Mário Penna Journal - molecular and clinical cancer research, Belo Horizonte, v. 1, n.2, p. 32-42, ago./dez. 2023. DOI: 10.61229/mpj.v1i2.21

Edição Temática: Panorama da Assistência ao Câncer quando se integram às metodologias de análise genômica

ACONSELHAMENTO GENÉTICO: dificuldades e limitações

GENETIC COUNSELING: difficulties and limitations

André Márcio Murad MD, MSc, PhD, Post-Doc
Médico Oncologista e Oncogeneticista. Pós-Doutor em Genética pela UFMG. Diretor Executivo da Personal Oncologia de Precisão e Personalizada (BH), Professor Adjunto-Doutor Fundador da Disciplina de Oncologia da Faculdade de Medicina e do Programa de Residência em Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Oncogeneticista da Cettro/Oncoclinicas de Brasília. Diretor Científico do GBOP – Grupo Brasileiro de Oncologia de Precisão
ORCID - 0009-0007-6100-0871
e-mail: andremmurad@gmail.com

RESUMO

A prática do aconselhamento genético do câncer tem evoluído rapidamente e de forma inovadora. Por outro lado, a informação genética tem sido utilizada cada vez mais utilizada nos cuidados oncológicos, desde a prevenção, o rastreamento mais efetivo e a tomada de decisões cirúrgicas até à seleção terapêutica, que se torna cada vez mais personalizada e alvo-direcionada.

Palavras-chave: câncer, aconselhamento genético, medicina personalizada.

ABSTRACT

The practice of cancer genetic counseling has evolved rapidly and in innovative ways. On the other hand, genetic information has been increasingly used in cancer care, from prevention, more effective screening, and surgical decision-making to therapeutic selection, which is becoming increasingly personalized and target-directed.

Keyword: *cancer, genetic counseling, personalized medicine.*

Data de submissão: 10/10/2023
Data de aprovação: 10/10/2023.

1. APRESENTAÇÃO

Historicamente, os indivíduos com risco conhecido ou suspeito de uma mutação hereditária num gene de predisposição ao câncer não eram usualmente encaminhados para aconselhamento genético. Mas se o fossem, via de regra, seus cuidados somente seriam obtidos em um centro médico acadêmico ou em uma

instituição especializada no tratamento oncológico[1].

Como parte de uma sessão de aconselhamento genético, a qual, tinha duração de cerca de 1 hora, um heredograma de três gerações seria construído e a probabilidade anterior de que o ou a paciente tivesse herdado uma mutação germinativa seria calculada. Testes genéticos poderiam ser solicitados, mas em geral para aqueles que tivessem uma chance superior a 10% de ter uma mutação detectada. Por outro lado, muito poucos laboratórios possuíam testes germinativos disponíveis em seu portfólio e seu custo era muito elevado pois, até 2013, a maioria do sequenciamento gênico era protegido por patentes. Antes da decisão do Supremo Tribunal americano que anulou o patenteamento de genes, muitos testes genéticos custavam acima de 3.000 dólares e apenas muito poucos pacientes podiam arcar com os custos dos exames. O aconselhamento e os testes genéticos, incluindo a divulgação dos resultados, eram normalmente fornecidos pessoalmente, como parte de um encontro multidisciplinar, e através de múltiplas consultas. A prática do aconselhamento genético tem sofrido rápidas mudanças nos últimos anos, à medida em que um número crescente de pacientes necessita de acesso a testes genéticos para decisões de tratamento, e categorias mais amplas de indivíduos são agora consideradas candidatos adequados para aconselhamentos e orientações genéticos[1].

Variantes gênicas patogênicas da linhagem germinativa (VP's) em genes altamente penetrantes desempenham um papel importante em pelo menos 5% a 12% de todos os cânceres e em mais de 50 síndromes de câncer hereditário. Os testes genéticos para estas síndromes fornecem informações sobre o risco de câncer, que por sua vez podem ser utilizadas para personalizar as opções de condutas médicas para ajudar a mitigar os riscos (medidas preventivas e de rastreamento personalizado para o diagnóstico precoce dos tumores). As características específicas do histórico médico-familiar de uma pessoa, ou "sinais de alerta", aumentam a probabilidade de ter uma predisposição hereditária ao câncer, como ter um diagnóstico de câncer em uma idade mais jovem à típica para o tipo de tumor. Também é particularmente sugestivo quando uma criança é diagnosticada com um tumor de início na idade adulta, como câncer de cólon, por exemplo. Certos tumores raros também têm uma forte associação com a predisposição ao câncer. Por exemplo, cerca de 40% dos indivíduos diagnosticados com paraganglioma terão uma VP hereditária em pelo menos seis genes diferentes. Uma visão geral de tumores pediátricos e adultos selecionados justifica um encaminhamento para avaliação genética, independentemente do histórico familiar[2]. Qualquer pessoa que desenvolva tumores primários multifocais, bilaterais ou múltiplos tem maior probabilidade de ter predisposição ao câncer. No entanto, a probabilidade é reduzida se a pessoa tiver tido uma exposição ambiental

conhecida, como radiação ou certos agentes quimioterápicos para tratar um câncer anterior. Exemplos bem estabelecidos de associações entre cânceres e exposições ambientais incluem câncer de mama após radiação do manto na parede torácica para tratar o linfoma de Hodgkin na adolescência. Certas síndromes de predisposição ao câncer também estão associadas a problemas médicos significativos, atrasos no desenvolvimento ou diferenças físicas, portanto, pode ser necessária a avaliação do histórico médico adicional por meio de questionamento direcionado ou revisão de registros médicos. Por exemplo, indivíduos com síndromes de associadas a mutações em genes do reparo de danos no DNA, como a anemia de Fanconi, podem sofrer um aumento significativo da toxicidade da quimioterapia e apresentar manifestações físicas, como múltiplas anomalias congénitas e manchas café com leite[2].

A determinação de quem se beneficiará dos testes genéticos, da triagem personalizada e das intervenções de redução de risco começou historicamente com a coleta de informações sobre o histórico familiar, e isso ainda é parte integrante da prática genética hoje. Questionários sobre histórico familiar e fatores de risco são fornecidos antes da consulta para permitir que os pacientes tenham tempo para conversar com seus familiares e otimizar a precisão do histórico familiar. Vários pacotes de software estão agora disponíveis para agilizar esse processo. Os exemplos incluem *CRA Health* (www.crahealth.com), *CancerIQ* (www.canceriq.com), *Cancer Gene Connect* (www.invitae.com/en/cancergeneconnect) e *Progeny* (Ozanne et al. 2009) (www.progenygenetics.com). Alguns desses pacotes de software foram projetados para rastrear populações em geral para encaminhamento genético do câncer e também podem fornecer avaliações quantitativas de risco[3].

Várias sociedades profissionais, incluindo a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), publicaram diretrizes para ajudar os médicos a determinar a quem deve ser oferecida avaliação e testes de risco genético. Tal como acontece com os modelos de avaliação de risco, existe variabilidade entre as orientações profissionais. Por exemplo, as diretrizes da Sociedade Americana de Cirurgiões de Mama recomendam que testes genéticos sejam oferecidos a todos os indivíduos com câncer de mama (testagem universal), enquanto a diretriz publicada pela NCCN delineia claramente os critérios de histórico pessoal e familiar para testes[4].

A história pessoal e familiar muitas vezes é insuficiente para prever com precisão quem terá um teste positivo para uma VP em um gene clinicamente acionável. Alguns argumentam que as diretrizes, embora úteis, deixam de lado muitos indivíduos que apresentariam resultados positivos. Assim, em muitas práticas, o limiar clínico para testes genéticos tornou-se menos rigoroso. Mary-Claire King, PhD, que foi a primeira a localizar o gene *BRCA*1, defendeu o rastreio de *BRCA*1 e *BRCA*2 em toda a população,

afirmando que "muitas mulheres com mutações nestes genes são identificadas como portadoras apenas após o seu primeiro diagnóstico de câncer porque o histórico familiar de câncer não foi suficiente para sugerir testes genéticos". Segundo ela, identificar uma mulher como portadora apenas depois de ela desenvolver um câncer é um fracasso na prevenção do câncer. Outros autores são mais comedidos nas suas opiniões, mas citam o rastreio da população como um objetivo louvável a longo prazo, uma vez que o impacto na saúde pública seja melhor determinado[5].

À medida que os testes genéticos diretos ao consumidor (TDC) estão se tornando mais amplamente disponíveis, os testes genéticos do câncer também se expandiram por meio desse recurso, especialmente em alguns países como os EUA. As empresas comerciais de testes genéticos de câncer estão oferecendo um modelo de teste orientado ao paciente, no qual uma pessoa solicita o teste "on-line", é acompanhada por um médico ou conselheiro genético que solicitará o teste e recebe aconselhamento genético. Estas oportunidades adicionais para testes genéticos iniciados pelo consumidor melhorarão o acesso, mas também poderão levar a uma menor qualidade dos testes ou a uma utilização inadequada. Cada vez mais, os laboratórios comerciais fornecem serviços agrupados, incluindo informações sobre ascendência e saúde, que podem incluir avaliação do risco de câncer. Entretanto, a utilização destes testes sem a devida orientação oncogenética suscita preocupações quanto à precisão de certos testes TDC e interpretações inadequadas ou mesmo equivocadas de terceiros. Um estudo recente demonstrou resultados falso positivos em 40% das amostras posteriormente enviadas para confirmação clínica em um laboratório americano de testes certificado pela CLIA - *Clinical Laboratory Improvement Amendments*[6].

À medida que o acesso aos testes genéticos se expande e que se acumulam dados tranquilizadores sobre possíveis impactos psicológicos negativos com os resultados, espera-se que o número de candidatos à realização dos mesmos nos serviços genéticos do câncer continue a aumentar.

O aconselhamento genético é o processo de ajudar as pessoas a compreender e se adaptar às implicações médicas, psicológicas e familiares das contribuições genéticas para as doenças. Capacitar médicos e pacientes para tomarem decisões informadas relativamente ao rastreio, prevenção e testes genéticos através do fornecimento de informações genéticas e médicas pertinentes e de aconselhamento psicológico personalizado continuam a ser objetivos fundamentais. A Força-Tarefa do *Cancer Genetics Studies Consortium* (CSGC) americana foi um dos primeiros grupos no cenário oncológico a desenvolverem diretrizes de consenso para o processo e conteúdo do consentimento informado. Este grupo multidisciplinar

considerou primeiro por que o consentimento informado para testes genéticos requer consideração especial e reconheceu as seguintes questões: (1) a informação genética afeta toda a família, (2) a informação genética pode apresentar desafios únicos para os profissionais médicos, uma vez que é de natureza probabilística, e (3) a informação genética pode levar à reclassificação de pacientes de saudáveis para de alto risco. Naquela época, os autores descreveram os principais riscos e benefícios como psicológicos e sociais, e não físicos ou médicos, porque a eficácia das estratégias preventivas e terapêuticas em portadores de VP ainda não havia sido comprovada[7].

Em 2004, a Sociedade Nacional de Conselheiros Genéticos dos EUA publicou o seu primeiro conjunto de recomendações para avaliação e aconselhamento do risco genético do câncer. Essas diretrizes foram baseadas em uma revisão da literatura e na experiência profissional de conselheiros genéticos do câncer. O modelo de aconselhamento pré e pós-teste da doença de Huntington serviu como modelo inicial, prestando atenção significativa à possibilidade de danos psicológicos. Este modelo defendia três visitas separadas, cada uma com a duração de uma hora ou mais, e que por vezes incorporavam avaliações de profissionais de saúde mental antes da divulgação dos resultados[8]. Os componentes principais das sessões tradicionais de aconselhamento genético sobre câncer incluem:

- Coleta e interpretação de histórias familiares e médicas.
- Avaliação de risco para um diagnóstico de câncer ou para uma VP herdada.
- Educação sobre herança, opções de testes, estratégias de gestão, recursos, prevenção e oportunidades de pesquisa.
- Aconselhamento para facilitar a tomada de decisões informadas, identificação de necessidades psicológicas e fornecimento de apoio adequado.

2. DESENVOLVIMENTOS RECENTES

A evolução da prática de aconselhamento genético do câncer foi impulsionada em parte pelos avanços nas intervenções médicas baseadas em evidências, na investigação social e comportamental e na expansão das opções de testes. O campo passou de uma presunção de benefício médico para portadores de variantes de susceptibilidade ao câncer para abordagens baseadas em evidências para redução de riscos e rastreio especializado que levam à redução da morbilidade e mortalidade. Por exemplo, a salpingo-ooforectomia bilateral para mulheres com VP's herdadas

em *BRCA*1 ou *BRCA*2 reduz a mortalidade geral, inclusive para aquelas que já tiveram diagnóstico de câncer de mama. Pacientes com síndrome de Lynch que aderiram às recomendações de triagem endoscópica e histerectomia demonstraram taxas de mortalidade semelhantes às de seus parentes com testes genéticos negativos. Testes para mutações do gene RET em famílias com neoplasia endócrina múltipla e tireoidectomia profilática apropriada à idade com base no status mutacional melhoram a sobrevida livre de doença[9].

A caracterização somática e germinativa da malignidade está se tornando uma parte padrão da avaliação clínica para um número crescente de pacientes oncológicos. Estudos recentes sugerem que quase 10% dos pacientes com câncer avançado podem ter VP's acionáveis que não teriam sido identificadas de acordo com as diretrizes existentes para testes clínicos. O conhecimento sobre a presença de VP hereditária pode influenciar a decisão de um oncologista sobre o medicamento de escolha. Portanto, amplas categorias de pacientes com câncer são agora candidatas a testes genéticos no momento do diagnóstico. Devido à proporção relativamente alta e à capacidade clínica de VP's encontradas em pacientes não selecionados com câncer de pâncreas e ovário, todos os pacientes com esses diagnósticos devem receber testes genéticos germinativos[10].

Sabemos agora que a informação obtida a partir de testes genéticos pode salvar vidas e, por esta razão, os testes genéticos podem ser recomendados de forma adequada, em vez de simplesmente oferecidos, para certos pacientes. Como esperado, quando é oferecido um teste com implicações para o tratamento do câncer, a maioria dos pacientes opta por fazer o teste, uma vez que decisões clínicas dependerão do resultado dos testes genéticos. Consequentemente, os prestadores e os pacientes se tornam ansiosos por iniciar o processo de testes genéticos e ter os resultados disponíveis o mais rapidamente possível. Portanto, a hesitação em oferecer testes genéticos na ausência de uma discussão intensiva ou de um encontro presencial também mudou, uma vez que existe um imperativo moral de proporcionar acesso equitativo a testes em que um resultado positivo tenha consequências acionáveis[11].

O bem-estar psicológico entre aqueles que foram submetidos a testes genéticos do câncer foi estudado e os dados disponíveis não apoiam as preocupações iniciais. Numerosos estudos rigorosos ao longo dos anos mostraram que as informações dos testes genéticos não aumentam o risco de psicopatologia verdadeira, como suicídio, depressão grave ou ansiedade em alguém que de outra forma não carrega tal diagnóstico. Pacientes com diagnóstico psiquiátrico prévio, como histórico de depressão ou que necessitam do uso de medicamentos psicotrópicos, demonstraram maior vulnerabilidade psicológica aos resultados de testes genéticos em vários

estudos. Isto destaca o valor de se avaliar o histórico prévio de diagnósticos psiquiátricos e de individualizar os cuidados quando possível, para atender às necessidades de apoio psicológico quando estas surgirem[11].

Finalmente, as opções de testes expandiram-se significativamente nos últimos 10 anos, desde testes de local único e de gene único até testes de painel multigênico. A procura de serviços genéticos do câncer tem aumentado devido às opções promissoras de novas abordagens preventivas, de rastreamento e terapêuticas e também devido à expansão das opções de testes laboratoriais. A necessidade de fornecer estes serviços a um número cada vez maior de pacientes fomentou a procura de modelos novos e mais eficientes para oferecer aconselhamento e testes genéticos[11].

2.1 Aconselhamento Pré-Teste

O surgimento de novos modelos para a prestação de aconselhamento pré-teste desafia os prestadores a garantir que os objetivos e valores fundamentais do aconselhamento genético sejam mantidos. Uma grande mudança na prática clínica que afeta a discussão do consentimento informado foi a transição para testes de painel multigênico. O modelo hierárquico de aconselhamento genético e consentimento informado foi desenvolvido para abordar o conteúdo de sessões de aconselhamento genético para este fim. Os modelos tradicionais frequentemente incluíam uma discussão detalhada sobre as manifestações clínicas e opções de manejo de cada gene testado[12].

Modelos alternativos de prestação de serviços de pré-teste podem aumentar o acesso aos testes genéticos, minimizando o número de consultas presenciais necessárias e reduzindo os tempos de espera pelos resultados, mantendo ao mesmo tempo a satisfação do paciente. Alguns pacientes estão recebendo acesso direto a testes genéticos com mínima ou nenhuma discussão pré-teste, com educação pré-teste oferecida por meio de vídeo, educação baseada na Web, informações escritas, um *chatbot* ou agente relacional interativo.

À medida que novos modelos de aconselhamento e educação pré-teste baseados em evidências são implementados, deve-se ter cuidado para identificar pacientes que estão indecisos sobre o teste genético após uma intervenção breve ou que preferem uma sessão mais detalhada ou presencial devido a preocupações psicológicas ou informativas. Se um conselheiro genético não estiver disponível localmente, o acesso remoto através de serviços telegenéticos é uma opção. Tal como

acontece com grande parte da prática do aconselhamento genético, a utilização de uma abordagem flexível e adaptada ao paciente facilita o cuidado ideal, equilibrando a eficiência com a atenção às necessidades e preferências psicológicas específicas.

2.2 Seleção de teste

Como acontece com qualquer novo desenvolvimento, há entusiasmo, medo, reservas e controvérsia em torno dos testes de painéis multigênicos. Os prestadores de cuidados de saúde normalmente procuram intervenções que maximizem os benefícios e minimizem os danos ao paciente. A seleção dos testes e o tamanho do painel são vigorosamente debatidos na comunidade profissional de genética do câncer (oncogeneticista). Num extremo, há aqueles que acreditam que uma quantidade mínima de testes é mais apropriada, como testes em um único local para uma pessoa com histórico familiar conhecido de VP. Por outro lado, alguns apoiam o uso de testes de painel multigênico amplo que incluam genes de penetrância alta e moderada para os quais o paciente pode ou não estar em risco com base no histórico pessoal e familiar[13].

Mesmo aqueles que utilizam testes de painel multigênico têm dificuldade em determinar o tamanho ideal do painel e o grau em que um provedor deve orientar a escolha do paciente para a seleção do teste. Pode não ser apropriado atribuir esse fardo aos pacientes quando eles estão em crise ou sob estresse significativo devido a um novo diagnóstico de câncer ou a preocupações com histórico familiar. Um meio-termo potencial pode ser oferecer um amplo painel multigênico e ajudar o paciente a decidir se um teste menor é melhor para ele com base em seus valores, crenças e objetivos.

2.3 Testes adicionais

Opções adicionais de testes de linha germinativa estão no horizonte. O exoma e o sequenciamento do genoma estão se tornando mais amplamente disponíveis e podem ser úteis se o paciente com câncer também tiver anomalias congênitas ou atraso no desenvolvimento ou quando os painéis multigênicos de câncer forem negativos. Outras tecnologias disponíveis incluem sequenciamento de RNA emparelhado com análise de DNA que pode identificar a presença e quantidade de transcritos de RNA, o que pode ajudar na classificação dos resultados de VUS (variante de significado incerto) e identificar VP's intrônicas profundas. Podemos esperar que estas e outras

melhorias nas técnicas de testes laboratoriais continuarão a aumentar a sensibilidade da detecção de variantes e a clareza da interpretação ao longo do tempo[14].

2.4 Integração e interpretação de resultados de testes genéticos

As recomendações de gestão do risco de câncer devem basear-se na integração dos resultados dos testes genéticos com o histórico pessoal e familiar do paciente. Por exemplo, uma mulher de 40 anos que tivesse câncer da mama e um histórico familiar que preenchesse os critérios clínicos para a síndrome de Li-Fraumeni (LFS) receberia orientações da LFS mesmo que o seu teste fosse negativo ou identificasse uma VUS no TP53, enquanto um resultado semelhante em uma mulher sem histórico familiar de câncer não receberia tais orientações. A integração do risco pós-teste é essencial para qualquer modelo simplificado de aconselhamento e testagem para garantir que pacientes de alto risco, como os primeiros, não sejam ignorados[15].

Um desafio contínuo para os especialistas em genética do câncer é o gerenciamento dos resultados do VUS. VUS são muito frequentes e periodicamente é feito um esforço, no sentido de reclassificá-las. A grande maioria das variantes permanece como VUS. As que são reclassificadas, cerca de 8% são reclassificadas para provavelmente benignas ou benignas e cerca de 3% para patogênicas (16). Infelizmente, há evidências de que alguns provedores estão fazendo recomendações cirúrgicas ou de vigilância inadequadas com base na falta de compreensão de um resultado de VUS, que são comuns em painéis multigênicos.

2.5 Escores de risco poligênico

Os escores de risco poligênico (PRSs) incorporam os efeitos combinados de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) identificados a partir de estudos de associação genômica ampla (GWASs) em larga escala para estimar o risco de uma pessoa desenvolver câncer. Geralmente, a magnitude da associação de cada SNP individual com o risco de doença é pequena (por exemplo, conferindo um risco relativo <2). Há esperança de que o efeito cumulativo de 100 ou mais SNPs informativos por si só, ou em combinação com um modelo de risco como Tyrer-Cuzick, possa ser usado para estratificar indivíduos em categorias de risco mais alto e mais baixo, o que pode levar a recomendações diferenciadas de triagem. Além disso, modelos

como o BOADICEA estão trabalhando para incorporar dados de SNP para refinar ainda mais as estimativas de risco ao longo da vida para aqueles que carregam PVs em genes conhecidos de suscetibilidade ao câncer. No entanto, muitos PRS até à data contribuem com melhorias relativamente pequenas na previsão do risco depois de considerados outros fatores de risco conhecidos. Além disso, laboratórios comerciais estão oferecendo testes genéticos de PRS baseados em SNPs antes que a utilidade clínica seja comprovada. Finalmente, existe um acesso diferenciado a esta informação sobre riscos, porque os dados do GWAS estão menos disponíveis para populações que não sejam de ascendência europeia, criando ou exacerbando potencialmente disparidades nos cuidados de saúde. São necessários esforços para estudar populações mais diversas para determinar a utilidade clínica e alcançar equidade nesta área da medicina personalizada[16].

REFERÊNCIAS

1.Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, Weber BL. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. J Am Med Assoc.1995; 273: 577–585. 10.1001/jama.1995.03520310075033.

2.Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G, Baron P, Simmons R, Smith LA, Grady I, et al. Underdiagnosis of hereditary breast cancer: are genetic testing guidelines a tool or an obstacle? J Clin Oncol.2019; 37: 453–460. 10.1200/JCO.18.01631.

3.Pyeritz RE. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years? Genet Med; 2012; 14: 3–9. 10.1038/gim.0b013e3182310bcf.

4.Plichta JK, Sebastian ML, Smith LA, Menendez CS, Johnson AT, Bays, et al. Germline genetic testing: what the breast surgeon needs to know. Ann Surg Oncol.; 2019; 26: 2184–2190. 10.1245/s10434-019-07341-8.

5.King MC, Levy-Lahad E, Lahad A.Population-based screening for *BRCA*1 and *BRCA*2: 2014 Lasker Award. J Am Med Assoc. 2014; 312: 1091–1092. 10.1001/jama.2014.12483

6.McGowan ML, Fishman JR, Settersten RA, Lambrix MA, Juengst ET. Gatekeepers or intermediaries? The role of clinicians in commercial genomic testing. PLoS ONE. 2014; 9: e108484 10.1371/journal.pone.0108484.

7.Stopfer JE. 2000. Genetic counseling and clinical cancer genetics services. Semin Surg Oncol 18: 347–357. 10.1002/(SICI)1098-2388(200006)18:4<347::AID-

SSU10>3.0.CO;2-D.

8.Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. Genetic cancer risk assessment and counseling: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2004; 13: 83–114. 10.1023/B:JOGC.0000018821.48330.77.

9.Athens BA, Caldwell SL, Umstead KL, Connors PD, Brenna E, Biesecker BB. 2017. A systematic review of randomized controlled trials to assess outcomes of genetic counseling. J Genet Couns 26: 902–933. 10.1007/s10897-017-0082-y.

10.Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. J Am Med Assoc.2017; 318: 825–835. 10.1001/jama.2017.11137.

11.Kurian AW, Ward KC, Hamilton AS, Deapen DM, Abrahamse P, Bondarenko I, Li Y, Hawley ST, Morrow M, Jagsi R, et al. Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. JAMA Oncol 2018; 4: 1066–1072. 10.1001/jamaoncol.2018.0644.

12.Bunnik EM, Janssens AC, Schermer MH. A tiered-layered-staged model for informed consent in personal genome testing. Eur J Hum Genet. 2013;21: 596–601. 10.1038/ejhg.2012.237.

13.Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med.2015; 17: 405–424. 10.1038/gim.2015.30.

14.Farber-Katz S, Hsuan V, Wu S, Landrith T, Vuong H, Xu D, et al. 2018. Quantitative analysis of *BRCA*1 and *BRCA*2 germline splicing variants using a novel RNA-massively parallel sequencing assay. Front Oncol. 2018; 8: 286 10.3389/fonc.2018.00286.

15.Robinson JO, Wynn J, Biesecker B, Biesecker LG, Bernhardt B, Brothers KB, et al. 2019. Psychological outcomes related to exome and genome sequencing result disclosure: a meta-analysis of seven Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium studies. Genet Med. 10.1038/s41436-019-0565-3.

16. Mersch J, Brown N, Pirzadeh-Miller S, Mundt E, Cox HC, Brown K, et al. Prevalence of Variant Reclassification Following Hereditary Cancer Genetic Testing. JAMA. 2018;320(12):1266-1274. doi: 10.1001/jama.2018.1315.

17.Lee K, Seifert BA, Shimelis H, Ghosh R, Crowley SB, Carter NJ, et al. Clinical validity assessment of genes frequently tested on hereditary breast and ovarian cancer susceptibility sequencing panels. Genet Med. 2019; 21: 1497–1506. 10.1038/s41436-018-0361-5.