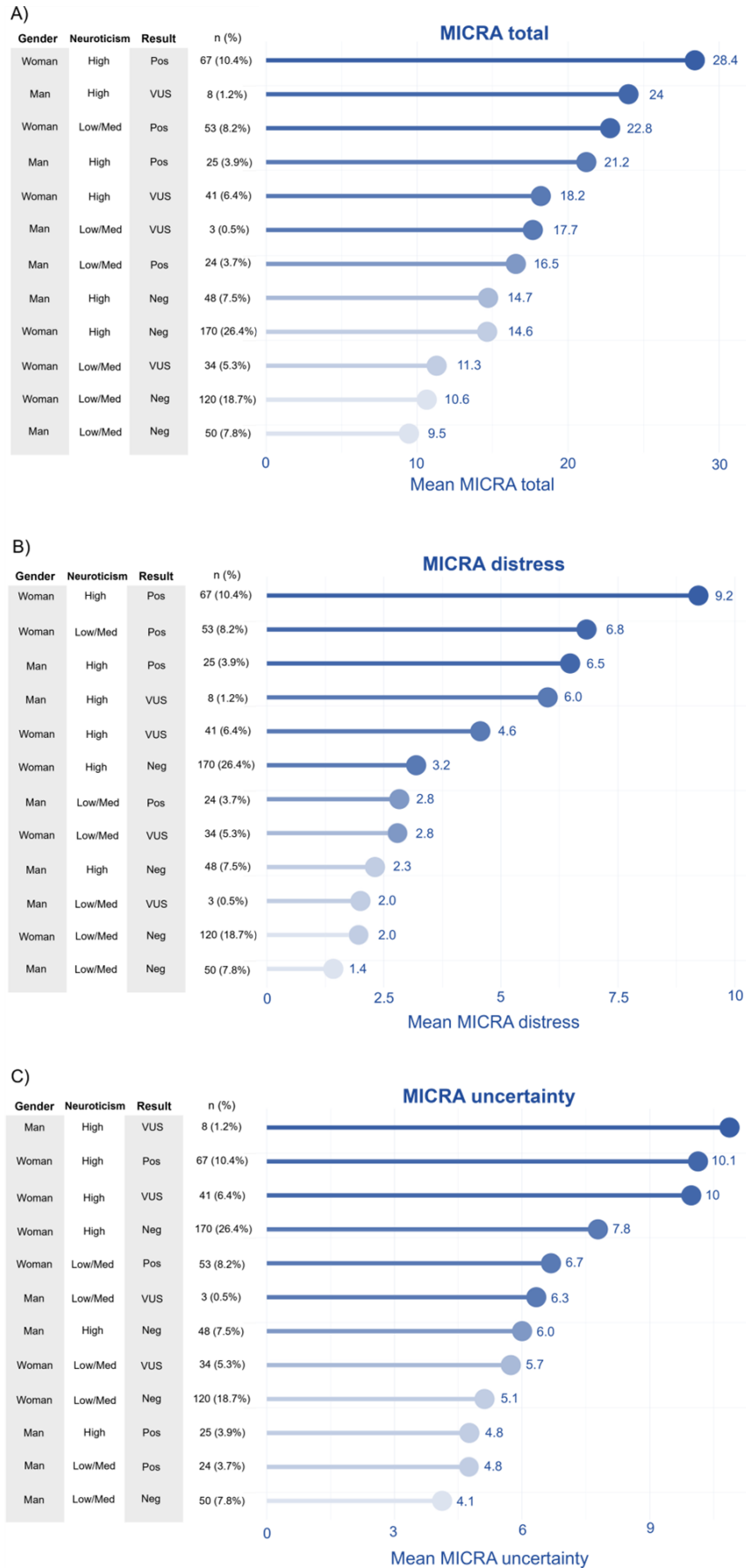


Figura 7. Perfiles de riesgo asociados a (A) impacto psicológico global, (B) malestar específico e (C) incertidumbre

### Incertidumbre en personas portadoras de variantes patogénicas en genes de alto y moderado riesgo de cáncer de mama

Para el análisis de la incertidumbre de las personas testadas para estudio genético de susceptibilidad al cáncer de mama se crearon tres grupos: 123 individuos portadores de variante patogénica en genes de alto riesgo (*BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*); 17 individuos portadores de variante patogénica en genes de moderada penetrancia (*ATM* y *CHEK2*) y 419 individuos sin variante patogénica identificada en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama.

La comparación de los niveles de incertidumbre entre individuos portadores de variante patogénica de alto riesgo y moderado riesgo no mostró diferencias significativas inmediatamente después ni a largo plazo. Las diferencias ( $p < 0.05$ ) solo se vieron en el momento de entrega de los resultados cuando se compararon los portadores y los no portadores de variantes de predisposición al cáncer de mama (Figura 8).

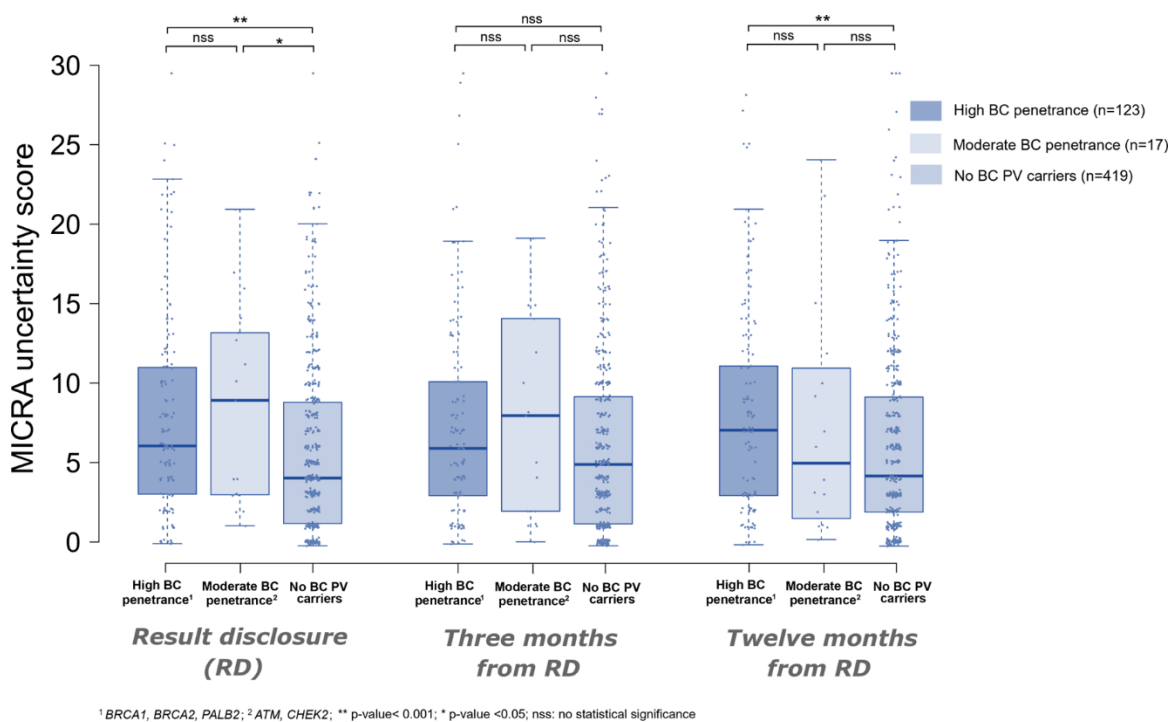


Figura 8. Comparación de la incertidumbre asociada al resultado del estudio genético en los diferentes momentos del tiempo según el grupo de riesgo de cáncer de mama

### Aceptación de visitas no presenciales en las unidades de asesoramiento genético en cáncer antes y después del confinamiento por COVID-19

Antes del confinamiento por la pandemia COVID-19, un 31% de los participantes reportaron que habrían aceptado una visita pretest no presencial y un 34% una visita de resultados de estudio genético. Durante el confinamiento, la proporción de participantes que reportaron que aceptarían una visita no presencial una vez terminado el confinamiento aumentó hasta el 92% (visita pretest) y 85% (visita de resultados). Antes de la pandemia por COVID-19 los participantes reportaron una aceptación mayor de las visitas por videoconferencia comparado con las visitas por teléfono, tanto

para la visita pretest (28% videoconferencia comparada con 16% por teléfono) como para la visita de resultados (30% videoconferencia comparada con 19% por teléfono).

Después del confinamiento, la tasa de aceptación reportada para la visita pretest por videoconferencia fue del 80% y del 81% por teléfono. Para la visita de resultados fue del 74% para videoconferencia y 70% para el teléfono (Figura 9).

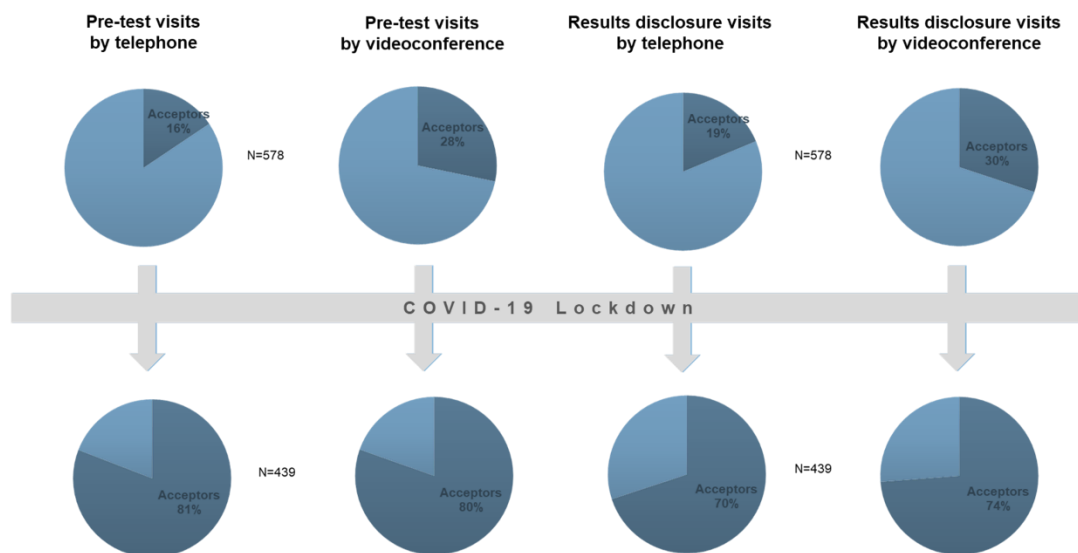


Figura 9. Intención de aceptación de visitas por teléfono y videoconferencia antes y después del confinamiento por COVID-19

### Predictores de aceptación de las visitas no presenciales

El análisis multivariado muestra que el incremento de edad es un predictor negativo de la aceptación de cualquier visita no presencial. A parte de la edad joven, se identificaron otros factores predictores de aceptación para la visita de resultados no presencial: realizar un estudio predictivo, un resultado negativo del estudio, un bajo grado del rasgo rigurosidad, y niveles bajos de incertidumbre por el resultado genético; para las visitas pretest por videoconferencia las personas jóvenes, con mayor nivel de educación y baja puntuación en neuroticismo aceptarían más las visitas no presenciales. En la Tabla 6 se muestra un resumen de los predictores asociados a aceptación de visitas no presenciales. El análisis completo se muestra en el artículo 1 de la tesis.

	Visita pretest			Visita de entrega de resultados		
	Predictor	OR	p-valor	Predictor	OR	p-valor
<b>Teléfono</b>				Edad (incremento 10 años)	0.78 (0.65-0.92)	0.004
				Tipo de estudio genético (panel vs estudio predictivo)	0.60 (0.37-0.96)	0.04
	Edad (incremento 10 años)	0.79 (0.65 – 0.96)	0.02	Tipo de resultado (positivo vs negativo)	0.52 (0.29-0.91)	0.03
				Grupo del rasgo rigurosidad (bajo vs alto)	2.87 (1.55-5.64)	0.001
				Nivel de incertidumbre percibida del resultado del estudio genético	0.93 (0.88-0.97)	0.002
<b>Videoconferencia</b>	Edad (incremento 10 años)	0.73 (0.62 – 0.85)	<0.001	Edad (incremento 10 años)	0.75 (0.65 – 0.87)	<0.001
	Nivel de educación	1.61 (1 – 2.62)	0.05			
	Grupo del rasgo neuroticismo (bajo vs alto)	1.72 (1.06-2.79)	0.03	Nivel de incertidumbre percibida del resultado del estudio genético	0.96 (0.92-0.99)	0.004

**Tabla 6. Predictores de aceptación de visitas no presenciales de asesoramiento genético en cáncer**

### Experiencia y opiniones de los profesionales de las unidades de cáncer hereditario

Un total de 106 profesionales pertenecientes a las unidades de cáncer hereditario del estado respondieron a las cuestiones sobre preferencias y experiencias previas con las visitas no presenciales. Más de la mitad de los encuestados admitieron no tener un sistema de videoconferencia en sus consultas en el tiempo de responder el cuestionario (67%). Antes de la pandemia por COVID-19, un 21% de los profesionales había utilizado las visitas por teléfono y un 2% la videoconferencia para las visitas pretest y un 40% y 3% para la entrega de resultados. La opción preferida después del confinamiento era la visita presencial tanto para la sesión pretest (77%) como para la entrega de un resultado positivo (95%) o de significado incierto (57%). Las visitas en persona fueron preferidas por los profesionales ante las visitas por teléfono en todos los escenarios clínicos, excepto para la entrega de un resultado de estudio genético negativo. El 43% de los profesionales prefiere la visita por videoconferencia para la entrega de resultados negativos. Para las visitas de seguimiento de pruebas de detección precoz se prefiere la visita por videoconferencia en un 37% de los casos, seguido de la visita en persona en un 32% de los casos y la visita por teléfono (30%).

## DISCUSIÓN

El estudio analiza el papel de los rasgos de personalidad sobre el impacto psicológico de los estudios genéticos de predisposición al cáncer y también sobre la potencial aceptación de visitas no presenciales en las unidades de cáncer hereditario. Incluye una cohorte amplia de participantes con todas las franjas de edad representadas y que realizan estudios genéticos más allá del habitual cáncer de mama, ya que el 25% de los participantes realizó un análisis genético para otros síndromes de susceptibilidad a cáncer. En la cohorte se encuentran igualmente representados estudios genéticos amplios de paneles de genes, así como estudios predictivos de una alteración genética ya conocida en la familia. Los resultados muestran que, en la mayoría de los casos, el resultado del estudio genético no genera un alto impacto psicológico en los pacientes y que los predictores de impacto psicológico después del estudio genético son: la identificación de una variante patogénica, el nivel alto de neuroticismo y el hecho de tener una mayor preocupación basal por el cáncer. Además, no se observa una mayor incertidumbre entre los portadores de variantes genéticas de alto riesgo de cáncer de mama comparado con los de variantes genéticas de moderado riesgo. Referente a las visitas no presenciales, los resultados indican una baja aceptación antes de la pandemia por COVID-19 y un notable incremento de la aceptación después del confinamiento. La edad se erige como el principal factor predictor para este tipo de visitas, siendo el aumento de edad un predictor negativo de aceptación de visitas pretest y de entrega de resultados por teléfono o videoconferencia. La entrega de un resultado de panel de genes o de un resultado positivo se relaciona con menor aceptación de entrega por teléfono, aunque los participantes con bajo nivel de rigurosidad aceptaban más la entrega por teléfono, independientemente del tipo de resultado. También, el bajo nivel de neuroticismo predice la aceptación de visitas pretest por videoconferencia. Nuestro estudio también ofrece una vista complementaria de estos modelos de entrega según las preferencias de los profesionales, quienes son más propensos a realizar visitas presenciales, especialmente para resultados potencialmente complejos como las primeras visitas o los resultados positivos.

### *Impacto psicológico del estudio genético en cáncer*

En términos generales, parece que las pruebas genéticas para detectar la susceptibilidad al cáncer no tienen un impacto psicológico significativo, ya sea a corto o a largo plazo. En un estudio reciente liderado por Culver, se observó que el 92% de las personas que realizaron estas pruebas tenían una puntuación total de MICRA por debajo de 38 tres meses después de conocer los resultados. Esto significa que en su mayoría respondieron "nunca", "rara vez" o "sólo a veces" cuando se les preguntó si tuvieron reacciones negativas ante los resultados de la prueba genética (Culver et al. 2021). Nuestros hallazgos son muy similares, con el 94% de los participantes obteniendo una puntuación inferior a 38. Utilizando este enfoque de puntuación, se observó que en nuestra cohorte de los 43 individuos que obtuvieron una puntuación superior a 38, el 88% pertenecía a un grupo de elevado neuroticismo, el 72% tenía una puntuación de preocupación por el cáncer por encima de la mediana,

y el 70% tenía un resultado positivo en la prueba genética. Estos son los tres predictores robustos que se desprenden de nuestro análisis y ponen de manifiesto que dos de los tres factores que predicen el impacto psicológico son inherentes a la persona.

Aunque la mayoría de los participantes no experimenta un impacto psicológico, existe una pequeña cantidad de individuos en la que el resultado causa un malestar psicológico. Estas personas conforman entre un 6% (según la clasificación basada en Culver) y un 10% (según nuestros perfiles de riesgo) de nuestra cohorte. La construcción de los perfiles de riesgo permite identificar que aquellas personas con resultado positivo y alto nivel de neuroticismo serán las que mayor impacto psicológico tendrán, por una combinación de ambos factores ya que el neuroticismo alto aparece en cuatros de los cinco primeros perfiles con más impacto psicológico, aun cuando no se identifica una variante patogénica.

En cuanto a la incertidumbre psicológica de identificar una variante de moderada penetrancia para cáncer de mama versus una de alta penetrancia, no se encontraron diferencias significativas en los niveles de incertidumbre, lo que no apoya nuestros resultados anteriores que se obtuvieron en una muestra mucho más pequeña (Esteban et al. 2018). En cambio, estos resultados están en línea con otra publicación reciente que incluyó genes de penetrancia moderada para cáncer de mama y colorrectal y tampoco encontró diferencias en los niveles de incertidumbre (Culver et al. 2021). Concluimos que las diferencias iniciales en la incertidumbre observadas entre los portadores de penetrancia alta y moderada se debieron a la propia incertidumbre de las estimaciones de riesgo de cáncer de mama en aquel momento asociada a los nuevos genes de susceptibilidad (*ATM* y *CHEK2*), que se han mitigado con evidencia robusta más reciente (Dorling et al. 2021; Hu et al. 2021).

#### *Aceptación de las visitas no presenciales*

Los resultados muestran que, en nuestro entorno, los pacientes eran reacios a aceptar visitas no presenciales antes de la pandemia de COVID-19. El rechazo reportado de las visitas no presenciales relacionadas con el cáncer hereditario antes de la pandemia fue alto, ya que 2 de cada 3 individuos informaron que no aceptarían este tipo de visitas. Esta oposición no es consistente con otro estudio, llevado a cabo en población estadounidense, donde la mayoría de los pacientes aceptaron ser asignados aleatoriamente a visitas de resultados en persona o telefónicas y solo un 18% manifestó que solamente aceptaría una visita en persona (Beri et al. 2019). Las diferencias culturales y la proximidad física al sistema de atención médica pública pueden explicar estas diferencias.

Como se podía esperar, la tasa de aceptación aumentó drásticamente durante de la pandemia. Los datos se obtuvieron durante el confinamiento (abril de 2020) sobre la intención de aceptar visitas una vez este finalizara. La preocupación general por la salud durante el confinamiento por COVID-19 se convirtió en un factor que modificó la toma de decisiones relacionadas con las visitas a centros médicos. Parece razonable suponer que dado que actualmente la preocupación social sobre

infectarse por el SARS-COV2 ha disminuido, las tasas actuales de aceptación de visitas no presenciales puedan ser menores que durante el confinamiento. Sin embargo, probablemente no son similares a las previas a la pandemia ya que la población se ha familiarizado con la telemedicina y los pacientes y profesionales se han dotado de experiencia en este tipo de visitas.

Para profundizar en los predictores de visitas por teléfono y videoconferencia se realizaron análisis con los datos obtenidos antes del confinamiento por COVID-19 para así evitar que la percepción del riesgo pandémico sesgara los resultados. El principal factor predictor de aceptación fue la edad tanto para la visita pretest como para la visita de resultados y esto fue así para las visitas por teléfono y las visitas por videoconferencia, esto concuerda con otro estudio reciente que además identifica que la distancia al centro sanitario también es un factor predictor (Beri et al. 2019) lo que en nuestro entorno no ha sido evaluado dado que las unidades de cáncer hereditario se encuentran repartidas por todo el territorio con poca distancia entre el paciente y el centro de referencia.

Para las visitas pretest, la edad joven fue el único predictor asociado a la aceptación de visitas por teléfono, mientras que un alto nivel de educación y pertenecer a un grupo de bajo neuroticismo también preveía la aceptación de visitas por videoconferencia. En cuanto a las visitas de entrega de resultados, se observaron algunas diferencias interesantes entre las visitas por teléfono y las videoconferencias. La aceptación de ambos tipos de visitas estuvo asociada con una edad joven y con un bajo nivel de incertidumbre derivado del resultado del estudio genético. Además, los individuos que realizaban un estudio directo (en lugar de un panel de genes) y los que tuvieron un estudio genético negativo informaron una mayor aceptación de las visitas por teléfono. Notablemente, los individuos que pertenecían a un grupo con baja rigurosidad también eran más propensos a aceptar visitas por teléfono. Sin embargo, este predictor desapareció para las visitas por videoconferencia. A pesar de que antes de la pandemia la aceptación de visitas no presenciales no superaba el 30%, había pequeñas variaciones si comparáramos el tipo de visita. La aceptación de visitas por teléfono era la mitad que las visitas por videoconferencia, muy probablemente esto se deba a la importancia de la comunicación no verbal para un proceso comunicativo de calidad, lo que se mantiene mediante la videoconferencia.

La mayoría de los profesionales de las unidades de cáncer hereditario de nuestro entorno prefirió las visitas en persona (una vez finalizará el confinamiento por COVID-19), especialmente para las visitas pretest y la entrega de resultados positivos. La visita telefónica se consideró una buena opción para los resultados negativos. Aunque en general la aceptación de las visitas no presenciales por parte de los profesionales es buena especialmente para sufragar las limitaciones de largas distancias, estos también apuntan a ciertas limitaciones en lo que refiere a la falta de contacto físico y la necesidad de una tecnología adecuada que la haga fiable y segura (Otten et al. 2016; Beretich, Sarasua, and Deluca 2022; Heyer et al. 2021).



Al considerar las tasas de aceptación de los pacientes y los puntos de vista de los profesionales, la videoconferencia se plantea como un enfoque adecuado para satisfacer las necesidades actuales al tiempo que se preserva la interacción cara a cara. La videoconferencia se ha implementado recientemente para facilitar el acceso a servicios de genética y se utilizó para mantener la asistencia clínica de rutina en servicios de cáncer hereditario durante el confinamiento (A. Bradbury et al. 2016; Hawkins et al. 2013; Gattas et al. 2001; Coelho et al. 2005; Meropol et al. 2011; Norman et al. 2020).

#### *Los rasgos de personalidad en el asesoramiento genético en cáncer*

Los hallazgos del estudio destacan el papel crucial de los rasgos de personalidad en general y del neuroticismo en particular en el asesoramiento genético para detectar una susceptibilidad genética al cáncer. Junto con los resultados de la prueba y la preocupación por el cáncer previa, el neuroticismo predijo el impacto psicológico derivado del resultado del estudio genético. Esto no es sorprendente, ya que el neuroticismo implica una tendencia a ser emocionalmente inestable y a responder de forma negativa al estrés ambiental (Widiger and Oltmanns 2017), y se ha asociado con varias enfermedades y trastornos mentales (Friedman 2019; Lahey 2009). En nuestro estudio, se analizó el neuroticismo como un rasgo estable que predice el impacto psicológico, y no como una consecuencia del resultado de la prueba genética. Las personas con bajos niveles de neuroticismo tienen una tendencia hacia una mayor estabilidad emocional cuando enfrentan desafíos importantes, mientras que los que puntúan alto en neuroticismo tienen dificultad para abordar los problemas.

En el contexto del proceso de asesoramiento genético, se ha observado que las pacientes con altos niveles de neuroticismo pueden sentir más ansiedad y depresión cuando reciben asesoramiento del riesgo de cáncer de mama (Bennett et al. 2008). Esto puede llevar a que se sientan más abrumadas y tengan dificultades para procesar la información proporcionada durante el proceso de asesoramiento genético. Además, las personas con altos niveles de neuroticismo pueden ser más propensas a buscar información en fuentes no confiables o a experimentar dificultades para tomar decisiones informadas sobre su atención médica. Por otro lado, las personas con bajos niveles de neuroticismo pueden ser más capaces de manejar la información y tomar decisiones más efectivas y adecuadas. De nuestro estudio se desprende también que la preocupación por el cáncer (medida por la EPC) no es más que una consecuencia del nivel de neuroticismo, ya que independientemente del resultado del estudio genético la puntuación en neuroticismo correlacionaba con la puntuación en la escala de preocupación por el cáncer. Esto no es sorprendente, de hecho, es lógico pensar que aquellas personas con un perfil psicológico que las lleva a la preocupación constante mostraran inquietud por su salud llevándolas a una posible sobrevigilancia. Este estudio cambia el foco clásico que se centra en el resultado del estudio genético y lo desvía hacia la persona, fijándose en la base psicológica inherente al individuo. Esto va acorde a un estudio reciente en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama que realizaron pruebas genéticas concluyó que las necesidades de apoyo psicológico de los pacientes no solo están relacionadas con los resultados de la prueba genética,

sino también con las emociones que expresan, las cuales se entienden como un indicador de su sufrimiento subyacente (Brédart et al. 2022).

El perfil psicológico también jugaba un papel en la intención de aceptar visitas no presenciales. A parte de las personas jóvenes, las que pertenecen a grupos con baja rigurosidad o bajo neuroticismo están más interesadas en visitas no presenciales. En otras palabras, las personas con una tendencia hacia la estabilidad emocional y una alta tolerancia al estrés, y/o las personas con alta flexibilidad y que son más relajadas, pueden ser más propensas a aceptar el contacto no presencial con un proveedor de atención médica.

Identificar en las consultas a las personas con determinados rasgos de personalidad puede ayudar a los profesionales de la salud a (1) predecir la reacción emocional al estudio genético y a la toma de decisiones posterior y (2) prever la respuesta cuando ofrecen visitas de entrega de resultados no presenciales. Si se identifican correctamente estos perfiles la atención que se les ofrece puede mejorar dado que se optará por medidas adaptadas y recursos adicionales.

#### *Intervenciones adaptadas a los rasgos de personalidad*

La personalidad es un constructo muy complejo y multidimensional cuya combinación es genuina de cada persona, sin embargo, los rasgos de personalidad son relativamente estables y dibujan patrones de comportamiento sobre los que podemos intervenir. Los resultados de este estudio piden una personalización del proceso de asesoramiento genético para adaptarnos no solo a las fuentes externas que puedan causar malestar (un resultado positivo, un diagnóstico de cáncer o un proceso de diagnóstico preimplantacional) sino también a la esencia psicológica de la persona que recibe estas noticias. Aunque el alto nivel de neuroticismo no es patológico *per se* sí que supone un factor de riesgo para ciertos trastornos ansiosos, depresivos y obsesivos-compulsivos (Lahey 2009) además de dificultar el afrontamiento de eventos estresantes. Las personas con alto neuroticismo pueden necesitar más recursos emocionales y habilidades de comunicación específicas para abordar cuestiones de asesoramiento relacionadas con el cáncer hereditario. La conciencia de este rasgo de personalidad en nuestros pacientes podría ser clave para atender a sus necesidades emocionales y ayudarles a adaptarse al resultado de la prueba genética.

Se han descrito técnicas de psicoterapia y tratamientos farmacológicos que han demostrado reducir el nivel de neuroticismo: (1) la terapia cognitivo-conductual se enfoca en modificar los patrones de pensamiento y comportamiento que pueden contribuir a los síntomas del neuroticismo. La terapia cognitiva se enfoca en identificar y desafiar los pensamientos negativos, mientras que la terapia conductual se enfoca en desarrollar habilidades para enfrentar situaciones. (2) La terapia de aceptación y compromiso se enfoca en aceptar las emociones negativas y vivir de acuerdo con los valores personales. En lugar de tratar de controlar o evitar las emociones negativas se enfoca en aceptarlas como una parte natural de la experiencia humana y aprender a vivir de manera

significativa a pesar de ellas. (3) La psicodinámica breve busca identificar los patrones de pensamiento y comportamiento que subyacen al neuroticismo, así como las experiencias tempranas de la persona que pueden haber contribuido a la formación de estos patrones. A través de la exploración de estos patrones y experiencias, se busca ayudar a la persona a desarrollar una comprensión más profunda de sí misma y a hacer cambios positivos en su vida. (4) El entrenamiento en *mindfulness* implica prestar atención plena al momento presente, sin juzgar los pensamientos o emociones que surgen. Se ha demostrado que este entrenamiento puede mejorar la capacidad para regular las emociones y disminuir la reactividad emocional, así como los niveles de neuroticismo (Drake, Morris, and Davis 2017; Sauer-Zavala et al. 2020). (5) Los medicamentos antidepresivos y los ansiolíticos ayudan a reducir los síntomas del neuroticismo, como la ansiedad y la depresión, aunque no deben ser la única forma de tratamiento. En realidad, no existe un enfoque único para tratar el neuroticismo, sino que la elección del tratamiento o técnica dependerá de las necesidades y preferencias individuales que tendrán que ser supervisadas por un profesional de la salud mental. Estas intervenciones deben ser llevadas a cabo por profesionales expertos por lo que es necesaria una comunicación continua con los psicólogos o psicólogos clínicos.

El asesoramiento genético es un proceso comunicativo y desde esta perspectiva se puede promover un abordaje de las personas con altos niveles de neuroticismo adaptando el proceso. Algunas estrategias de comunicación que pueden resultar efectivas para comunicarse con estas personas en las consultas de asesoramiento incluyen: (1) mantener la calma y la paciencia ya que pueden ser más sensibles a la crítica y de esta forma se evita que se sientan atacadas o juzgadas; (2) mostrar empatía hacia las emociones, validándolas y demostrando comprensión hacia sus preocupaciones; (3) enfocarse en soluciones prácticas en lugar de centrarse en los aspectos negativos de la situación, y así ofrecer soluciones concretas para ayudar a reducir su ansiedad; (4) evitar el lenguaje crítico o negativo durante la comunicación y en su lugar, utilizar un lenguaje positivo y constructivo para promover un ambiente de cooperación y colaboración; (5) ofrecer apoyo emocional y palabras de aliento durante la comunicación puede ayudar a reducir su ansiedad y preocupación.

Dada la importancia que el neuroticismo tiene en el impacto psicológico asociado al estudio genético y bajo la premisa de que existen estrategias y estilos de comunicación efectivos para abordarlo dentro y fuera de las consultas de asesoramiento genético, se hace necesario identificar aquellas personas con alto nivel de neuroticismo. Existen diferentes cuestionarios de personalidad que han sido validados y que permiten distinguir aquellas personas con elevado neuroticismo como el NEO-FFI, el Cuestionario de Personalidad de Eysenck (EPQ) o el Cuestionario de Personalidad de Goldberg (GPQ), aunque también incluyen la valoración de otros rasgos de personalidad. Dado que la administración de un cuestionario puede resultar compleja y laboriosa en el ámbito asistencial por el tiempo limitado de las consultas, los profesionales de la salud deberían entrenarse para desarrollar habilidades que les permitieran identificarlas. Preguntar directamente al paciente si tiene tendencia a la preocupación o si es común que tenga pensamientos recurrentes puede ser un recurso útil para

reconocer personas con alto neuroticismo. Existen iniciativas para identificar potenciales factores de riesgo de impacto psicosocial derivado del estudio genético, mediante herramientas online (Monohan et al. 2022) por lo que el futuro nos podría llevar a un conocimiento psicológico de las personas antes de que entren en consulta para así predecir y mitigar la reacción psicológica al proceso de estudio genético.

Dentro de la personalización del proceso de asesoramiento genético y más concretamente de las visitas en las unidades de cáncer hereditario, podría no ser conveniente ofrecer visitas virtuales a personas de edad avanzada, con resultados de estudio genético positivo y a personas con alto nivel de neuroticismo o rigurosidad.

Este estudio abre la puerta a ampliar el conocimiento sobre las implicaciones de las dimensiones de personalidad en el proceso de asesoramiento genético. La investigación del futuro debería investigar si un modelo de asesoramiento adaptado al estilo de personalidad mitiga el impacto psicológico del estudio de susceptibilidad al cáncer. También, examinar la influencia de los rasgos de personalidad y los estilos de afrontamiento en la adherencia al seguimiento y las cirugías reductoras de riesgo. Se podría explorar el rol del neuroticismo en la aceptación de estudios genéticos presintomáticos, en el abordaje de los estudios de portadores o en la decisión de llevar a cabo opciones reproductivas. Todo esto con el fin de mejorar el proceso de toma de decisiones en salud.

## CONCLUSIONES

El estudio ha dado lugar a dos artículos originales que se centran en el rol de los rasgos de personalidad en el proceso de asesoramiento genético en cáncer. Los resultados destacan la relevancia de las características psicológicas de las personas que deciden realizar un estudio genético de susceptibilidad al cáncer, especialmente del neuroticismo. En un entorno en el que los estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer son una realidad en expansión debido principalmente al potencial terapéutico y preventivo que pueden suponer, es importante garantizar un proceso adecuado y seguro que permita identificar aquel subgrupo de personas que puede necesitar recursos suplementarios para afrontar el resultado del estudio genético. Para ello, es importante adaptar los protocolos de asesoramiento a las dimensiones de personalidad de cada individuo para avanzar hacia una medicina personalizada.

Las conclusiones de la tesis son:

1. El resultado del estudio genético en cáncer no causa un impacto psicológico negativo en la mayoría de los casos
2. Los predictores de malestar psicológico después del estudio genético son: la identificación de una variante patogénica, un alto nivel de neuroticismo y una preocupación basal por el cáncer.
3. En un 10% de los estudios genéticos puede esperarse un mayor malestar psicológico, principalmente cuando se combina un resultado positivo en una persona con elevado neuroticismo
4. Las visitas no presenciales de asesoramiento genético en cáncer eran poco aceptadas en nuestro entorno antes de la pandemia por COVID-19
5. Después del confinamiento por COVID-19, se observó un aumento de la aceptación de las visitas no presenciales
6. La edad joven es el principal predictor de aceptación de visitas no presenciales y el perfil psicológico puede influir en la aceptación
7. Los profesionales de las unidades de cáncer hereditario prefieren las visitas en persona para las situaciones complejas y las visitas no presenciales para resultados negativos con poco impacto

## REFERENCIAS

- Antoniou, Antonis C., Silvia Casadei, Tuomas Heikkinen, Daniel Barrowdale, Katri Pylkäs, Jonathan Roberts, Andrew Lee, et al. 2014. “Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2.” *New England Journal of Medicine* 371 (6): 497–506. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400382>.
- Balmaña, Judith, Laura Digiovanni, Pragna Gaddam, Michael F. Walsh, Vijai Joseph, Zsofia K. Stadler, Katherine L. Nathanson, et al. 2016. “Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the Prospective Registry of Multiplex Testing.” *Journal of Clinical Oncology* 34 (34): 4071–78. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4316>.
- Bennett, Paul, Clare Wilkinson, Jim Turner, Kate Brain, Rhiannon Tudor Edwards, Gethin Griffith, Barbara France, and Jonathon Gray. 2008. “Psychological Factors Associated with Emotional Responses to Receiving Genetic Risk Information,” 234–41. <https://doi.org/10.1007/s10897-007-9136-x>.
- Beretich, Lauren A, Sara M Sarasua, and Jane M Deluca. 2022. “Genetics Providers’ Experiences Using Telehealth: A Grounded Theory Approach,” no. April: 1155–63. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1586>.
- Beri, Nina, Linda J. Patrick-Miller, Brian L. Egleston, Michael J. Hall, Susan M. Domchek, Mary B. Daly, Pamela Ganschow, et al. 2019. “Preferences for In-Person Disclosure: Patients Declining Telephone Disclosure Characteristics and Outcomes in the Multicenter Communication Of GENetic Test Results by Telephone Study.” *Clinical Genetics* 95 (2): 293–301. <https://doi.org/10.1111/cge.13474>.
- Bradbury, Angela, Linda Patrick-Miller, Diana Harris, Evelyn Stevens, Brian Egleston, Kyle Smith, Rebecca Mueller, et al. 2016. “Utilizing Remote Real-Time Videoconferencing to Expand Access to Cancer Genetic Services in Community Practices: A Multicenter Feasibility Study.” *Journal of Medical Internet Research* 18 (2). <https://doi.org/10.2196/jmir.4564>.
- Bradbury, Angela R., Linda J. Patrick-Miller, Brian L. Egleston, Laura Digiovanni, Jamie Brower, Diana Harris, Evelyn M. Stevens, et al. 2016. “Patient Feedback and Early Outcome Data with a Novel Tiered-Binned Model for Multiplex Breast Cancer Susceptibility Testing.” *Genetics in Medicine* 18 (1): 25–33. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.19>.
- Bradbury, Angela R., Linda Patrick-Miller, Jessica Long, Jacquelyn Powers, Jill Stopfer, Andrea Forman, Christina Rybak, et al. 2015. “Development of a Tiered and Binned Genetic Counseling Model for Informed Consent in the Era of Multiplex Testing for Cancer Susceptibility.” *Genetics in Medicine* 17 (6): 485–92. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.134>.

- Brédart, Anne, Jean-Luc Kop, Anja Tüchler, Antoine De Pauw, Alejandra Cano, Julia Dick, Kerstin Rhiem, et al. 2022. "Assessment of Psychosocial Difficulties by Genetic Clinicians and Distress in Women at High Risk of Breast Cancer: A Prospective Study." *European Journal of Human Genetics*, no. November 2021: 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01096-9>.
- Cabrera, Esther, Adelaida Zabalegui, and Ignacio Blanco. 2011. "Versión Española de La Cancer Worry Scale (Escala de Preocupación Por El Cáncer: Adaptación Cultural y Anlisis de La Validez y La Fiabilidad)." *Medicina Clinica* 136 (1): 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.04.015>.
- Cella, David, Chanita Hughes, Amy Peterman, Chih Hung Chang, Beth N. Peshkin, Marc D. Schwartz, Lari Wenzel, Amy Lemke, Alfred C. Marcus, and Caryn Lerman. 2002. "A Brief Assessment of Concerns Associated with Genetic Testing for Cancer: The Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment (MICRA) Questionnaire." *Health Psychology* 21 (6): 564–72. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.21.6.564>.
- Coelho, Jordanna Joaquina, Angela Arnold, Jeremy Nayler, Marc Tischkowitz, and James MacKay. 2005. "An Assessment of the Efficacy of Cancer Genetic Counselling Using Real-Time Videoconferencing Technology (Telemedicine) Compared to Face-to-Face Consultations." *European Journal of Cancer* 41 (15): 2257–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.020>.
- Cruzado, Juan A., Pedro Pérez Segura, and Ruth Sanz. 2005. "Aplicación Del Cuestionario Multidimensional Del Impacto de La Evaluación de Riesgo de Cáncer (MICRA), En Una Muestra Española." *Psicooncología* 2 (2): 347–60. <https://doi.org/->.
- Culver, Julie O., Charité N. Ricker, Joseph Bonner, John Kidd, Duveen Sturgeon, Rachel Hodan, Kerry Kingham, et al. 2021. "Psychosocial Outcomes Following Germline Multigene Panel Testing in an Ethnically and Economically Diverse Cohort of Patients." *Cancer* 127 (8): 1275–85. <https://doi.org/10.1002/cncr.33357>.
- Dbouk, Mohamad, Bryson W. Katona, Randall E. Brand, Amitabh Chak, Sapna Syngal, James J. Farrell, Fay Kastrinos, et al. 2022. "The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival." *Journal of Clinical Oncology* 4 (28). <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00298>.
- Dorling, Leila, Sara Carvalho, Jamie Allen, Anna González-Neira, Craig Luccarini, Cecilia Wahlström, Karen A. Pooley, et al. 2021. "Breast Cancer Risk Genes — Association Analysis in More than 113,000 Women." *New England Journal of Medicine* 384 (5): 428–39. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913948>.
- Drake, Mark Moriarty, Dr Mary Morris, and Tanya Jane Davis. 2017. "Neuroticism's Susceptibility to Distress: Moderated with Mindfulness." *Personality and Individual Differences* 106: 248–52.

- <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.10.060>.
- Easton, Douglas F., Paul D.P. Pharoah, Antonis C. Antoniou, Marc Tischkowitz, Sean V Avtigian, Katherine L Nathanson, Peter Devilee, et al. 2015. "Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk." *The New England Journal of Medicine*.
- Esteban, I., A. Lopez-Fernandez, and J. Balmaña. 2019. "A Narrative Overview of the Patients' Outcomes after Multigene Cancer Panel Testing, and a Thorough Evaluation of Its Implications for Genetic Counselling." *European Journal of Medical Genetics* 62 (5): 342–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.11.027>.
- Esteban, I., M. Vilaró, E. Adrover, A. Angulo, E. Carrasco, N. Gadea, A. Sánchez, et al. 2018. "Psychological Impact of Multigene Cancer Panel Testing in Patients with a Clinical Suspicion of Hereditary Cancer across Spain." *Psycho-Oncology* 27 (6): 1530–37. <https://doi.org/10.1002/pon.4686>.
- Esterling, Lisa, Ranjula Wijayatunge, Krystal Brown, Brian Morris, Elisha Hughes, Dmitry Pruss, Susan Manley, Karla R. Bowles, and Theodora S. Ross. 2020. "Impact of a Cancer Gene Variant Reclassification Program Over a 20-Year Period." *JCO Precision Oncology*, no. 4: 944–54. <https://doi.org/10.1200/po.20.00020>.
- Feliubadaló, Lúdia, Adrià López-Fernández, Marta Pineda, Orland Díez, Jesús del Valle, Sara Gutiérrez-Enríquez, Alex Teulé, et al. 2019. "Opportunistic Testing of BRCA1, BRCA2 and Mismatch Repair Genes Improves the Yield of Phenotype Driven Hereditary Cancer Gene Panels." *International Journal of Cancer*, 1–10. <https://doi.org/10.1002/ijc.32304>.
- Friedman, Howard S. 2019. "Neuroticism and Health as Individuals Age." *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment* 10 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1037/per0000274>.
- Gattas, Michael R., J. C. MacMillan, I. Meinecke, M. Loane, and R. Wootton. 2001. "Telemedicine and Clinical Genetics: Establishing a Successful Service." *Journal of Telemedicine and Telecare* 7 (SUPPL. 2): 68–70. <https://doi.org/10.1258/1357633011937191>.
- Hamilton, Jada G., Heather Symecko, Kelsey Spielman, Kelsey Breen, Rebecca Mueller, Amanda Catchings, Magan Trottier, et al. 2021. "Uptake and Acceptability of a Mainstreaming Model of Hereditary Cancer Multigene Panel Testing among Patients with Ovarian, Pancreatic, and Prostate Cancer." *Genetics in Medicine* 23 (11): 2105–13. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01262-2>.
- Hawkins, Ak, S. Creighton, A. Ho, B. Mcmanus, and Mr Hayden. 2013. "Providing Predictive Testing for Huntington Disease via Telehealth: Results of a Pilot Study in British Columbia, Canada."



- Clinical Genetics* 84 (1): 60–64. <https://doi.org/10.1111/cge.12033>.
- Heyer, Arianna, Rachel E Granberg, Kristin L Rising, Adam F Binder, Alexzandra T Gentsch, and Nathan R Handley. 2021. “Medical Oncology Professionals ’ Perceptions of Telehealth Video Visits” 4 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.33967>.
- Hirschberg, April Malia, Gayun Chan-Smutko, and William F. Pirl. 2015. “Psychiatric Implications of Cancer Genetic Testing.” *Cancer* 121 (3): 341–60. <https://doi.org/10.1002/cncr.28879>.
- Hu, Chunling, Steven N. Hart, Rohan Gnanaolivu, Hongyan Huang, Kun Y. Lee, Jie Na, Chi Gao, et al. 2021. “A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer.” *New England Journal of Medicine* 384 (5): 440–51. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005936>.
- Husson, Olga, Bradley Zebrack, Rebecca Block, Leanne Embry, Christine Aguilar, Brandon Hayes-Lattin, and Steve Cole. 2017. “Personality Traits and Health-Related Quality of Life among Adolescent and Young Adult Cancer Patients: The Role of Psychological Distress.” *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 6 (2): 358–62. <https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0083>.
- İzci, Filiz, Dauren Sarsanov, Zeynep iyigun Erdogan, Ahmet Serkan Ilgun, Esra Celebi, Gul Alco, Nazmiye Kocaman, et al. 2018. “Impact of Personality Traits, Anxiety, Depression and Hopelessness Levels on Quality of Life in the Patients with Breast Cancer.” *European Journal of Breast Health*, 105–11. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.3724>.
- Kuchenbaecker, Karoline B., John L. Hopper, Daniel R. Barnes, Kelly Anne Phillips, Thea M. Mooij, Marie José Roos-Blom, Sarah Jervis, et al. 2017. “Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.” *JAMA - Journal of the American Medical Association* 317 (23): 2402–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
- Lahey, Benjamin B. 2009. “Public Health Significance of Neuroticism.” *American Psychologist* 64 (4): 241–56. <https://doi.org/10.1037/a0015309>.
- Lee, Andrew, Nasim Mavaddat, Alex Cunningham, Tim Carver, Lorenzo Ficorella, Stephanie Archer, Fiona M. Walter, et al. 2022. “Enhancing the BOADICEA Cancer Risk Prediction Model to Incorporate New Data on RAD51C, RAD51D, BARD1 Updates to Tumour Pathology and Cancer Incidence.” *Journal of Medical Genetics* 59 (12): 1206–18. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2022-108471>.
- López-Fernández, Adrià, Clara Serra-Juhé, Judith Balmaña, and Eduardo F. Tizzano. 2020. “Genetic Counsellors in a Multidisciplinary Model of Clinical Genetics and Hereditary Cancer.” *Medicina Clinica* 155 (2): 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.01.001>.

- McCrae, Robert R., and Paul T. Costa. 1986. "Personality, Coping, and Coping Effectiveness in an Adult Sample." *Journal of Personality* 54 (2): 385–404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1986.tb00401.x>.
- Meropol, Neal J., Mary B. Daly, Hetal S. Vig, Frank J. Manion, Sharon L. Manne, Carla Mazar, Camara Murphy, Nicholas Solarino, and And Vadim Zubarev. 2011. "Delivery of Internet-Based Cancer Genetic Counselling Services to Patients' Homes: A Feasibility Study." *Journal of Telemedicine and Telecare* 17 (1): 36–40. <https://doi.org/10.1258/jtt.2010.100116>.
- Monohan, Katrina, Rebecca Purvis, Adrienne Sexton, Maira Kentwell, Monica Thet, Lesley Stafford, and Laura Forrest. 2022. "Assessing the Acceptability , Feasibility , and Usefulness of a Psychosocial Screening Tool to Patients and Clinicians in a Clinical Genetics Service in Australia," no. April 2021: 653–62. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1532>.
- Morgan, Stefana, Bruce Cooper, Steven Paul, Marilyn J. Hammer, Yvette P. Conley, Jon D. Levine, Christine Miaskowski, and Laura B. Dunn. 2017. "Association of Personality Profiles with Depressive, Anxiety, and Cancer-Related Symptoms in Patients Undergoing Chemotherapy." *Personality and Individual Differences* 117: 130–38. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.05.039>.
- Nakaya, Naoki, Pernille E. Bidstrup, Kumi Saito-Nakaya, Kirsten Frederiksen, Markku Koskenvuo, Eero Pukkala, Jaakko Kaprio, Birgitta Floderus, Yosuke Uchitomi, and Christoffer Johansen. 2010. "Personality Traits and Cancer Risk and Survival Based on Finnish and Swedish Registry Data." *American Journal of Epidemiology* 172 (4): 377–85. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq046>.
- Norman, Maia Leigh, Janet Malcolmson, Susan Randall Armel, Brittany Gillies, Brian Ou, Emily Thain, Jeanna Marie McCuaig, and Raymond H Kim. 2020. "Stay at Home: Implementation and Impact of Virtualising Cancer Genetic Services during COVID-19." *Journal of Medical Genetics*, jmedgenet-2020-107418. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107418>.
- Otten, Ellen, Erwin Birnie, Adelita V. Ranchor, and Irene M. Van Langen. 2016. "Online Genetic Counseling from the Providers' Perspective: Counselors' Evaluations and a Time and Cost Analysis." *European Journal of Human Genetics* 24 (9): 1255–61. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.283>.
- Paul T. Costa Jr., Robert R. McCrae, A. Cordero, A. Pamos, N. Seisededos. 2008. *NEO PI-R Inventario de Personalidad NEO Revisado*. 3ª ed. rev. Madrid: TEA.
- Quinn, Veronica F., Bettina Meiser, Judy Kirk, Kathy M. Tucker, Kaaren J. Watts, Belinda Rahman, Michelle Peate, et al. 2017. "Streamlined Genetic Education Is Effective in Preparing Women Newly Diagnosed with Breast Cancer for Decision Making about Treatment-Focused Genetic Testing: A Randomized Controlled Noninferiority Trial." *Genetics in Medicine* 19 (4): 448–56.

<https://doi.org/10.1038/gim.2016.130>.

- Rocheftort, Catherine, Michael Hoerger, Nicholas A. Turiano, and Paul Duberstein. 2019. "Big Five Personality and Health in Adults with and without Cancer." *Journal of Health Psychology* 24 (11): 1494–1504. <https://doi.org/10.1177/1359105317753714>.
- Rumford, Megan, Mark Lythgoe, Iain McNeish, Hani Gabra, Laura Tookman, Nazneen Rahman, Angela George, and Jonathan Krell. 2020. "Oncologist-Led BRCA 'mainstreaming' in the Ovarian Cancer Clinic: A Study of 255 Patients and Its Impact on Their Management." *Scientific Reports* 10 (1): 3390. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60149-5>.
- Sales, Paulo M.G., André F. Carvalho, Roger S. McIntyre, Nicholas Pavlidis, and Thomas N. Hyphantis. 2014. "Psychosocial Predictors of Health Outcomes in Colorectal Cancer: A Comprehensive Review." *Cancer Treatment Reviews* 40 (6): 800–809. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.03.001>.
- Sauer-Zavala, Shannon, Jay C. Fournier, Stephanie Jarvi Steele, Brittany K. Woods, Mengxing Wang, Todd J. Farchione, and David H. Barlow. 2020. "Does the Unified Protocol Really Change Neuroticism? Results from a Randomized Trial." *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000975>.
- Sessa, C., J. Balmaña, S. L. Bober, M. J. Cardoso, N. Colombo, G. Curigliano, S. M. Domchek, et al. 2023. "Risk Reduction and Screening of Cancer in Hereditary Breast-Ovarian Cancer Syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline ☆." *Annals of Oncology* 34 (1): 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.004>.
- Stjepanovic, N., L. Moreira, F. Carneiro, F. Balaguer, A. Cervantes, J. Balmaña, and E. Martinelli. 2019. "Hereditary Gastrointestinal Cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 30 (10): 1558–71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233>.
- Terry, Mary Beth, Yuyan Liao, Alice S. Whittemore, Nicole Leoce, Richard Buchsbaum, Nur Zeinomar, Gillian S. Dite, et al. 2019. "10-Year Performance of Four Models of Breast Cancer Risk: A Validation Study." *The Lancet Oncology* 20 (4): 504–17. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30902-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30902-1).
- Tung, Nadine, Susan M. Domchek, Zsofia Stadler, Katherine L. Nathanson, Fergus Couch, Judy E. Garber, Kenneth Offit, and Mark E. Robson. 2016. "Counselling Framework for Moderate-Penetrance Cancer-Susceptibility Mutations." *Nature Reviews Clinical Oncology* 13 (9): 581–88. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.90>.

- Tyrer, Jonathan, Stephen W. Duffy, and Jack Cuzick. 2004. "A Breast Cancer Prediction Model Incorporating Familial and Personal Risk Factors." *Statistics in Medicine* 23 (7): 1111–30. <https://doi.org/10.1002/sim.1668>.
- Widiger, Thomas A., and Joshua R. Oltmanns. 2017. "Neuroticism Is a Fundamental Domain of Personality with Enormous Public Health Implications." *World Psychiatry* 16 (2): 144–45. <https://doi.org/10.1002/wps.20411>.
- Yang, Xin, Mikael Eriksson, Kamila Czene, Andrew Lee, Goska Leslie, Michael Lush, Jean Wang, et al. 2022. "Prospective Validation of the BOADICEA Multifactorial Breast Cancer Risk Prediction Model in a Large Prospective Cohort Study." *Journal of Medical Genetics* 59 (12): 1196–1205. <https://doi.org/10.1136/jmg-2022-108806>.

## ARTICULOS DE LA TESIS

**Artículo 1:** Role of psychological background in cancer susceptibility genetic testing distress: it is not only about a positive result (2023) *Journal of Genetic Counselling*



**Artículo 2:** Patients' and professionals' perspective of non-in-person visits in hereditary cancer: predictors and impact of the COVID-19 pandemic (2021) *Genetics in Medicine*





## COMUNICACIONES EN CONGRESOS

Los resultados del estudio se han presentado en formato oral y póster en congresos nacionales e internacionales, a continuación, se referencian en orden cronológico:

Oral plenaria: **Adrià López-Fernández**, E. Grau, S. Torres-Esquius, R. Ribas, E. Darder, E. Carrasco, N. Gadea, A. Solanes, A. Velasco, G. Urgell, M. Salinas, S. Iglesias, N. Tuset, J. Brunet, J. Balmaña. *Análisis de la relación de los rasgos de personalidad con el impacto psicológico de los paneles de genes en cáncer y análisis de las preferencias de asesoramiento genético*. Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. Abril 2019

Póster: **Adrià López-Fernández**, E. Grau, G. Villacampa, M. Salinas, E. Carrasco, S. Iglesias, S. Torres-Esquius, A. Solanes, A. Velasco, N. Tuset, E. Darder, AB. Sanchez-Heras en nombre Sección Cáncer Hereditario SEOM, J. Brunet, S. Corbella, J. Balmaña. *Efecto de la pandemia por COVID-19 en la aceptación de visitas no presenciales (VNP) en las unidades de cáncer hereditario (CH): pacientes y profesionales*. Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica. Septiembre 2020.

Oral: **Adrià López-Fernández**, G. Villacampa, E. Grau, M. Salinas, E. Darder, E. Carrasco, A. Solanes, A. Velasco, G. Urgell, M. Torres, E. Munté, S. Iglesias, S. Torres-Esquius, N. Tuset, S. Corbella, J. Brunet, J. Balmaña. *Personality traits predict psychological impact derived from germline cancer genetic testing*. Congreso de la *European Society of Human Genetics*. August 2021

Póster destacado: **Adrià López-Fernández**, G. Villacampa, E. Grau, M. Salinas, E. Darder, A. Solanes, A. Velasco, M. Torres, E. Munté, S. Iglesias, S. Torres-Esquius, N. Tuset, S. Corbella, J. Brunet, J. Balmaña. *Impacto de los rasgos de personalidad sobre el malestar psicológico del estudio genético en cáncer*. Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica. Septiembre 2021.

Oral: **Adrià Lopez-Fernandez**, Guillermo Villacampa, Mònica Salinas, Elia Grau, Esther Darder, Estela Carrasco, Ares Solanes, Angela Velasco, Maite Torres, Elisabet Munté, Silvia Iglesias, Sara Torres-Esquius, Noemí Tuset, Joan Brunet, Sergi Corbella, Judith Balmaña. *Risk profiles of psychological distress after cancer susceptibility genetic testing*. World Congress of Genetic Counselling. October 2021

Póster: **Adrià López-Fernández**, Guillermo Villacampa, Mònica Salinas, Elia Grau, Esther Darder, Estela Carrasco, Ares Solanes, Angela Velasco, Maite Torres, Elisabet Munté, Silvia Iglesias, Sara Torres-Esquius, Noemí Tuset, Joan Brunet, Sergi Corbella, Judith Balmaña. *Perfiles de riesgo de malestar psicológico después del estudio genético de susceptibilidad al cáncer*. Jornada de Actualización de la Asociación Española de Genética Humana. Abril 2022

## ANEXO

**I. Revisión sobre impacto psicológico del estudio genético en cáncer**

Artículo de revisión no sistemática publicado en *European Journal of Medical Genetics* que refleja los estudios realizados hasta la fecha sobre impacto psicológico derivado de los estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer y hace una reflexión crítica.

I. Esteban\*, [A. Lopez-Fernández\\*](#), J. Balmaña, A narrative overview of the patients' outcomes after multigene cancer panel testing: Thorough evaluation of its implications for genetic counselling, *European Journal of Medical Genetics* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.11.027>



## II. Rendimiento de los paneles por fenotipo y del cribado oportunista de BRCA y MMR

Artículo original publicado en *International Journal of Cancer* sobre el rendimiento de utilizar tres aproximaciones de estudio genético diagnóstico en cáncer hereditario. El resultado principal del estudio permitió incorporar el estudio oportunista de los genes de alto riesgo *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* y *MSH6* a los paneles diagnósticos por fenotipo.

Feliubadaló L\*, López-Fernández A\*, Pineda M, Díez O, Del Valle J, Gutiérrez-Enríquez S, Teulé A, González S, Stjepanovic N, Salinas M, Capellá G, Brunet J, Lázaro C, Balmaña J; Catalan Hereditary Cancer Group. Opportunistic testing of *BRCA1*, *BRCA2* and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels. *Int J Cancer*. 2019 Nov 15;145(10):2682-2691. doi: 10.1002/ijc.32304. PMID: 30927264.



### **III. Impacto psicológico del asesoramiento genético en cáncer**

Capítulo de la edición de 2019 de libro de cáncer hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica. En el capítulo del libro se incluye un resumen útil sobre el impacto psicológico de los estudios genéticos en general y particularmente para los diferentes síndromes de susceptibilidad al cáncer.



#### **IV. Soporte psicológico para personas con poliposis colónica**



Capítulo del libro 'Vivir con Poliposis' destinado a personas afectas por poliposis colónica y a sus familiares. En el capítulo se detallan las manifestaciones psicológicas esperables en estos casos, así como signos de alarma ante los que acudir a profesional de la psicología.





## ORIGINAL ARTICLE

# Role of psychological background in cancer susceptibility genetic testing distress: It is not only about a positive result

Adrià López-Fernández<sup>1,2,3</sup>  | Guillermo Villacampa<sup>4</sup> | Mònica Salinas<sup>5</sup> | Elia Grau<sup>3,5</sup> | Esther Darder<sup>6</sup> | Estela Carrasco<sup>1,2</sup> | Ares Solanes<sup>7</sup> | Angela Velasco<sup>6</sup> | Maite Torres<sup>1</sup> | Elisabet Munté<sup>5</sup> | Silvia Iglesias<sup>5</sup> | Sara Torres-Esquius<sup>1</sup> | Noemí Tuset<sup>8</sup> | Orland Diez<sup>9</sup> | Conxi Lázaro<sup>10</sup> | Joan Brunet<sup>5,11</sup> | Sergi Corbella<sup>12</sup> | Judith Balmaña<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Hereditary Cancer Genetics Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Medical Oncology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Genetic and Microbiology Department, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Oncology Data Science (ODysSey) Group, VHIO, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Hereditary Cancer Program, Duran i Reynals Hospital, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Hereditary Cancer Program, Josep Trueta University Hospital, Catalan Institute of Oncology, IDIBGI, Girona, Spain

<sup>7</sup>Hereditary Cancer Program, Germans Trias i Pujol Hospital, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Genetic Counseling Unit, Arnau de Vilanova University Hospital, Lleida, Spain

<sup>9</sup>Hereditary Cancer Genetics Group, Area of Clinical and Molecular Genetics, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain

<sup>10</sup>Hereditary Cancer Program, Molecular Diagnosis Laboratory, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain

<sup>11</sup>Medical Sciences Dpt. School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain

<sup>12</sup>School of Psychology, Education and Sports Sciences, Ramon Llull University – Blanquerna, Barcelona, Spain

## Correspondence

Judith Balmaña, Hereditary Cancer Genetics Group, Medical Oncology Service, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Passeig de la Vall d'Hebron 119, 08035 Barcelona, Spain.  
Email: [jbalmana@vhio.net](mailto:jbalmana@vhio.net)

## Present address

Elia Grau, Hereditary Cancer Group, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

## Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI16/01363

## Abstract

Clinical and familial factors predict psychological distress after genetic testing for cancer susceptibility. However, the contribution of an individual's psychological background to such distress is unclear. This study aims to analyze the psychological impact of genetic testing and to identify the profile of individuals at higher risk. This is a longitudinal multicenter study of individuals undergoing genetic testing for cancer susceptibility. Demographic, clinical, genetic, familial, and psychological (personality types, cancer worry) characteristics were assessed by validated questionnaires the day of genetic testing. Distress, uncertainty, and positive experience perception (MICRA scale) were evaluated at the results disclosure visit, and 3 and 12 months afterwards. Multivariate analysis was performed. A total of 714 individuals were included. A high neuroticism score, high baseline cancer worry, and a positive genetic test result were independently associated with higher psychological impact ( $p$ -value < 0.05). The highest risk profile (10% of the cohort) included women with high level of neuroticism and a positive result. Uncertainty was mainly associated with a high level of neuroticism,

Adrià López-Fernández and Guillermo Villacampa should be considered joint first author

Sergi Corbella and Judith Balmaña should be considered joint senior author

regardless of the genetic test result. A holistic approach to personalized germline genetic counseling should include the assessment of personality dimensions.

**KEYWORDS**

genetic counseling, genetic testing, hereditary cancer, neuroticism, personality traits, psychological impact

## 1 | INTRODUCTION

Personalized medicine in the context of cancer genetics may refer to the identification of germline pathogenic variants that render individuals as candidates for targeted therapies or personalized cancer risk estimation and surveillance. From the genetic counseling perspective, a personalized approach requires the adaptation of counseling skills and interventions to the personal and familial characteristics of the individuals, as well as to their psycho-social background. This comprehensive assessment may mitigate the potential psychological impact associated with the process of germline genetic testing. Some studies exploring the psychological impact of cancer genetic testing have shown that a positive test result, previous cancer diagnosis, family history of cancer, and having children predict a higher psychological impact (Hirschberg et al., 2015).

The cancer risk estimation and management in carriers of pathogenic variants in more recently identified breast cancer genes is less robust than in carriers of *BRCA1* and *BRCA2* alterations, nevertheless multiplex gene panel testing allows their analysis simultaneously. A previous study suggested that individuals carrying a pathogenic variant in a moderate-penetrance breast cancer gene could experience more uncertainty associated with the result than those carrying a high-risk pathogenic variant (Esteban et al., 2018). At the current time, new pieces of evidence have provided more accurate cancer risk estimations in carriers of these moderate-risk variants (Dorling et al., 2021; Hu et al., 2021), which may consequently decrease the level of uncertainty associated with a positive result.

We hypothesized that the psychological background of individuals may predict their wellbeing after genetic testing, regardless of the results. Consequently, the type of genetic counseling appropriate to each individual, as well as personalized medical interventions in case of distress, may need to consider their personal characteristics. In this regard, personality traits define an individual's pattern of beliefs, thoughts, feelings, and behavior, and they are interrelated with the complex process of dealing with stressful events (McCrae & Costa, 1986). One of the most accepted and validated frameworks describing personality is proposed by Costa and McCrae (McCrae & Costa, 1987) suggesting five robust and stable constructions: neuroticism, consciousness, openness to experience, agreeableness, and extraversion.

In this context, here we sought to explore the role of personality types in the prediction of psychological impact after genetic testing for cancer susceptibility. Thus, personality dimensions were understood as traits. In this regard, our study aimed to: (1) describe the

### What is known about this topic

Psychological impact after cancer genetic testing is usually low. Some clinical and familial factors have been identified as predictors. However, the role of personality dimensions has not been investigated.

### What this paper adds to the topic

Individuals with high neuroticism react worse to cancer susceptibility genetic testing, regardless of the result, which suggests that counseling strategies should be adapted to this personality type.

psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility in a large and diverse cohort; (2) analyze the role of personality types as predictors of the psychological impact; (3) define profiles of individual characteristics that predict psychological impact after genetic testing; and (4) compare uncertainty in carriers of moderate- and high-penetrance pathogenic variants in breast cancer genes.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Design

Longitudinal multicentric prospective cohort study (ARPA) of individuals undergoing genetic testing for cancer susceptibility in specialized cancer genetics services.

### 2.2 | Study population

The ARPA study collected demographic, clinical, genetic, and psychological data of individuals undergoing genetic testing for cancer susceptibility at baseline, and the psychological impact after results disclosure, as well as 3 and 12 months afterwards. Participants were enrolled between February 2018 and April 2019 and the long-term data were obtained up to June 2020.

All participants were over 18 years old, with an understanding of written and oral Spanish, and no psychiatric disorders. Eligible

individuals were those undergoing multiplex cancer panel or single predictive genetic testing in specialized clinical cancer genetics units. Participants received in-person counseling with a specialized genetic counselor, or a nurse certified by the European Board of Medical Genetics. Sessions were based on models that guarantee a correct understanding of issues addressed in the consultation (Bradbury et al., 2015). Participants provided informed consent before entering the study. The project was previously approved by the institutional review board of each hospital.

## 2.3 | Genetic testing

Phenotype-based multiplex panel testing was offered to participants following local clinical criteria. Panel testing included genes related to the personal/familial phenotype, as well as opportunistic testing of high-risk genes (Feliubadaló et al., 2019; Table S1). Participants belonging to a family with a known pathogenic variant for cancer susceptibility were offered single predictive testing.

Germline genetic testing was performed by local diagnostic laboratories, and variants were classified and reported following the American College of Medical Genetics and Genomics guidelines, open variant databases, and international expert consortia. Positive test results encompassed variants classified as pathogenic or likely pathogenic; negative test results included variants classified as benign or likely benign; and when evidence was insufficient to classify the variant, it was considered to be one of uncertain significance.

High-risk breast cancer genes have classically been defined as non-syndromic with an estimated  $OR > 4$  (i.e., *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*; Antoniou et al., 2014; Easton et al., 2015; Kuchenbaecker et al., 2017). Other high penetrance breast cancer genes such as *TP53*, *PTEN*, and *STK11* were excluded for the fourth aim. Moderate-penetrance breast cancer genes were those with an estimated OR between 2 and 4 (i.e., *ATM* and *CHEK2*; Tung et al., 2016).

## 2.4 | Variables and outcomes

Variables and outcomes were collected after the pre-test in-person genetic counseling visit, after in-person result disclosure, and at 3 and 12 months after result disclosure (Figure S1). Participants were asked to complete the psychological questionnaires via the online RedCap platform or by regular mail.

Participants' demographic (gender, age, and education level), clinical (cancer and age at diagnosis), genetic (type of genetic test and result), and familial (first-degree relative with cancer) data were obtained from clinical registries in each recruiting center.

Personality traits (i.e., neuroticism, extraversion, openness to experience, agreeableness, and conscientiousness) were assessed by the 60-item Spanish validated version of the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI), which provides a score for each personality trait and this score is then classified in five groups (very low,

low, medium, high, and very high) according to gender (Costa Jr et al., 2008). For this study, these groups were tailored into low (includes very low and low groups), medium, and high (includes high and very high groups). Personality types were assessed at baseline.

The psychological impact of the genetic test result was assessed by the 25-item Spanish version of the Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire (MICRA), which offers a total score (range 0–105) and three subscales: distress (0–30), uncertainty (0–45), and positive experiences (0–20; Cruzado et al., 2005). For the total score, as well as distress and uncertainty subscales, higher scores indicate more negative psychological impact. In contrast, higher scores in positive experience subscale refer to more satisfaction with the result therefore this subscale is reversed when added to the total score. This questionnaire also has two specific questions for individuals with children, and two for individuals with a previous cancer diagnosis. These questions are not added to the overall or subscale scores. The MICRA scale was measured immediately after the in-person result disclosure visit, and 3 and 12 months after disclosure.

Cancer worry was measured at baseline, in the result disclosure visit, and 3 and 12 months after disclosure using the six-item Spanish validated version of the Cancer Worry Scale, CWS (range 6–24; Cabrera et al., 2011).

## 2.5 | Statistical analysis

A descriptive analysis was carried out to summarize participants' demographic, clinical, and psychological characteristics. In the univariate analysis, a generalized linear mixed-effect model was used to study the association between baseline factors and MICRA scores. We used the negative binomial distribution (natural-log link function) to account for non-normal, right-skewed distribution of MICRA scores. Then we fitted a longitudinal, mixed-effects, random-intercept, and random-slope model. Individuals and time were used as random factors to deal with a correlated data structure. A restricted maximum likelihood method assuming an unstructured covariance matrix was used by means of the R function *glmer.nb*. To select variables with the highest impact, we performed a least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression using the *mypath* package in R software to build the multivariate model. Relevant clinical and psychological variables resulting from the multivariate analysis were combined to build risk profiles of psychological impact after genetic testing. The mean and sample size of each group were calculated.

To compare uncertainty levels between carriers of moderate- and high-penetrance breast cancer risk variants and non-carriers, we used the Kruskal–Wallis test at each time point. Pearson's *r* coefficient was used to estimate the correlation between individuals' values across time. The threshold for statistical significance was defined as 0.05 (two-sided). All analyses were performed using R statistical software version 3.6.2.

### 3 | RESULTS

A total of 714 participants responded to baseline and result disclosure questionnaires, 673 (94%) answered questionnaires 3 months after result disclosure and 643 (90%) 12 months after the disclosure (Figure S1).

The demographic, clinical, genetic, familial, and psychological characteristics of the study populations are shown in Table 1 and were similar along the time points. At baseline, 75% of the individuals were women, 55% of individuals were diagnosed with cancer (mainly breast, ovarian, colorectal, and prostate), 57% of the genetic tests were phenotype-based panels and 43% were single targeted pathogenic variants. Twenty-six percent of the genetic tests identified a pathogenic variant, mainly in high breast cancer penetrance genes (66%), polyposis and nonpolyposis colorectal cancer genes (13%), and moderate-breast cancer penetrance genes (9%; Table S2). Most individuals (74%) had one first-degree relative affected by cancer. Regarding psychological characteristics, more individuals scored high in neuroticism (56%) and low in conscientiousness (56%).

#### 3.1 | Immediate and long-term psychological outcomes after genetic testing

The overall psychological impact of the genetic test (MICRA score) remained stable over time with a mean MICRA score of 15.4, 15.9, and 16.1 immediately after result disclosure, at 3 and 12 months after result disclosure, respectively. A similar tendency was seen in the distress (mean of 4.3, 4.1, and 3.9), uncertainty (mean of 6.3, 6.7, and 6.9) and positive experience (mean of 15.3, 15, and 15) subscales (Figure 1 and Table S3). The specific questions regarding concerns about offspring showed similar mean overall scores over time (Table S4).

Likewise, cancer worry (CWS score) was similar before genetic testing, at result disclosure, and 3 and 12 months after result disclosure (mean of 11.2, 10.8, 10.4, and 10.1, respectively). Evolution of cancer worry score overtime was similar regardless of demographics, clinical, and psychological characteristics (Table S5).

#### 3.2 | Predictors of psychological impact of germline genetic test result

When adjusting for all the variables, multivariate analysis showed that higher overall psychological impact (total MICRA score) and specific distress of the genetic test result was related with older age, positive genetic test result, high neuroticism and high baseline levels of cancer worry. In addition, uncertainty derived from genetic test results was also associated with women gender ( $p$ -values < 0.01; Figures S2 and S3). The type of genetic testing did not impact on psychological outcomes.

Cancer worry was assessed at all the time points. A high correlation was observed between baseline CWS score and this

TABLE 1 Description of the study population across the time points.

	Baseline and results disclosure (RD)	3 months after results disclosure	12 months after results disclosure
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Total	714	673	643
Gender			
Women	532 (74.5)	504 (74.9)	485 (75.4)
Men	182 (25.5)	169 (25.1)	158 (24.6)
Age at inclusion (years) <sup>a</sup>	48.6 (13.2)	48.6 (13)	48.3 (13.1)
Age at inclusion (group)			
<30	66 (9.2)	61 (9.1)	59 (9.2)
31–40	126 (17.7)	117 (17.4)	115 (17.9)
41–50	224 (31.4)	213 (31.6)	207 (32.2)
51–60	154 (21.5)	149 (22.1)	138 (21.5)
61–70	97 (13.6)	91 (13.5)	84 (13.1)
>70	47 (6.6)	42 (6.2)	40 (6.2)
Level of education			
High school or more	480 (67.2)	455 (67.7)	436 (67.9)
Up to high school	234 (32.8)	217 (32.3)	206 (32.1)
Cancer diagnosis			
Yes	392 (55)	374 (55.6)	351 (54.6)
No	319 (45)	299 (44.4)	292 (45.4)
Type of first cancer			
Breast cancer	249 (63.5)	239 (63.4)	227 (64.1)
Ovarian cancer	57 (14.5)	53 (14.1)	49 (13.8)
Colorectal cancer	26 (6.6)	25 (6.6)	24 (6.8)
Prostate cancer	13 (3.3)	13 (3.4)	9 (2.5)
Other cancer	45 (11.4)	44 (12.6)	45 (12.8)
Type of genetic test			
Single PV testing	309 (43.3)	288 (42.8)	281 (43.7)
BC/OC genes	230 (31.8)	217 (32.2)	208 (32.3)
Syndromic BC <sup>b</sup>	9 (1.4)	8 (1.2)	7 (1.2)
CCR genes	54 (7.7)	51 (7.6)	51 (8)
Hereditary renal cancer	14 (2)	11 (1.6)	11 (1.8)
Melanoma	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
Panel testing	405 (56.7)	385 (57.2)	362 (56.3)
BC/OC	338 (47.3)	321 (47.7)	304 (42.3)
Syndromic BC	6 (0.8)	5 (0.7)	4 (0.6)
HNPPC and polyposis	33 (4.6)	33 (4.9)	31 (4.9)
Pancreas and melanoma	18 (2.5)	17 (2.5)	15 (2.4)

TABLE 1 (Continued)

	Baseline and results disclosure (RD)	3 months after results disclosure	12 months after results disclosure
	n (%)	n (%)	n (%)
Prostate and renal	9 (1.3)	9 (1.3)	8 (1.3)
Genetic test results			
Pathogenic variant detected	187 (26.2)	173 (25.7)	169 (26.3)
VUS detected	99 (13.9)	94 (14)	86 (13.4)
No variant detected	428 (59.9)	406 (60.3)	388 (60.3)
Cancer family history			
FDR affected	376 (73.7)	360 (73)	336 (72.7)
No FDR affected	134 (26.3)	133 (27)	126 (27.3)
Children			
Yes	514 (71.9)	485 (72.2)	463 (72.1)
No	200 (28.1)	188 (27.8)	180 (27.9)
Cancer worry <sup>a</sup>	11.2 (3.4) <sup>c</sup>  10.8 (3.3) <sup>d</sup>	10.4 (3.3)	10.1 (3)
Personality traits			
Neuroticism			
High	397 (55.6)	378 (56.2)	359 (55.8)
Medium	181 (25.3)	169 (25.1)	160 (24.9)
Low	136 (19.1)	126 (18.7)	124 (19.3)
Extraversion			
High	151 (21.2)	143 (21.2)	131 (20.4)
Medium	238 (33.3)	222 (33)	213 (33.1)
Low	325 (45.5)	308 (45.8)	299 (46.5)
Openness			
High	193 (27)	183 (27.2)	179 (27.8)
Medium	236 (33)	219 (32.5)	205 (31.9)
Low	285 (40)	271 (40.3)	259 (40.3)
Agreeableness			
High	177 (24.8)	165 (24.5)	160 (24.9)
Medium	239 (33.4)	231 (34.3)	225 (35)
Low	298 (41.8)	277 (41.2)	258 (40.1)
Conscientiousness			
High	155 (21.7)	149 (22.1)	143 (22.2)
Medium	161 (22.6)	152 (22.6)	147 (22.9)
Low	398 (55.7)	372 (55.3)	353 (54.9)

Abbreviations: FDR, First-degree relative; VUS, Variant of unknown significance.

<sup>a</sup>Median and standard deviation.

<sup>b</sup>Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome and Hereditary Diffuse Cancer syndrome.

<sup>c</sup>After pre-test visit.

<sup>d</sup>After results disclosure visit.

parameter along time (pairwise Pearson's  $r$  coefficients > 0.5; Figure S4). Neuroticism levels were associated with cancer worry at all time points, regardless of the genetic result (Figure S5).

### 3.3 | Risk profiles associated with psychological impact

To convert the results of the multivariate analysis into more meaningful information, clinically relevant significant predictors were combined to create risk profiles of psychological impact by the genetic test. Twelve clinical profiles were graded following the MICRA total, the distress, and the uncertainty subscales scores (Figure 2). Women with high neuroticism and a positive test result (10% of the cohort) defined the profile with the highest MICRA total score (mean = 28.4). Of the five highest risk profiles, four included individuals with high neuroticism levels. The lowest MICRA scores were obtained in individuals with a negative test result and low/medium neuroticism.

For the distress subscale, the level of neuroticism differentiated the mean score in both genders with a positive test result (high = 6.5 and 9.2, vs. low/medium = 2.8 and 6.8, in men and women, respectively). The lowest distress score (mean = 1.4), which was up to sixfold less than the highest profile, was found in men with low/medium neuroticism and a negative test result.

Regarding the uncertainty subscale, the four highest scores were found in high neuroticism profiles, regardless of the result of the genetic test. Similarly, among non-mutation carriers, the level of neuroticism also modulated the mean uncertainty score in men (high = 6.0, low/medium = 4.1) and women (high = 7.8, low/medium = 5.1).

### 3.4 | Uncertainty in carriers of moderate- and high-penetrance breast cancer risk variant

When analyzing individuals tested for breast cancer susceptibility genes, three groups were tiered: 123 individuals carrying a pathogenic variant in a high-risk breast cancer gene (i.e., *BRCA1*, *BRCA2*, and *PALB2*); 17 carriers of pathogenic variant in a moderate-penetrance breast cancer gene (i.e., *ATM* and *CHEK2*); and 419 individuals with no pathogenic variants in breast cancer genes (Table S2).

Comparison of uncertainty levels between individuals carrying a pathogenic variant in a high versus a moderate breast cancer gene showed no significant differences at any time point. Differences ( $p < 0.05$ ) were only seen at the time of result disclosure when comparing all carriers with non-carrier individuals (Figure 3).

## 4 | DISCUSSION

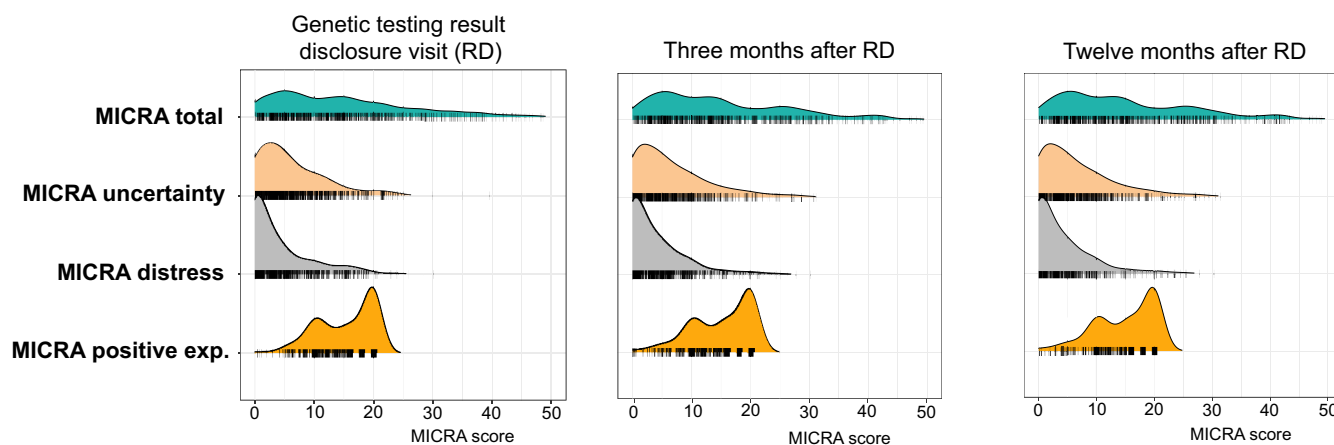
The present study reports the immediate and long-term psychological outcomes of 714 individuals undergoing genetic testing for

cancer susceptibility. Most individuals had low scores of distress and uncertainty, with high scores in the perception of any genetic test result as a positive experience. The independent predictors of higher psychological impact of genetic testing (high total MICRA scores) were finding a pathogenic variant, a high neuroticism scores, and an elevated baseline cancer worry. In this regard, the highest risk profile of psychological impact comprised women with a high neuroticism scores and a positive genetic test result. No differences were observed when comparing the uncertainty levels of carriers with moderate- versus high-penetrance breast cancer variants.

Overall, genetic testing for cancer susceptibility did not cause a substantial psychological impact neither at short nor long term. In a recent study led by Culver et al. (2021), 92% of individuals undergoing such testing had a total MICRA scores below 38 3 months after result disclosure, corresponding to a mean response of “never,” “rarely,” or “only sometimes” to negative reactions to genetic test results. Our findings are very similar, with 94% of participants scoring less than 38. Following this scoring approach, out of the 43 individuals who scored more than 38, 88% belonged to a high neuroticism group, 72% had a baseline cancer worry score above the median, and 70% had a positive genetic test result. Briefly, two of the three predictors of psychological impact were inherent to the person. In fact, a recent study in women at high risk of breast cancer undergoing genetic testing concludes that counselee's needs of psychological support are not only related to the genetic test result, but also to the emotions expressed by them, understood as a proxy of their underlying distress (Brédart et al., 2022). Our cohort is not only focused on participants undergoing breast cancer testing since 25% of the participants were

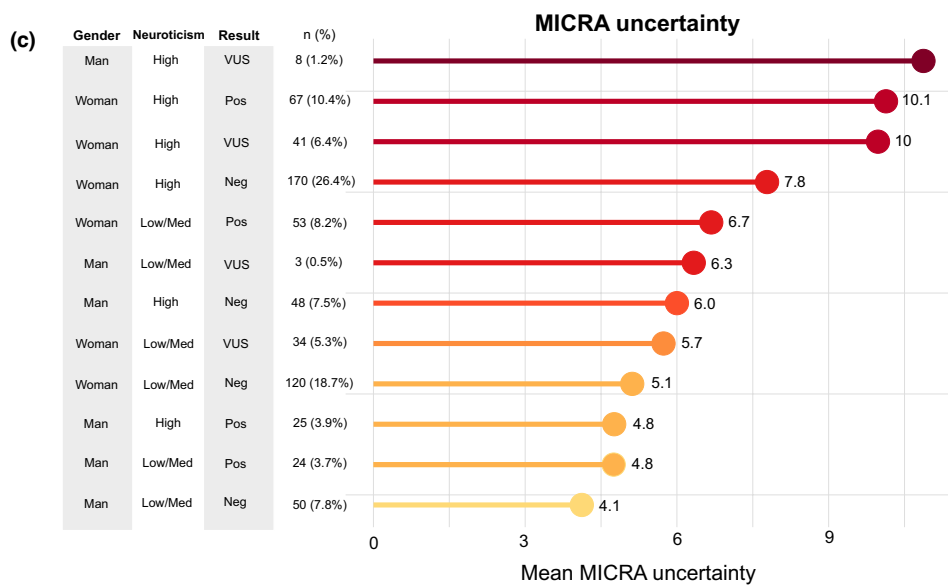
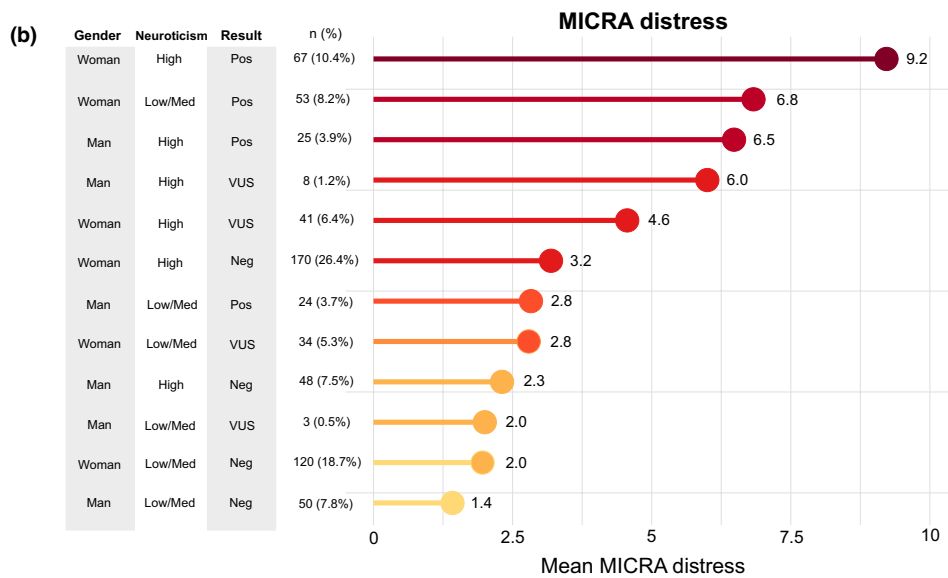
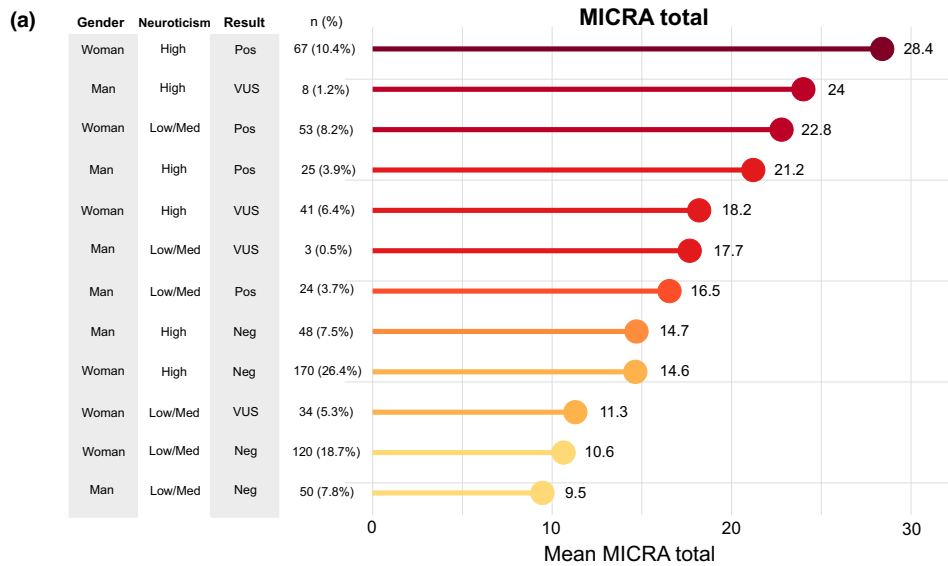
tested for other rare cancer susceptibility syndromes. Panel and single PV testing are equally represented in our cohort.

Our findings highlight the pivotal role of neuroticism during cancer genetic counseling and testing. Together with test results and baseline cancer worry, they forecasted the psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility. That was evidenced by the presence of high neuroticism levels among four of the five top individual risk profiles of psychological impact. This is not surprising as neuroticism involves a tendency to be emotionally unstable and respond poorly to environmental stress (Widiger & Oltmanns, 2017), and it has been associated with several health conditions and mental disorders (Friedman, 2019; Lahey, 2009). In the present study neuroticism is analyzed as a stable trait that predicts the psychological impact and not as a consequence of the genetic test result (state). Awareness of this personality trait among our counselees might be key to embrace their emotional needs and help them adapt to the genetic test result. A recent study (Salman et al., 2022) showed that genetic counseling increases empowerment, regardless of personality dimensions and coping styles. Our results add some evidence to this topic showing that personality dimensions impact psychological distress after genetic counseling and testing. Given that some populations have previously shown very high scores in neuroticism (Schmitt et al., 2007), we suggest clinic-based screening of personality dimensions for health management. Little is known about the consequences of personalizing interventions based on the personality types, and we encourage further studies to shed light on this. As an example, in the era of telegenetics low neuroticism and conscientiousness demonstrated to predict acceptance of non-in-person visits in hereditary cancer (López-Fernández et al., 2021). Additionally, levels

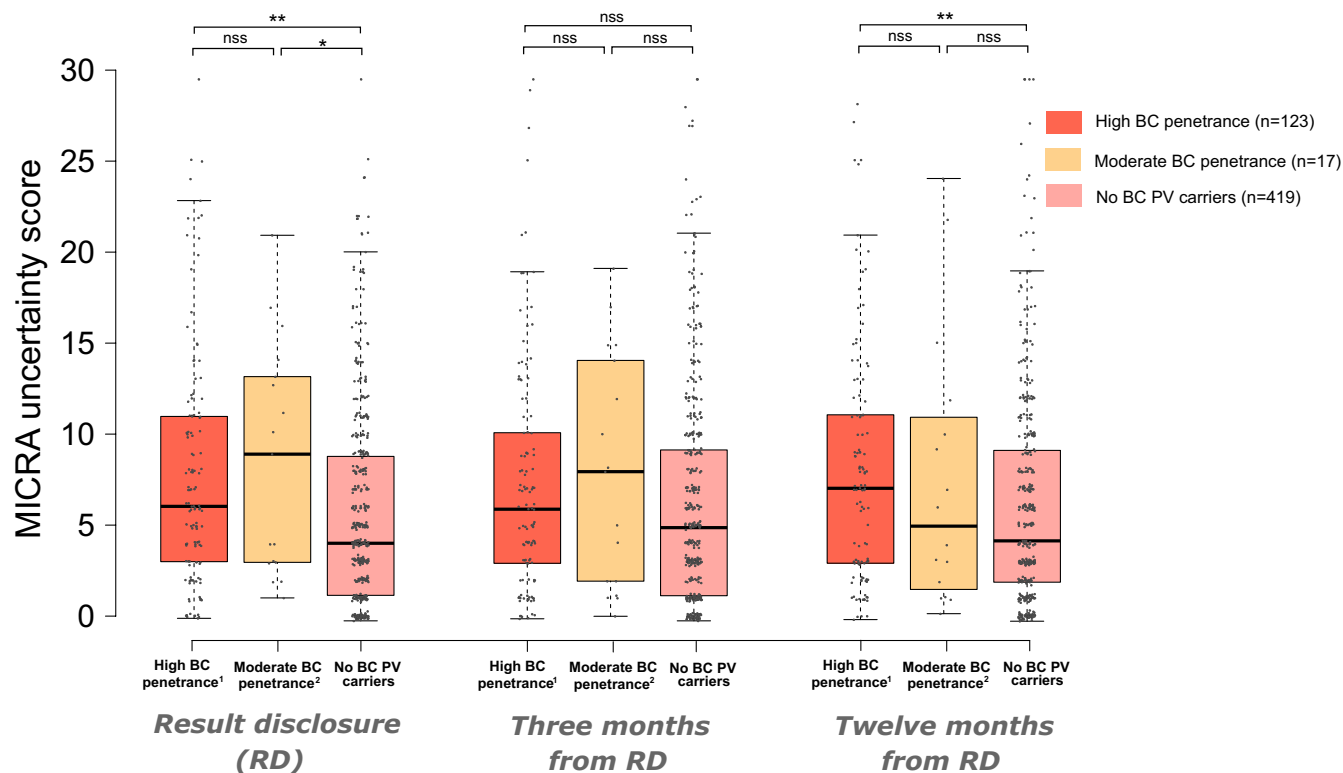


**FIGURE 1** Representation of the MICRA scores distribution over the time points. The MICRA total score may range between 0 and 105; the MICRA uncertainty score may range between 0 and 45; MICRA distress score may range between 0 and 30; and the MICRA positive experiences score may range between 0 and 20. MICRA, Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment Questionnaire; RD, Results disclosure.

**FIGURE 2** Risk profiles variables (gender, level of neuroticism, and genetic test result) are shown in the first three columns, followed by the proportion of each. Longitudinal lines depict the mean scores of the (a) total MICRA, (b) MICRA distress, and (c) MICRA uncertainty according to each risk profile. Neg, Negative result, no variants identified; Pos, Positive result, pathogenic variant identified; VUS, Variant of unknown significance identified.







<sup>1</sup>BRCA1, BRCA2, PALB2; <sup>2</sup>ATM, CHEK2; \*\* p-value < 0.001; \* p-value < 0.05; nss: no statistical significance

**FIGURE 3** Representation of the MICRA uncertainty subscale in high-penetrance, moderate-penetrance, and non-carriers of breast cancer pathogenic variants over time. BC, breast cancer; Nss, no statistical significance; PV, pathogenic variant; RD, Results disclosure.

of neuroticism are associated with more emotional and aggressive verbal communication (Ahmed & Naqvi, 2015; Jurado et al., 2018). Finally, efficient psychological interventions based on cognitive-behavioral therapies have been developed to reduce levels of anxiety associated with neuroticism (Drake et al., 2017; Hanley et al., 2019; Sauer-Zavala et al., 2020), which could be considered when needed. Therefore, awareness of the individual personality would empower health care professionals to use proper communication skills, interventions, and type of visits according to the individual.

Regarding the psychological uncertainty of identifying a moderate- versus high-penetrance breast cancer variant, we did not find significant differences in uncertainty levels, in contrast to our previous results (Esteban et al., 2018). This is in line with another recent publication that included moderate-penetrance genes for breast and colorectal cancer (Culver et al., 2021). We conclude that the initial differences in uncertainty observed between high and moderate-penetrance carriers were due to the uncertainty of the cancer risk estimates at that time, which have been mitigated with more recent robust evidence (Dorling et al., 2021; Hu et al., 2021).

To conclude, these results highlight the relevance of personality types in individuals undergoing genetic testing for cancer susceptibility. In this context, progress towards personalized medicine calls for the analysis of personality dimensions and specific counseling protocols adapted to the psychological profile of each individual.

Future research should investigate whether style-adapted counseling interventions mitigate psychological impact of germline genetic testing. In addition, the influence of personality and coping styles in the adherence to surveillance and risk reduction surgeries warrants further investigation to identify their relevance in health decision-making and cancer prevention.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Adrià López-Fernández was involved in conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, resources, validation, visualization, and writing. Guillermo Villacampa was involved in formal analysis, methodology, software, validation, visualization, and writing. Mònica Salinas, Elia Grau, Esther Darder, Estela Carrasco, Ares Solanes, Angela Velasco, Maite Torres, Noemí Tuset, Orland Diez, Silvia Iglesias, and Conxi Lázaro were involved in resources and writing—review and editing. Elisabet Munté and Sara Torres-Esquius were involved in data curation, resources, software, and writing—review and editing. Joan Brunet was involved in funding acquisition, supervision, and writing—review and editing. Sergi Corbella was involved in conceptualization, methodology, validation, and writing—review and editing. Judith Balmaña was involved in conceptualization, funding acquisition, methodology, supervision, validation, and writing—review and editing. Authors Adrià López-Fernández and Judith Balmaña confirm that they had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of

the data and the accuracy of the data analysis. All of the authors gave final approval of this version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank all participants enrolled in the study, and Rebeca Ribas for logistical support. The research presented in this paper was conducted as a part of the first author (A.L.-F.) completion of the PhD in Genetics at the Universitat Autònoma de Barcelona.

## FUNDING INFORMATION

This study was supported by the Carlos III National Health Institute and Ministerio de Educación y Ciencia grant (PI16/O1363). The CERCA Programa/Generalitat de Catalunya provided institutional support (J.B.).

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

J.B., has received a speaker's fee from AstraZeneca and Pfizer and has served AstraZeneca in an advisory role; G.V. has received a speaker's fee from MSD and Pierre Fabre and has served AstraZeneca in an advisory role. J.Br. has served AstraZeneca and MSD in an advisory role. Other authors declare no conflict of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data and methods used in the analysis are described in this article and in the supplementary information. Raw data is available upon request.

## HUMAN STUDIES AND INFORMED CONSENT

This study was conducted in accordance with all guidelines set forth by the Vall d'Hebron University Hospital Ethics Committee PR(AG)102/2016. Informed consent for genetic testing was obtained from all individuals undergoing testing, and Vall d'Hebron University Hospital Ethics Committee waived authorization for use of de-identified aggregate data. Individuals or institutions who opted out of this type of data use were excluded.

## ANIMAL STUDIES

No non-human animal studies were carried out by the authors for this article.

## ORCID

Adrià López-Fernández  <https://orcid.org/0000-0002-2844-5998>

Judith Balmaña  <https://orcid.org/0000-0002-0762-6415>

## REFERENCES

- Ahmed, J., & Naqvi, I. (2015). Personality traits and communication styles among university students. *Pakistan Journal of Social and Clinical Psychology*, 13(2), 53–59.
- Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., Lee, A., Subramanian, D., De Leener, K., Fostira, F., Tomiak, E., Neuhausen, S. L., Teo, Z. L., Khan, S., Aittomäki, K., Moilanen, J. S., Turnbull, C., Seal, S., Mannermaa, A., ... Tischkowitz, M. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*, 371(6), 497–506. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400382>
- Bradbury, A. R., Patrick-Miller, L., Long, J., Powers, J., Stopfer, J., Forman, A., Rybak, C., Mattie, K., Brandt, A., Chambers, R., Chung, W. K., Churpek, J., Daly, M. B., Digiovanni, L., Farengo-Clark, D., Fetzer, D., Ganschow, P., Grana, G., Gulden, C., ... Domchek, S. M. (2015). Development of a tiered and binned genetic counseling model for informed consent in the era of multiplex testing for cancer susceptibility. *Genetics in Medicine*, 17(6), 485–492. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.134>
- Bredart, A., Kop, J.-L., Tüchler, A., De Pauw, A., Cano, A., Dick, J., Rhiem, K., Devilee, P., Schmutzler, R., Stoppa-Lyonnet, D., & Dolbeault, S. (2022). Assessment of psychosocial difficulties by genetic clinicians and distress in women at high risk of breast cancer: A prospective study. *European Journal of Human Genetics*, 30(9), 1067–1075. <https://doi.org/10.1038/s41431-022-01096-9>
- Cabrera, E., Zabalegui, A., & Blanco, I. (2011). Versión española de la Cancer Worry Scale (Escala de Preocupación por el Cáncer: adaptación cultural y análisis de la validez y la fiabilidad). *Medicina Clínica*, 136(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.04.015>
- Costa, P. T., McCrae, R. R., Cordero, A., Pamos, A., & Seisdedos, N. (2008). *NEO PI-R Inventario de personalidad NEO Revisado* (3a ed. rev ed.). TEA.
- Cruzado, J. A., Segura, P. P., & Sanz, R. (2005). Aplicación del cuestionario multidimensional del impacto de la evaluación de riesgo de cáncer (MICRA), en una muestra española. *Psicooncología*, 2(2), 347–360.
- Culver, J. O., Ricker, C. N., Bonner, J., Kidd, J., Sturgeon, D., Hodan, R., Kingham, K., Lowstuter, K., Chun, N. M., Lebensohn, A. P., Rowe-Teeter, C., Levonian, P., Partynski, K., Lara-Otero, K., Hong, C., Morales Pichardo, J., Mills, M. A., Brown, K., Lerman, C., ... Idos, G. E. (2021). Psychosocial outcomes following germline multigene panel testing in an ethnically and economically diverse cohort of patients. *Cancer*, 127(8), 1275–1285. <https://doi.org/10.1002/cncr.33357>
- Dorling, L., Carvalho, S., Allen, J., González-Neira, A., Luccarini, C., Wahlström, C., Pooley, K. A., Parsons, M. T., Fortuno, C., Wang, Q., Bolla, M. K., Dennis, J., Keeman, R., Alonso, M. R., Álvarez, N., Herraez, B., Fernandez, V., Núñez-Torres, R., Osorio, A., ... Easton, D. F. (2021). Breast cancer risk genes—Association analysis in more than 113,000 women. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 428–439. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1913948>
- Drake, M. M., Morris, D. M., & Davis, T. J. (2017). Neuroticism's susceptibility to distress: Moderated with mindfulness. *Personality and Individual Differences*, 106, 248–252. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.10.060>
- Easton, D. F., Pharoah, P. D. P., Antoniou, A. C., Tischkowitz, M., Avtigian, S. V., Nathanson, K. L., Devilee, P., Meindl, A., Couch, F. J., Southey, M., Goldgar, D. E., Evans, D. G. R., Trench, G. C., Rahman, N., Robson, M., Domchek, S. M., & Foulkes, W. D. (2015). Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *The New England Journal of Medicine*, 372(23), 2243–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1501341>
- Esteban, I., Vilaró, M., Adrover, E., Angulo, A., Carrasco, E., Gadea, N., Sánchez, A., Ocaña, T., Lloré, G., Jover, R., Cubiella, J., Servitja, S., Herráiz, M., Cid, L., Martínez, S., Oruezabal-Moreno, M. J., Garau, I., Khorrami, S., Herreros-de-Tejada, A., ... Balmaña, J. (2018). Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psycho-Oncology*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1002/pon.4686>
- Feliubadaló, L., López-Fernández, A., Pineda, M., Díez, O., del Valle, J., Gutiérrez-Enríquez, S., Teulé, A., González, S., Stjepanovic, N., Salinas, M., Capellá, G., Brunet, J., Lázaro, C., & Balmaña, J. (2019). Opportunistic testing of BRCA1, BRCA2 and mismatch repair genes

- improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels. *International Journal of Cancer*, 1–10, 2682–2691. <https://doi.org/10.1002/ijc.32304>
- Friedman, H. S. (2019). Neuroticism and health as individuals age. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 10(1), 25–32. <https://doi.org/10.1037/per0000274>
- Hanley, A. W., de Vibe, M., Solhaug, I., Gonzalez-Pons, K., & Garland, E. L. (2019). Mindfulness training reduces neuroticism over a 6-year longitudinal randomized control trial in Norwegian medical and psychology students. *Journal of Research in Personality*, 82, 103859. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2019.103859>
- Hirschberg, A. M., Chan-Smutko, G., & Pirl, W. F. (2015). Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*, 121(3), 341–360. <https://doi.org/10.1002/cncr.28879>
- Hu, C., Hart, S. N., Gnanaolivu, R., Huang, H., Lee, K. Y., Na, J., Gao, C., Lilyquist, J., Yadav, S., Boddicker, N. J., Samara, R., Klebba, J., Ambrosone, C. B., Anton-Culver, H., Auer, P., Bandera, E. V., Bernstein, L., Bertrand, K. A., Burnside, E. S., ... Couch, F. J. (2021). A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 440–451. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2005936>
- Jurado, M. M. M., Pérez-Fuentes, M. C., Martín, A. B. B., Márquez, M. M. S., Martínez, Á. M., & Linares, J. J. G. (2018). Personality and the moderating effect of mood on a verbal aggressiveness risk factor from work activities. *Journal of Clinical Medicine*, 7(12), 525. <https://doi.org/10.3390/jcm7120525>
- Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Barnes, D. R., Phillips, K. A., Mooij, T. M., Roos-Blom, M. J., Jervis, S., Van Leeuwen, F. E., Milne, R. L., Andrieu, N., Goldgar, D. E., Terry, M. B., Rookus, M. A., Easton, D. F., & Antoniou, A. C. (2017). Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA – Journal of the American Medical Association*, 317(23), 2402–2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
- Lahey, B. B. (2009). Public health significance of neuroticism. *American Psychologist*, 64(4), 241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309>
- López-Fernández, A., Villacampa, G., Grau, E., Salinas, M., Darder, E., Carrasco, E., Torres-Esquius, S., Iglesias, S., Solanes, A., Gadea, N., Velasco, A., Urgell, G., Torres, M., Tuset, N., Brunet, J., Corbella, S., & Balmaña, J. (2021). Patients' and professionals' perspective of non-in-person visits in hereditary cancer: Predictors and impact of the COVID-19 pandemic. *Genetics in Medicine*, 23(8), 1450–1457. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01157-2>
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1986). Personality, coping, and coping effectiveness in an adult sample. *Journal of Personality*, 54(2), 385–404. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1986.tb00401.x>
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1987). Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *Journal of Personality and Social Psychology*, 52(1), 81–90. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.1.81>
- Salman, A., Morris, E., Inglis, A., & Austin, J. (2022). Examining the effect of patient personality types and coping styles on outcomes of genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling*. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1623>
- Sauer-Zavala, S., Fournier, J. C., Jarvi Steele, S., Woods, B. K., Wang, M., Farchione, T. J., & Barlow, D. H. (2020). Does the unified protocol really change neuroticism? Results from a randomized trial. *Psychological Medicine*, 51(14), 2378–2387. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000975>
- Schmitt, D. P., Allik, J., McCrae, R. R., Benet-Martínez, V., Alcalay, L., Ault, L., Austers, I., Bennett, K. L., Bianchi, G., Boholst, F., Borg Cunen, M. A., Braeckman, J., Brainerd, E. G., Caral, L. G. A., Caron, G., Martina Casullo, M., Cunningham, M., Daibo, I., De Backer, C., ... Sharan, M. B. (2007). The geographic distribution of big five personality traits: Patterns and profiles of human self-description across 56 nations. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 38(2), 173–212. <https://doi.org/10.1177/0022022106297299>
- Tung, N., Domchek, S. M., Stadler, Z., Nathanson, K. L., Couch, F., Garber, J. E., Offit, K., & Robson, M. E. (2016). Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(9), 581–588. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.90>
- Widiger, T. A., & Oltmanns, J. R. (2017). Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry*, 16(2), 144–145. <https://doi.org/10.1002/wps.20411>

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** López-Fernández, A., Villacampa, G., Salinas, M., Grau, E., Darder, E., Carrasco, E., Solanes, A., Velasco, A., Torres, M., Munté, E., Iglesias, S., Torres-Esquius, S., Tuset, N., Diez, O., Lázaro, C., Brunet, J., Corbella, S., & Balmaña, J. (2023). Role of psychological background in cancer susceptibility genetic testing distress: It is not only about a positive result. *Journal of Genetic Counseling*, 00, 1–10. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1687>




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## ARTICLE

# Patients' and professionals' perspective of non-in-person visits in hereditary cancer: predictors and impact of the COVID-19 pandemic

Adrià López-Fernández<sup>1</sup>, Guillermo Villacampa<sup>2</sup>, Elia Grau<sup>3</sup>, Mónica Salinas<sup>3</sup>, Esther Darder<sup>4</sup>, Estela Carrasco<sup>1,5</sup>, Sara Torres-Esquius<sup>1</sup>, Silvia Iglesias<sup>3</sup>, Ares Solanes<sup>6</sup>, Neus Gadea<sup>5</sup>, Angela Velasco<sup>4</sup>, Gisela Urgell<sup>7</sup>, Maite Torres<sup>1</sup>, Noemí Tuset<sup>7</sup>, Joan Brunet<sup>4</sup>, Sergi Corbella<sup>8</sup> and Judith Balmaña<sup>1,5</sup> 

**PURPOSE:** To identify predictors of patient acceptance of non-in-person cancer genetic visits before and after the COVID-19 pandemic and assess the preferences of health-care professionals.

**METHODS:** Prospective multicenter cohort study ( $N = 578$ , 1 February 2018–20 April 2019) and recontacted during the COVID-19 lockdown in April 2020. Health-care professionals participated in May 2020. Association of personality traits and clinical factors with acceptance was assessed with multivariate analysis.

**RESULTS:** Before COVID-19, videoconference was more accepted than telephone-based visits (28% vs. 16% pretest, 30% vs. 19% post-test). Predictors for telephone visits were age (pretest, odds ratio [OR] 10-year increment = 0.79; post-test OR 10Y = 0.78); disclosure of panel testing (OR = 0.60), positive results (OR = 0.52), low conscientiousness group (OR = 2.87), and post-test level of uncertainty (OR = 0.93). Predictors for videoconference were age (pretest, OR 10Y = 0.73; post-test, OR 10Y = 0.75), educational level (pretest: OR = 1.61), low neuroticism (pretest, OR = 1.72), and post-test level of uncertainty (OR = 0.96). Patients' reported acceptance for non-in-person visits after COVID-19 increased to 92% for the pretest and 85% for the post-test. Health-care professionals only preferred non-in-person visits for disclosure of negative results (83%).

**CONCLUSION:** These new delivery models need to recognize challenges associated with age and the psychological characteristics of the population and embrace health-care professionals' preferences.

*Genetics in Medicine* (2021) 23:1450–1457; <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01157-2>

## INTRODUCTION

The worldwide pandemic caused by coronavirus SARS-CoV-2 led to the implementation of lockdown in many Western countries. Health-care models have needed to adjust to allowing for social distancing, travel restrictions, and limits imposed on health-care resources.

Hereditary cancer units have a multidisciplinary composition mainly comprised of physicians, nurses, and genetic counselors. In their daily clinical practice, they offer visits to provide cancer risk assessment and genetic testing, disclose testing results, and evaluate the suitability of early detection strategies or prophylactic options. Traditionally, in-person visits were performed by health-care providers. However, due to the increasing demand for genetic testing, and the need for a rapid turnaround, a gradual implementation of innovative delivery models has emerged. On one hand, *mainstreaming* genetic testing has been evaluated as part of the medical oncology visits,<sup>1–3</sup> while the feasibility of non-in-person visits has been tested to ease and expand access to cancer genetic counseling services.<sup>4–8</sup> Since the COVID-19 outbreak, telephone contact with patients has been universally used by health-care professionals to maintain a partial continuity with them. Scientific oncology societies have recommended avoiding in-person visits during the lockdown and encourage the use of

telemedicine especially for stable patients and those with oral therapies.<sup>9</sup>

Telephone and videoconference-based genetic counseling alternatives (also called telegenetics) provide remote genetic counseling by telephone or videoconference, instead of the traditional in-person face-to-face approach.<sup>10</sup> These methods are helpful to overcome time or distance constraints, and while both share the characteristic of being a non-onsite contact, they differ in other features, such as the face-to-face communication or the skills needed for use of technology.

A new scenario of e-health medicine is being proposed worldwide. Non-in-person medicine is progressively being implemented, which could also be an opportunity to expand genetic services and approach more people according to their needs. Therefore, we aimed to investigate whether non-in-person genetic visits in hereditary cancer were perceived as an acceptable option by patients, as well as considered a useful delivery model for health-care professionals. We hypothesized that the lockdown caused by the SARS-CoV-2 pandemic would change the acceptance of non-in-person cancer genetic testing consultations among patients. This study aimed to (1) compare patients' reported acceptance of non-in-person cancer genetic counseling visits before and after the lockdown, (2) identify predictors of acceptance of telephone and videoconference-based visits, and

<sup>1</sup>Hereditary Cancer Genetics Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Oncology Data Science (ODysSey) Group, VHIO, Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Hereditary Cancer Program, Duran i Reynals Hospital, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Hereditary Cancer Program, Josep Trueta University Hospital, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Medical Oncology Department, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Hereditary Cancer Program, Germans Trias i Pujol Hospital, Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Genetic Counseling Unit, Arnao de Vilanova University Hospital, Barcelona, Spain. <sup>8</sup>School of Psychology, Education and Sports Sciences. Ramon Llull University–Blanquerna, Barcelona, Spain. <sup>✉</sup>email: jbalmana@vhio.net

(3) assess hereditary cancer professionals' experiences and preferences regarding non-in-person visits.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Participants were recruited from the ARPA cohort, a prospective multi-center longitudinal study enrolling individuals undergoing cancer susceptibility genetic testing in five hereditary cancer units from the Hereditary Cancer Catalan Network. The ARPA study collects demographic, clinical, genetic, and psychological data at baseline; after results disclosure; and 3 and 12 months after results disclosure. All participants underwent in-person pretest (T0) and results disclosure visits (T1) within two years before the COVID-19 pandemic started (1 February 2018, and 30 April 2019). This cohort was recontacted during the COVID-19 lockdown (T2) in April 2020 for a cross-sectional subanalysis. The study was approved by each center's institutional review board (IRB) and all participants signed the informed consent before enrollment. Data were de-identified except to the study investigators. The study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.<sup>11</sup>

Health-care professionals working in hereditary cancer from the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), the Spanish Society of Genetic Counselors (SEAGen), and the Spanish Society of Gastroenterology (AEG) were invited to participate in May 2020.

### Measures

Patients' data were taken from database registries in each recruiting center. Patients were visited in their referral center, which is usually less than 80 km from their home address. Variables and outcomes were collected or measured after the pretest in-person genetic counseling testing visit (T0), after the in-person results disclosure visit (T1), and during the lockdown caused by the COVID-19 pandemic (T2) (Supplementary Fig. 1).

*Patients' reported acceptance and psychological scales.* Validated scales and customized questionnaires were used to assess participants' psychological characteristics and reported acceptance of non-in-person visits. Questionnaires were delivered via the REDCap platform the day after the pretest (T0) and the results disclosure (T1) visits and during the lockdown (T2).

Acceptance of telephone- and videoconference-based genetic counseling visits were assessed by a customized questionnaire with four items collected at T0, T1, and T2. Overall acceptance of non-in-person visits were defined as the acceptance of at least one of the two proposed delivery models.

Personality traits were assessed baseline (T0) by the Spanish validated version of the NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI).<sup>12</sup> Cancer worry (6 items) was measured baseline (T0) and in the post-test genetic counseling session (T1) by the Spanish validated version of the Cancer Worry Scale (CWS).<sup>13</sup> Uncertainty derived from genetic testing was assessed by the uncertainty subscale from the Spanish version of the MICRA scale (T1).<sup>14</sup>

*Professionals' experiences and preferences for non-in-person visits.* Previous experiences and preferences for non-in-person visits were assessed by a 13-item customized questionnaire at T2 via the REDCap platform.

### Genetic counseling and testing

All participants received genetic counseling with a genetic counselor, or a genetics nurse accredited with the European Board of Medical Genetics. Genetic counseling sessions were based on models that intended to maximize patient understanding of issues addressed in the consultation.<sup>15</sup> Genetic testing for inherited cancer risk was offered to all participants fulfilling the clinical criteria according to local guidelines<sup>16</sup> or as predictive testing in families with a known pathogenic variant. Positive results were considered when a pathogenic or likely pathogenic variant was identified. If no pathogenic variant or variant of unknown significance was identified the result was considered as negative. Single predictive testing was offered to individuals belonging to a family with a known pathogenic variant.

### Statistical analysis

The sample size was based on the availability of at least recruiting 350 patients in a 14-month period rather than in a formal hypothesis testing.

A descriptive analysis was carried out to summarize participants' characteristics. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages, and continuous variables as median with interquartile range (IQR). Categorical variables were compared using the Fisher's exact test. Univariate logistic regression models were carried out to study predictors of the acceptance of non-in-person visits and to estimate odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). To select variables with the highest impact, we performed a least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression using package *glmnet* in R software to build the multivariate model. We investigated significant interactions between the acceptance of telephone or videoconference visits and the study variables ( $P < 0.05$  according to analysis of variance [ANOVA] test). All analyses were performed using R statistical software version 4.3.6.2.

## RESULTS

A total of 760 patients were enrolled in the main study cohort. Of these, 182 were excluded (24%) for two reasons: (1) genetic testing results had not been disclosed at the data cutoff for this analysis ( $n = 106$ , 14%), (2) patient withdrawn the consent form ( $n = 76$ , 10%). Overall, 578 patients (76%) completed the baseline (T0) and the post-test (T1) procedures. Of these, 439 (77%) participated in the analysis during the COVID-19 lockdown (T2) (Supplementary Fig. 2). Participants' median age at inclusion was 48.2 (IQR = 39–58), 75% of them were female. Half of the participants (54%) had a cancer diagnosis, mainly breast (64%), ovarian (15%), or colorectal cancer (6%). Overall, 55% of individuals underwent panel testing and 45% a single-gene predictive test. No significant differences in clinical characteristics were observed between the T0/T1 and T2 study populations (Table 1).

### Patients' acceptance of non-in-person visits before and after the COVID-19 lockdown

Before the COVID-19 pandemic, 31% and 34% of patients reported that they would have accepted non-in-person visits for the pretest and the results disclosure, respectively. During the lockdown, the proportion of patients who reported that they would accept non-in-person visits after the COVID-19 lockdown increased to 92% for the pretest and to 85% for the results disclosure visit ( $p$  value  $< 0.001$ ) (Fig. 1).

### Predictors of patients' reported acceptance of telephone and videoconference-based visits

Before the COVID-19 pandemic, the patients' reported acceptance was higher for the videoconference-based visits compared with the telephone-based visits, both in the pretest (28% for videoconference and 16% for telephone visits) and the results disclosure visits (30% for videoconference and 19% for telephone visits). After the COVID-19 lockdown, the reported acceptance rate for pretest videoconference and telephone visits was 80% and 81%, respectively. For results disclosure visits, the rate was 74% for videoconference and 70% for telephone (Supplementary Fig. 3).

Figure 2 shows that age was the only predictor for pretest telephone-based visits at multivariate analysis (OR per 10-year increment = 0.79 [0.65–0.96],  $p = 0.02$ ), while for results disclosure visits, age (OR = 0.78 [0.65–0.92],  $p = 0.004$ ), panel testing (OR = 0.60 [0.37–0.96],  $p = 0.04$ ), positive results (OR = 0.52 [0.29–0.91],  $p = 0.03$ ), conscientiousness group (low vs. high OR = 2.87 [1.55–5.64],  $p = 0.001$ ), and levels of uncertainty related to the genetic results (OR = 0.93 [0.88–0.97],  $p = 0.002$ ) were the main predictors of telephone visit acceptance. In the multivariate analysis for videoconference-based visits, age (OR = 0.73 [0.62–0.85], level of education (OR = 1.61 [1–2.62],  $p = 0.05$ ), and the neuroticism group (low vs. high OR = 1.72 [1.06–2.79],  $p = 0.03$ ) predicted acceptance of a non-in-person pretest visit, while age (OR = 0.75 [0.65–0.87],  $p < 0.001$ ), extraversion group (medium vs. high OR = 0.59 [0.36–0.99],  $p = 0.04$ ), and levels of

**Table 1.** Demographic, clinical, and psychological characteristics of the patients participating in the study.

	Before the COVID-19 pandemic (T0 and T1) N = 578	During the COVID-19 pandemic (T2) N = 439
<b>Demographics</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gender</b>		
Female	433 (74.9)	333 (75.9)
Male	145 (25.1)	106 (24.1)
<b>Age at inclusion (years)</b>	48.2 [39–58] <sup>a</sup>	46.7 [39–55] <sup>a</sup>
<b>Age at inclusion (group)</b>		
<30	57 (9.9)	43 (9.8)
31–40	115 (19.9)	96 (21.9)
41–50	171 (29.6)	148 (33.7)
51–60	123 (21.2)	90 (20.5)
61–70	79 (13.7)	45 (10.2)
>70	33 (5.7)	17 (3.9)
<b>Level of education</b>		
High school or more	495 (85.6)	319 (72.7)
Up to secondary school	83 (14.4)	120 (27.3)
<b>Partner</b>		
Yes	443 (76.6)	328 (74.7)
No	135 (23.4)	111 (25.3)
<b>Clinical characteristics</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cancer diagnosis</b>		
Yes	312 (54)	236 (53.8)
No	266 (46)	203 (46.2)
<b>Number of cancers</b>		
cancer	249 (43.1)	190 (43.2)
Multiple cancers	63 (10.9)	46 (10.5)
<b>Type of first cancer</b>		
Breast cancer	201 (64.5)	160 (67.8)
Ovarian cancer	46 (14.7)	27 (11.4)
Colorectal cancer	20 (6.4)	16 (6.8)
Other cancer	45 (14.4)	33 (14)
<b>Type of genetic test</b>		
Single PV testing	259 (44.8)	197 (44.9)
Panel testing	319 (55.2)	242 (55.1)
<b>Genetic test results</b>		
No PV detected	432 (74.7)	328 (74.7)
PV detected	146 (25.3)	111 (25.3)
<b>Psychological characteristics</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Cancer worry</b>		
Baseline	11.2 [9–13] <sup>a</sup>	11.1 [9–13] <sup>a</sup>
Post-test	10.9 [8–12.75] <sup>a</sup>	10.8 [9–12] <sup>a</sup>
<b>Post-test uncertainty</b>	6.3 [2–9] <sup>a</sup>	6.2 [2–9] <sup>a</sup>
<b>Personality traits</b>		
Neuroticism		
High	326 (56.4)	244 (55.6)
Medium	145 (25.1)	107 (24.3)
Low	107 (18.5)	88 (20.1)

**Table 1 continued**

	Before the COVID-19 pandemic (T0 and T1) N = 578	During the COVID-19 pandemic (T2) N = 439
<b>Extraversion</b>		
High	114 (19.7)	84 (19.1)
Medium	193 (33.4)	153 (34.9)
Low	271 (46.9)	202 (46)
<b>Openness</b>		
High	143 (24.7)	123 (28)
Medium	192 (33.2)	141 (32)
Low	243 (42.1)	175 (40)
<b>Agreeableness</b>		
High	141 (24.4)	112 (25.5)
Medium	196 (33.9)	153 (34.9)
Low	241 (41.7)	174 (39.6)
<b>Conscientiousness</b>		
High	125 (21.6)	96 (21.9)
Medium	135 (23.4)	106 (24.1)
Low	318 (55)	237 (54)

PV pathogenic variant.  
<sup>a</sup>Median [IQR].

uncertainty caused by the test result (OR = 0.96 [0.92–0.99],  $p = 0.04$ ) predicted non-in-person visits for results disclosure (Fig. 3 and Supplementary Table 1).

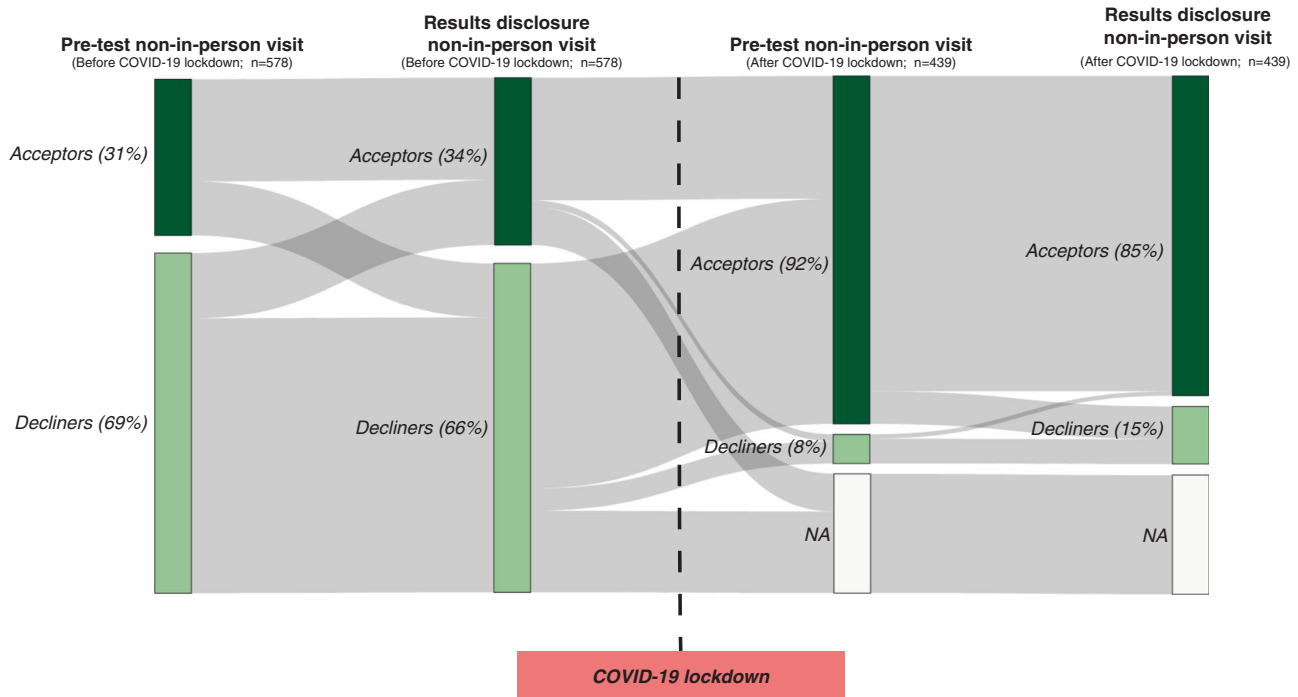
#### Hereditary cancer professionals' experiences and opinions regarding non-in-person visits

A total of 106 professionals responded to questions about previous experiences and preferences of non-in-person visits. Most of them were physicians (72%), followed by genetic counselors (20%) and nurses (8%). Over half of the participants admitted not having videoconference technologies in their offices at the time of the survey (67%) (Supplementary Table 2). Before the COVID-19 pandemic, telephone and videoconference approaches were used by a minority of professionals in pretest visits (21% for telephone and 2% for videoconference) and in result disclosure visits (40% for telephone and 3% for videoconference) (Supplementary Table 3).

Regarding professionals' preferences after the COVID-19 lockdown, in-person visits were reported as the preferred option for pretest counseling and disclosure of a positive or variant of unknown significance result by 77%, 95%, and 57% of professionals, respectively (Supplementary Fig. 4). In-person visits were indicated as more preferred than telephone-based visits in all scenarios, except in disclosure of a negative genetic test result. For negative results, videoconference-based visits were preferred by 43% of professionals, followed by 40% who preferred them by telephone. For visits related to results of early detection surveillance, percentages of preferences were 32% for in-person visits, 30% for telephone, and 37% for videoconference.

#### DISCUSSION

These data resulting from a multicenter cohort study demonstrate that the COVID-19 pandemic sharply increased patients' reported acceptance of non-in-person visits in the hereditary cancer setting.



**Fig. 1** Evolution of patients' reported acceptance of non-in-person visits before and after the lockdown caused by COVID-19. Acceptors (dark), decliners (light) of non-in-person visits.

Our study also provides a supplementary view of these delivery models according to the professionals' preferences, who are more likely to perform in-person visits, especially for potentially complex results and the pretest counseling visit. This study compares patients' reported acceptance of non-in-person visits before and after the COVID-19 pandemic lockdown and identifies professionals' preferences of these models after the lockdown.

The results show that in our setting, patients were reluctant to accept non-in-person visits before the COVID-19 pandemic. The reported disavowal of hereditary cancer non-in-person visits before the pandemic was high, since 2 of 3 individuals reported to decline these types of visits. This reluctance is not consistent with other studies, such as the one carried out in a US population, where the majority of patients (82%) agreed to be randomized to in-person versus telephone-based results visits.<sup>17</sup> Cultural background and physical proximity to the public health-care system may explain these differences.

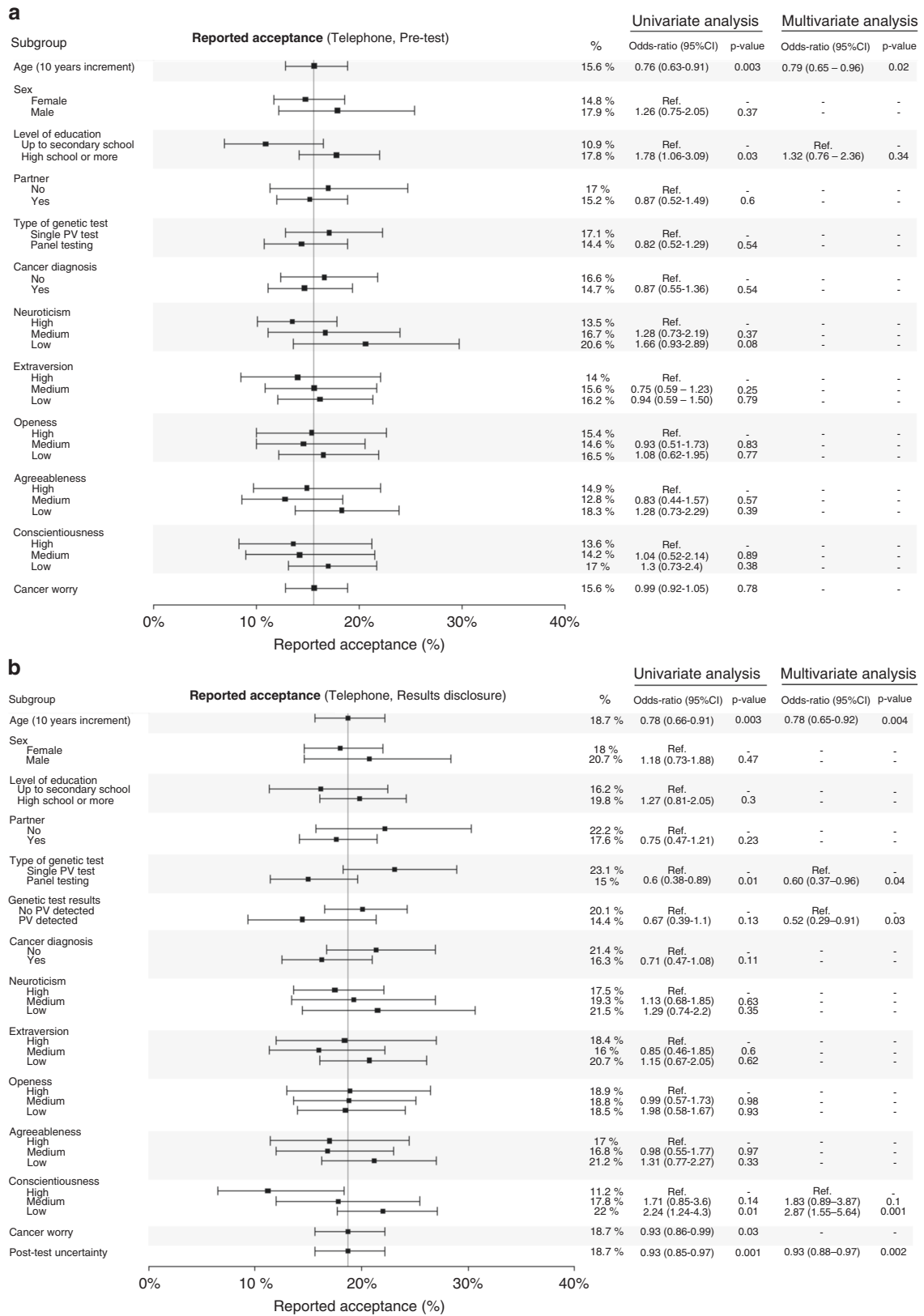
Not surprisingly, the acceptance rate drastically increased after the pandemic. Data of T2 was collected during the lockdown (April 2020) and investigated the intended acceptance once the lockdown had ended. Subsequently, overall health concern during the COVID-19 lockdown rose as a new factor that modified decision-making related to approaching medical centers for issues not directly related to emergencies or COVID-19. It seems reasonable to presume that social perception of being infected by SARS-COV2 will decrease, and these rates of acceptance will reach a plateau in the future.

We aimed to identify the predictors for non-in-person visits, differentiating telephone from videoconference-based visits. Analyses were performed with the data obtained before COVID-19 lockdown (T0 and T1) to avoid that pandemic risk perception would have biased the results. In addition to substantial physical distance, traditional predictors of non-in-person visits were age and disclosure of multiplex panel testing results.<sup>17</sup> In our work, we hypothesized that other individual features, such as the personality traits of the person undergoing germline genetic testing, could be relevant in predicting the acceptance of non-in-person visits.

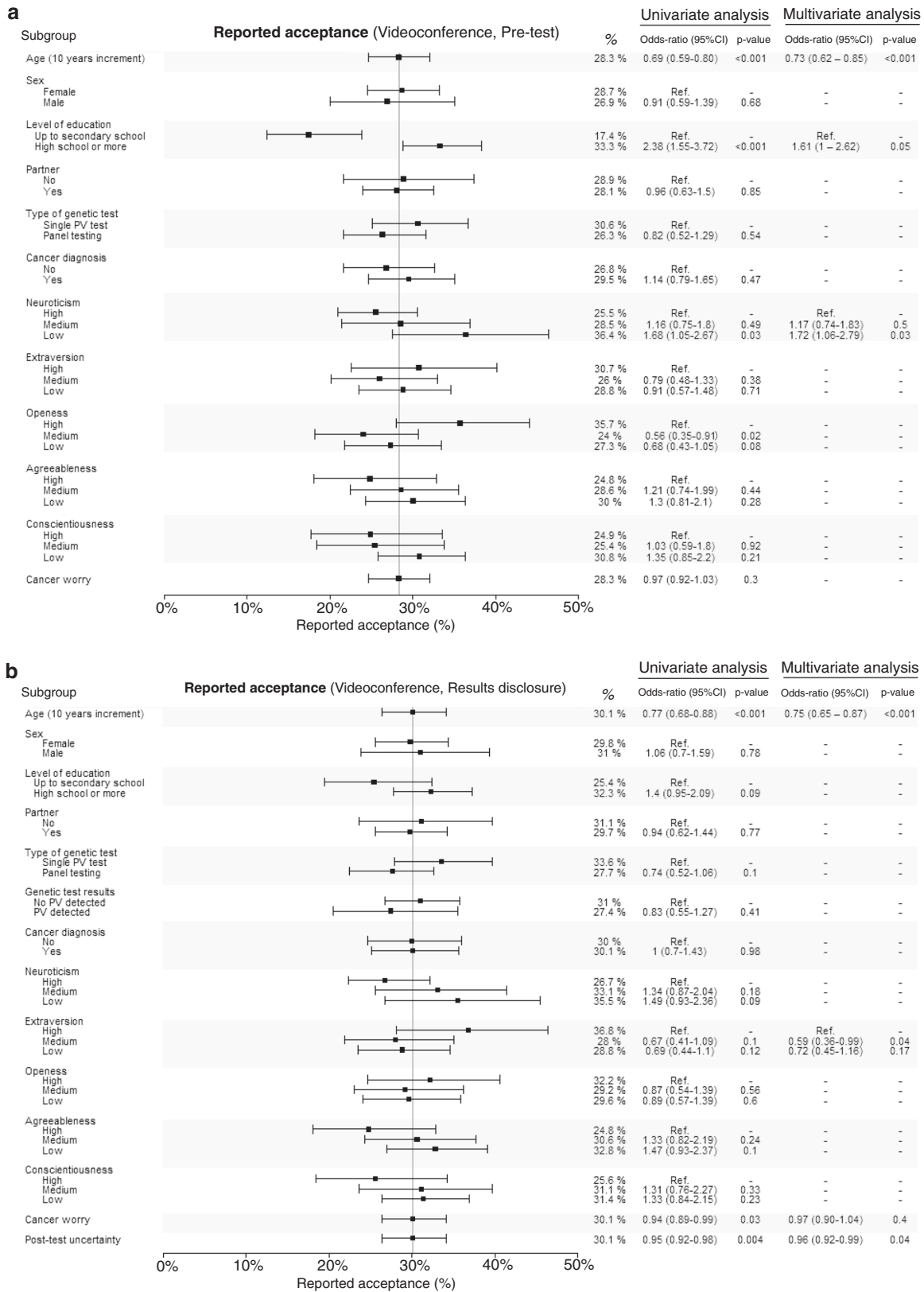
For pretest visits, young age was the only predictor associated to acceptance of telephone-based visits, while a high level of education and belonging to a low neuroticism group foresaw videoconference visits. Regarding results disclosure visits, some interesting differences were observed between telephone and videoconference visits. Young age and a low score in uncertainty derived from the genetic test were associated with accepting these two types of visits, while individuals undergoing single pathogenic variant testing (versus multiplex panel testing) and receiving a negative test result reported a higher acceptance of telephone-based visits. Interestingly, individuals belonging to a low conscientiousness group were also more prone to telephone-based visits. Nevertheless, this last predictor disappeared for videoconference-based visits. To sum up, individuals belonging to a low conscientiousness group, as well as individuals belonging to a low neuroticism group, were more interested in non-in-person visits. People with low levels of neuroticism have a tendency toward greater emotional stability when facing significant challenges.<sup>18</sup> In contrast, high scores in neuroticism impair the ability to address difficulties,<sup>19</sup> and these individuals may need more emotional and communication skill resources to address counseling issues related to hereditary cancer. On the other hand, conscientious individuals are good at self-regulation, they prefer scheduling and planning, and they are considered diligent and careful.<sup>20</sup> Thus, either individuals with a tendency toward emotional stability and a high tolerance of stress, or individuals with high flexibility who are easygoing (i.e., scoring low in neuroticism or conscientiousness, respectively) may be more prone to accept non-in-person contact with a health-care provider. Identifying those individuals may help health-care professionals to foresee the response when offering non-in-person results disclosure visits to their patients. Videoconference allows patients and health-care professionals to use and interpret the body language and simulates an in-person consultation. Therefore, it is reasonable that low conscientiousness only predicted acceptance to telephone-based results disclosure visits.

Among the health-care professionals in our study, the majority preferred in-person visits (despite the COVID-19 pandemic),





**Fig. 2 Univariate and multivariate analyses of predictors of reported acceptance to pretest and result disclosure telephone-based visits, before the COVID-19 pandemic (N = 578). a** pretest and **b** result disclosure telephone-based visits. The percentage of acceptance with 95% CI is plotted for each variable. Odds ratio with 95% CI and p-values were calculated using the logistic model. PV pathogenic variant.



**Fig. 3** Univariate and multivariate analyses of predictors of reported acceptance to pretest and result disclosure videoconference-based visits, before the COVID-19 pandemic (N = 578). **a** pretest and **b** result disclosure videoconference-based visits. The percentage of acceptance with 95% CI is plotted for each variable. Odds ratio with 95% CI and p-values were calculated using the logistic model. PV pathogenic variant.

especially for pretest visits and disclosure of positive results. Telephone contact was considered a good approach for negative results. It is worth highlighting the magnitude of the difference in acceptance of non-in-person visits between patients and health-care providers post-COVID-19 lockdown. Therefore, health-care providers may need to adjust their preferences to better align with patients' needs. Considering patients' acceptance rates and professionals' viewpoints, videoconference seems to be an adequate approach to satisfy the current needs while preserving face-to-face interaction. Videoconference approaches have been implemented recently to facilitate access to genetic services<sup>21–25</sup> and during the lockdown to maintain routine clinical assistance in hereditary cancer services.<sup>26</sup>

We acknowledge some limitations. First, this study shows the reported patients' acceptance of non-in-person visits, but it is not designed to analyze the outcomes of non-in-person genetic visits since all patients were attended to in-person. Secondly, the study was performed in a setting where non-in-person medicine was not common before the pandemic; therefore, acceptance rates and predictors identified in our population may be different in other populations and in the near future. Finally, the study was conducted within a national health system in which patients are not charged with direct costs according to the type of visit. Therefore, this may limit the extrapolation to other health systems.

#### Applicability

This study assessed the opinion of telephone and videoconference visits at different times of the genetic counseling process in hereditary cancer units. The results reveal the importance of face-to-face contact between health-care professionals and patients, which can be supported by videoconference visits. Based on patients' acceptance and professionals' preferences reported in this study, a customized approach to new genetic delivery models would embrace videoconference visits for young populations, and consign telephone visits only to disclosure of negative results or those associated with a low level of uncertainty.

#### Future research

It will be essential to assess patients' opinions on non-in-person visits once the overall effects of the pandemic are over. Further studies validating the role of personality traits of individuals undergoing genetic testing to assess the psychological impact of genetic results are warranted. With results of this further research, we will be able to personalize the indication of resources to patients' characteristics.

#### Conclusion

Age, personality traits, type of genetic testing, and results predicted acceptance to non-in-person visits. After the COVID-19 pandemic lockdown, patients' acceptance of non-in-person visits increased overall almost threefold, with videoconference visits being more accepted than telephone visits. On the other hand, health-care professionals continue to favor in-person visits, except for negative results. Adjustments in e-health models need to incorporate patients' requirements and recognize potential challenges faced by health-care professionals.

#### DATA AVAILABILITY

All data and methods used in the analysis are described or included in this article and the electronic supplementary information. Raw data is available upon request.

Received: 30 November 2020; Revised: 10 March 2021; Accepted: 12 March 2021;  
Published online: 6 April 2021

#### REFERENCES

- Hallowell, N. et al. Moving into the mainstream: healthcare professionals' views of implementing treatment focussed genetic testing in breast cancer care. *Fam. Cancer*. **18**, 293–301, <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00122-y> (2019).
- Wright, S. et al. Patients' views of treatment-focused genetic testing (TFGT): some lessons for the mainstreaming of BRCA1 and BRCA2 testing. *J. Genet. Couns.* **2013**, 1–14, <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0261-5> (2018).
- Kemp, Z. et al. Evaluation of cancer-based criteria for use in mainstream BRCA1 and BRCA2 genetic testing in patients with breast cancer. *JAMA Netw. Open*. **2**, e194428, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.4428> (2019).
- Tutty, E. et al. Evaluation of telephone genetic counselling to facilitate germline BRCA1/2 testing in women with high-grade serous ovarian cancer. *Eur. J. Hum. Genet.* **27**, 1186–1196, <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0390-9> (2019).
- Yuen, J., Cousens, N., Barlow-Stewart, K., O'Shea, R. & Andrews, L. Online BRCA1/2 screening in the Australian Jewish community: a qualitative study. *J. Community Genet.* <https://doi.org/10.1007/s12687-019-00450-7> (2019).
- McDonald, E., Lamb, A., Grillo, B., Lucas, L. & Miesfeldt, S. Acceptability of telemedicine and other cancer genetic counseling models of service delivery in geographically remote settings. *J. Genet. Couns.* **23**, 221–228, <https://doi.org/10.1007/s10897-013-9652-9> (2014).
- Baumanis, L., Evans, J. P., Callanan, N. & Susswein, L. R. Telephoned BRCA1/2 genetic test results: prevalence, practice, and patient satisfaction. *J. Genet. Couns.* **18**, 447–463, <https://doi.org/10.1007/s10897-009-9238-8> (2009).
- Burgess, K. R., Carmany, E. P. & Trepanier, A. M. A comparison of telephone genetic counseling and in-person genetic counseling from the genetic counselor's perspective. *J. Genet. Couns.* **25**, 112–126, <https://doi.org/10.1007/s10897-015-9848-2> (2016).
- Darai, E., Mathelin, C. & Gligorov, J. Breast cancer management during the COVID 19 pandemic: French guidelines. *Eur. J. Breast Health.* <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.200420> (2020).
- Cohen, S. A. et al. Report from the national society of genetic counselors service delivery model task force: a proposal to define models, components, and modes of referral. *J. Genet. Couns.* **21**, 645–651, <https://doi.org/10.1007/s10897-012-9505-y> (2012).
- Elm, E., von, Douglas, G., Altman, M. E. & Pocock, S. J. et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann. Intern. Med.* **147**, 573–578 (2007).
- Costa Jr., P. T., McCrae, R. R., Cordero, A. & Pamos, N. S. *NEO PI-R Inventario de Personalidad NEO Revisado*. 3rd edn (TEA, Madrid, 2008).
- Cabrera, E., Zabalegui, A. & Blanco, I. Versión española de la Cancer Worry Scale (Escala de Preocupación por el Cáncer: adaptación cultural y análisis de la validez y la fiabilidad). *Med. Clin. (Barc.)*. **136**, 8–12, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.04.015> (2011).
- Cruzado, J. A., Segura, P. P. & Sanz, R. Aplicación del cuestionario multidimensional del impacto de la evaluación de riesgo de cáncer (MICRA), en una muestra española. *Psicooncología* **2**, 347–360 (2005).
- Bradbury, A. R. et al. Development of a tiered and binned genetic counseling model for informed consent in the era of multiplex testing for cancer susceptibility. *Genet. Med.* **17**, 485–492, <https://doi.org/10.1038/gim.2014.134> (2015).
- Feliubadaló, L. et al. Opportunistic testing of BRCA1, BRCA2 and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels. *Int. J. Cancer.* <https://doi.org/10.1002/ijc.32304> (2019).
- Beri, N. et al. Preferences for in-person disclosure: Patients declining telephone disclosure characteristics and outcomes in the multicenter Communication Of GENetic Test Results by Telephone study. *Clin. Genet.* **95**, 293–301, <https://doi.org/10.1111/cge.13474> (2019).
- Lahey, B. B. Public health significance of neuroticism. *Am. Psychol.* **64**, 241–256, <https://doi.org/10.1037/a0015309> (2009).
- Widiger, T. A. & Oltmanns, J. R. Neuroticism is a fundamental domain of personality with enormous public health implications. *World Psychiatry.* **16**, 144–145, <https://doi.org/10.1002/wps.20411> (2017).
- Bogg, T. & Roberts, B. W. The case for conscientiousness: Evidence and implications for a personality trait marker of health and longevity. *Ann. Behav. Med.* **45**, 278–288, <https://doi.org/10.1007/s12160-012-9454-6> (2013).
- Bradbury, A. et al. Utilizing remote real-time videoconferencing to expand access to cancer genetic services in community practices: a multicenter feasibility study. *J. Med. Internet Res.* <https://doi.org/10.2196/jmir.4564> (2016).
- Hawkins, A., Creighton, S., Ho, A., Mcmanus, B. & Hayden, M. Providing predictive testing for Huntington disease via telehealth: results of a pilot study in British Columbia, Canada. *Clin. Genet.* **84**, 60–64, <https://doi.org/10.1111/cge.12033> (2013).
- Gattas, M. R., MacMillan, J. C., Meinecke, I., Loane, M. & Wootton, R. Telemedicine and clinical genetics: establishing a successful service. *J. Telemed. Telecare.* **7**, 68–70, <https://doi.org/10.1258/1357633011937191> (2001).
- Coelho, J. J., Arnold, A., Nayler, J., Tischkowitz, M. & MacKay, J. An assessment of the efficacy of cancer genetic counselling using real-time videoconferencing

technology (telemedicine) compared to face-to-face consultations. *Eur. J. Cancer* **41**, 2257–2261, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.020> (2005).

25. Meropol, N. J. et al. Delivery of internet-based cancer genetic counselling services to patients' homes: a feasibility study. *J. Telemed. Telecare*. **17**, 36–40, <https://doi.org/10.1258/jtt.2010.100116> (2011).
26. Norman, M. L. et al. Stay at home: implementation and impact of virtualising cancer genetic services during COVID-19. *J. Med. Genet.* <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107418> (2020).

## ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Carlos III National Health Institute and Ministerio de Educación y Ciencia grant (P116/01363); and CERCA Programa/Generalitat de Catalunya for institutional support (J. Balmaña).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: A.L.-F., J. Balmaña Data curation: A.L.-F., S.T.-E., M.T. Formal analysis: G.V., A.L.-F. Funding acquisition: J. Balmaña. Investigation: A.L.-F., J. Balmaña, G.V. Methodology: A.L.-F., J. Balmaña, G.V. Project administration: A.L.-F. Resources: E.G., M.S., E.D., E.C., S.I., A.S., N.G., A.V., G.U., N.T. Software: S.T.-E. G.V. Supervision: J. Balmaña, J. Brunet. Validation: A.L.-F., J. Balmaña. Visualization: A.L.-F., G.V. Writing: A.L., G.V. Writing—review & editing: J. Balmaña, J. Brunet, S.C.

## ETHICS DECLARATION

This study was reviewed by the Institutional Review Board of Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, and Hospital Universitari Josep Trueta. All individuals participating in the study properly signed the informed consent according to the Institutional Review Board. All clinical data were de-identified before the analysis.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplementary information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01157-2>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to J.B.

**Reprints and permission information** is available at <http://www.nature.com/reprints>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



# A narrative overview of the patients' outcomes after multigene cancer panel testing, and a thorough evaluation of its implications for genetic counselling

I. Esteban<sup>a,\*</sup>,<sup>1</sup>, A. Lopez-Fernandez<sup>b,1</sup>, J. Balmaña<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Genetics, Ninewells Hospital, Dundee, Scotland, UK

<sup>b</sup> High Risk and Cancer Prevention Unit, Vall D'Hebron Institute of Oncology, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Medical Oncology Department, Vall D'Hebron Hospital, Barcelona, Spain

## ABSTRACT

Massively parallel sequencing is being implemented in clinical practice through the use of multigene panel testing, whole exome sequencing and whole genome sequencing. In this manuscript we explore how the use of massively parallel sequencing, and in particular multigene cancer panel testing, is potentially changing the process of genetic counselling and how patients cope with pre-test genetic counselling and results. We found that the main challenges are around uncertainty, hopes and expectations and the amount and complexity of information that needs to be discussed. This may impact the process of genetic counselling, although genetic counsellors can still use their core skills and enhance some of them in order to evolve and meet patients' needs in the genomics era. Available data suggests that patients can cope with multigene cancer panels although more research is needed to fully understand the psychosocial implications of multigene cancer panels for patients, especially for those who have variants of unknown significance or moderate penetrance variants. Research is also needed to explore and develop communication models that maximize patients' understanding and empower them to make informed decisions.

## 1. Introduction

The identification of new disease-related genes and the development of massively parallel sequencing (also called next-generation sequencing) has accelerated the implementation of multigene panel testing, whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS) in clinical practice. Genetic testing for hereditary cancer is moving from the analysis of a single gene/syndrome based on the phenotype, to the study of multigene panels that include a number of high and moderate risk genes, including genes that would not necessarily have been tested using a phenotype-directed approach (Robson et al., 2015; Taylor et al., 2018).

*BRCA1/2* are well defined high risk genes with clinical management guidelines that have proven to be clinically useful (Paluch-Shimon et al., 2016; Daly et al., 2017). On the contrary, management of moderate penetrance cancer variants generate many unknowns regarding cancer risks, optimal management, and the value of testing unaffected relatives (Bradbury et al., 2015; Domchek et al., 2013). Together with the lack of experience with a new technology that evolves very rapidly, multigene cancer panel testing (MCPT) may suppose a challenge for genetic counsellors (Marcus et al., 2015; Wynn, 2016). Regardless of these challenges, the general impression is that, when guided by appropriate expertise, multigene panels offer an opportunity to improve cancer risk assessment, early detection, and prevention (Kurian and

Ford, 2015).

Genetic testing has traditionally been accompanied by genetic counselling. Genetic counselling is 'the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological, and familial implications of genetic contributions to disease' (Resta et al., 2006). This process includes risk assessment, an educational process, and continuous psychosocial assessment and support (Resta et al., 2006). Ideally, in a genetic counselling session, a psychoeducational and person-centered approach is used to tailor the information to each specific client (Ormond, 2013) with the goal of improving psychological well-being and client adaptation to a genetic risk or condition (Biesecker, 2001).

It is yet unknown how massively parallel sequencing will impact the profession of genetic counselling (Baty, 2018; Patch, 2018). However, in this manuscript we will explore how the use of massively parallel sequencing, and in particular MCPT, is reported in the literature to be changing the process of genetic counselling. Early predictions anticipated a big challenge for genetic counsellors (Ormond, 2013; Wicklund and Trepanier, 2014) while some current opinion is that they need only to utilise their core skills and enhance some of them to adapt to new challenges (Wicklund and Trepanier, 2014; Brett et al., 2018). For example, some skills that will gain importance in genomic settings are the ability of recognizing the content and quantity of information to share with each client (Brett et al., 2018; Roche and Palmer, 2014) and the

\* Corresponding author. Postal address: Department of Clinical Genetics, Ninewells Hospital, Dundee, DD1 9SY, Scotland, UK.

E-mail address: [irene.esteban@nhs.net](mailto:irene.esteban@nhs.net) (I. Esteban).

<sup>1</sup> Both authors contributed equally.

skill of communicating this information and its inherent uncertainties in a context that is meaningful to the client (Hooker et al., 2014). Clients' concerns and genetic counselling goals will be unchanged in the genomic era, but the scope and breadth of information may result in an evolution of some aspects of genetic counselling (Brett et al., 2018; Hooker et al., 2014; Bamshad et al., 2018).

The goals of the overview are to explore the impact that new technologies have in the process of genetic counselling, and to present patient's outcomes after MCPT, based on rapid evolution of technologies and implementation in clinics. We aimed to provide genetic counsellors with an overview of this field to help them be prepared and to accomplish evolving patients' needs.

Similarly to what previously happened when genetic testing was first offered, or when microarray analysis was incorporated, massively parallel sequencing may result in a generation of families who struggle because there is not enough information to interpret their results (Fanos, 2012). When *BRCA1/2* testing was first implemented, there were concerns about the lack of information relating to the degree of risk associated, the management options and the unclear clinical utility (Hall and Olopade, 2006). As the number of patients tested increased, the knowledge improved and clinical guidelines for management were created (Fecteau et al., 2014). Initial concerns regarding anxiety and psychological impact have also proven to be unnecessary (Ringwald et al., 2016; Kolling-Dandrieu, 2004). This suggests that the outcomes reviewed in this manuscript might only apply to the first years of MCPT and may evolve in the future when more information is available to interpret the results. In addition, experience and research will help to improve pre-test genetic counselling and results communication which will likely mitigate some of the initial impact.

## 2. Methods

### 2.1. Information sources

Information was retrieved from original papers and reviews. The scope of this overview is the implications of MCPT for genetic counselling and the patients' outcomes after this type of testing. Due to the scarcity of literature in this area and the similarity of the implications, papers referring to the process of genetic counselling for exome sequencing or genome sequencing were also included.

### 2.2. Search strategy

A search of PubMed was conducted using different combinations of the search terms 'genetic counselling', 'genomic medicine', 'psychological impact', 'patients' outcomes', 'next-generation sequencing', 'multigene panel testing' and 'hereditary cancer'. Articles were included if they presented empiric data or detailed discussion on the genetic counselling process for multigene panels, exomes or genomes or the patients' outcomes after MCPT. They were excluded if they referred solely to direct-to-consumer or commercial genetic testing or solely discussed implications for the profession of genetic counselling. Bibliographies were scanned to retrieve additional relevant articles. Our final search was conducted in May 2018.

## 3. Results

### 3.1. Impact of massively parallel sequencing in genetic counselling

With the use of broader genetic tests family history may be less important for the differential diagnosis and to guide genetic testing (Ormond, 2013). However, taking the family history is a pivotal part of genetic counselling, as it is useful to anticipate possible results, help with variant interpretation and segregation, identify and quantify risk for relatives, and select the appropriate proband (Pyeritz, 2012; Lundy et al., 2014; Green et al., 2013). Moreover, in terms of psychosocial

aspects of genetic counselling, taking the family history is useful to identify family dynamics and health beliefs, assess communication patterns, create rapport with the client and support family communication (Ormond, 2013; Bennett, 2004) regardless of the type of genetic testing being offered.

With the introduction of exome and genome sequencing, genetic counselling will frequently involve discussion of patients' preferences regarding incidental findings. Although genetic counsellors are used to helping patients make decisions about genetic testing, the lack of formed opinions and emotional connections with some conditions due to the absence of personal or family experience may result in a different decision-making process (Ormond, 2013; Middleton et al., 2015; Bernhardt et al., 2015). The possible incidental findings (additional results that may be given in addition to the primary clinical result) are usually organized in categories based on risks and clinical utility during informed consent, but patients usually arrange these conditions in different categories based on their own experience and knowledge (Wynn, 2016) therefore research is needed to understand the best way to discuss this information to help decision making and adaptation to results.

Although incidental findings are unusual in MCPT, secondary findings (in genes that are intentionally analysed, even if they are not associated with the personal or family phenotype) should be discussed during pre-test genetic counselling (Green et al., 2013). Management of secondary findings creates different challenges for genetic counselling: first, the assessment of cancer risk in the absence of classical phenotype (Rana et al., 2018); and second, finding the right balance in communicating the importance of follow-up whilst preventing unnecessary anxiety for conditions with uncertain cancer penetrance (Hooker et al., 2014).

We found a general agreement about the need of genetic counsellors' continuous education on genomics. The number of variants of unknown significance (VUS) is increasing with the use of massively parallel sequencing and it is important to understand the process of genomic sequencing analysis, variant classification and the parameters used to assign pathogenicity to these variants in order to communicate these results to patients (Hooker et al., 2014; Facio et al., 2014).

From previous experience we have learnt that managing patients' hopes and expectations in the genomics era is fundamental. Many patients have unrealistic expectations about their results, not only for the condition for which genetic testing was indicated, but also for any possible future health issues if they undergo WES or WGS (Wynn, 2016; Bernhardt et al., 2015; Tomlinson et al., 2016). Understanding genetic testing limitations is important because expectations from both patient and provider could affect psychological and behavioural responses to sequencing results (Khan et al., 2015) (e.g. a patient could be falsely reassured or very disappointed after a negative result or the provider could give different emphasis to a VUS depending on their expectations). Genetic counsellors should elicit and explore goals and expectations during both the pre-test and post-test genetic counselling appointments to identify and address misconceptions and help patients achieve realistic expectations (Wynn, 2016; Brett et al., 2018; Hooker et al., 2014; Amendola et al., 2015). While this is not new for genetic counsellors, it is even more important with the incorporation of massively parallel sequencing thereby highlighting the importance of a thorough pre-test genetic counselling session.

One of the challenges that massively parallel sequencing brings is potential increased uncertainty. Uncertainty is inherent to clinical genetics and medicine, but the incorporation of massively parallel sequencing is bringing new dimensions and types of uncertainty (Biesecker et al., 2014; Han et al., 2017). Han et al. (2017) has defined 3 sources of uncertainty in genomics: probability, ambiguity and complexity. If we applied this taxonomy to MCPT, probability would refer to finding a pathogenic variant associated with a risk of cancer (e.g. *BRCA1* associated with 70% risk of breast cancer, while it is not possible to predict if the patient will have cancer or not); ambiguity would refer to finding a moderate penetrance variant with limited

information about the associated cancer risk, such as a missense variant in *CHEK2*; and complexity refers to the fact that family history and lifestyle will also modify the risk of a moderate cancer penetrance variant and these should be taken into account for risk assessment and management. The last two sources of uncertainty arise with the use of MCPT.

Uncertainty is important for genetic counselling as the way patients perceive uncertainty will likely influence their decisions, expectations and reactions to genetic test results and can be associated with decision-making difficulty (Biesecker et al., 2014, 2017; Hamilton et al., 2013). In addition, perceived ambiguity can influence the likelihood of sharing information with relatives (Taber et al., 2015).

It has been hypothesised that a negative response to uncertainty can be mitigated by assessing and modifying epistemological beliefs and promoting realistic expectations (Biesecker et al., 2014). Some authors also suggest that genetic counselling should focus on discussing the implication of genomic uncertainty in a way that promotes resilience and help patients make a decision based on their values, without trying to minimise uncertainty or conceiving it as problematic (Taber et al., 2015; Newson et al., 2016). This further highlights the importance of the pre-test genetic counselling session.

Another important implication for genetic counselling and informed consent is the amount and complexity of information that needs to be discussed before genetic testing with massively parallel sequencing (Hooker et al., 2014; Tomlinson et al., 2016; Taber et al., 2015). Research suggests that there is a limited amount of information an individual can process and integrate into their decisions in one session (Miller, 1956) and an excess of information or choice can lead to anxiety and confusion (Ormond et al., 2007). Traditional models of cancer genetic counselling and informed consent for single-gene testing usually involve an in-depth discussion of the implications of all possible results. In MCPT there are too many possible outcomes associated with different levels of breast cancer risk and other types of cancer and it is not feasible or beneficial for patients to discuss all of these in detail (Robson et al., 2015; Bradbury et al., 2016; Domchek et al., 2013; Samuel et al., 2017). Therefore, the pre-test genetic counselling model needs to be adapted in order to present the information in a way that helps patients make decisions about MCPT, minimise the psychological impact and enhance adaptive responses to results (Bradbury et al., 2015; Biesecker, 2001).

Previous experiences show that when genetic counsellors begin offering genetic counselling for new technologies they tend to focus on information provision (Wynn, 2016). While this satisfies genetic counsellors' anxieties (Borders et al., 2006) it can overload the patient or reduce the time dedicated to counselling (Wynn, 2016). Nowadays, in the genomics background of complex and uncertain information, it is even more critical to spend time performing a psychosocial assessment, understanding the client's perspective, and determining the most relevant information for each individual (Wicklund et al., 2018). Genetic counsellors report that when they gain experience with WES or WGS, their sessions evolve from being focused on the information written in the consent form to more flexible and personalized sessions focused on addressing misperceptions and helping patients to adjust their expectations. They also develop strategies to promote family participation and they begin to conduct sessions in a more conversational manner, a style that has proved to promote deeper understanding (Wynn, 2016; Bernhardt et al., 2000, 2015; Rauch and Glorieux, 2005).

The first genetic counsellors offering MCPT also described a change in the length and in the content of the informed consent process (Hooker et al., 2017). They described that the pre-test genetic counselling session was longer, and they spent less time discussing implications of each gene/syndrome and more time discussing the range of possible results and the possibility of uncertainty (Hooker et al., 2017). They also described that post-test genetic counselling was longer in order to explain complex results that have not been extensively discussed previously (Hooker et al., 2017; Rainville and Rana, 2014). It

is worth noting that predicting the patients' reactions to results is even more challenging since the range of possible results has not been discussed before (Amendola et al., 2015). Research is needed to understand the implications of results that arrive with limited pre-test information (Middleton et al., 2015).

Models of genetic counselling that try to convey all the necessary information prior to MCPT have been proposed (Bradbury et al., 2015; Fecteau et al., 2014). However, the role of genetic counsellors goes beyond providing information. First, maximizing information or choice is not always beneficial but may undermine comprehension and autonomous decision making (Bunnik et al., 2013). Therefore genetic counsellors must assess patients' understanding throughout the session and find the relevant information for the patient based on their background, values, culture and beliefs (Hooker et al., 2014; Tomlinson et al., 2016; Wicklund et al., 2018; Weil, 2002) while avoiding information overload. In order to find that balance, genetic counsellors should encourage patients to critically reflect on the kind and the volume of the information that they need (Newson et al., 2016). Secondly, information alone is not enough to make decisions, particularly in an environment that includes technical, ethical, and personal questions often at times of high emotional distress (Weil, 2002). Rather, decision-making is socially contextualised and influenced by emotional, social and situational issues (Samuel et al., 2017) and genetic counsellors' role is to engage the patient in a discussion of the implications of that information for them and their family (Wynn, 2016). These ideas are supported by preliminary data that suggests that the use of teach-back during MCPT disclosure sessions is associated with better outcomes and the use of counsellor-reported use of emotional and knowledge assessments improves decision-making (Bradbury et al., 2016).

### 3.2. Patient's outcomes after multigene cancer panel testing

Little is known about the psychological impact of MCPT as few experimental studies have been performed to clarify how patients cope with the informed consent process and with the results, and what variables can predict these outcomes. To our knowledge, there are only three studies that analyse patients' outcomes after MCPT. Information about these studies is summarised in Table 1 and results are detailed in Table 2.

#### 3.2.1. Distress

As expected, mutation carriers are more likely to show higher levels of distress than VUS carriers or those with negative results (Esteban et al., 2018; Lumish et al., 2017). However, these values are similar to those previously observed in single-gene testing studies (Esteban et al., 2018; Lumish et al., 2017; Graves et al., 2012; Halbert et al., 2011; Cella et al., 2002; Bjørnslett et al., 2015; Cruzado et al., 2005) (Table 3) suggesting that MCPT does not trigger a more intense psychological response than single-gene testing. Despite the small number of patients with moderate penetrance variants, one of the studies suggested that these patients seem to experience more distress than patients with negative results, VUS or even patients with high penetrance variants (Esteban et al., 2018). One study also found that VUS carriers had higher levels of distress compared with non-carriers (Lumish et al., 2017), especially if they had no personal history of cancer. In a third study, general distress after genetic testing for different conditions including cancer was unchanged, regardless of the results (Sie et al., 2015). Having personal or family history of cancer, younger age at diagnosis, non-Caucasian ancestry and higher baseline cancer worry were associated with higher levels of distress after results (Esteban et al., 2018; Lumish et al., 2017).

#### 3.2.2. Uncertainty

Levels of uncertainty have been shown in some of the studies to be decreased slightly after pre-test genetic counselling (Bradbury et al., 2016). Surprisingly, none of the studies found increased uncertainty in

**Table 1**  
Studies investigating the psychological impact of multigene cancer panels.

Study	Design	Survey response time points	Study population				
			Total participants	High penetrance PV carriers	Moderate penetrance PV carriers	VUS carriers	
Bradbury et al. (Bradbury et al., 2016)	Prospective longitudinal study	Baseline, after pre-test counselling, after results disclosure	49 (28 BRCA1/2 negative; 21 BRCA1/2 untested)	1	3	12	
Lumish et al. (Lumish et al., 2017)	Retrospective. Outcomes are compared between six groups based on personal history of cancer and genetic testing results	3–27 months after results disclosure	232 patients referred for HBOC counselling	24	1	34	
Esteban et al. (Esteban et al., 2018)	Prospective longitudinal study. Outcomes are analysed over the time by groups depending on the genetic test result (PV, VUS, negative) and variant penetrance (high/moderate)	After pre-test genetic counselling, and 1 week, 3 months and 12 months after results disclosure	187 patients with clinical suspicion of HBOC or Lynch Syndrome	34	4	54	

PV: pathogenic variant; VUS: variant of unknown significance; HBOC: Hereditary breast and ovarian cancer.

VUS carriers in comparison with non-carriers (Esteban et al., 2018; Lumish et al., 2017). However, patients with a moderate penetrance variant had higher levels of uncertainty compared with patients with high penetrance variants in the only study that did subgroup analysis (Esteban et al., 2018).

### 3.2.3. Cancer worry

Two studies found that cancer worry did not increase after genetic testing with MCPT, regardless of the genetic test results (Bradbury et al., 2016; Esteban et al., 2018).

### 3.2.4. Utility and satisfaction

In one study 42% (n = 16) of patients reported a significant increase in perceived utility after testing. The percentage was higher in individuals with positive results (Bradbury et al., 2016). Most patients seem to be satisfied with genetic testing, regardless of cancer status and genetic testing result (Bradbury et al., 2016; Sie et al., 2015).

### 3.2.5. Informed decision making

In one study 72% (33/46) of participants were defined as making an informed choice based on their attitudes about testing. Making a less informed choice was associated with greater breast cancer worry, greater uncertainty, greater perceived utility after pre-test genetic counselling and not having had previous genetic testing (Bradbury et al., 2016). Another study evaluated satisfaction with the decision to undergo genetic testing. There was no significant difference between groups with different results but lower genetic knowledge was associated with decreased satisfaction with the decision to have a test (Lumish et al., 2017).

### 3.2.6. Understanding

In one of the studies, 9 out of the 14 patients that had a VUS reported that they had received a negative result (Lumish et al., 2017). On the contrary, 12 out of 30 patients with a VUS from another study reported that they had a mutation (Giri et al., 2018). In one of the studies, patients with a VUS frequently reported an intention to increase their cancer screening (Lumish et al., 2017). This suggests that the perception may vary depending on different factors such as the gene in which the VUS is found and the information provided.

## 3.3. Patients' preferences

### 3.3.1. Uptake of multiplex panel testing

Having previously had single-gene testing is associated with better uptake of MCPT (86% and 43% out of 28 and 21 patients respectively) and with making an informed decision about testing in one study (Bradbury et al., 2016). The main reasons to decline MCPT was finding it overwhelming and having concerns for uncertainty and distress. Young age, higher cancer worry, higher perceived lifetime risk of breast cancer and having had a mammogram in the last two years are also associated with a better uptake (Vicuña et al., 2018).

### 3.3.2. Disclosure

Results are varied regarding disclosure preferences, possibly due to different scenarios and different ways of gathering this information. In a recent study 84% (n = 179/213) of women who previously tested negative for BRCA1/2 reported being interested in panel testing even if the risk associated with the genes included was low to moderate and results were not certainly actionable in terms of cancer prevention/risk-reducing strategies (Vicuña et al., 2018). Similarly, in a study including 187 patients undergoing MCPT 92% reported that they wished to be have moderate penetrance pathogenic variants disclosed and 84% wished to have VUS disclosed (Esteban et al., 2018). A qualitative study showed that patients with clinical suspicion of Lynch syndrome undergoing WES believed that the benefits of receiving all possible results generated from WES outweighed the undesirable effects, although 32%



**Table 2**  
Measured outcomes in previous studies examining psychological impact of multiplex panel testing.

Outcome	Instrument	Type of scale	Result
Distress	- IES - MICRA distress subscale	V	Highest scores were found in patients with no previous diagnosis of cancer and a PV. Scores were higher in VUS carriers than in patients with negative results (Lumish et al., 2017) Patients with PV had higher levels of distress than negative or VUS carriers at short, medium and long term. Distress scores remained unchanged over time. The highest scores were found in patients with moderate penetrance variants. Higher baseline cancer worry was associated with higher MICRA scores one year after results (Esteban et al., 2018)
	- MICRA uncertainty subscale	V	No significant differences were found between groups with different results. The highest scores were found in patients with no previous diagnosis of cancer with a positive result (Lumish et al., 2017)
Uncertainty			Levels of uncertainty decrease slightly after pre-test genetic counselling but no subgroups analysis was performed (Bradbury et al., 2016) No difference at the three time points among patients with PV, VUS or negative results. Patients with moderate penetrance variants tended to have higher levels of uncertainty compared with carriers of high penetrance variants at three and 12 months after results (Esteban et al., 2018)
	- CWS	V	Cancer worry remained low after the pre-test and post-test counselling (Bradbury et al., 2016) Cancer worry did not change after MCPT and it did not differ among positive, negative and VUS carriers (Esteban et al., 2018)
Adverse reactions to family communication and results	- MICRA positivity experience subscale	V	The lowest scores were found in patients diagnosed with cancer with a VUS result and the highest in the positive results group (Lumish et al., 2017) Individuals with a positive result scored higher than VUS carriers and those had higher scores than patients with negative results (Esteban et al., 2018)
		S	42% of patients reported significant increase in perceived utility after testing. Increases in perceived utility were highest among those receiving a positive result although differences were not statistically significant (Bradbury et al., 2016)
Utility	- A novel scale developed to evaluate patient perceptions of the utility of genomic information	S	Patients with no previous diagnosis of cancer and a PV frequently made decisions based on genetic test results. Carriers of VUS both with and without cancer diagnosis reported more frequent screening following results (Lumish et al., 2017)
	- A set of novel yes-or-no questions asking about utility		State anxiety was unchanged after genetic counselling and after genetic testing results (Bradbury et al., 2016)
Anxiety	- State Inventory of the State-Trait Anxiety Inventory	V	General anxiety decreased significantly after pre-test genetic counselling (Bradbury et al., 2016)
	- Hospital Anxiety and Depression Scale	V	Satisfaction with genetic services was modest and did not change significantly after the receipt of test results (Bradbury et al., 2016)
Satisfaction	- An established 13-item scale	V	There was no significant difference in satisfaction with the decision to undergo genetic testing between groups with different results. Lower genetic knowledge was associated with decreased satisfaction with the decision to undergo genetic testing (Lumish et al., 2017)
	- Satisfaction with Decision Instrument (SWD)	V	72% of participants were defined as making an informed choice. This did not differ significantly between patients with or without previous genetic testing. Making a less informed choice was associated with greater breast cancer worry, greater uncertainty, and greater perceived utility after pre-test genetic counselling and with lower counsellor-reported use of emotional and knowledge assessments, although the difference was not statistically significant for the last one (Bradbury et al., 2016)
Informed decision making	- An eight-item scale evaluating overall attitudes about testing	S	
	- Cancer Genetics knowledge scale - ClinSeq knowledge scale	V	

IES: Impact of Event Scale; MICRA: Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment; CWS: Cancer Worry Scale; MCPT: Multigene Cancer Panel Testing; MICRA: Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment; PV: Pathogenic variant; VUS: Variant of Uncertain Significance; V: validated; S: self-made survey.

**Table 3**  
MICRA scores in patients tested for HBOC/HNPPC through single-gene testing and multiplex panel testing.

Study	Time from test results	Population	Groups	MICRA			
				Distress (max. 40)	Uncertainty (max. 45)	Positive experiences (max. 20)	
Multiplex-panel testing	Lumish et al. (Lumish et al., 2017)	3–27 months	HBOC suspected	Positive	4.5 (C)	3.9 (C)	10.9 (C)
				Negative	10.9 (NC)	9.6 (NC)	9.1 (NC)
				VUS	1.4 (C)	4.2 (C)	6.1 (C)
	Esteban et al. (Esteban et al., 2018)	1 year	HBOC or HNPPC suspected	Positive	1.5 (NC)	4.3 (NC)	6.6 (NC)
				Negative	3.3 (C)	4.8 (C)	4.7 (C)
				VUS	3.3 (NC)	6.0 (NC)	9.7 (NC)
Single-gene testing	Cruzado et al. (Cruzado et al., 2005)	1 month–5 years	HBOC or HNPPC suspected	Positive	7.82	9.03	8.22
				Negative	3.41	8.86	4.38
	Bjørnslett et al. (Bjørnslett et al., 2015)	Average 31 month	Ovarian C patients	Positive	3.22	8	6.31
				Negative with FH of BC/OC	9.38	12.30	9.32
	Cella et al. (Cella et al., 2002)	One month	HBOC suspected	BRCA1/2 positive	3.12	9.42	5.02
				BRCA1/2 non informative	4.95	9.51	4.91
	Graves et al. (Graves et al., 2012)	Median = 5.0 years after results (range = 3.4–9.1 y; SD = 1.2 y)	HBOC suspected	Positive	11.6	17.2	9.9
				Uninformative	1.7	10.1	5.4
	Halbert et al. (Halbert et al., 2011)	At least 4y after disclosure	HBOC suspected	Positive	6.7	9.7	9.1
				Negative	1.0	6.6	5.8

C: previous cancer diagnosis; NC: no cancer diagnosis; FH: Family History; HBOC: hereditary breast and ovarian cancer; HNPPC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer.

(6/19) of them decided to receive only clinically relevant results (Hitch et al., 2014).

Traditionally, genetic counselling has been an in-person process. Other ways of communication have been proposed such as telephone or videoconference to address workforce issues. Preferences varied in different studies. In one study including 33 patients who underwent MCPT 30% of them reported that they would prefer to receive their pre-test session by phone and 66% would like to have the results session by videoconference, although many described the benefits of face-to-face communication for complex information, psychosocial support, and visual aids (Bradbury et al., 2016). In another study with 213 patients, 90% preferred to receive the results in person face-to-face (Vicuña et al., 2018). A recent randomized non-inferiority trial designed to evaluate the implementation of telephone genetic counselling sessions, including patients undergoing MCPT, suggests that telephone disclosure of genetic test results is as an alternative to in-person disclosure for some patients (Bradbury et al., 2018). However, another study involving 101 men undergoing MCPT found that having the pre-test genetic counselling by video and the results by phone were independently associated with poorer understanding in comparison with face-to-face (Giri et al., 2018). Genetic counsellors, medical geneticists and medical oncologists are the preferred specialists for results disclosure (Vicuña et al., 2018; Hitch et al., 2014; Gray et al., 2016).

#### 4. Discussion

MCPT are increasingly being used in the hereditary cancer setting (Taylor et al., 2018). The current data shows high satisfaction with panel testing despite a moderate uptake, which may bias the results (Bradbury et al., 2016; Vicuña et al., 2018). Although current data is very limited, it suggests that patients' distress after MCPT is similar to distress in patients undergoing single-gene testing and depends largely on the result (Esteban et al., 2018; Lumish et al., 2017).

An interesting finding, although based on a small number of patients, is that carriers of moderate penetrance variants experience

increased distress and uncertainty (Esteban et al., 2018). It has previously been hypothesised that the beneficial effect of a positive genetic test result is associated with having a well-defined medical treatment and surveillance protocol (Ringwald et al., 2016). Therefore, the psychological benefit of moderate penetrance variants may improve once more accurate cancer risk assessments are available for these moderate pathogenic cancer variants in new genes. Genetic counsellors have also reported to have increased uncertainty when they disclose results with unclear cancer risk estimates (Marcus et al., 2015) and it would be interesting to analyse if they are transferring their own uncertainty to patients. Clinical guidelines for moderate penetrance carriers' management are currently being published (Taylor et al., 2018; Paluch-Shimon et al., 2016; Clinical et al., 2018; Weissman et al., 2012) but given the complexity of the results, healthcare professionals will still need to use their expertise to take into account genetic information and family history in order to individualize patients' medical management.

Surprisingly patients with VUS, in the papers included in this overview, were not found to have increased uncertainty about the result. One possible explanation is that MICRA uncertainty subscale failed in identifying genomic uncertainty, as it does not discriminate among the different uncertainties that genomic testing can yield (Biesecker et al., 2017). Another possible explanation is that VUS in a moderate penetrance cancer gene or in a gene not associated with the family phenotype may have a different effect. Available data suggest that patients do not always understand the meaning of VUS (Lumish et al., 2017; Giri et al., 2018), so genetic counsellors need to explore the best ways of disclosing VUS to facilitate understanding.

Overall, the literature suggests that the information that needs to be discussed during MCPT is more complex than it is for single-gene testing. Therefore, in our opinion, the role of the genetic counsellor is essential for managing expectations, delivering the right amount of information, helping patients to make decisions and taking care of relatives. Non-genetic healthcare professionals usually do not have the time or the expertise to provide the degree of counselling needed to empower patients to make decisions based on their values (Middleton

et al., 2015; Szender et al., 2017) so the rapid scientific and technological progress in this area should be accompanied by an expansion of genetic counsellors in Europe (Graffeo et al., 2016).

#### 4.1. Limitations

As this is not a systematic literature review the topics selected for presentation are guided by the experience of the three authors and the findings might be biased by the authors' views. Also, the authors' reflection is presented along with the findings. Overall, our aim is to reflect on the existing literature in order to help genetic counsellors to be prepared to meet evolving patients' needs.

#### 4.2. Next steps

As technology evolves and the information available increases in amount and complexity, we encourage continuing research for evidence-based interventions in genomics medicine to identify communication models that maximize patients' understanding and empowers clients to make well informed decisions (Khan et al., 2015; Biesecker, 2018). We hope that this overview helps scientists to design new research studies.

#### References

- Amendola, L.M., et al., 2015. Illustrative case studies in the return of exome and genome sequencing results. *Per. Med.* 12, 283–295.
- Bamshad, M.J., Magoulas, P.L., Dent, K.M., 2018. Genetic counselors on the frontline of precision health. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 5–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31610>.
- Baty, B.J., 2018. Genetic counseling: growth of the profession and the professional. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 178, 54–62.
- Bennett, R.L., 2004. The family medical history. *Prim. Care Clin. Off. Pract.* 31, 479–495.
- Bernhardt, B.A., Biesecker, B.B., Mastromarino, C.L., 2000. Goals, benefits, and outcomes of genetic counseling. *Client and Genetic Counselor Assessment* 197, 189–197.
- Bernhardt, B.A., et al., 2015. Experiences with obtaining informed consent for genomic sequencing. *Am. J. Med. Genet.* 167, 2635–2646.
- Biesecker, B.B., 2001. Goals of genetic counseling: mini review. *Clin. Genet.* 60, 323–330.
- Biesecker, B.B., 2018. Genetic counselors as social and behavioral scientists in the era of precision medicine. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 178, 10–14.
- Biesecker, B.B., et al., 2014. How do research participants perceive “uncertainty” in genomic sequencing? *Genet. Med.* 2, 977–980.
- Biesecker, B.B., et al., 2017. PUGS: a novel scale to assess perceptions of uncertainties in genome sequencing. *Clin. Genet.* 92, 172–179.
- Bjørnslett, M., Dahl, A.A., Sørebo, Ø., Dørum, A., 2015. Psychological distress related to BRCA testing in ovarian cancer patients. *Fam. Cancer* 14, 495–504.
- Borders, L.D.A., Eubanks, S., Callanan, N., 2006. Supervision of psychosocial skills in genetic counseling. *J. Genet. Counsel.* 15, 211–223.
- Bradbury, A.R., et al., 2015. Development of a tiered and binned genetic counseling model for informed consent in the era of multiplex testing for cancer susceptibility. *Genet. Med.* 17, 485–492.
- Bradbury, A.R., et al., 2016. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. *Genet. Med.* 18, 25–33.
- Bradbury, A.R., et al., 2018. Randomized noninferiority trial of telephone vs in-person disclosure of germline cancer genetic test results. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 110, 1–9.
- Brett, G.R., et al., 2018. Genetic counseling in the era of genomics: what's all the fuss about? *J. Genet. Counsel.* 1–12. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0216-x>.
- Bunnik, E.M., de Jong, A., Nijssingh, N., de Wert, G.M.W.R., 2013. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. *Bioethics* 27, 348–355.
- Cella, D., et al., 2002. A brief assessment of concerns associated with genetic testing for cancer: the Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment (MICRA) questionnaire. *Health Psychol.* 21, 564–572.
- Cruzado, J.A., Segura, P.P., Sanz, R., 2005. Aplicación del cuestionario multidimensional del impacto de la evaluación de riesgo de cáncer (MICRA), en una muestra española. *Psicooncología* 2, 347–360.
- Daly, Mary B., Pilarski, Robert, Berry, Michael, Buys, Sandra S., Farmer, Meagan, Friedman, Susan, Garber, Judy E., Kauff, Noah D., Khan, Seema, Klein, Catherine, Kohlmann, Wendy, Kurian, Allison, Litton, Jennifer K., Madlensky, Lisa, Merajver, Sofia D., Offit, Kenneth, Pal, Tuya, Reiser, Gwen, Shannon, Kristen Mahoney, Swisher, Elizabeth, Vinayak, Shaveta, Voian, Nicoleta C., Weitzel, Jeffrey N., Wick, Myra J., Wiesner, Georgia L., Dwyer, Mary, Darlow, Susan, 2017. NCCN clinical guidelines insights: Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 10.6004/jnccn.2017.0003.
- Domchek, S.M., et al., 2013. Multiplex Genetic Testing for Cancer Susceptibility: Out on the High Wire Without a Net? 31, 1267–1270.
- Esteban, I., et al., 2018. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psycho Oncol.* 1–8. <https://doi.org/10.1002/pon.4686>.
- Facio, F.M., Lee, K., O'Daniel, J.M., 2014. A genetic counselor's guide to using next-generation sequencing in clinical practice. *J. Genet. Counsel.* 23, 455–462.
- Fanos, J.H., 2012. New ‘first families’: the psychosocial impact of new genetic technologies. *Genet. Med.* 14, 189–190.
- Fecteau, H., Vogel, K.J., Hanson, K., Morrill-Cornelius, S., 2014. The evolution of cancer risk assessment in the era of next generation sequencing. *J. Genet. Counsel.* 23, 633–639.
- Giri, V.N., et al., 2018. Understanding of multigene test results among males undergoing germline testing for inherited prostate cancer: implications for genetic counseling. *Prostate* 1–10. <https://doi.org/10.1002/pros.23535>.
- Graffeo, R., et al., 2016. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Canc. Res. Treat.* 160, 393–410.
- Graves, K.D., et al., 2012. Long-term psychosocial outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: differences across affected status and risk-reducing surgery choice. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 21, 445–455.
- Gray, S.W., et al., 2016. Oncologists' and cancer patients' views on whole-exome sequencing and incidental findings: results from the CanSeq study. *Genet. Med.* 18, 1011–1019.
- Green, R.C., et al., 2013. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet. Med.* 15, 565–574.
- Halbert, C.H., et al., 2011. Long-term reactions to genetic testing for BRCA1 and BRCA2 mutations: does time heal women's concerns? *J. Clin. Oncol.* 29, 4302–4306.
- Hall, M.J., Olopade, O.I., 2006. Disparities in genetic testing: thinking outside the BRCA box. *J. Clin. Oncol.* 24, 2197–2203.
- Hamilton, J.G., et al., 2013. Sources of uncertainty and their association with medical decision making: exploring mechanisms in fanconi anemia. *Ann. Behav. Med.* 46, 204–216.
- Han, P.K.J., et al., 2017. A taxonomy of medical uncertainties in clinical genome sequencing. *Genet. Med.* 19, 918–925.
- Hitch, K., et al., 2014. Lynch syndrome patients' views of and preferences for return of results following whole exome sequencing. *J. Genet. Counsel.* 23, 539–551.
- Hooker, G.W., Ormond, K.E., Sweet, K., Biesecker, B.B., 2014. Teaching genomic counseling: preparing the genetic counseling workforce for the genomic era. *J. Genet. Counsel.* 23, 445–451.
- Hooker, G.W., et al., 2017. Cancer genetic counseling and testing in an era of rapid change. *J. Genet. Counsel.* 26, 1244–1253.
- Khan, C.M., et al., 2015. How can psychological science inform research about genetic counseling for clinical genomic sequencing? *J. Genet. Counsel.* 24, 193–204.
- Kolling-Dandrieu, F.B., 2004. Advocate's viewpoint on hereditary breast/ovarian cancer. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2, 199–202.
- Kurian, A.W., Ford, J.M., 2015. Multigene panel testing in oncology practice. *JAMA Oncol.* 1, 277.
- Lumish, H.S., et al., 2017. Impact of panel gene testing for hereditary breast and ovarian cancer on patients. *J. Genet. Counsel.* 26, 1116–1129.
- Lundy, M.G., Forman, A., Valverde, K., Kessler, L., 2014. An investigation of genetic counselors' testing recommendations: pedigree analysis and the use of multiplex breast cancer panel testing. *J. Genet. Counsel.* 23, 618–632.
- Marcus, R.K., et al., 2015. Challenges to clinical utilization of hereditary cancer gene panel testing: perspectives from the front lines. *Fam. Cancer* 14, 641–649.
- Middleton, A., Hall, G., Patch, C., 2015. Genetic counselors and genomic counseling in the United Kingdom. *Mol. Genet. Genomic Med.* 3, 79–83.
- Miller, G., 1956. The magic number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* 63, 81–97.
- Newson, A.J., Leonard, S.J., Hall, A., Gaff, C.L., 2016. Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine donna dickenson, sandra soo-jin lee, and michael morrison. *BMC Med. Genom.* 9, 1–8.
- Ormond, K.E., 2013. From genetic counseling to “genomic counseling”. *Mol. Genet. Genomic Med.* 1, 189–193.
- Ormond, K.E., et al., 2017. What do patients prefer: informed consent models for genetic Carrier testing. *J. Genet. Counsel.* 16, 539–550.
- Paluch-Shimon, S., et al., 2016. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann. Oncol.* 27, v103–v110.
- Patch, C., 2018. [Genetic counseling in the era of genomic medicine]. *Nippon rinsho. Japanese J. Clin. Med.* 68 (Suppl. 8), 305–309.
- Pyeritz, R.E., 2012. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? *Genet. Med.* 14, 3–9.
- Rainville, I.R., Rana, H.Q., 2014. Next-generation sequencing for inherited breast cancer risk: counseling through the complexity topical collection on breast cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 16.
- Rana, H.Q., et al., 2018. Differences in TP53 mutation Carrier phenotypes emerge from panel-based testing. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 110, 1–8.
- Rauch, F., Glorieux, F.H., 2005. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 139C, 31–37.
- Resta, R., et al., 2006. A new definition of genetic counseling: national society of genetic counselors' task force report. *J. Genet. Counsel.* 15, 77–83.
- Ringwald, J., et al., 2016. Psychological distress, anxiety, and depression of cancer-affected BRCA1/2 mutation carriers: a systematic review. *J. Genet. Counsel.* 25, 880–891.
- Robson, M.E., et al., 2015. American society of clinical oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 33, 3660–3667.
- Roche, M.I., Palmer, C.G.S., 2014. Next generation genetic counseling: introduction to the special issue. *Spec. Issue Next Gener. Genet. Couns.* 23, 439–444.

- Samuel, G.N., Dheensa, S., Farsides, B., Fenwick, A., Lucassen, A., 2017. Healthcare Professionals' and Patients' Perspectives on Consent to Clinical Genetic Testing: Moving towards a More Relational Approach. pp. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12910-017-0207-8>.
- Sie, A.S., et al., 2015. Patient experiences with gene panels based on exome sequencing in clinical diagnostics: high acceptance and low distress. *Clin. Genet.* 87, 319–326.
- Szender, J.B., et al., 2017. Breadth of genetic testing selected by patients at risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Canc.* 00, 1.
- Taber, J.M., et al., 2015. Perceived ambiguity as a barrier to intentions to learn genome sequencing results. *J. Behav. Med.* 38, 715–726.
- Taylor, A., et al., 2018. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK Cancer Genetics Group. *J. Med. Genet.* *jmedgenet* 2017, 105188. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-105188>.
- Tomlinson, A.N., et al., 2016. “Not tied up neatly with a bow”: professionals' challenging cases in informed consent for genomic sequencing. *J. Genet. Counsel.* 25, 62–72.
- Vicuña, B., et al., 2018. Preferences for multigene panel testing for hereditary breast cancer risk among ethnically diverse BRCA-uninformative families. *J. Community Genet.* 9, 81–92.
- Weil, J., 2002. Genetic counselling in the era of genomic medicine. As we move towards personalized medicine, it becomes more important to help patients understand genetic tests and make complex decisions about their health. *EMBO Rep.* 3, 590–593.
- Weissman, S.M., et al., 2012. Identification of individuals at risk for Lynch syndrome using targeted evaluations and genetic testing: national society of genetic counselors and the collaborative group of the Americas on inherited colorectal cancer joint practice guideline. *J. Genet. Counsel.* 21, 484–493.
- Wicklund, C., Trepanier, A., 2014. Adapting genetic counseling training to the genomic era: more an evolution than a revolution. *J. Genet. Counsel.* 23, 452–454.
- Wicklund, C.A.L., Duquette, D.A., Swanson, A.L., 2018. Clinical genetic counselors: an asset in the era of precision medicine. *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.* 63–67. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31605>.
- Wynn, J., 2016. Genomic testing: a genetic counselor's personal reflection on three years of consenting and testing. *J. Genet. Counsel.* 25, 691–697.

# Opportunistic testing of *BRCA1*, *BRCA2* and mismatch repair genes improves the yield of phenotype driven hereditary cancer gene panels

Lidia Feliubadaló<sup>1,2,3\*</sup>, Adrià López-Fernández<sup>4\*</sup>, Marta Pineda<sup>1,2,3</sup>, Orland Díez<sup>5,6</sup>, Jesús del Valle<sup>1,2,3</sup>, Sara Gutiérrez-Enríquez<sup>5</sup>, Alex Teulé<sup>1,2,3</sup>, Sara González<sup>1,2,3</sup>, Neda Stjepanovic<sup>4,7</sup>, Mónica Salinas<sup>1,2,3</sup>, Gabriel Capellá<sup>1,2,3</sup>, Joan Brunet<sup>1,8,9</sup>, Conxi Lázaro<sup>1,2,3†</sup>, and Judith Balmaña<sup>5</sup> on behalf of the Catalan Hereditary Cancer Group<sup>‡</sup>

<sup>1</sup>Hereditary Cancer Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Program in Molecular Mechanisms and Experimental Therapy in Oncology (Oncobell), IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Spain

<sup>4</sup>High Risk and Familial Cancer, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona

<sup>5</sup>Oncogenetics Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Molecular and Clinical Genetics Area. Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>7</sup>Medical Oncology Department. Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Hereditary Cancer Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBGI, Girona, Spain

<sup>9</sup>Medical Sciences Department, School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain

Multigene panels provide a powerful tool for analyzing several genes simultaneously. We evaluated the frequency of pathogenic variants (PV) in customized predefined panels according to clinical suspicion by phenotype and compared it to the yield obtained in the analysis of our clinical research gene panel. We also investigated mutational yield of opportunistic testing of *BRCA1/2* and mismatch repair (MMR) genes in all patients. A total of 1,205 unrelated probands with clinical suspicion of hereditary cancer were screened for germline mutations using panel testing. Overall, 1,048 females and 157 males were analyzed, mean age at cancer diagnosis was 48; 883 had hereditary breast/ovarian cancer-suspicion, 205 hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)-suspicion, 73 adenomatous-polyposis-suspicion and 44 with other/multiple clinical criteria. At least one PV was found in 150 probands (12%) analyzed by our customized phenotype-driven panel. Tumoral MMR deficiency predicted for the presence of germline MMR gene mutations in patients with HNPCC-suspicion (46/136 vs. 0/56 in patients with and without MMR deficiency, respectively). Opportunistic testing additionally identified five *MSH6*, one *BRCA1* and one *BRCA2* carriers (0.6%). The analysis of the extended 24-gene panel provided 25 additional PVs (2%), including in 4 out of 51 individuals harboring MMR-proficient colorectal tumors (2 *CHEK2* and 2 *ATM*). Phenotype-based panels provide a notable rate of PVs with clinical actionability. Opportunistic testing of MMR and *BRCA* genes leads to a significant straightforward identification of *MSH6*, *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers, and endorses the model of opportunistic testing of genes with clinical utility within a standard genetic counseling framework.

**Key words:** germline cancer panel, cancer susceptibility, actionability

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

\*L.F. and A.L.F. contributed equally to this work and should be considered co-first authors

†C.L. and J.B. contributed equally as senior authors and should be considered co-corresponding authors

‡The Catalan Hereditary Cancer Group members are listed in the Appendix

**Grant sponsor:** Carlos III National Health Institute funded by FEDER; **Grant numbers:** PI16/11363, PI16/01363, PI16/00563;

**Grant sponsor:** Government of Catalonia (Pla estratègic de recerca i innovació en salut [PERIS\_MedPerCan and URDCat projects]);

**Grant numbers:** 2017SGR1282, 2017SGR496; **Grant sponsor:** Miguel Servet Program; **Grant number:** CP16/00034; **Grant sponsor:** Scientific Foundation Asociación Española Contra el Cáncer

**DOI:** 10.1002/ijc.32304

**History:** Received 26 Jul 2018; Accepted 14 Mar 2019; Online 29 Mar 2019.

**Correspondence to:** Conxi Lázaro, Hereditary Cancer Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL and CIBERONC, Av. Gran Via 199-203, 08908 Hospitalet de Llobregat, Spain, Tel.: +34-93-2607145, E-mail: clazaro@iconcologia.net; or Judith Balmaña, Hospital Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Paseo Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain, Tel.: +34-93-2746085, E-mail: jbalmana@vhio.net

**What's new?**

Multigene panels offer a powerful tool for analyzing several cancer-related genes with a single test. But which genes are actually useful in guiding medical decisions in the clinic? In this study, the authors analyzed several customized, phenotype-driven diagnostic gene panels. These yielded a notable rate of pathogenic variants with clear clinical actionability. The study also found that opportunistic testing of MMR and BRCA genes leads to a significant, straightforward identification of MSH6, BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. This approach could be applied within a standard genetic counseling framework.

**Introduction**

In the last decade, the number of genes associated with cancer susceptibility has significantly increased.<sup>1</sup> Currently, it is well known that the germline genetic susceptibility to cancer is heterogeneous. Advances in the massively parallel sequencing technology have prompted the development of multiplex cancer panels, which are rapidly replacing sequential single-gene testing. Multigene panels can be phenotype-based (including genes related to the clinical suspicion) or be more comprehensive (including most known genes predisposing to cancer, regardless of phenotype).

How to implement these cancer panels in clinics remains a challenge. First, cancer panels may include from two to hundreds of genes, and some of them may not have enough evidence regarding clinical validity and actionability to be used in clinical practice.<sup>2–4</sup> Nevertheless, robust evidence of these parameters requires large case–control studies and this is a long research process.<sup>5,6</sup> While pieces of knowledge are progressively being obtained, both commercial and in-house platforms might incorporate all these new nonvalidated and nonactionable genes in their panels. Second, since multiple genes might be incorporated regardless of the patient phenotype, a pathogenic variant in a cancer gene might be identified in the absence of a suspicious personal or family history of the corresponding type of cancer.<sup>2,7</sup> This may be difficult to manage clinically if the mutated gene confers a high risk of developing a certain tumor for which only prophylactic surgery has proven to be effective, that is, prophylactic gastrectomy if a pathogenic variant (PV) in *CDH1* is identified, or when the mutated gene is associated with an intensive and lifetime surveillance protocol, such as *TP53*, that leads to cancer surveillance since childhood. Third, the chances of finding variants of uncertain significance (VUS), whose biological and clinical value is unknown, are much higher as the number of genes being tested increases.<sup>8</sup> This adds a piece of complexity to genetic counseling and makes interpretation of results more difficult and time-consuming for laboratories.<sup>9,10</sup> All the above factors may increase uncertainty and distress in patients who undergo panel testing.<sup>11–13</sup>

On the other hand, PVs in well-known genes such as *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* are modestly frequent in the general population<sup>3,14–16</sup> and have a robust clinical validity and proven clinical utility.<sup>17,18</sup> In fact, there is a school of thought in favor of population-based testing for these genes.<sup>19</sup> Also, the proportion of VUS in these genes has decreased notably with the work of international consortia such as ENIGMA (<https://enigmaconsortium.org/enigma-consortium/>) or InSiGHT (<https://www.insight-group.org/>).

Overall, testing for these genes in a clinical hereditary cancer setting, regardless of the patient phenotype, seems a straightforward and feasible goal with multiple subsequent medical implications.

With all this in mind, we aimed to optimize clinical implementation of cancer panels in our setting based on patient's clinical suspicion. Sequencing of a 24-core gene panel under research protocol was also performed, regardless of patient's phenotype. We analyzed several customized phenotype-driven diagnostic gene panels that also included opportunistic testing of the *BRCA1/2*, *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* genes to all patients eligible for germline cancer testing. Our main aims were to identify the rate of PVs in selected genes according to phenotype-driven cancer panels and study the yield of opportunistic testing of *BRCA1/2* and MMR genes. We also aimed to explore the incremental yield of PVs in the extended 24-gene core panel.

**Patients and Methods**

In July 2015, the Hereditary Cancer Units within the Catalan Cancer Network initiated a joint program including agreed clinical criteria (Supporting Information Table S1) and phenotype-driven cancer gene panels for germline testing (Table 1). Phenotype-driven cancer panels included clinically valid and actionable genes associated with a specific tumor type (such as breast, ovary, breast-ovary, colorectal, adenomatous polyposis and Li-Fraumeni). Breast cancer (BC) genes with a relative risk above two were selected.<sup>20</sup> For ovarian cancer (OC), genes were selected according to their association from large case–control studies.<sup>21,22</sup> Genes for colorectal and adenomatous polyposis panels were included according to prior association with increased risk of colorectal cancer or polyposis and amenable to clinical surveillance.<sup>23–27</sup>

In the case of HNPCC-suspicion, patients were tested after an abnormal MMR tumor screening or young onset/Amsterdam criteria if MMR screening was unavailable. We further decided to incorporate opportunistic testing of the *BRCA1/2* genes and *MLH1*, *MSH2* and *MSH6* in all probands undergoing germline genetic testing. We defined opportunistic testing as the diagnostic analysis of these genes. *PMS2* analysis was not included due to the presence of pseudogenes, but it was tested by a different methodological approach if indicated according to immunohistochemistry. In addition, an extensive analysis up to 24 genes (*APC*, *ATM*, *BARD1*, *BMPRIA*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *SMAD4*, *STK11* and *TP53*) was performed in all patients under a research protocol to investigate

Table 1. Genes included in each phenotype-based panel

	BC	OC	BOC	HNPCC	Adenomatous polyposis	Li-Fraumeni
<b>BRCA1</b> <sup>1</sup>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA1</b>
<b>BRCA2</b> <sup>1</sup>	<b>BRCA2</b>	<b>BRCA2</b>	<b>BRCA2</b>	<b>BRCA2</b>	<b>BRCA2</b>	<b>BRCA2</b>
<b>PALB2</b>	<b>PALB2</b>		<b>PALB2</b>			
<b>ATM</b>	<b>ATM</b>		<b>ATM</b>			
<b>TP53</b>	<b>TP53</b>		<b>TP53</b>			<b>TP53</b>
<b>CHEK2</b>	<b>CHEK2</b>		<b>CHEK2</b>			<b>CHEK2</b>
<b>BRIP1</b>		<b>BRIP1</b>	<b>BRIP1</b>			
<b>RAD51C</b>		<b>RAD51C</b>	<b>RAD51C</b>			
<b>RAD51D</b>		<b>RAD51D</b>	<b>RAD51D</b>			
<b>MLH1</b> <sup>1</sup>	<b>MLH1</b>	<b>MLH1</b>	<b>MLH1</b>	<b>MLH1</b>	<b>MLH1</b>	<b>MLH1</b>
<b>MSH2</b> <sup>1</sup>	<b>MSH2</b>	<b>MSH2</b>	<b>MSH2</b>	<b>MSH2</b>	<b>MSH2</b>	<b>MSH2</b>
<b>MSH6</b> <sup>1</sup>	<b>MSH6</b>	<b>MSH6</b>	<b>MSH6</b>	<b>MSH6</b>	<b>MSH6</b>	<b>MSH6</b>
<b>MUTYH</b>				<b>MUTYH</b>	<b>MUTYH</b>	
<b>POLD1</b>				<b>POLD1</b>	<b>POLD1</b>	
<b>POLE</b>				<b>POLE</b>	<b>POLE</b>	
<b>APC</b>					<b>APC</b>	
<b>BMPR1A</b>					<b>BMPR1A</b>	
<b>NTHL1</b>					<b>NTHL1</b>	
<b>SMAD4</b>					<b>SMAD4</b>	

Breast cancer genes with a relative risk above two were selected. For ovarian cancer, genes were selected according to their association from large case-control studies. Genes for colorectal and adenomatous polyposis panels were included according to prior association with increased risk of colorectal cancer or polyposis and amenable to clinical surveillance. *PTEN*, *CDH1* and *STK11* tested if a suggestive phenotype. *PMS2* separately analyzed if indicated by IHC pattern.

<sup>1</sup>Opportunistic testing of BRCA1, BRCA2, MLH1, MLH2 and MSH6 in all probands.

the incremental yield of PVs in other genes beyond the patient's phenotype.

### Patients

All consecutive patients fulfilling clinical criteria for panel testing according to their phenotype between May 2016 and November 2017 were enrolled in this analysis. We included in the study those fulfilling genetic testing criteria for BC, OC, HNPCC, Li-Fraumeni or adenomatous polyposis. We analyzed separately, with a different methodological approach based on long-range PCR, 18 patients whose tumor mismatch repair protein immunohistochemistry analysis indicated a *PMS2* loss, and we excluded nine individuals whose genetic test began with MLPA screening and were found to have a large rearrangement. Institutional review board approval was obtained for panel testing and research in all the centers of the network. All patients gave informed consent for genetic analyses. Genomic DNA from peripheral blood lymphocytes was used for massively parallel sequencing.

### Massively parallel sequencing

Two approaches were used, depending on the diagnostics laboratory, based on distinct hereditary cancer gene panel libraries: (i) an in-house customized Hereditary Cancer Panel (I2HCP, ICO-IMPCC Hereditary Cancer Panel, SureSelectXT Custom, Agilent, Santa Clara, CA)<sup>28</sup> and (ii) the amplicon commercial panel BRCA Hereditary Cancer MASTR™ Plus (Agilent). Both panels share a

core of 18 genes (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *CHEK2*, *BARD1*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* and *TP53*), relevant for the most common hereditary cancer syndromes. Additionally, I2HCP, used for 893 samples (including all polyposis patient samples), contains *APC*, *BMPR1A*, *NTHL1*, *POLD1*, *POLE* and *SMAD4*, involved in colorectal cancer (*NTHL1* only in I2HCP version 2.2, used for 614 samples). Library preparation was conducted according to each manufacturer's instructions. Sequencing runs were performed in Illumina platforms and analyzed for point mutations with the I2HCP Diagnostics Pipeline. Bioinformatic analysis of sequencing data was performed as described in Castellanos *et al.*<sup>28</sup> for I2HCP studies. Sequencing of exonic and flanking intronic regions using the Germline MASTR™ Plus methodology (Agilent) in a MiSeq sequencer (Illumina), with bioinformatics analysis using the Sophia Genetics Platform (Sophia DDM®) was done for BRCA Hereditary Cancer MASTR™ Plus studies. In all cases, the variants identified with clinical significance were verified by capillary sequencing.

### Variant classification

Variants were classified according to the five-class model proposed by Plon *et al.*<sup>29</sup> following international recommendations of ACMG (<https://www.acmg.net/>), ENIGMA and InSiGHT. For the purpose of this study, likely pathogenic and PVs are counted together as PVs, VUS are assessed separately and benign and likely benign variants are omitted. Monoallelic mutations in the only two

included recessive genes *MUTYH* and *NTHL1* were disregarded although numbers are shown in Supporting Information Table S2.

## Results

### Population

Our study population included 1,205 unrelated individuals with a clinical suspicion of hereditary cancer, 87% females and 13% males. Personal history of cancer included breast (51%), ovary (22%), colorectal cancer (16%), colorectal polyps (3%) and endometrial cancer (2%). Seven percent of the patients had other cancer types while the remaining 3% were unaffected relatives of families with high suspicion of hereditary cancer in which no affected member was available for genetic testing (Table 2).

### Global yield of pathogenic variant detection

The detection rate of the phenotype-driven panels was 12% with 148 heterozygous carriers of a PV or likely PV (Supporting Information Table S3) in a dominant gene and two patients with biallelic mutations in the *MUTYH* gene (Fig. 1, Supporting Information Fig. S1 and Table S4). The most commonly mutated genes were *BRCA2* (37) and *BRCA1* (30), followed by the MMR genes (24 *MSH6*, 15 *MLH1* and 13 *MSH2*). Opportunistic testing identified seven additional pathogenic mutations (0.6%), 5 in *MSH6*, 1 in *BRCA1* and 1 in *BRCA2*. Among 29 at-risk first-degree relatives, 13 underwent immediate cascade testing. The extended analysis of up to 24 genes of the research comprehensive panel depicted 25 additional PVs and the yield increased from 13% to 15%.

### Pathogenic variant detection in BC and OC patients

The phenotype-driven BC panel was analyzed in 543 individuals and a PV was detected in 8%: 18 *BRCA2*, 10 *BRCA1*, 8 *PALB2*, 5 *CHEK2* and 4 *ATM* (Fig. 2 and Supporting Information Table S4). No PVs were found in the *TP53* gene. For the 210 individuals analyzed with OC panel, the PV yield was 11% and the proportion of *BRCA1* and *BRCA2* was 10 for each gene. One PV in *BRIP1*, 1 in *RAD51C* and 1 in *RAD51D* were also found. Among the 130 individuals with a family history of BC and OC the yield was 17% with 9 *BRCA1*, 8 *BRCA2*, followed by 2 *ATM*, 1 *BRIP1*, 1 *CHEK2* and 1 *PALB2*. In these groups, prior *BRCA1/2* testing had been negative in 168 patients.

Interestingly, four patients (1 BC, 2 OC and 1 breast and ovarian cancer [BOC]) harbored a *MSH6* PV (Fig. 2 and Table 3). When all the genes from the comprehensive research panel were analyzed in these three groups of patients, 17 additional PVs were found. Of note, six PVs in OC-associated genes were found in BC families (3 *BRIP1*, 2 *RAD51C* and 1 *RAD51D*). In summary, the analysis of the comprehensive gene panel increased the PV yield to 10.5, 14.3 and 18.5% in the BC, OC and BOC groups, respectively (Fig. 2).

### Pathogenic variant detection in HNPCC panels with MMR tumor screening

Overall, 137 tumors were MMR deficient, 56 were MMR proficient and 12 were unknown. The diagnostic yield of the 205 HNPCC

**Table 2.** Clinical characteristics of the study population

	<i>n</i> = 1,205
Study population	
Mean age at first cancer diagnosis	48 (SD 14)
Female	1,048 (87%)
Male	157 (13%)
Personal history of cancer	
Breast	476 (40%)
Multiple breast cancer	82 (7%)
Ovary	236 (20%)
Breast + Ovary	26 (2%)
Breast + Other	29 (2%)
Breast + Colon	5 (<1%)
Colorectal	116 (10%)
Multiple colorectal cancer	14 (1%)
Colorectal + Other	53 (4%)
Endometrium	21 (2%)
Small intestine	3 (<1%)
Gastric	4 (<1%)
Sebaceous adenoma	3 (<1%)
Colorectal polyps	36 (3%)
Other	24 (2%)
Multiple primaries different site	46 (4%)
Unaffected	31 (3%)
Clinical phenotype for panel request	
Breast cancer <sup>1</sup>	543 (45%)
Ovarian cancer <sup>1</sup>	210 (17%)
Breast + Ovarian cancer <sup>1</sup>	130 (11%)
HNPCC	205 (17%)
Polyposis	73 (6%)
Li-Fraumeni	15 (1%)
BC/OC/BOC + HNPCC	4 (<1%)
BC/OC/BOC + Li-Fraumeni	6 (<1%)
BC/OC/BOC + Others	19 (2%)

<sup>1</sup>168/883 (19%) of patients had previously been tested negative for PVs in *BRCA1/2* genes.

Abbreviations: BC, breast cancer; BOC, breast and ovarian cancer; HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer; OC, ovarian cancer.

panels was 24% (Fig. 2 and Supporting Information Table S4). The most frequently mutated gene was *MSH6* (23), followed by *MLH1* (14) and *MSH2* (13). No PVs were identified in the exonuclease domain of *POLD1* and *POLE* genes. All MMR gene PVs were found in patients with MMR deficiency or with unknown MMR status. No MMR PVs were identified in the 56 patients with MMR proficient tumors (Supporting Information Table S5). An opportunistic PV in *MSH6* was found in a patient diagnosed with breast and an MMR-proficient endometrial cancer within the BC panel. Interestingly, 3 out of 137 (2%) of MMR gene mutation carriers with suspected HNPCC and MMR deficient-tumors had discordant results between the IHC MMR protein expression pattern and the germline PV (Supporting Information Table S6). Opportunistic testing of an unaffected individual whose father had an



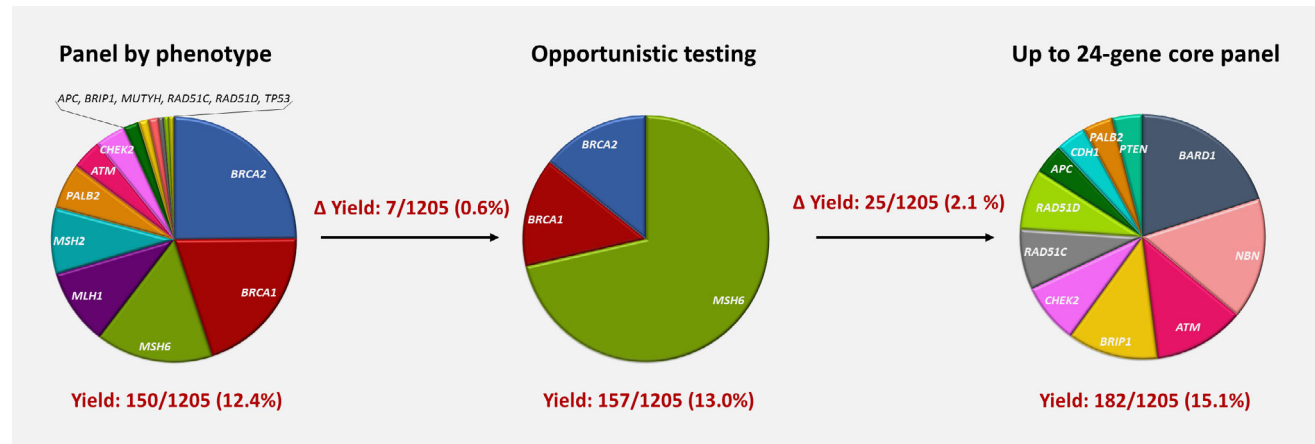


Figure 1. Yield of PV identification in each analysis approach. Genes are shown in the pies. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

MMR-deficient tumor identified a PV in *BRCA2*. Six additional PVs were identified when analyzing the 24-gene comprehensive panel, all in MMR proficient or unknown (3 *ATM*, 2 *CHEK2* and 1 *RAD51D*), increasing mutational yield by 3% (Fig. 2 and Supporting Information Table S5). Separately, 18 *PMS2* studies were performed and six of them had a PV, two had a VUS, and in the remaining 10, no variant was found.

**Pathogenic variant detection in adenomatous polyposis and in Li-Fraumeni patients**

Seventy-three patients with clinical suspicion of familial adenomatous polyposis were analyzed (Supporting Information Table S7). Three PVs in *APC* and two biallelic *MUTYH* carriers were identified (Fig. 2). No mutations were identified in 37 patients with 20 or

fewer adenomas. Opportunistic testing identified an additional mutation in *BRCA1* in one *APC* carrier. The comprehensive 24-gene analysis detected one *PALB2* and one *PTEN* additional PVs in two separate patients. The analysis of 15 patients with suspected Li-Fraumeni syndrome identified one PV in *TP53* and the opportunistic testing detected one PV in *MSH6*; no PVs were found when adding the research genes.

**Pathogenic variant detection in unaffected individuals**

Thirty-one individuals had no personal history of cancer, but they reported a suggestive hereditary family history with no affected relatives eligible for germline testing. Four PVs (13%) were found, three of them in *BRCA1* in BC, OC and BC/OC families, and one

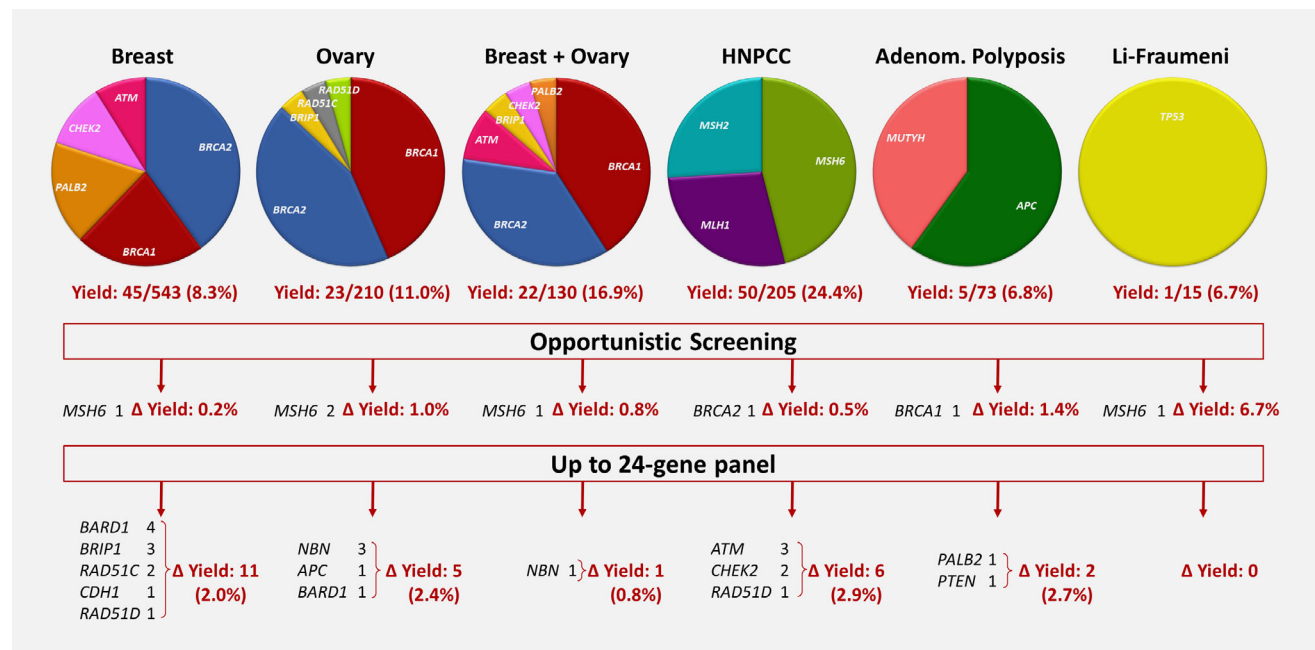


Figure 2. Yield of PV identification in each analysis approach, broken down by phenotype panels. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Table 3. Yield of the BRCA1-2/MMR opportunistic testing

Patient ID	Gender, current age	Phenotype-driven panel	Mutated gene	Personal history	MMR Molecular screening		Actionability		
					Before panel testing	Posttest	Family history <sup>1</sup>	Surveillance/prophylactic surgery	Cascade testing (tested FDR/eligible FDR)
50	F, 37	HNPCC	BRCA2	Unaffected 37	IHC <sup>2</sup> : MSH2/MSH6 loss MSI-H <sup>2</sup> (small intestine)	NA	Small intestine	Mammography + breast MRI + PBSO at age 40	0/2
1	F, 76	Adenomatous polyposis	BRCA1 <sup>3</sup>	Polyposis 76	NA	NA	CRC, Polyposis	NA, exitus	3/5
156	F, 43	HBOC	MSH6	BC 40	NA	NA	BC, OC, CRC, endometrial, Ewing sarcoma	Colonoscopy	1/2
131	F, 54	HOC	MSH6	OC 50	NA	IHC: MSH6 loss MSI NA	Urinary tract, breast	Colonoscopy	1/2
138	F, 54	HOC	MSH6	OC 47	NA	IHC: MSH6 loss MSI NA	CNS tumor	Colonoscopy	3/3
153	M, 70	LF	MSH6	Gliosarcoma 70	NA	IHC: normal expression	Lung, CNS, breast, bladder, esophagus, renal pelvis	NA, exitus	5/13
147	F, 47	HBC	MSH6	BC 39, Endometrial 46	IHC: normal expression	NA	BC, skin squamous cell cancer	Colonoscopy	0/2

<sup>1</sup>Refers to first and second-degree relatives.

<sup>2</sup>Performed in a first degree relative.

<sup>3</sup>An APC PV was also found in this patient.

Abbreviations: BC, breast cancer; CNS, central nervous system; CRC, colorectal cancer; FDR, first degree relative; HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer; HBC, hereditary breast cancer; HOC, hereditary ovarian cancer; HBOC, hereditary breast ovarian cancer; IHC, immunohistochemistry; LF, Li-Fraumeni; MMR, mismatch repair; MSI-H, microsatellite high; NA, not available or not analyzed; OC, ovarian cancer; MRI, magnetic resonance image; PBSO: prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy.

in *BRCA2* in an HNPCC family, as a result of the opportunistic testing; no PVs were found when adding the research genes.

### Detection of VUS

The proportion of patients with no VUS was 70% with the phenotype-driven panels, 64% when adding the opportunistic testing and 35% when analyzing the comprehensive 24-gene panel (Supporting Information Fig. S2). *ATM* harbored the highest number of VUS, followed by *CDH1*, *PALB2* and *APC*.

### Discussion

In our cohort, we found 13% of PVs in patients who fulfilled clinical criteria for germline testing and who were tested with a phenotype-driven panel in addition to opportunistic testing of *BRCA1/2* and MMR genes. When the analysis was extended to a comprehensive 24-cancer gene panel, the incremental yield of PVs was modest (2%). Overall, the frequency of PVs is within the range of other European-based series.<sup>30–32</sup> Similarly, the number of patients with at least one VUS increased from 30% in phenotype-driven panels to 65% when sequencing the comprehensive 24-cancer gene panel, coinciding with previous hereditary cancer series.<sup>8,33</sup> Due to differences in the methodology of large rearrangements analysis between the two laboratories participating in this study, we decided not to include the results of CNVs. Therefore, the overall mutation detection rate is underestimated.

Opportunistic testing of *BRCA1/2* and MMR genes identified one *BRCA1*, one *BRCA2* and five *MSH6* PVs with an overall increased yield of 0.6%. Four opportunistic *MSH6* carriers, one with BC, two with OC, and one with gliosarcoma had not undergone pretest MMR screening because they mainly fulfilled clinical criteria for other phenotype-driven panels. The remaining one with breast and endometrial cancer showed normal expression of *MSH6* and would not have been tested. These findings were clearly clinically actionable for the individuals tested and/or their close relatives, with immediate cascade testing in 13/29 eligible first-degree relatives. We consider that the population frequency (1/200 to 1/400)<sup>3,14–16</sup> of PVs in these genes, in addition to the current tendency toward proposing population genetic testing,<sup>19</sup> and the yield obtained in this work support their testing in all individuals undergoing clinical genetic testing for cancer susceptibility under a standard counseling framework, regardless of the main clinical phenotype. Despite *PMS2* analysis was not included in our opportunistic testing, this gene deserves consideration if analytical validity is guaranteed.

Beyond *BRCA1/2*, individuals with BC families mainly harbored *PALB2*, *CHEK2* and *ATM* PVs while in families with OC *BRIP1*, *RAD51C* and *RAD51D* PVs were most frequently detected. Moreover, PVs in OC-associated genes were found in individuals tested for BC susceptibility with no OC cases in the family when the 24-gene panel was opened for interpretation, raising the issue of the convenience of testing BC and BC/OC families with the same panel including all these actionable genes. According to current evidence,<sup>21,22</sup> carriers of PVs in these genes may benefit from specific OC risk reduction options and, therefore, inclusion of these

genes in BC panel seems reasonable because their testing provides the opportunity to prevent OC in a clinical setting where patients with BC tend to ask about their OC risk. In contrast, no *PALB2*, *CHEK2* or *ATM* PVs were found in OC cases, thus in our revised panel, these genes remain only associated with BC phenotype (Table 4).

Up to 24% of patients with suspected-HNPCC due to a strong family aggregation or a young age at diagnosis carried a germline PV in any of the HNPCC genes. This high yield is likely due to a previous molecular MMR screening selection. Conversely, no PVs in any of the MMR genes were identified in patients with clinically suspected-HNPCC and exhibiting MMR proficiency. Interestingly, the majority of the 50 MMR gene mutation carriers identified were *MSH6* compared to *MLH1* or *MSH2* (23 vs. 14 and 13, respectively), reflecting that the historical distribution of PVs has been probably driven by clinical criteria for testing.<sup>34</sup> Special interest deserves the finding of four patients with young-onset CRC and PVs in *CHEK2* or *ATM* among the suspected-HNPCC group with MMR proficiency. So far, despite a mild increased of CRC risk has been described associated to both genes, there is no strong evidence of an increased risk of young-onset CRC in large case-control studies,<sup>35,36</sup> therefore, their identification is unlikely to modify CRC screening recommendations according to current evidence. Taking these points into account and considering that our clinical practice of CRC genetic testing is mainly driven by MMR screening, we have yet decided not to incorporate these genes in the HNPCC-panel.

*TP53* analysis was included in our BC phenotype panel, regardless of the age at BC diagnosis or the presence of clinical criteria suggestive of Li-Fraumeni. No PVs were found in *TP53* in individuals tested for the BC panel, and the only PV identified was in a patient who fulfilled the Chompret criteria.<sup>37</sup> A recent work found *TP53* PVs in 0.3% of cases tested through a BC multigene panel compared to a 4% frequency when single *TP53* testing was performed for Li-Fraumeni criteria.<sup>38</sup> Despite the low rate of PVs, and the challenges of pretest genetic counseling of *TP53* in the absence of suspected clinical criteria supported by the fact that many patients decline analysis of *TP53*,<sup>39</sup> this gene is included in many BC panels.<sup>40</sup> Our findings support the proposal of restricting diagnostic *TP53* testing only when personal or family history is suspicious, such as Chompret criteria or BC diagnosis before age 35, as also recommended by Azzollini *et al.*<sup>39</sup>

The interpretation of the comprehensive panel led to the identification of 26 additional PVs. From these, 22 were found in genes with evidence of association with cancer risk (*APC*, *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *PALB2*, *POLE*, *PTEN*, *RAD51C* and *RAD51D*) and four were in *NBN*, where only the founder Slavic mutation has been associated with BC.<sup>3,5,41</sup> Personal and family history and clinical actionability of these findings are detailed in Supporting Information Table S8. Deeping into the actionable genes identified, three OC-genes (*BRIP1*, *RAD51C* and *RAD51D*) were identified in BC patients firstly analyzed with BC panels and are proposed to be included in both panels (Table 4). PVs in *CHEK2*, *ATM* and *PALB2* were also identified in 0.5% of patients, but a cost-benefit analysis would be

**Table 4.** New proposed diagnostic phenotype-driven panels

	BC/BOC	OC	HNPCC	Adenomatous polyposis	Li-Fraumeni
<i>BRCA1</i>			<b><i>BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6</i></b>		
<i>BRCA2</i>					
<i>MLH1</i>					
<i>MSH2</i>					
<i>MSH6</i>					
<i>PALB2</i>	<b><i>PALB2</i></b>				
<i>ATM</i>	<b><i>ATM</i></b>				
<i>TP53</i>	<b><i>TP53</i></b> <sup>1</sup>				<b><i>TP53</i></b>
<i>CHEK2</i>	<b><i>CHEK2</i></b>				
<i>BRIP1</i>	<b><i>BRIP1</i></b>	<b><i>BRIP1</i></b>			
<i>RAD51C</i>	<b><i>RAD51C</i></b>	<b><i>RAD51C</i></b>			
<i>RAD51D</i>	<b><i>RAD51D</i></b>	<b><i>RAD51D</i></b>			
<i>MUTYH</i>			<b><i>MUTYH</i></b>	<b><i>MUTYH</i></b>	
<i>POLD1</i>			<b><i>POLD1</i></b>	<b><i>POLD1</i></b>	
<i>POLE</i>			<b><i>POLE</i></b>	<b><i>POLE</i></b>	
<i>APC</i>				<b><i>APC</i></b>	
<i>BMPR1A</i>				<b><i>BMPR1A</i></b>	
<i>NTHL1</i>				<b><i>NTHL1</i></b>	
<i>SMAD4</i>				<b><i>SMAD4</i></b>	

Opportunistic testing of *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MLH2* and *MSH6* in all probands. *PTEN*, *CDH1* and *STK11* tested if a suggestive phenotype. *PMS2* analyzed if indicated by IHC pattern.

<sup>1</sup>Only patients with BC before age 35.

needed before including them as opportunistic testing beyond the patient's phenotype. Regarding *BARD1*, the role of this gene in BC susceptibility is currently being investigated<sup>5,42</sup> with a potential significant association with triple negative BC. It is not clear if a relative risk of 3–4 for triple negative BC will be clinically relevant due to the lower prevalence of triple negative BC and, therefore, a lower absolute risk. Despite one PV was identified in each the *CDH1* and the *PTEN* genes when interpreting the 24-gene panel, we agreed that in most cases these mutation carriers can be identified by their phenotype, and the challenges of finding a PV in regard to clinical management beyond a classical phenotype, at least for *CDH1*, outweigh the clinical benefit. Therefore, we decided not to include them in the new proposed set of diagnostic genes for BC, unless indicated by phenotype (Table 4).

The identification of more VUS is inherent to multiplex panel testing.<sup>8,33</sup> Our rate of VUS is in the high range. We mainly followed the ACMG guidelines, but also the ENIGMA and INSIGHT rules when appropriate. It has been reported that ACMG guidelines leave a wide margin for interpretation, allowing an approximately 40% of differences from class 3 vs. others among different laboratories,<sup>43</sup> which might be the reason of our high rate of VUS, since we follow a conservative approach. We are currently working on the reclassification of variants and analyzing whether some VUS actually fall into the ACMG evidence BS1, which would translate into a significant amount of VUS moving to likely benign.

From our perspective, phenotype-driven panels with opportunistic testing of *BRCA1/2* and MMR genes is a conservative but

efficient approach for offering cancer gene susceptibility diagnosis compared to expanded panels. The main reasons to pursue this are related to the uncertainty in cancer risk estimates and/or cancer risk spectrum for some of the genes, which has shown to translate in uncertainty in patients in our setting.<sup>11</sup> In a diagnostic and rapid-turnover setting, diagnostic laboratories may need to focus on testing the most clinically useful genes. In addition, large comprehensive panels lead to a higher rate of VUS and require continuous research-based efforts in reclassification.<sup>44–46</sup> A balance of diagnostic and research goals are encouraged in order to progress in this field.

In conclusion, this analysis leads us to propose a modification of our initial diagnostic panels (Table 4) combining the phenotype-based panels with the opportunistic testing of *BRCA1/2* and MMR genes. This offers a notable yield of PVs identification in clinically actionable genes with a lower burden of VUS compared to a comprehensive core panel. This will identify as many actionable PVs as possible while restricting the chances of distress and ambiguity. The knowledge of genetic susceptibility to cancer continuously evolves as panel testing rapidly penetrates and a wealth of clinical information on long-term follow-up of carriers is made available. In the near future, we will need to integrate the analysis of high-, moderate- and low-risk alleles to accurately estimate the cancer risk in a given individual. Meanwhile, we aim to strike a balance between broad panels and the need for clinicians and individuals to find actionable variants that can be managed in a meaningful manner.

## Acknowledgements

We thank all the participating patients and families. We are grateful to Natalia Oliveira for data assembly. The authors acknowledge CELLEX Foundation for providing research facilities and equipment. This work was supported by the Carlos III National Health Institute funded by FEDER funds—a way to build

Europe (PI16/11363, PI16/01363, PI16/00563 and CIBERONC); the Government of Catalonia (Pla estratègic de recerca i innovació en salut [PERIS\_MedPerCan and URDCat projects], 2017SGR1282 and 2017SGR496); and the Scientific Foundation Asociación Española Contra el Cáncer. SG-E is supported by the Miguel Servet Program (CP16/00034).

## References

- Shah PD, Nathanson KL. Application of panel-based tests for inherited risk of cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2017;18:201–27.
- Desmond A, Kurian AW, Gabree M, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA Oncol* 2015;1:943–51.
- Tung N, Domchek SM, Stadler Z, et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:581–8.
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Special report gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243–57.
- Couch FJ, Shimelis H, Hu C, et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer. *JAMA Oncol* 2017;3:1190–6.
- Thompson ER, Rowley SM, Li N, et al. Panel testing for familial breast cancer: calibrating the tension between research and clinical care. *J Clin Oncol* 2016;34:1455–9.
- Yurgelun MB, Allen B, Kaldate RR, et al. Genes in patients with suspected Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2015;149:604–613.e20.
- Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol* 2014;32:2001–9.
- Chisholm C, Daoud H, Ghani M, et al. Reinterpretation of sequence variants: one diagnostic laboratory's experience, and the need for standard guidelines. *Genet Med* 2018;20:365–8.
- Macklin S, Durand N, Atwal P, et al. Observed frequency and challenges of variant reclassification in a hereditary cancer clinic. *Genet Med* 2018;20:346–50.
- Esteban I, Vilaró M, Adrover E, et al. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psychooncology* 2018;27:1530–7.
- Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, et al. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. *Genet Med* 2016;18:25–33.
- Lumish HS, Steinfeld H, Koval C, et al. Impact of panel gene testing for hereditary breast and ovarian cancer on patients. *J Genet Couns* 2017;26:1116–29.
- Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Population frequency of germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:2013–5.
- Slavin TP, Maxwell KN, Lilyquist J, et al. The contribution of pathogenic variants in breast cancer susceptibility genes to familial breast cancer risk. *NPJ Breast Cancer* 2015;3:22.
- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26:404–12.
- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103–10.
- Daly MB, Pilarski R, Buys SS, et al. *Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. NCCN Guidelines*. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2018.
- King M, Levy-lahad E, Lahad A. Population-based screening for BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 2014;312:1091–2.
- Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;372:2243–57.
- Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:1–8.
- Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *J Clin Oncol* 2015;33:2901–7.
- Chubb D, Broderick P, Frampton M, et al. Genetic diagnosis of high-penetrance susceptibility for colorectal cancer (CRC) is achievable for a high proportion of familial CRC by exome sequencing. *J Clin Oncol* 2015;33:426–32.
- Bellido F, Pineda M, Aiza G, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genet Med* 2016;18:325–32.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:1086–95.
- Morak M, Heidenreich B, Keller G, et al. Biallelic MUTYH mutations can mimic Lynch syndrome. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1334–7.
- Mork ME, You YN, Ying J, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3544–9.
- Castellanos E, Gel B, Rosas I, et al. A comprehensive custom panel design for routine hereditary cancer testing: preserving control, improving diagnostics and revealing a complex variation landscape. *Sci Rep* 2017;7:39348.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat* 2008;29:1282–91.
- Coppa A, Nicolussi A, D'Inzeo S, et al. Optimizing the identification of risk-relevant mutations by multigene panel testing in selected hereditary breast/ovarian cancer families. *Cancer Med* 2018;7:46–55.
- Hauke J, Horvath J, Groß E, et al. Gene panel testing of 5589 BRCA1/2-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German consortium for hereditary breast and ovarian cancer. *Cancer Med* 2018;7:1349–58.
- Hansen MF, Johansen J, Sylvander AE, et al. Use of multigene-panel identifies pathogenic variants in several CRC-predisposing genes in patients previously tested for Lynch syndrome. *Clin Genet* 2017;92:405–14.
- Laduca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, et al. Utilization of multigene panels in hereditary cancer predisposition testing: analysis of more than 2,000 patients. *Genet Med* 2014;16:1–10.
- Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, et al. Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. *Cancer* 2018;124:3145–53.
- AlDubayan SH, Giannakis M, Moore ND, et al. Inherited DNA-repair defects in colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2018;102:401–14.
- De Jong MM, Nolte IM, Te Meerman GJ, et al. Colorectal cancer and the CHEK2 1100delC mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2005;43:377–82.
- Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2015;33:2345–52.
- Rana HQ, Gelman R, LaDuca H, et al. Differences in TP53 mutation carrier phenotypes emerge from panel-based testing. *J Natl Cancer Inst* 2018;1108:863–70.
- Azzollini J, Mariani M, Peissel B, et al. Increased access to TP53 analysis through breast cancer multi-gene panels: clinical considerations. *Fam Cancer* 2017;17:1–3.
- Taylor A, Brady AF, Frayling IM, et al. Consensus for genes to be included on cancer panel tests offered by UK genetics services: guidelines of the UK cancer genetics group. *J Med Genet* 2018;55:372–7.
- Li J, Meeks H, Feng B-J, et al. Targeted massively parallel sequencing of a panel of putative breast cancer susceptibility genes in a large cohort of multiple-case breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2016;53:34–42.
- Shimelis H, LaDuca H, Hu C, et al. Triple-negative breast cancer risk genes identified by multigene hereditary cancer panel testing. *J Natl Cancer Inst* 2018. <http://doi.org/10.1093/jnci/djy106>. [Epub ahead of print]
- Amendola LM, Jarvik GP, Leo MC, et al. Performance of ACMG-AMP variant-interpretation guidelines among nine Laboratories in the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium. *Am J Hum Genet* 2016;99:247.
- Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, et al. Prevalence of variant reclassification following hereditary cancer genetic testing. *JAMA* 2018;320:1266–74.
- Moles-Fernández A, Duran-Lozano L, Montalbán G, et al. Computational tools for splicing defect prediction in breast/ovarian cancer genes: how efficient are they at predicting RNA alterations? *Front Genet* 2018;9:366.
- Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting interpretation of genetic variants and cancer risk by commercial laboratories as assessed by the prospective registry of multiplex testing. *J Clin Oncol* 2016;34:4071–8.

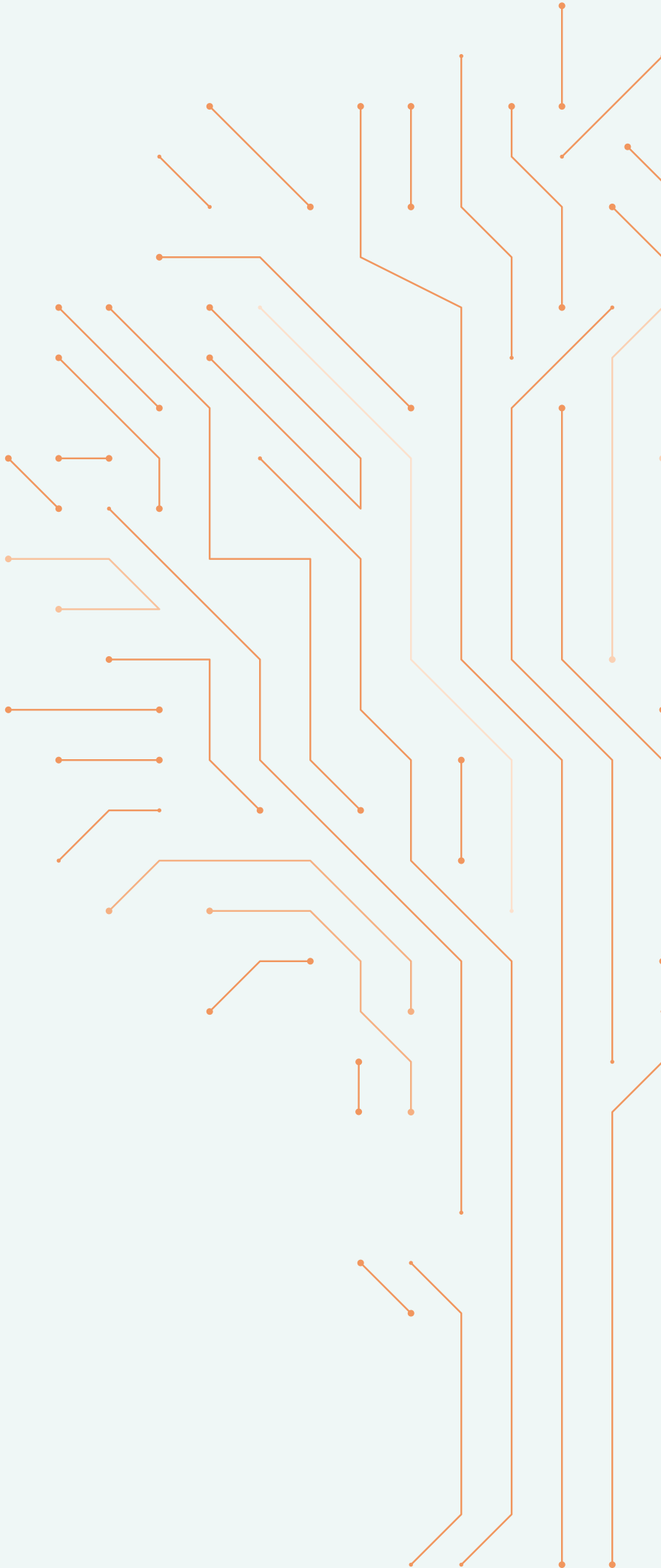
## Appendix

Other members of the Catalan Hereditary Cancer Group.

Olga Campos<sup>1,2</sup>, Estela Carrasco<sup>4</sup>, Raquel Cuesta<sup>1,2</sup>, Esther Darder<sup>6</sup>, Neus Gadea<sup>8</sup>, Carolina Gómez<sup>1,2</sup>, Elia Grau<sup>1,2</sup>, Silvia Iglesias<sup>1,2</sup>, Angel Izquierdo<sup>6</sup>, Gemma Llorca<sup>11</sup>, Mireia Menéndez<sup>1,2</sup>, Alejandro Moles-Fernández<sup>5</sup>, Eva Montes<sup>1,2</sup>, Xavier Muñoz<sup>1,2</sup>, Matilde Navarro<sup>1,2,3</sup>, Teresa Ramon y Cajal<sup>14</sup>, Judit Sanz<sup>12</sup>, Ares Solanes<sup>1,10</sup>, Agostina Stradella<sup>1,2</sup>, Eva Tornero<sup>1,2</sup>, Sara Torres-Esquius<sup>4</sup>, Noemí Tuset<sup>13</sup>, Gisela Urgell<sup>13</sup>, and Angela Velasco<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Hereditary Cancer Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Program in Molecular Mechanisms and Experimental Therapy in Oncology (Oncobell), IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC), Spain; <sup>4</sup>High Risk and Familial Cancer, Vall d'Hebron Institute of Oncology, Barcelona; <sup>5</sup>Oncogenetics Group,

Vall d'Hebron Institute of Oncology Barcelona, Spain; <sup>6</sup>Hereditary Cancer Program, Catalan Institute of Oncology, IDIBGI, Girona, Spain; <sup>7</sup>Medical Sciences Department, School of Medicine, University of Girona, Girona, Spain; <sup>8</sup>Medical Oncology Department, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>9</sup>Molecular and Clinical Genetics Area, Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; <sup>10</sup>Hereditary Cancer Program, The Institute for Health Science Research Germans Trias i Pujol (IGTP) - PMPPC, Badalona, Barcelona, Spain; <sup>11</sup>Genetic Counseling Unit, Valles Institute of Oncology, Terrassa, Barcelona, Spain; <sup>12</sup>Hereditary and Familial Cancer Unit, Oncology Department, Sant Joan de Deu Hospital, Althaia, Manresa, Spain; <sup>13</sup>Genetic Counselling Unit, Oncology Department, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain; <sup>14</sup>Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.



# IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER

## Irene Esteban Marcos

Departamento de Genética Clínica, Asesora genética, Ninewells Hospital, Dundee (Escocia).  
E-mail: irene.esteban@nhs.net

## Adrià Lopez Fernández

Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer. Asesor genético y psicólogo. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.  
E-mail: adlopez@vhio.net

## Judith Balmaña Gelpí

Unidad de Alto Riesgo y Prevención del Cáncer. Oncóloga médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.  
E-mail: jbalmana@vhio.net

## INTRODUCCIÓN

Los estudios genéticos en cáncer hereditario permiten identificar personas con elevado riesgo de cáncer con el fin de disminuir su riesgo y/o promover un diagnóstico precoz. Sin embargo, conocer esta información puede tener implicaciones psicológicas. Para limitar este impacto y facilitar que los pacientes tomen una decisión informada los estudios genéticos deben ir acompañados de asesoramiento genético llevado a cabo por personal debidamente cualificado antes y después del estudio genético tal y como recoge el artículo 55 de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en nuestro país.

El asesoramiento genético es el proceso comunicativo a través del cual un profesional ayuda a los pacientes a entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a una enfermedad. El proceso incluye 1) interpretación de historia personal y familiar y evaluación de riesgo, 2) un proceso educativo y 3) evaluación y apoyo emocional y psicosocial<sup>1</sup> [o *counselling* en inglés, término del que surge el nombre de la profesión: *genetic counselling*, traducido al castellano como asesoramiento genético].

Los principales objetivos del asesoramiento genético son: facilitar la toma de decisiones de acuerdo con los valores y creencias del paciente, reducir el impacto psicológico del resultado de un estudio genético, aumentar la sensación de control personal (*empowerment* o empoderamiento) y promover la adaptación al riesgo o enfermedad genética.



## 1. IMPACTO PSICOLÓGICO DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER HEREDITARIO

Habitualmente el impacto psicológico del asesoramiento genético está íntimamente ligado al impacto psicológico de los estudios genéticos y por lo tanto es difícil discernir entre uno y otro. Sin embargo, el diseño experimental de algunos estudios de investigación permite diferenciar el efecto de los dos procesos y en este apartado analizamos el impacto psicológico del asesoramiento genético independientemente del estudio genético.

El término asesoramiento genético es ampliamente utilizado para referirse a una conversación que tiene lugar entre un paciente y un profesional sanitario acerca de los riesgos genéticos de una condición, como por ejemplo el cáncer. Sin embargo, es posible que esta conversación sea distinta en función del profesional que la lleve a cabo. Por ejemplo, las habilidades y competencias de un médico y un asesor genético coinciden en algunos aspectos (como el conocimiento en genética, la evaluación de riesgo y la capacidad de ofrecer estudios genéticos) mientras difieren en otros (por ejemplo, un médico tiene como competencias el examen físico, la indicación de pruebas diagnósticas o la pauta del tratamiento, mientras que la formación de un asesor genético está más centrada en la comunicación y el apoyo psicosocial al paciente). Los resultados incluidos en este apartado provienen de estudios en los que el asesoramiento genético fue proporcionado por un asesor genético formado y/o acreditado (incluyendo asesores genéticos formados a través de un máster y enfermeros especializados y formados en asesoramiento genético en cáncer) y se desconoce si son extrapolables a consultas de asesoramiento genético realizadas por otros profesionales.

### Conocimiento

Según una revisión reciente, la mayoría de los estudios muestran un aumento en los niveles de conocimiento tras el asesoramiento genético en cáncer hereditario respecto a niveles basales o en comparación con pacientes que no reciben asesoramiento genético. Sin embargo, algunos de estos estudios muestran que el conocimiento también aumenta tras una intervención educativa por un programa de ordenador<sup>2</sup>.

### Ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y distress

En algunos estudios se observa una disminución de ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer o *distress* (definido como un sentimiento negativo de preocupación, tristeza o ansiedad y que podría traducirse como aflicción) mientras que en otros no se observa cambio en estas variables tras el asesoramiento genético. Un estudio mostró que la ansiedad disminuye tras el asesoramiento genético presencial pero no tras una intervención educativa por un programa de ordenador<sup>2</sup>.

### Percepción de riesgo

La mayoría de los estudios muestran que la percepción de riesgo disminuye en alguno o varios subgrupos, lo cual se interpreta de forma positiva puesto que la mayoría de los participantes sobreestiman su riesgo antes del asesoramiento genético. En algunos estudios la percepción de riesgo es estable<sup>2</sup>.

Un estudio mostró que la disminución en la percepción de riesgo es menor tras una intervención educativa con ordenador que tras asesoramiento genético presencial. En la misma línea, una revisión sistemática concluyó que las intervenciones puramente educativas no eran

tan efectivas mejorando la percepción de riesgo como las intervenciones que incluían apoyo psicosocial<sup>3</sup>.

En algunos casos, las familias tienen ideas preconcebidas que pueden influir en sus decisiones. Para mejorar la percepción de riesgo de los pacientes es fundamental acceder a estas ideas preconcebidas, así como evaluar su comprensión durante la consulta de asesoramiento genético y disipar conceptos erróneos o inexactos.

## Empowerment

Uno de los principales objetivos del asesoramiento genético es el *empowerment* de los pacientes, definido como “las creencias que hacen que una persona de una familia con una condición genética sienta que tiene control y esperanza frente al futuro”<sup>4</sup>. Pese a ser uno de los objetivos más valorados por los pacientes no ha sido extensamente analizado. En 2011 McAllister *et al* publicaron una escala (GCOS-24) para medir el impacto del asesoramiento genético centrado en el *empowerment* de los pacientes<sup>4</sup>. La utilización de esta escala ha demostrado que el asesoramiento genético mejora la sensación de poder de los pacientes, aunque no se han publicado resultados de una cohorte formada únicamente por participantes con riesgo de cáncer hereditario. Un mayor empoderamiento implica mayor control sobre la toma de decisiones, mayor regulación emocional y más esperanza frente al futuro.

**Tabla 1: Resumen del impacto psicológico del asesoramiento genético.**

<b>Conocimiento</b>	Los niveles de conocimiento aumentan tras el asesoramiento genético.
<b>Ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y <i>distress</i></b>	La ansiedad, depresión, preocupación por el cáncer y <i>distress</i> disminuyen o se mantienen constantes tras el asesoramiento genético.
<b>Percepción de riesgo</b>	La mayoría de los estudios muestra una disminución en la percepción de riesgo tras el asesoramiento genético.
<b><i>Empowerment</i></b>	El asesoramiento genético mejora la sensación de poder, que se traduce en mayor control sobre la toma de decisiones, regulación emocional y esperanza frente al futuro.

## 2. IMPACTO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS DE UN SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO

Los estudios genéticos de susceptibilidad al cáncer pueden tener muchas implicaciones para los pacientes. Por esta razón es importante que los pacientes reciban un asesoramiento genético adecuado. Durante este proceso los pacientes reciben información sobre su riesgo de cáncer en el futuro, el riesgo de cáncer de sus hijos y otros familiares, la posibilidad de seguimiento y/o medidas de prevención, sus opciones reproductivas y la responsabilidad de tener que compartir los resultados con sus familiares. Algunos pacientes expresan tristeza, ira, ansiedad, culpabilidad por la posibilidad de transmitir la mutación a su descendencia y preocupación por su riesgo de cáncer. Es importante entender el impacto psicológico de los estudios genéticos puesto que influye en la toma de decisiones sobre el seguimiento y las medidas de prevención y en la comunicación familiar.

Los pacientes indican que sus principales motivaciones para realizarse un estudio genético son disminuir la sensación de incertidumbre, tomar decisiones sobre seguimiento y ayudar a sus familiares a tener información sobre su riesgo de cáncer, especialmente a sus hijos.

### 2.1 Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

Las variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*) aumentan el riesgo de cáncer de mama y ovario. El manejo médico se basa en la detección precoz y en la prevención del cáncer de mama y ovario mediante seguimiento o cirugías reductoras de riesgo. Se han realizado numerosos estudios con la finalidad de evaluar la motivación, aceptación e impacto psicológico de los estudios genéticos en los genes *BRCA1/2*.

#### Aceptación

Los resultados sobre aceptación de estudios genéticos son variados. Algunos estudios muestran una aceptación de hasta el 74% entre mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama. Sin embargo, otros estudios muestran una aceptación menor.

Se ha observado que edad joven, elevado nivel de educación, mayor sueldo e historia familiar de cáncer se asocian, con mayor aceptación de la visita de asesoramiento genético y realización de estudio genético.

#### Impacto psicológico de los resultados

Algunos estudios muestran un incremento en la ansiedad a corto plazo en portadores de mutación que vuelve a niveles basales tras un año, mientras que otros estudios no muestran un cambio en el estado psicológico tras recibir resultados positivos<sup>5</sup>. En población española un estudio multicéntrico mostró que los niveles de ansiedad y depresión no aumentaban tras el estudio genético independientemente del resultado<sup>6</sup>.

En un metaanálisis se observó que, tras recibir un resultado predictivo positivo, los niveles de ansiedad y de *distress* por el cáncer aumentan, aunque vuelven a niveles basales a los 6 meses. Entre los no portadores (verdaderos negativos) los niveles de ansiedad y de *distress* por el cáncer disminuyen a corto plazo. Pasados 6 meses, los niveles de ansiedad vuelven a niveles basales mientras que los de *distress* por el cáncer continúan siendo más bajos que inicialmente<sup>7</sup>.

Es importante destacar que un resultado negativo no implica automáticamente la ausencia de *distress*. Los pacientes con un resultado predictivo negativo pueden experimentar emociones contradictorias como alivio, felicidad, culpabilidad, miedo y enfado e incluso pueden seguir preocupados por su riesgo de cáncer.

En cuanto a los pacientes que reciben como resultado una variante de significado desconocido, los estudios indican que tienen menos probabilidades de recordar las implicaciones clínicas de su resultado y un 30% interpretan dichos resultados como un mayor riesgo de cáncer<sup>5</sup>.

Los primeros estudios a largo plazo no encontraron diferencias entre portadoras y no portadoras de *BRCA1/2* o entre *distress* basal y a largo plazo. Sin embargo, algunos estudios posteriores han demostrado un mayor *distress* 5 años después del estudio genético en portadoras medido con escalas más específicas como la escala MICRA (Multidimensional Impact of Cancer Risk Assessment)<sup>5</sup>.

### *Impacto psicológico de las cirugías reductoras de riesgo*

Debido al elevado riesgo de cáncer de mama y ovario, las guías recomiendan discutir con las mujeres portadoras de mutación en *BRCA1/2* la posibilidad de mastectomía bilateral y/o salpingo-ooforectomía reductora de riesgo. Estas mujeres, deben tomar decisiones sobre sus opciones de manejo médico integrando información compleja a nivel cognitivo y emocional.

### **Mastectomía**

La mastectomía bilateral reductora de riesgo es una alternativa al seguimiento con pruebas de imagen. Las mujeres indican que el proceso de toma de decisiones sobre la mastectomía es estresante y emocional. La decisión de llevar a cabo mastectomía se asocia con edad joven, *distress* sufrido por la muerte de un familiar cercano con cáncer de mama u ovario, historia familiar de cáncer y el deseo de alargar su esperanza de vida por los hijos u otros familiares. La edad a la que un familiar fue diagnosticado o murió de cáncer de mama influye en la decisión más que el riesgo a desarrollar cáncer de mama ajustado por edad para la paciente. Se ha observado que frecuentemente las mujeres que optan por la mastectomía profiláctica sobreestiman su riesgo de cáncer de mama.

El porcentaje de mujeres con mutación en los genes *BRCA1/2* que opta por la mastectomía en lugar de seguimiento varía en función de los países y los estudios. En un estudio en Australia este porcentaje fue de 21% mientras que en dos estudios en Europa fue del 40-50%<sup>8</sup>. En población española, Moreno et al indicaron que desde 2006 hasta 2014 un 37% de mujeres portadoras sanas habían optado por la mastectomía profiláctica, aunque matizan que durante este periodo de tiempo el porcentaje ha ido en ascenso<sup>9</sup>.

Tras la cirugía, algunas mujeres reportan peor o menos frecuente vida sexual y se sienten menos atractivas mientras que otras sienten que sus pechos han mejorado. En varios estudios se ha observado una disminución de la ansiedad tras la cirugía. La mayoría de las mujeres no se arrepiente de haber elegido la cirugía pero opinan que hubieran encontrado útil una consulta con un psicólogo para ayudarles a tomar la decisión<sup>8</sup>.

Distintas revisiones concluyen que es importante dar información sobre otras mujeres que han llevado a cabo una cirugía similar para ayudar en la toma de decisiones. Asimismo, es importante discutir con las mujeres las implicaciones que tendrían para ellas los potenciales cambios en la imagen personal, psicosociales, y en la actividad física y sexual.

## Salpingo-ooforectomía

Las mujeres con elevado riesgo de cáncer de ovario pueden optar por el seguimiento o la cirugía reductora de riesgo aunque el seguimiento con marcador tumoral y ecografía transvaginal no ha demostrado ser efectivo. La extirpación de los ovarios y trompas, que sí es efectiva, conlleva los riesgos propios de la cirugía y, si se realiza antes de la menopausia, los efectos de la deprivación hormonal como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y síntomas de una menopausia precoz.

La decisión de llevar a cabo cirugía se asocia con factores demográficos (mayor edad, tener hijos, menor nivel de educación), médicos (historia familiar de cáncer de ovario o personal de cáncer de mama, previa mastectomía profiláctica) y psicosociales (mayor percepción de riesgo de cáncer de ovario, mayor *distress* asociado a cáncer).

En 2015 Hirshberg et al reportaron en su revisión que entre el 60 y el 90% de las mujeres portadoras optaban por la salpingo-ooforectomía<sup>5</sup>. En población española, Moreno et al reportaron que un 62% de los pacientes entre 2006 y 2014 llevaron a cabo esta cirugía, aunque matizan que el porcentaje va en ascenso por lo que se puede concluir que ha sido mayor en los últimos años<sup>9</sup>.

Tras la cirugía, el nivel de percepción de riesgo de cáncer de ovario y la ansiedad asociada a cáncer se reducen. Los síntomas de la menopausia son la mayor desventaja, particularmente para mujeres pre-menopáusicas que no toman terapia hormonal sustitutiva. La calidad de vida a largo plazo no difiere en comparación con la de la población general. Sin embargo, las mujeres que optan por la cirugía tienen más síntomas endocrinos y menor funcionamiento sexual. La terapia hormonal sustitutiva mejora estos síntomas aunque no hasta niveles pre-cirugía. La mayoría de las mujeres están satisfechas con la decisión de llevar a cabo cirugía reductora de riesgo. Sin embargo, algunas mujeres consideran que no tenían suficiente información sobre la terapia hormonal sustitutiva antes de tomar la decisión.

## Impacto de los estudios genéticos con finalidad terapéutica

En los últimos años se ha demostrado que el resultado del estudio genético puede tener implicaciones en el tratamiento de pacientes con cáncer. En concreto, el resultado de *BRCA1/2* aporta información sobre la efectividad de los inhibidores del PARP y puede influir en las decisiones quirúrgicas. Por este motivo, a algunas mujeres recién diagnosticadas de cáncer se les ofrece el estudio genético para personalizar el tratamiento del cáncer, lo que se conoce como test genético orientado al tratamiento (en inglés *treatment focused genetic testing* o TFGT). Las unidades de asesoramiento genético en cáncer o el propio oncólogo médico son los encargados de ofrecer el estudio genético.

Las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario a las que se les ofrece TFGT en el momento del diagnóstico indican que la principal razón para aceptar el estudio es su implicación en el tratamiento. En este contexto la tasa de aceptación del TFGT es muy elevada.

La mayoría de mujeres recién diagnosticadas de cáncer de mama manifiestan que creen que podrían integrar el resultado del estudio genético sin que les cause un estrés psicológico inadecuado. Sin embargo, aquellas mujeres a las que se ofrece TFGT y obtienen un resultado positivo en ausencia de historia familiar reportan peor adaptación 12 meses después del diagnóstico<sup>10</sup> por lo que se debe prestar atención especial a este grupo.

La información disponible hasta el momento sugiere que las pacientes con cáncer de mama u ovario consideran positivamente el TFGT, independientemente de si se lo ofrece el médico oncólogo o una unidad especialista en genética.

### **Impacto de los estudios mainstream**

Cada vez es más frecuente que el oncólogo médico ofrezca los estudios genéticos con finalidad terapéutica para reducir el tiempo de entrega de resultados sin saturar las unidades de genética o cáncer hereditario. De este modo las pacientes no reciben asesoramiento genético por un asesor genético y solo las pacientes en las que se identifica una variante patogénica o variante de significado desconocido son derivadas a las unidades de genética o cáncer hereditario. Este modelo se denomina *mainstream*.

Hay pocos datos sobre el impacto psicológico de los estudios genéticos *mainstream*, pero los datos disponibles en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario sugieren una elevada aceptabilidad y satisfacción, y sugieren que las pacientes no perciben el estudio genético como un estrés adicional tras el diagnóstico de cáncer.

En un estudio de no inferioridad para analizar el impacto psicológico en pacientes a las que el oncólogo ofrece el estudio genético no se observaron diferencias en la preocupación por el cáncer, la ansiedad ni la angustia en comparación con las mujeres que recibían asesoramiento genético antes y después del estudio. Tampoco se observaron diferencias en la aceptación de cirugías reductoras de riesgo.

La percepción actual es que, mientras se realice con sensibilidad y cuidado, las pacientes aceptan el estudio genético *mainstream* de *BRCA1/2* con finalidad terapéutica, y comprenden las implicaciones familiares del mismo. Sin embargo, puesto que es un modelo reciente, es necesaria más investigación para comprender mejor las implicaciones de los estudios genéticos realizados por otros profesionales.

### **Impacto psicológico del asesoramiento genético telemático**

Debido a la elevada solicitud de estudios genéticos, las unidades de genética o cáncer hereditario están diseñando y probando herramientas que permitan hacer más accesible el asesoramiento genético antes del estudio. Una de ellas es el asesoramiento genético telemático.

La aceptación por parte de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y ovario del asesoramiento genético telefónico es muy alta, aunque se ha asociado a menor aceptación del estudio genético. Las mujeres que reciben una sesión de asesoramiento genético previa al estudio genético por vía telefónica junto a información escrita y digital reportan una elevada satisfacción y bajos niveles de malestar psicológico después del resultado, a corto y largo plazo. Parece ser que el malestar en las pacientes recién diagnosticadas se ve determinado por el diagnóstico de cáncer y no por la vía del asesoramiento genético recibido. Sin embargo, la preferencia es que la visita de asesoramiento genético previa al estudio genético o la entrega de resultados sea presencial<sup>12</sup>.

## 2.1 Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch se asocia principalmente a una susceptibilidad a cáncer de colon y endometrio, aunque también forman parte del espectro el cáncer de ovario, gástrico, sistema nervioso central, vías urinarias y vías biliares. El seguimiento se basa esencialmente en prevención del cáncer de colon mediante colonoscopias y el manejo de cáncer ginecológico que puede incluir la opción de cirugías profilácticas.

### Aceptación

Para mejorar la identificación de familias con síndrome de Lynch en algunos centros se realiza cribado de síndrome de Lynch en los tumores de todos los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal antes de los 70 años. Aquellos con posible síndrome de Lynch se derivan para asesoramiento y estudio genético. En los últimos años se ha observado que la aceptación del asesoramiento genético tras este proceso no es tan elevada como previamente, cuando la derivación se basaba únicamente en la historia familiar. Distintos estudios han encontrado una aceptación del asesoramiento genético de en torno al 30% en este contexto. Sin embargo, si el paciente es contactado directamente por el asesor genético el porcentaje es mucho mayor.

Se han identificado varios factores que predicen la aceptación de un estudio genético de síndrome de Lynch: menor edad, mayor percepción de riesgo de cáncer, mayor confianza en que se podrá lidiar con los resultados, historia familiar de síndrome de Lynch, mayor educación, menores síntomas de depresión y estar casado. La tasa de aceptación es similar en hombres y mujeres. Una de las motivaciones principales para aceptar el estudio genético en este grupo de pacientes es su utilidad para prevenir el cáncer y pautar el seguimiento.

### Impacto psicológico de los resultados

Los resultados de estudios que analizan el impacto psicológico de un estudio genético de síndrome de Lynch son variados, aunque la mayoría muestran una disminución en la ansiedad y depresión global tras el asesoramiento genético. Algunos estudios muestran que los participantes que reciben un resultado positivo experimentan un incremento temporal en la ansiedad independientemente de su historia personal de cáncer, pero estos valores se normalizan tras 6 o 12 meses<sup>5,13</sup>.

Hay pocos estudios que analicen el impacto psicológico de síndrome de Lynch a largo plazo. Uno de ellos no encontró diferencias en los niveles de ansiedad en comparación con los niveles previos al estudio genético, mientras que otro estudio concluyó que un 6% de los participantes todavía tenían niveles significativos de *distress* asociado a cáncer 4 años después de recibir los resultados<sup>5</sup>.

### Impacto psicológico de las cirugías reductoras de riesgo

En mujeres con síndrome de Lynch se pueden plantear cirugías reductoras del riesgo de cáncer ginecológico (endometrio y ovarios) dependiendo de la edad, la historia personal y familiar de cáncer, la tolerancia al seguimiento, el gen alterado y las preferencias de la paciente.

Los datos relacionados con el impacto de las cirugías ginecológicas reductoras de riesgo son limitados. Sin embargo, los hallazgos sugieren que, salvo en algunos dominios relacionados con los síntomas de la menopausia (disfunción sexual y síntomas debilitantes) la mayoría de las mujeres tienen una buena calidad de vida, buena salud general y menos preocupación

por el cáncer. De forma similar a las mujeres que realizan salpingo-ooforectomía tras la identificación de una variante patogénica en BRCA1/2, las mujeres que optan por histerectomía con salpingo-ooforectomía se sienten poco preparadas para los síntomas relacionados con la menopausia. Se ha observado que la discusión sobre los efectos asociados a la menopausia precoz y el uso de terapia hormonal sustitutiva ayuda a afrontar mejor el resultado de la cirugía.

## 2.3 Otros síndromes

La mayoría de los estudios que analizan el impacto psicológico de un estudio genético se han realizado en pacientes con sospecha de síndrome de cáncer de mama y/o ovario hereditario o de síndrome de Lynch. Estos dos síndromes se caracterizan por implicar un elevado riesgo de cáncer pero también por la existencia de guías de manejo clínico que han demostrado utilidad para mejorar el diagnóstico precoz o la prevención de cáncer. Para otros síndromes, las guías de seguimiento no han demostrado una robusta utilidad clínica (por ejemplo: el síndrome de Li-Fraumeni) o las únicas opciones de prevención son cirugías profilácticas agresivas (como el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario o la poliposis adenomatosa familiar) por lo que el impacto psicológico puede ser distinto. En este apartado analizaremos el impacto psicológico del asesoramiento genético de algunos de estos síndromes.

### Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF es un síndrome de predisposición al cáncer de colon en el que se desarrollan cientos o miles de pólipos en el colon. Las manifestaciones extracolónicas pueden incluir pólipos gástricos y duodenales, tumores desmoides e hipertrofia congénita de epitelio pigmentario de la retina. El seguimiento se realiza con colonoscopias hasta que el número o las características de los pólipos indican que es necesario realizar colectomía.

En una revisión publicada en 2011 se concluyó que los pacientes con PAF o sus familiares no exhibían clínicamente problemas psicológicos tras el diagnóstico o el estudio genético. Sin embargo, sí hay grupos de pacientes más vulnerables a la angustia o al malestar. También se observó que la comunicación familiar puede ser problemática en estas familias<sup>14</sup>.

Se han descrito factores predictivos de una peor adherencia al seguimiento en pacientes con diagnóstico genético de PAF. Los más relevantes son: mayor edad, ausencia de historia familiar de cáncer y haberse realizado una cirugía más reciente. Aquellos pacientes que no se adhieren al control endoscópico tienen una percepción más positiva de la PAF y se sienten menos afectados emocionalmente en comparación con aquellos que se adhieren al seguimiento.

El estudio genético de PAF se ofrece a niños y adolescentes ya que el seguimiento se ofrece a partir de los 10-12 años. Los estudios llevados a cabo hasta ahora concluyen que el impacto psicológico adverso en menores es raro a corto plazo. Sin embargo, en algunos estudios se ha observado un incremento no significativo de síntomas de depresión tras el estudio genético. Estos estudios advierten que es posible que los niños experimenten un efecto negativo que no se ha detectado con las escalas empleadas hasta ahora. Además, no hay datos a largo plazo.

En el caso del test en niños, los padres deben tomar la decisión sobre el estudio genético y firmar el consentimiento informado. Un estudio mostró que el 34% de los padres prefiere que el estudio genético se realice antes de los 12 años mientras que el 38% lo prefiere entre los 12 y los 16 años para que el niño sea capaz de entender el proceso y significado del estudio genético<sup>15</sup>. En estos casos es importante incluir al menor en la conversación siempre que sea posible adaptando la información a su edad y sus necesidades.



## Síndrome de Li-Fraumeni (SLF)

El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por un elevado riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer a edad joven e incluso a edad infantil. Actualmente el seguimiento para disminuir la incidencia de cáncer o la mortalidad se basa en un protocolo de seguimiento intensivo basado en pruebas de imagen y analíticas de sangre, aunque los estudios indican que su eficacia es limitada de cara a la reducción de la mortalidad por cáncer.

Un estudio de investigación identificó una aceptación de estudio genético directo del 55%. Las principales razones fueron tener más certeza sobre el riesgo de cáncer, estimar el riesgo de cáncer en sus hijos y planear el seguimiento. Del total de participantes, 23% reportaron malestar clínicamente relevante asociado a SLF, pero no se observó ninguna diferencia entre el grupo de portadores, de no portadores, o de pacientes con 50% de riesgo que decidió no realizar estudio genético. Ser mujer, la ausencia de apoyo social y mayor percepción de riesgo se asociaron con mayores niveles de malestar<sup>16</sup>.

El seguimiento empieza en la infancia por lo que el estudio genético también se ofrece a menores. Un estudio identificó una aceptación del 95% de los estudios diagnósticos y 79% por los estudios predictivos en los padres de niños a los que se propone estudio genético de *TP53*. La decisión fue automática en un 60% de los estudios genéticos diagnósticos pero solo en un 20% de los estudios genéticos predictivos<sup>17</sup>.

Un estudio mostró una disminución significativa de la ansiedad dos semanas después de la realización de la resonancia magnética de cuerpo entero, lo que sugiere que este seguimiento proporciona un beneficio psicológico independientemente del impacto en la morbilidad y mortalidad asociada al síndrome.

## Síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario (SCGDH)

Las variantes patogénicas en el gen *CDH1* confieren una susceptibilidad al cáncer gástrico difuso y a cáncer de mama de tipo lobulillar. Las guías actuales de seguimiento para los portadores recomiendan controles endoscópicos con biopsia hasta la decisión de la gastrectomía total profiláctica (GTP) alrededor de los 20 años puesto que el seguimiento no garantiza el diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Por esta razón el impacto psicológico del estudio genético de *CDH1* está muy ligado a la cirugía profiláctica. Además, a las mujeres se les recomienda control anual de las mamas a partir de los 30 años.

Los datos sugieren que uno de los principales incentivos para la decisión de la intervención quirúrgica es haber vivido la enfermedad y muerte de un pariente cercano. La mayoría de los pacientes son conscientes de las limitaciones del seguimiento con endoscopias y desean realizarse GTP, de modo que la toma de decisiones se centra en identificar el momento adecuado para realizarla.

La mayoría de los pacientes reportan algunos síntomas de malestar psicológico antes de la operación y estos se suelen mantener a lo largo del tiempo. Se ha visto una disminución en la vitalidad, el desarrollo social y un aumento de la afectación del estado mental en las actividades diarias tras la GTP y aunque estas puntuaciones se recuperan a los 3 meses, no llegan a los niveles preoperatorios a los 24 meses después de la intervención quirúrgica<sup>18</sup>. Aunque en general los resultados psicológicos son buenos, a largo plazo (más de 2 años después de la cirugía) los indicadores de salud física y psicológica tienden a disminuir por lo que es importante ofrecer un seguimiento médico y un apoyo psicosocial continuado a estos individuos.

### 3. IMPACTO PSICOLOGICO DE LOS PANELES DE GENES EN CANCER HEREDITARIO

#### 3.1 Implicaciones de los paneles de genes en el asesoramiento genético

La identificación de nuevos genes asociados a riesgo de cáncer hereditario y el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación (secuenciación masiva o *Next Generation Sequencing*) han acelerado la implementación de los paneles de genes, exomas y genomas en la práctica clínica. En el campo del cáncer hereditario, se han comenzado a implementar los paneles de genes que incluyen tanto genes de elevada penetrancia como genes de moderada penetrancia y, en algunos casos, genes que no están directamente relacionados con el fenotipo de la familia.

Mientras que los riesgos asociados a genes como *BRCA1/2* o los genes del síndrome de Lynch están bien definidos y existen guías de manejo médico que han demostrado ser clínicamente útiles, el riesgo asociado a los genes de moderada penetrancia es incierto y no está claro cuál es el mejor seguimiento.

Al principio se consideró que los paneles de genes iban a suponer una revolución en el asesoramiento genético. Sin embargo, la percepción actual es que los asesores genéticos tienen que adaptar y potenciar algunas de sus habilidades para adaptarse a los cambios que supone la incorporación de los paneles de genes. La información presentada en este apartado se ha extraído de una revisión recientemente publicada.<sup>19</sup>.

Con la incorporación de los paneles de genes podemos anticipar una serie de cambios en el asesoramiento genético. En primer lugar, se introduce la posibilidad de identificar resultados secundarios (no asociados con la historia familiar pero que se analizan intencionalmente). Los asesores genéticos tienen experiencia ayudando a los pacientes a tomar decisiones sobre los estudios genéticos, pero en estos casos el proceso de toma de decisiones puede ser distinto debido a la ausencia de opiniones formadas o conexiones emocionales en ausencia de historia familiar. Además, definir el manejo médico adecuado en ausencia de historia familiar clásica es difícil, y a la hora de transmitir el riesgo se debe hacer un balance entre transmitir la importancia del seguimiento sin crear una ansiedad innecesaria frente a condiciones con penetrancia incierta.

Otro cambio importante en el asesoramiento genético es la importancia de adaptar las expectativas de los pacientes a la realidad. Al estudiar más genes, los pacientes tienden a tener expectativas muy altas y con frecuencia interpretan un resultado negativo como la ausencia de riesgo de cáncer hereditario. Para ello es importante que durante el asesoramiento genético se exploren las expectativas y creencias de los pacientes para corregir interpretaciones erróneas o inexactas en caso necesario.

Asimismo, es importante hablar con los pacientes de la incertidumbre asociada a algunos resultados de los paneles de genes para ayudar a decidir si desean realizarse un estudio genético basado en sus valores y en su capacidad de tolerar la incertidumbre. También será importante ayudar a los pacientes a lidiar con la incertidumbre de los resultados, ya que en algunos casos un resultado positivo no significa una estimación de riesgo exacta o un manejo clínico claro.

Por último, otro factor importante en el asesoramiento genético de los paneles de genes es la cantidad de información que se debe tratar con el paciente antes de obtener el consentimiento informado. Los modelos tradicionales de asesoramiento genético en cáncer

incluían una discusión en profundidad de las implicaciones de los posibles resultados, pero esto no es posible con los paneles de genes debido a la variabilidad de posibles resultados. Se han propuesto modelos de asesoramiento genético en los que la información se agrupa en bloques y en niveles. Sin embargo, lo importante es entender qué cantidad de información necesita cada paciente. Esto se consigue con un asesoramiento genético conversacional (en contraposición con el asesoramiento genético basado en la información), comprobando la comprensión de los pacientes durante la visita y ayudando al paciente a pensar críticamente qué información necesita para tomar la decisión. Además, para tomar una decisión es importante contextualizar la información y discutir con los pacientes las implicaciones de esa información para ellos y su familia.

**Tabla 2: Implicaciones de la incorporación de los paneles de genes y objetivos del asesoramiento genético.**

<b>Hallazgos inesperados o secundarios</b>	Ayudar al paciente a tomar una decisión en cuanto al estudio genético y a los resultados que desea conocer (si tiene opción). Ayudar al paciente a adaptarse al resultado.
<b>Aumento de expectativas</b>	Manejar las expectativas del paciente. Para ello es necesario explorar las expectativas e ideas preconcebidas y corregir en caso necesario.
<b>Aumento de incertidumbre</b>	Tratar la incertidumbre asociada a los paneles de genes en la visita previa al estudio genético para facilitar la toma de decisiones basadas en sus valores y en su capacidad de tolerar la incertidumbre y ayudar a adaptarse a la incertidumbre en la visita de resultados.
<b>Aumento de información</b>	Identificar la cantidad de información que cada paciente necesita para tomar las decisiones. Para ello hay que promover que el paciente piense críticamente qué información necesita y ayudarlo a contextualizarla.

### 3.2 Impacto psicológico de los paneles de genes

Los datos sobre el impacto psicológico de los paneles de genes son limitados, puesto que se han publicado pocos estudios hasta el momento.

#### ***Distress***

Los pacientes en los que se identifica una mutación tras el análisis de un panel de genes reportan niveles más elevados de *distress* que los no portadores o pacientes con variantes de significado desconocido. Sin embargo, estos valores son similares a los observados en estudios que analizaban el impacto psicológico de un solo gen con las mismas escalas, lo que sugiere que los paneles de genes no provocan una reacción más intensa en comparación con el estudio de un solo gen. En uno de los estudios se observó que los pacientes con

mutación en genes de moderada penetrancia reportaban más *distress*, pero estos resultados están basados únicamente en cuatro pacientes por lo que hace falta confirmarlo en cohortes mayores. Otro de los estudios identificó mayores niveles de *distress* en portadores de variante de significado desconocido.

### Incertidumbre

Ninguno de los dos estudios que compararon los niveles de incertidumbre en los distintos grupos de pacientes encontró que los pacientes con variante de significado desconocido tuvieran más incertidumbre que otros pacientes<sup>20</sup>. Sin embargo, uno de los estudios mostró que los pacientes con mutaciones en genes de moderada penetrancia reportaban mayores niveles de incertidumbre, aunque de nuevo estos resultados están basados en un número reducido de pacientes<sup>19</sup>.

### Preocupación por el cáncer

Los dos estudios que medían la preocupación por el cáncer antes y después del estudio genético con paneles de genes reportaron que no había diferencias independientemente del resultado del test<sup>20,21</sup>.

### Preferencias de entrega de resultados

Los resultados son variados aunque de forma mayoritaria los pacientes desean conocer todos los resultados, incluidos aquellos con limitada utilidad clínica. Aun así, es importante explicar las implicaciones de los distintos tipos de resultados para que los pacientes puedan tomar la decisión sobre qué tipo de resultados desean conocer.

**Tabla 3: Impacto psicológico de los paneles de genes**

<b>Distress</b>	Pacientes con variantes patogénicas muestran niveles más elevados de <i>distress</i> que los no portadores. Los valores son similares a los identificados tras el estudio de un solo síndrome. Un estudio mostró mayor <i>distress</i> en pacientes con variantes de moderada penetrancia (basado en una población pequeña).
<b>Incertidumbre</b>	Los pacientes con variantes de significado desconocido no muestran niveles de incertidumbre superiores a otros resultados. Un estudio mostró mayor incertidumbre en pacientes con variantes de moderada penetrancia (basado en una población pequeña).
<b>Preocupación por el cáncer</b>	La preocupación por el cáncer no cambia tras el estudio genético independientemente del resultado.
<b>Preferencias de entrega de resultados</b>	La mayoría de los pacientes desean conocer todos los resultados. Sin embargo una minoría decide no conocer resultados sin utilidad clínica.

## 4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL IMPACTO PSICOLÓGICO DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS EN CÁNCER HEREDITARIO

Además del resultado del estudio genético y de los genes analizados hay otros factores que pueden influir en el impacto psicológico de un estudio genético.

Tener antecedentes de ansiedad o de medicación psicofarmacológica y sobreestimar el riesgo de cáncer se asocian con mayor impacto psicológico tras recibir los resultados. Sin embargo, el mejor predictor de *distress* tras los resultados es mayor ansiedad o *distress* basal<sup>5</sup>. Por esta razón es importante analizar el estado psicosocial del paciente y, en caso de que haya signos de ansiedad o depresión, considerar la derivación a psicología clínica.

Tener hijos y ser la primera persona de la familia en realizar el estudio genético también influye en el impacto psicológico. Otro factor predictor tanto para pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario o de síndrome de Lynch es la muerte reciente de un familiar debido a cáncer, especialmente si es la del padre o madre<sup>5</sup>.

La personalidad también puede ayudar a predecir el impacto psicológico de los estudios genéticos. Por ejemplo, los estilos de afrontamiento pasivos o de evitación se han asociado con más *distress*<sup>5</sup>. Por esta razón, entender el estilo de afrontamiento de los pacientes ayuda a personalizar las consultas de asesoramiento genético.

Es predecible que estos mismos factores influyan en el impacto psicológico de los paneles de genes. Por el momento, en los estudios de investigación que se han llevado a cabo en pacientes que se realizan un panel de genes las siguientes variables se han asociado con mayor *distress* tras los resultados: la ausencia de historia personal de cáncer, edad joven, ser no-caucásico y niveles basales de preocupación por el cáncer más elevados<sup>19</sup>.

Factores psicologicos	Factores familiares	Personalidad
<ul style="list-style-type: none"><li>•Antecedentes de ansiedad</li><li>•Elevada ansiedad o distress pre-test</li><li>•Elevada percepcion de riesgo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Tener hijos</li><li>•Ser el probando (primera persona de la familiar con estudio genetico)</li><li>•Muerte reciente de un familiar debido a cancer hereditario</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Estilo de afrontamiento pasivo o evitativo</li></ul>

Imagen 1: Factores que se asocian con mayor impacto psicológico de los estudios genéticos.

## 5. COMUNICACIÓN FAMILIAR

Los resultados de un estudio genético tienen implicaciones personales pero también familiares. La comunicación familiar es un proceso complicado y puede crear ansiedad a los pacientes, especialmente a la hora de decidir a quién deben informar, cómo hacerlo, cuánta información deben dar, entender correctamente la información para poder transmitirla, decidir si contárselo a niños o no, y qué hacer con los familiares que dicen que prefieren no saber<sup>22</sup>.

En síndrome de Lynch se ha descrito que es más frecuente que las mujeres adopten la responsabilidad de transmitir la información a los familiares. Se ha observado que en algunas familias el diagnóstico genético empeora tensiones familiares previas mientras que en otras sirve para fortalecer lazos afectivos<sup>13</sup>.

Aunque no es frecuente encontrar pacientes que se nieguen a informar a sus familiares, se estima que el 15-20% de los familiares a riesgo no es informado. Se han identificado 6 factores que influyen en la comunicación familiar: los sentimientos del probando en relación a la comunicación familiar, la percepción sobre la relevancia de informar sobre los resultados y las posibles reacciones de los familiares, la proximidad a los familiares (emocional, genética y física), la dinámica familiar (por ejemplo, quien debe informar a quien), encontrar el momento adecuado y la cantidad de información adecuada, y el apoyo de los profesionales<sup>22</sup>. Explorar con los pacientes estos temas permite identificar las barreras específicas de cada familiar y puede ayudar al paciente a sentirse más empoderado para afrontar la comunicación familiar. En algunos casos, una consulta de seguimiento puede ser útil para discutir la comunicación familiar.

Esta situación puede ser más complicada si el estudio genético se realiza fuera de la unidad de genética o cáncer hereditario (estudios genéticos *mainstream*) puesto que las implicaciones familiares son secundarias a las del tratamiento. Sin embargo es importante recordar que todos los resultados de estudios genéticos, tanto positivos como negativos, tienen implicaciones para el riesgo de los familiares y el modelo de asesoramiento genético debe garantizar que los pacientes entiendan la importancia de transmitir estos resultados.

## 6. OPCIONES REPRODUCTIVAS

La mayoría de los síndromes de cáncer hereditario siguen un patrón de herencia autosómico dominante, lo que implica un riesgo del 50% de transmitir la mutación a la descendencia. Durante el asesoramiento genético se exploran las preferencias de las parejas con deseos reproductivos y se explican las distintas opciones reproductivas. Las posibles opciones son: tener un embarazo natural sin estudio genético, estudio genético prenatal, estudio genético preimplantacional, donación de gametos y adopción. Esto provoca un proceso de toma de decisiones reproductivas que frecuentemente ha sido descrito por los pacientes como estresante y complicado emocionalmente.

Durante la toma de decisiones las parejas consideran sus valores personales y las ventajas y desventajas de las distintas opciones, que pueden ser físicas, psicológicas, sociales, éticas y prácticas. Es frecuente el sentimiento de incertidumbre y culpabilidad, especialmente entre las parejas que optan por un embarazo natural sin estudio genético, y este puede mantenerse a largo plazo<sup>23</sup>. Los pacientes encuentran muy útiles los aspectos prácticos y clínicos del asesoramiento reproductivo, pero indican que necesitan más soporte emocional a la hora de tomar decisiones reproductivas<sup>23</sup>.

Es importante tener en cuenta que tanto la información como las emociones son importantes en la toma de decisiones reproductivas. Por ello, la consulta de asesoramiento genético debe tratar de empoderar a la pareja para que tome una decisión informada. Esto se consigue facilitando la información necesaria y explorando los sentimientos acerca de transmitir la mutación y las implicaciones que tendrían para ellos las ventajas y las desventajas de las distintas opciones reproductivas.

## RESUMEN

- El asesoramiento genético en cáncer hereditario llevado a cabo por un asesor genético cualificado mejora el conocimiento y la percepción de riesgo, aumenta la sensación de poder de los pacientes y en algunos casos disminuye la ansiedad y la preocupación por el cáncer.
- Los pacientes que reciben un resultado positivo de BRCA1/2 o síndrome de Lynch experimentan un incremento temporal de *distress*. Este disminuye al cabo de un año y no llega a ser clínicamente significativo.
- El proceso de toma de decisiones sobre las cirugías reductoras de riesgo es estresante y emocional. La mayoría de las mujeres no se arrepienten de la decisión que toman, pero los estudios resaltan que durante este proceso es muy importante aportar toda la información necesaria junto con el apoyo psicosocial adecuado.
- Los estudios genéticos con finalidad terapéutica realizados en las unidades de asesoramiento genético o por el oncólogo tienen gran aceptación y la información disponible por el momento no sugiere mayor impacto psicológico.
- La incorporación de los paneles de genes tiene implicaciones para el asesoramiento genético puesto que existe la posibilidad de hallazgos secundarios, y aumentan las expectativas, la incertidumbre, y la cantidad y complejidad de información. Sin embargo, los primeros estudios muestran que los niveles de *distress* son comparables con los reportados tras el estudio de un solo síndrome.
- Además del resultado del estudio genético hay otros factores que han demostrado estar asociados con el impacto psicológico. Estos factores pueden ser psicológicos, familiares o de personalidad. El mejor predictor de impacto psicológico tras el estudio genético es tener mayor *distress* antes del estudio.
- La comunicación familiar es un proceso complicado que puede crear ansiedad a los pacientes. Es importante explorar las barreras específicas en cada caso con el paciente para facilitar la comunicación.
- El proceso de toma de decisiones reproductivas es complicado emocionalmente y estresante. Los sentimientos de incertidumbre y culpabilidad son frecuentes y las parejas destacan la utilidad del apoyo psicosocial durante el asesoramiento genético.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006;15(2):77–83.
2. Madlensky L, Trepanier AM, Cragun D, Lerner B, Shannon KM, Zierhut H. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017;26(3):361–78.
3. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: Systematic review. *Patient Educ Couns*. 2008;71(1):4–25.
4. Mcallister M, Wood A, Dunn G, Shiloh S, Todd C. The Genetic Counseling Outcome Scale: A new patient-reported outcome measure for clinical genetics services. *Clin Genet*. 2011;79(5):413–24.
5. Hirschberg AM, Chan-Smutko G, Pirl WF. Psychiatric implications of cancer genetic testing. *Cancer*. 2015;121(3):341–60.
6. Bosch N, Junyent N, Gadea N, Brunet J, Ramon y Cajal T, Torres A, et al. What factors may influence psychological well being at three months and one year post BRCA genetic result disclosure? *Breast*. 2012;21(6):755–60.
7. Hamilton JG, Lobel M, Moyer A. Emotional Distress Following Genetic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: A Meta-Analytic Review. *Heal Psychol*. 2009;28(4):510–8.
8. Glassey R, Ives A, Saunders C, Musiello T. Decision making, psychological wellbeing and psychosocial outcomes for high risk women who choose to undergo bilateral prophylactic mastectomy - A review of the literature. *Breast*. 2016;28(2016):130–5.
9. Moreno L, Linossi C, Esteban I, Gadea N, Carrasco E, Bonache S, et al. Germline BRCA testing is moving from cancer risk assessment to a predictive biomarker for targeting cancer therapeutics. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(10):981–7.
10. Meiser B, Quinn VF, Mitchell G, Tucker K, Watts KJ, Rahman B, et al. Psychological outcomes and surgical decisions after genetic testing in women newly diagnosed with breast cancer with and without a family history. *Eur J Hum Genet [Internet]*. 2018;26(7):972–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-017-0057-3>
11. Sie AS, Spruijt L, van Zelst-Stams WAG, Mensenkamp AR, Ligtenberg MJL, Brunner HG, et al. High Satisfaction and Low Distress in Breast Cancer Patients One Year after BRCA-Mutation Testing without Prior Face-to-Face Genetic Counseling. *J Genet Couns [Internet]*. 2016;25(3):504–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10897-015-9899-4>
12. Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, Hall MJ, Domchek SM, Daly MB, et al. Randomized Noninferiority Trial of Telephone vs In-Person Disclosure of Germline Cancer Genetic Test Results. *JNCI J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2018;110(February):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/advance-article/doi/10.1093/jnci/djy015/4912419>
13. Galiatsatos P, Rothenmund H, Aubin S, Foulkes WD. Psychosocial Impact of Lynch Syndrome on Affected Individuals and Families. *Dig Dis Sci*. 2015;60(8):2246–50.



14. Claes E, Renson M, Delespesse A, De Hoe V, Haelterman G, Kartheuser A, et al. Psychological implications of living with familial adenomatous polyposis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(3):438–44.
15. Douma KFL, Aaronson NK, Vasen HFA, Verhoef S, Gundy CM, Bleiker EMA. Attitudes toward genetic testing in childhood and reproductive decision-making for familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2010;18(2):186–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2009.151>
16. Lammens CRM, Aaronson NK, Wagner A, Sijmons RH, Ausems MGEM, Vriends AHJT, et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: Uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3008–14.
17. Alderfer MA, Zelle K, Lindell RB, Novokmet A, Mai PL, Garber JE, et al. Parent decision-making around the genetic testing of children for germline TP53 mutations. *Cancer*. 2015;121(2):286–93.
18. Worster E, Liu X, Richardson S, Hardwick RH, Dwerryhouse S, Caldas C, et al. The impact of prophylactic total gastrectomy on health-related quality of life: A prospective cohort study. *Ann Surg*. 2014;260(1):87–93.
19. Esteban I, Lopez-Fernandez A, Balmaña J. Review of the patients' outcomes after multigene cancer panel testing: implications for genetic counselling. *Eur J Med Genet*. 2018 (in press).
20. Esteban I, Vilaró M, Adrover E, Angulo A, Carrasco E, Gadea N, et al. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psychooncology*. 2018;(October 2017):1–8.
21. Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, Digiovanni L, Brower J, Harris D, et al. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. *Genet Med*. 2016;18(1):25–33.
22. Chivers Seymour K, Addington-Hall J, Lucassen AM, Foster CL. What facilitates or impedes family communication following genetic testing for cancer risk? A systematic review and meta-synthesis of primary qualitative research. *J Genet Couns*. 2010;19(4):330–42.
23. Derks-Smeets IAP, Gietel-Habets JJG, Tibben A, Tjan-Heijnen VCG, Meijer-Hoogeveen M, Geraedts JPM, et al. Decision-making on preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis: a challenge for couples with hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2014;29(5):1103–12.

# Vivir con poliposis adenomatosa familiar

COORDINADORES Y EDITORES

Dr. Francesc Balaguer  
Dr. Josep Reyes  
Dra. Judith Balmaña

# Autores

## **Dra. Raquel Bravo**

Servicio de Cirugía Gastrointestinal. Hospital Clínic de Barcelona.

## **Sra. Betina Campero**

Nutricionista. Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic de Barcelona.

## **Dra. Sabela Carballal**

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

## **Sra. Estela Carrasco**

Asesora genética. Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

## **Sra. Rosa Costa**

Enfermera de ostomías. Servicio de Cirugía Gastrointestinal.  
Hospital Clínic de Barcelona.

## **Dr. Joaquín Cubiella**

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

## **Dra. María Daca**

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

## **Sra. Maelle Lebon**

Espai d'Intercanvi d'Experiències. Hospital Clínic de Barcelona.

## **Dr. Carmelo Loinaz**

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

## **Sr. Adrià López**

Asesor genético. Servicio de Oncología Médica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Dr. José Carlos Marín**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Sra. Lorena Moreno**

Asesora genética. Hospital Clínic de Barcelona.

**Sra. Teresa Ocaña**

Enfermera. Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

**Dr. Oswaldo Ortiz**

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

**Dra. María Pellisé**

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

**Dra. Cristina Rivera**

Servicio de Oncología y Hematología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Dr. Liseth Rivero**

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona.

**Dr. Héctor Salvador**

Servicio de Oncología y Hematología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

**Dra. Laura Valle**

Instituto Catalán de Oncología. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge.

**Dra. Claudia Valverde**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

## **AGRADECIMIENTOS**

Un sincero agradecimiento a Maria Lluïsa Vivó y el Dr. Joan Escarrabill por la revisión del texto y sus aportaciones relacionadas con la experiencia del paciente.

# Índice

- 9 Prólogo**
- 11 ¿Qué es la poliposis adenomatosa familiar?**
  - 13 Conceptos básicos en genética, herencia y cáncer
  - 23 Manifestaciones de la poliposis adenomatosa familiar
  - 30 ¿Cuándo sospechar una poliposis adenomatosa familiar?
  - 30 Asesoramiento genético y diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar
- 35 Prevención y tratamiento en la poliposis adenomatosa familiar**
  - 37 Cáncer colorrectal
  - 56 Cáncer duodenal
  - 64 Carcinoma papilar de tiroides
  - 64 Hepatoblastoma
  - 64 Tumores desmoides
  - 65 Resumen de las pruebas de prevención en la poliposis adenomatosa familiar
  - 65 Quimioprevención
- 69 Estilos de vida saludables**
  - 71 Una alimentación equilibrada
  - 71 Práctica regular de ejercicio
  - 72 Limitar al máximo los factores de riesgo
  - 72 Evitar el estrés

## **73 Tengo poliposis adenomatosa familiar y deseo tener descendencia: opciones disponibles**

- 75 Embarazo espontáneo
- 75 Técnicas de reproducción asistida
- 77 Adopción

## **79 Ayuda psicológica**

- 81 ¿Qué puedo sentir después del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar?
- 82 ¿En qué situaciones debo solicitar soporte psicológico?
- 82 ¿Qué ofrece el soporte psicológico?

## **85 Resumen del libro**

- 87 Una mutación genética
- 87 Manifestaciones
- 88 ¿Cuándo sospechar una poliposis adenomatosa familiar?
- 88 Asesoramiento genético y diagnóstico de la poliposis adenomatosa familiar
- 89 Prevención en la poliposis adenomatosa familiar
- 91 Tratamientos en la poliposis adenomatosa familiar
- 93 Vivir con la poliposis adenomatosa familiar
- 93 Tengo poliposis adenomatosa familiar y deseo tener hijos: opciones disponibles
- 94 Ayuda psicológica

## **95 Preguntas frecuentes**

## **101 Importancia de los registros y las asociaciones de pacientes**

- 103 Papel de los registros en la mejora del conocimiento y manejo de la poliposis adenomatosa familiar
- 105 Funcionamiento de los registros
- 106 La historia familiar como núcleo esencial del registro de poliposis
- 107 Papel de las asociaciones de pacientes. Asociación Española de Afectados por la Poliposis Adenomatosa Familiar (AEAPAF)



# Ayuda psicológica

1

¿QUÉ PUEDO SENTIR DESPUÉS DEL DIAGNÓSTICO DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR?

2

¿EN QUÉ SITUACIONES DEBO SOLICITAR SOPORTE PSICOLÓGICO?

3

¿QUÉ OFRECE EL SOPORTE PSICOLÓGICO?



El diagnóstico clínico o genético de una PAF tiene múltiples implicaciones. Por un lado, permite establecer un seguimiento más intensivo en función de los riesgos asociados. El objetivo del seguimiento es prevenir o detectar precozmente los tumores que puedan aparecer. Además, en muchos casos tiene implicaciones familiares, ya que las variantes genéticas pueden ser compartidas con otros miembros de la familia. Por último, se sabe que el diagnóstico de una PAF puede tener un impacto psicológico negativo, sobre todo después de la comunicación del resultado del estudio genético. Esto se debe al seguimiento asociado, las cirugías que se derivan, los diagnósticos de cáncer, así como a las implicaciones para los familiares.

Un buen abordaje de las PAF implica seguir adecuadamente las medidas de prevención o tratamiento, pero también que las personas integren esta condición en su vida de la forma más saludable posible y que puedan tener una buena calidad de vida psicológica, emocional, afectiva y familiar.

## ¿Qué puedo sentir después del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar?

Ante todo, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de una PAF es un acontecimiento vital y que, por tanto, es normal que pueda provocar sensaciones y pensamientos negativos. Esto no significa que siempre vayamos a estar mal; solo estamos reaccionando ante un suceso que modifica nuestra vida y, por tanto, es totalmente comprensible experimentar tristeza, rabia, estrés o angustia.

En general, se conoce que las personas con PAF no experimentan problemas psicológicos importantes ni crónicos; sin embargo, hay personas más vulnerables a la angustia o al malestar. Se sabe que algunas personas pueden ser más proclives a no realizar un correcto seguimiento, por ejemplo, las personas de mayor edad o sin historia familiar de cáncer.

Un aspecto que es importante abordar y que puede generar malestar es la comunicación con los familiares. Se sabe que la información sobre un estudio genético de PAF puede modificar, tensionar o incluso fortalecer las relaciones con los miembros de la familia.

Otra de las cuestiones que más preocupación pueden causar es el estudio genético en los hijos, teniendo en cuenta que este se puede ofrecer a menores de edad. En este sentido, se sabe que el impacto psicológico adverso en menores es raro a corto plazo. En muy pocos casos los niños pueden experimentar un efecto negativo del estudio genético. Se recomienda que, siempre que sea posible (de acuerdo con la edad y la capacidad de comprensión), se incluya a los menores en la conversación adaptando la información a su edad y a sus necesidades.

## ¿En qué situaciones debo solicitar soporte psicológico?

No existe un listado de situaciones concretas en las que una persona con PAF deba solicitar ayuda psicológica. Sentirse sobrepasado, sin recursos de afrontamiento o con un estado de ánimo muy bajo podrían ser alguna de estas circunstancias.

Las unidades relacionadas con el cáncer hereditario suelen disponer o tener acceso a psicólogos o psicooncólogos especializados en la atención a personas con susceptibilidad al cáncer.

## ¿Qué ofrece el soporte psicológico?

En las consultas con un profesional de la psicología se llevan a cabo técnicas terapéuticas, educativas y de asesoramiento que permiten hacer frente a las dificultades que una persona pueda experimentar:

- En caso de diagnóstico oncológico, aceptación y afrontamiento de la enfermedad.
- Ayudar en la toma de decisiones, en el caso de estudio genético, cirugías u opciones reproductivas.
- Disminuir los niveles de ansiedad, evitar los pensamientos recurrentes e intrusivos, ayudar en la relajación y en la conciliación del sueño.
- Promover la adaptación al riesgo y evitar la preocupación excesiva y poco realista por el cáncer.
- Lidar con la sintomatología asociada a las pruebas de seguimiento médico.
- Identificar las estrategias de afrontamiento y potenciar aquellos recursos propios.
- Trabajar la culpabilidad.
- Adaptación a las secuelas de las intervenciones quirúrgicas.

- Acompañar en el proceso de duelo, en caso de la pérdida de un familiar.
- Trabajar con las dinámicas familiares para facilitar la comunicación.

Ante cualquier sintomatología psicológica fuera de lo común, es importante que hable con su profesional médico o de asesoramiento genético para que puedan referirle a una consulta especializada de psicología.

