

Univerzita Palackého v Olomouci
Lékařská fakulta

Genetické pozadí ovariální patogeneze

Disertační práce

Autor práce: MUDr. Júlia Vrtělová
Vedoucí práce: prof. Mgr. Radek Vodička, Ph.D.

2026

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracovala samostatně pod vedením prof. Mgr. Radka Vodičky, Ph.D. a že jsem všechny použité literární zdroje uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci

MUDr. Júlia Vrtělová

Poděkování

Tímto bych ráda vyjádřila své upřímné poděkování všem, kteří se podíleli na vzniku této práce a poskytovali mi podporu v průběhu jejího zpracování. Zvláštní poděkování náleží panu prof. Mgr. Radku Vodičkovi, Ph.D., za odborné vedení práce, cenné rady a podnětné připomínky. Dále děkuji kolegům z Ústavu lékařské genetiky Fakultní nemocnice v Olomouci za odbornou spolupráci a konzultace v rámci řešené problematiky. V neposlední řadě patří mé velké poděkování rodině za dlouhodobou podporu, pochopení a trpělivost po celou dobu zpracování této práce.

Abstrakt

Epiteliální karcinom ovaria je nejzávažnější gynekologickou malignitou s vysokou mortalitou a významnou rolí hereditární genetické predispozice u části pacientek. Molekulárně-genetické testování umožňuje identifikaci nositelek patogenních variant v nádorových predispozičních genech, poskytuje základ pro cílené preventivní a screeningové programy, personalizovanou léčbu a genetické poradenství v rizikových rodinách.

Do studie bylo zařazeno 117 nepříbuzných pacientek s histologicky potvrzeným epiteliálním karcinomem ovaria, tuby nebo primárním peritoneálním nádorem. Analýza zahrnovala vyšetření 226 genů panelem CZECANCA a klasifikaci detekovaných variant dle doporučení ACMG. Současně byly hodnoceny další klinické parametry: věk při diagnóze, histologický typ, stadium onemocnění a rodinná anamnéza nádorů.

Patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty byly nalezeny u 34 pacientek (29,1 %), přičemž nejčastěji poškozenými geny byly *BRCA1* a *BRCA2* (17,1 %), tvořící více než polovinu všech kauzálních variant. Spektrum zahrnovalo frameshiftové a nonsense změny, včetně významného podílu velkých genomových přestaveb. Kromě *BRCA1/2* byly detekovány varianty v genech homologní rekombinace DNA (*PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*), zatímco varianty v *XRCC1*, *XRCC4*, *TELO2*, *FANCD2* a *FANCL* nejsou považovány za etablované predispoziční faktory ovariálního karcinomu.

Serózní karcinomy byly častěji diagnostikovány v pokročilých stádiích a u starších pacientek. Nositelky variant v *BRCA1* a *BRCA2* měly nižší medián věku při diagnóze a výrazně častější pozitivní rodinnou anamnézu nádorů.

Výsledky studie potvrzují klíčovou roli genů *BRCA1* a *BRCA2* v genetické predispozici k epiteliálnímu karcinomu ovaria a zdůrazňují význam genetického testování všech pacientek. Identifikace kauzálních variant je zásadní pro individualizaci léčby, cílené preventivní opatření a efektivní genetické poradenství v rodinách pacientek.

Klíčová slova: karcinom ovaria, genetická predispozice, molekulárně-genetické vyšetření, patogenní varianta, sekvenování nové generace, genetické poradenství

Abstract

Epithelial ovarian cancer is the most serious gynecological malignancy with high mortality and a significant role of hereditary genetic predisposition in a portion of patients. Molecular genetic testing enables the identification of carriers of pathogenic variants in tumor-predisposing genes, providing a basis for targeted prevention and screening programs, personalized treatment, and genetic counseling in at-risk families.

The study included 117 unrelated patients with histologically confirmed epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneal tumor. The analysis included testing of 226 genes using the CZECANCA panel and classification of detected variants according to ACMG recommendations. Other clinical parameters were also evaluated: age at diagnosis, histological type, disease stage, and family history of tumors.

Pathogenic or likely pathogenic variants were found in 34 patients (29.1%), with *BRCA1* and *BRCA2* being the most frequently affected genes (17.1%), accounting for more than half of all causal variants. The spectrum included frameshift and nonsense mutations, as well as a significant proportion of large genomic rearrangements. In addition to *BRCA1/2*, variants were detected in DNA homologous recombination genes (*PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*), while variants in *XRCC1*, *XRCC4*, *TELO2*, *FANCD2*, and *FANCL* are not considered to be established predisposing factors for ovarian cancer.

Serous carcinomas were more frequently diagnosed in advanced stages and in older patients. Carriers of variants in *BRCA1* and *BRCA2* had a lower median age at diagnosis and a significantly higher frequency of positive family history of tumors.

The results of the study confirm the key role of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in genetic predisposition to epithelial ovarian cancer and emphasize the importance of genetic testing of all patients. Identification of causal variants is essential for individualized treatment, targeted preventive interventions, and effective genetic counseling in patients' families.

Keywords: ovarian cancer, genetic predisposition, molecular genetic testing, pathogenic variant, next-generation sequencing, genetic counseling

Obsah

1	Úvod	3
1.1	Cíle práce:	4
2	Teoretická část	5
2.1	Epidemiologie ovariálních nádorů	5
2.1.1	Incidence a mortalita ve světě	5
2.1.2	Incidence a mortalita v České republice	6
2.2	Anatomie a patofyziologie ovariálních nádorů	8
2.3	Rizikové a protektivní faktory vzniku ovariálních nádorů	9
2.3.1	Věk	10
2.3.2	Reprodukční faktory	10
2.3.3	Gynekologické faktory	10
2.3.4	Faktory životního stylu	11
2.3.5	Genetické faktory	11
2.3.6	Protektivní faktory	12
2.4	Klasifikace ovariálních nádorů	12
2.4.1	Epiteliální karcinomy ovaria	13
2.4.2	Borderline tumory	15
2.4.3	Neepiteliální nádory ovaria	15
2.5	Patogeneze ovariálního karcinomu – dualistický model (typ I a typ II)	16
2.6	Stadia onemocnění	17
2.7	Role genomové nestability u karcinomu ovaria	19
2.7.1	Homologní rekombinace a její význam	19
2.8	Klinické projevy ovariálních nádorů	19
2.8.1	Prognóza pacientek s ovariálním nádorem	20
2.9	Nádory ovarii u dětí a adolescentů	21
2.10	Dědičné nádorové syndromy spojené s rizikem ovariálního karcinomu	22
2.10.1	Dědičný nádorový syndrom prsu a/nebo vaječníku (HBOC) a další nádorové predispoziční syndromy	23
2.10.2	Další genetické aspekty spojené s rizikem vzniku ovariálního karcinomu	31
2.11	Stručný přehled molekulární diagnostiky u ovariálních nádorů	32
2.11.1	Sangerova sekvenace	32
2.11.2	MLPA	33

2.11.3	Next-generation sequencing	33
2.12	Terapie ovariálních karcinomů	35
2.12.1	Preventivní přístupy u žen s vysokým rizikem ca ovaríí	36
2.12.2	Chirurgická léčba	36
2.12.3	Chemoterapie	37
2.12.4	Cílená a udržovací léčba	37
2.12.5	Léčba recidivujícího onemocnění	37
2.13	PARP inhibitory a homologní rekombinace u ovariálního karcinomu	38
2.14	Budoucnost genové terapie v onkologii	38
3	Materiál a metodika	40
3.1	Soubor pacientů	40
3.2	Izolace DNA	41
3.3	Sekvenování NGS	41
3.4	MLPA	42
3.5	Sangerovo sekvenování	43
4	Výsledky	44
4.1	Stage a grade nádoru	44
4.2	Pacientky s kauzální variantou	46
4.2.1	Doposud nepopsané patogenní varianty	49
4.3	Pacientky bez kauzální varianty – negativní	50
4.4	Varianty – vliv rodinné anamnézy	54
5	Diskuze	55
6	Závěr	63
7	Seznam použitých zkratk	64
8	Seznam publikovaných prací autora	67
9	Použitá literatura	70
10	Přílohy	86

1 Úvod

Ovariální nádory představují biologicky i klinicky vysoce heterogenní skupinu onemocnění, která se liší svým histologickým původem, molekulárními charakteristikami i klinickým průběhem. Zhoubné nádory vaječníků patří dlouhodobě mezi nejzávažnější gynekologické malignity, a to pro jejich častou diagnostiku v pokročilých stádiích a s tím spojenou nepříznivou prognózu. Navzdory pokroku v chirurgické léčbě a systémové terapii zůstává mortalita u tohoto onemocnění vysoká.

V posledních letech se stále více ukazuje, že zásadní roli ve vzniku a progresi ovariálních nádorů hrají genetické a molekulární mechanismy. Poruchy regulace buněčného cyklu, defekty reparačních drah DNA a specifické genetické alterace se podílejí nejen na iniciaci nádorového procesu, ale také na jeho biologickém chování a odpovědi na léčbu. Tyto poznatky vedly k významnému posunu v chápání patogeneze ovariálních nádorů a otevřely nové možnosti cílené a personalizované terapie.

Tato dizertační práce se zaměřuje na genetické příčiny podílející se na vzniku a vývoji ovariálních nádorů. Cílem je přispět k hlubšímu porozumění jejich patogeneze a potenciálnímu klinickému využití genetických poznatků v diagnostice, prevenci, prognóze a terapii tohoto onemocnění.

1.1 Cíle práce:

Poskytnout ucelený přehled o karcinomu ovaria (klinické, histopatologické a molekulárně-genetické charakteristiky).

Stanovit frekvenci germinálních patogenních a pravděpodobně patogenních variant u pacientek s karcinomem ovaria, tuby nebo primárním karcinomem peritonea.

Analyzovat spektrum mutací v predispozičních genech.

Zhodnotit vztah genetických nálezů k věku, rodinné anamnéze, stádiu nádoru a stupni diferenciaci nádoru.

Posoudit klinický význam genetického testování.

2 Teoretická část

2.1 Epidemiologie ovariálních nádorů

Nádorová onemocnění jsou celosvětově po kardiovaskulárních onemocněních druhou nejčastější příčinou úmrtí. Nádory ovarií patří obecně mezi nejvíce fatální gynekologické malignity a to především v důsledku asymptomatického počátku onemocnění a absence efektivního screeningového programu. Rakovina vaječníků tedy představuje významný problém ženského zdraví a patří mezi nejzávažnější gynekologické malignity z hlediska mortality (Sung et al., 2021; Toss et al., 2015; La Vecchia, 2001).

2.1.1 Incidence a mortalita ve světě

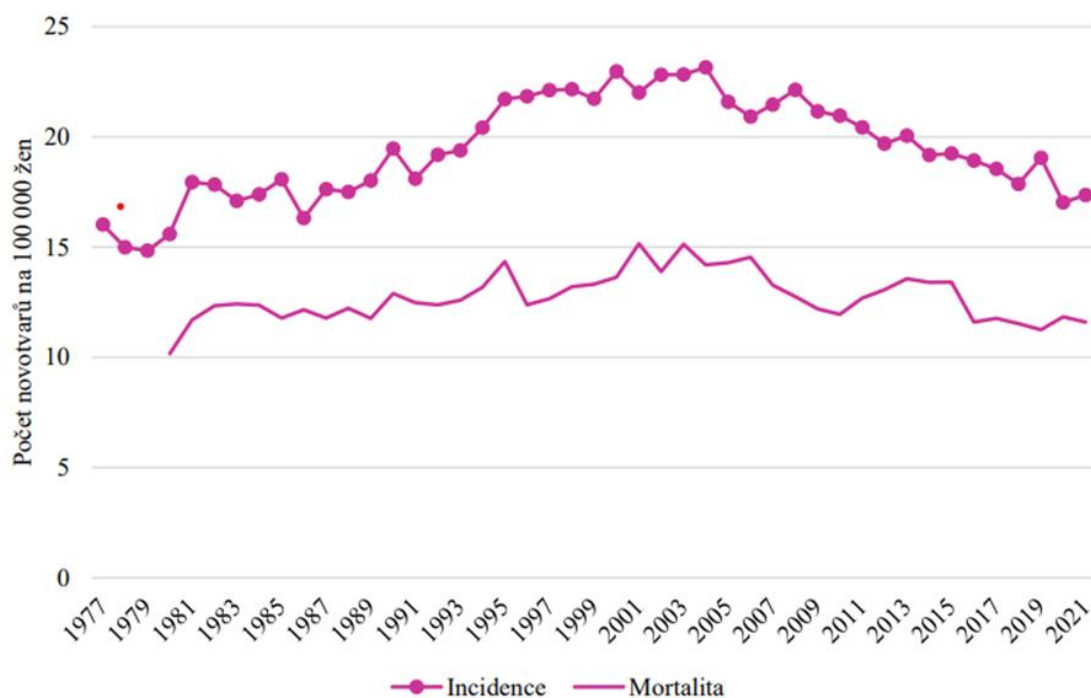
Celosvětově je každoročně diagnostikováno přibližně 230 000 – 240 000 nových případů karcinomu vaječníků, přičemž pětileté celkové přežití dosahuje přibližně 40–45 %, což odpovídá více než 150 000 úmrtím ročně (Sung et al., 2021; Toss et al., 2015; La Vecchia, 2001). Z hlediska úmrtnosti v rozvinutých zemích je karcinom vaječniku pátým nejčastějším typem rakoviny. Incidence ovariálního karcinomu je relativně stabilní nebo mírně klesající, ale v některých vyspělých zemích zůstává celková mortalita vysoká, což je dáno především pozdní diagnózou onemocnění (Toss et al., 2015; La Vecchia, 2001). Pokles incidence i mortality v posledních desetiletích je částečně připisován rozšířenému užívání kombinované hormonální antikoncepce, která má prokazatelný protektivní efekt vůči vzniku karcinomu ovaria. V roce 2020 byl karcinom vaječníků zodpovědný za 4,7 % všech úmrtí na nádorová onemocnění u žen na celém světě (La Vecchia, 2001; Webb, Jordan, 2024).

Celosvětově se řadí přibližně na 14. místo mezi všemi příčinami úmrtí na rakovinu, u žen však zaujímá 6.–8. místo, což podtrhuje její klinický význam (Bray et al., 2023). Vysoká mortalita je způsobena nespecifickými příznaky a častou diagnózou v pokročilých stádiích onemocnění (Reid et al., 2017).

2.1.2 Incidence a mortalita v České republice

Incidence karcinomu vaječnicků se dlouhodobě pohybuje mezi 16–18 případy na 100 000 žen ročně, to odpovídá ročně přibližně 900–1 000 nově diagnostikovaným případům (Zvaríková, 2021; Cibula, 2025). Vývoj incidence těchto karcinomů v letech 1977–2021 zachycuje Obr. 1. Česká republika se v evropském kontextu řadí mezi země s relativně vysokou incidencí tohoto onemocnění (Vlasák et al., 2014).

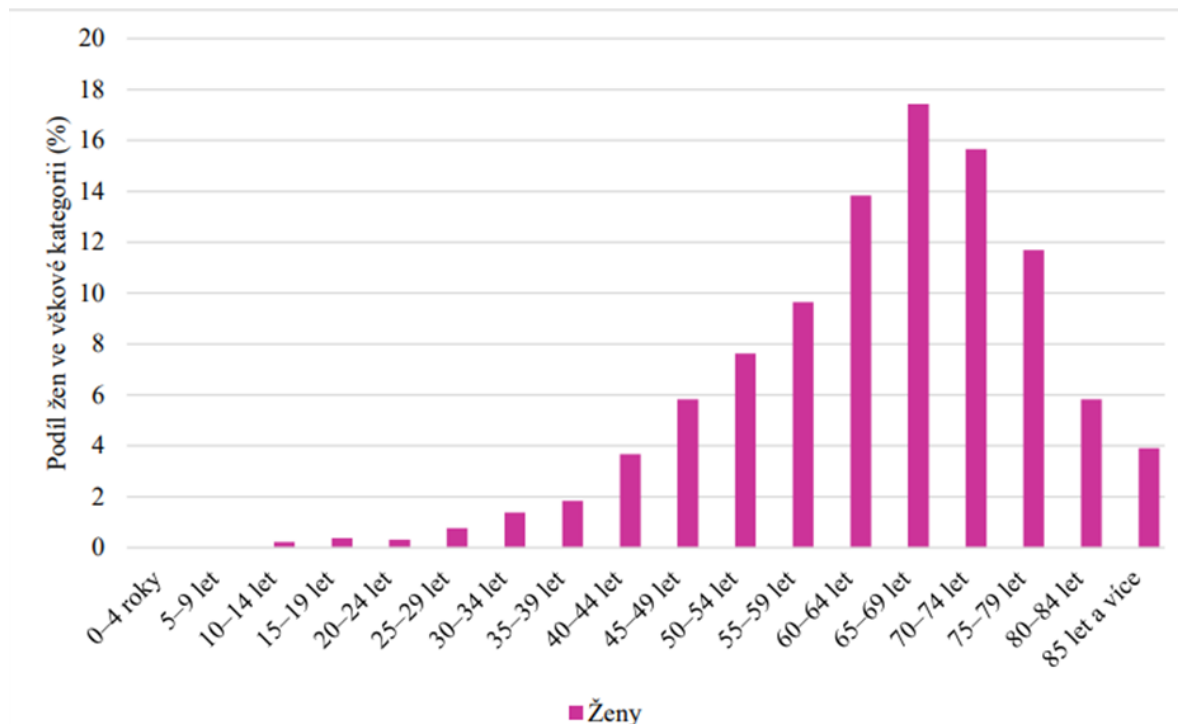
Mortalita karcinomu vaječnicků v České republice dosahuje přibližně 11–13 úmrtí na 100 000 žen ročně a pětileté relativní přežití činí kolem 45 %. Vývoj mortality tohoto onemocnění v období let 1977–2021 je znázorněn na Obr. 1. Přežívání významně závisí na stadiu onemocnění v době diagnózy (Zvaríková, 2021; Cibula, 2025). Vzhledem k absenci efektivního populačního screeningového programu se nedaří zvyšovat podíl případů diagnostikovaných v časných stadiích onemocnění (Vlasák et al., 2014).



Obr. 1. Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů vaječnicků v ČR. Převzato z ÚZIS ČR (2025).

Věkové složení populace žen s karcinomem vaječnicků je typické s vrcholem záchytu v pozdějším věku, přibližně mezi 50. a 84. rokem života. V období let 2018–2022 byl medián věku nově diagnostikovaných pacientek v České republice 66 let, přičemž 50 % pacientek bylo ve věku 56–73 let (SVOD, 2023). Věková struktura pacientek viz. Obr. 2. Z hlediska stadia

onemocnění bylo v roce 2022 přibližně 65 % nově diagnostikovaných případů zachyceno v pokročilých stádiích (klinická stadia FIGO III a IV) (SVOD, 2023).



Obr. 2. Věková struktura pacientek s karcinomem ovaria v ČR, období 2017–2021. Převzato z ÚZIS ČR (2025).

Při mezinárodním srovnání v kontextu vyspělých zemí se incidence zhoubných nádorů vaječníku pohybuje kolem průměrných hodnot, přičemž standardizovaná incidence (ASR[w]) činí 8,7/100 000 žen (Bray et al., 2023). Základní epidemiologické charakteristiky zůstávají v průběhu sledovaného období relativně stabilní. Tento trend vyvolává otázku, do jaké míry stagnující incidence v posledním desetiletí souvisí s profylaktickou adnexektomií, doporučenou ženám s hereditárním rizikem ovariálního karcinomu (Bray et al., 2023; Foretová et al., 2022).

Současné poznatky o histogenezi nejčastějších ovariálních karcinomů serózního typu, spojených s mutacemi tumor supresorových genů *BRCA1* a *BRCA2*, svědčí o jejich původu v epitelu vejcovodu, kde lze identifikovat prekancerózní změny (Bray et al., 2023). Patogenní germinální varianty těchto genů významně zvyšují riziko vzniku onemocnění a umožňují cílené genetické testování, preventivní intervence a individualizovanou léčbu (Bray et al., 2023; Foretová et al., 2022).

2.2 Anatomie a patofyziologie ovariálních nádorů

Vaječníky jsou párové pohlavní žlázy s komplikovanou histologickou strukturou, které plní zásadní reprodukční i endokrinní funkce. Nacházejí se v malé pánvi po stranách dělohy a jejich tkáň zahrnuje povrchový epitel, stromální buňky a gametální elementy (buňky geminální linie). Tyto buněčné komponenty se během menstruačního cyklu dynamicky mění a podílejí se na zrání oocytů, ovulaci a produkci hormonů (Čihák et al., 2013).

Tato složitost struktury se odráží v heterogenitě nádorových procesů, které se ve vaječnicích mohou rozvinout. Ovariální nádory mohou vznikat z různých buněčných linií – z povrchového epitelu, germinálních buněk či stromálních a gonadálních elementů – to vede k širokému spektru histologických typů nádorů s rozdílnou biologickou aktivitou a prognózou (Kurman et al., 2020; Bapat et al., 2008).

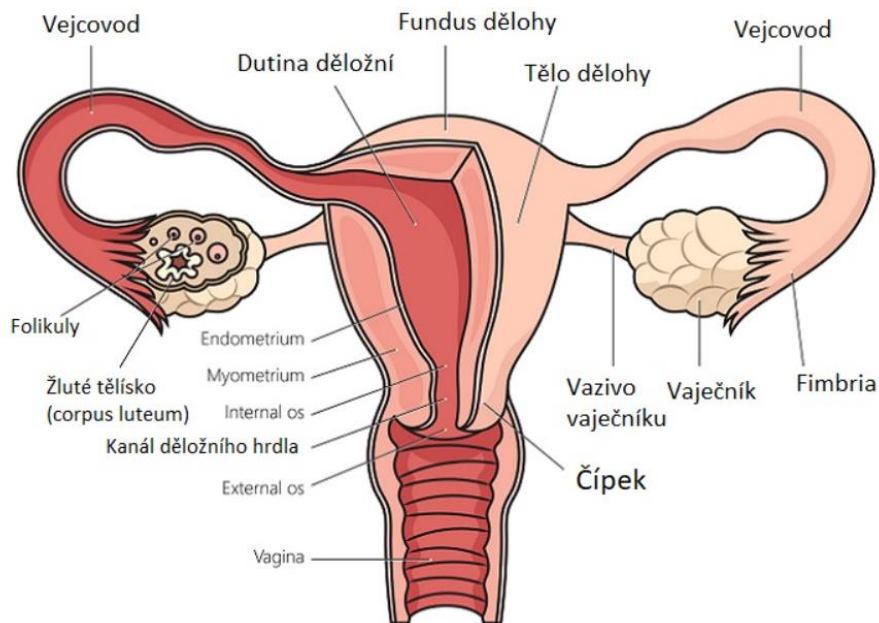
Epiteliální nádory představují přibližně 90 % všech maligních ovariálních nádorů. Vznikají z povrchového epitelu nebo subepiteliálního stromatu. Patogeneze těchto nádorů je často spojena se zárodečnými mutacemi, zejména v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Tyto narušují opravu DNA a podporují genovou instabilitu (Bowtell et al., 2018).

Germinální nádory vycházejí z oocytů s častým výskytem u mladších žen. Jejich vznik je spojen s maligní transformací buněk, které by normálně podléhaly zrání a apoptóze během vývoje folikulů (Webb, Jordan, 2024).

Stromální a gonadální nádory pocházejí ze stromálních buněk vaječníku a často produkují hormony, což může ovlivňovat klinický obraz nemoci (například způsobují hyperestrogenismus nebo virilizaci) (Webb, Jordan, 2024).

Schéma anatomie vnitřních ženských pohlavních orgánů a patofyziologie ovariálních nádorů je znázorněno na Obr. 3.

Rozvoj ovariálních nádorů je dále ovlivněn genetickými faktory, věkem, reprodukčními a hormonálními faktory. Heterogenita buněčných typů a histologických forem zároveň ztěžuje včasnou diagnostiku, což je jedním z důvodů, proč jsou ovariální nádory často zachyceny až v pokročilém stadiu (Bapat et al., 2008; Bowtell et al., 2018; Čihák et al., 2013; Kurman et al., 2020; Siegel et al., 2023; Webb, Jordan, 2024).



Obr. 3. Anatomie vnitřních ženských pohlavních orgánů a patofyziologie ovariálních nádorů.
Upraveno z Verywell Health (2025).

2.3 Rizikové a protektivní faktory vzniku ovariálních nádorů

Karcinom ovaria je multifaktoriální onemocnění, jehož vznik je podmíněn komplexní interakcí demografických, reprodukčních, hormonálních, genetických a environmentálních faktorů. Význam jednotlivých rizikových faktorů se liší nejen podle histologického typu nádoru, ale také podle věku pacientky a jejího hormonálního a genetického profilu. Nejlépe prostudované jsou rizikové faktory epitelálního karcinomu ovaria, který představuje dominantní formu tohoto onemocnění (Momenimovahed et al., 2019; Webb, Jordan, 2024).

Epidemiologické studie dlouhodobě poukazují na zásadní roli věku, reprodukční anamnézy, hormonální expozice a genetické predispozice, přičemž některé faktory riziko vzniku onemocnění zvyšují, zatímco jiné mají protektivní účinek. Porozumění těmto faktorům je

klíčové nejen pro identifikaci rizikových skupin žen, ale také pro prevenci, časnou diagnostiku a individualizaci sledování pacientek (Momenimovahed et al., 2019; Webb, Jordan, 2024).

V následujících podkapitolách jsou systematicky shrnuty hlavní rizikové a protektivní faktory karcinomu ovaria se zaměřením na jejich klinický a biologický význam.

2.3.1 Věk

Epiteliální karcinom vaječníků je převážně postmenopauzální malignitou. Jeho incidence významně narůstá u žen starších 65 let. Vyšší věk je často spojen s pokročilejším stadiem onemocnění, nižším celkovým přežitím a méně agresivním terapeutickým přístupem. Věk nad 64 let je považován za významný prediktor mortality u pacientek s ovariálním karcinomem (Momenimovahed et al., 2019).

2.3.2 Reprodukční faktory

Mezi významné rizikové faktory patří nuliparita, narození prvního dítěte po 35. roce života ženy, pozdní nástup menopauzy a hormonální substituční terapie v menopauze, což souvisí se zvýšenou hormonální stimulací epitelu vaječníků (Stewart et al., 2013). Specifickým rizikem je také ovariální stimulace při léčbě neplodnosti, která byla spojena se zvýšeným výskytem borderline nádorů ovaria, intenzivní hormonální stimulace může ovlivnit proliferaci epitelu (Stewart et al., 2013).

2.3.3 Gynekologické faktory

Další významný rizikový faktor představuje endometrióza, která je spojena se vznikem endometrioidního karcinomu a karcinomu z jasných buněk. Přesný patogenetický mechanismus této asociace není zcela objasněn, avšak předpokládá se kombinace chronického zánětu, hormonální dysbalance a genetických změn v postižených buňkách (Munksgaard, Blaakaer, 2012).

Nejčastější endokrinní poruchou u žen v reprodukčním věku je syndrom polycystických ovarií (PCOS), kterým trpí přibližně 5–10 % žen ve věku 18–44 let. PCOS je spojován s vyšším

rizikem epiteliálních ovariálních nádorů a také karcinomu endometria, přičemž patofyziologické mechanismy zahrnují hyperandrogenismus, anovulaci a chronickou expozici endogenním estrogenům (Goodman et al., 2015; NICHD, 2015; Chittenden et al., 2009).

Některé typy ovariálních cyst mohou představovat prekuzory maligních ovariálních nádorů. V epidemiologických studiích byla rovněž prokázána asociace mezi ovariálními cystami a zvýšeným rizikem vzniku hraničních (borderline) tumorů vaječníků (Momenimovahed et al., 2019).

2.3.4 Faktory životního stylu

Obezita byla identifikována jako rizikový faktor pro ovariální karcinom. Metaanalýzy uvádí, že ženy s nadváhou mají vyšší relativní riziko vzniku ovariálního karcinomu než ženy s normální hmotností (Momenimovahed et al., 2019). Epidemiologické studie naznačují, že alkohol a kofein mají jen omezený nebo nejednoznačný vliv na riziko ovariálního karcinomu, přičemž účinek alkoholu může záviset na jeho typu a věku ženy. Naopak kouření je spojeno se zvýšeným rizikem mucinózních, hraničních i maligních ovariálních tumorů a s vyšší mortalitou pacientek, zatímco věk začátku kouření není významným rizikovým faktorem (Momenimovahed et al., 2019).

2.3.5 Genetické faktory

Významný je také genetický faktor, kdy potvrzení geminální patogenní varianty v rodině významně zvyšuje riziko vzniku ovariálního karcinomu (riziko se liší dle poškozeného genu). U žen s familiárním výskytem ovariálního nádoru, ale bez prokázané germinální mutace, je riziko pro prvostupňové příbuzné odhadováno na přibližně 6 % (Foretová et al., 2019). Obecné populační riziko vzniku ovariálního nádoru se pohybuje mezi 1,4–1,8 % (Foretová et al., 2019; Firth, Hurst, 2005).

2.3.6 Protektivní faktory

Mezi protektivní faktory patří zejména těhotenství, kojení a dlouhodobé užívání hormonální antikoncepce (HAK). Užívání HAK po dobu 5 let snižuje riziko rozvoje ovariálního karcinomu o 20–30 %, při užívání nad 10 let je riziko sníženo až o 60 % (Smolarz et al., 2020). Těhotenství, kojení, užívání HAK snižují počet ovulačních cyklů a tím pravděpodobnost genetických poškození epitelu vaječnicků. Ochranný účinek mají také některé chirurgické intervence, jako je tubální ligace nebo hysterektomie, pravděpodobně díky mechanickému omezení vstupu potenciálně karcinogenních látek do vaječnicků. Dále je prokazatelně prospěšný zdravý životní styl, zahrnující udržování normální tělesné hmotnosti a stravu bohatou na ovoce, zeleninu a vlákninu, která podporuje celkové zdraví (Momenimovahed et al., 2019; Munksgaard, Blaakaer, 2012; NICHD, 2015; Chittenden et al., 2009; Stewart et al., 2013).

2.4 Klasifikace ovariálních nádorů

Většinu maligních ovariálních nádorů představují epiteliální karcinomy, které vznikají z povrchového epitelu vaječnicků nebo z epitelu vejcovodů. Tyto tumory tvoří přibližně 90 % všech primárních malignit ovaria (Benerjee, Kaye, 2013). Zbývajících 10 % tvoří neepiteliální nádory, zahrnující germinální nádory a nádory gonadálního stromatu, které se vyskytují převážně u mladších žen a dívek (Benerjee, Kaye, 2013; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Epiteliální karcinomy jsou rozděleny podle aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace WHO (2020) do pěti hlavních histologických typů: high grade serózní (HGSC), low grade serózní (LGSC), endometroidní, clear cell (světlobuněčný karcinom) a mucinózní karcinomy. Minoritní a vzácné typy zahrnují maligní Brennerův tumor a neklasifikovatelné či nediferencované karcinomy (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Speciální skupinu tvoří borderline tumory, které vykazují histologickou atypii a proliferaci epitelu, ale postrádají destruktivní stromální invazi charakteristickou pro invazivní karcinomy. Tyto tumory mají obvykle lepší prognózu a jsou častěji diagnostikovány v časných stádiích. Převážně zahrnují serózní a mucinózní subtypy, avšak mohou zahrnovat i endometroidní, clear cell, seromucinózní a Brennerovy borderline tumory. Některé borderline tumory mohou sloužit

jako prekurzory LGSC nebo mucinózních karcinomů (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Pro přehlednost histologické subtypy ovariálních nádorů viz. Tab. 1.

Tab. 1. Histologické subtypy ovariálních nádorů. Adaptováno z Benerjee, Kaye (2013).

Nádory ovarií		
Epiteliální	High-grade serózní karcinom	<i>TP53; BRCA1,2; NF1; RB1; CDK12</i> ; geny homologní rekombinace
	Low-grade serózní karcinom	<i>BRAF; KRAS; NRAS; ERBB2</i>
	Mucinózní karcinom	<i>KRAS; HER2</i> ; amplifikace
	Světlobuněčný karcinom	<i>ARID1A; PIK3CA; PTEN; CTNNB1; PPP2R1 α</i>
	Endometroidní karcinom	<i>ARID1A; PIK3CA; PTEN; PPP2R1α</i> ; MMR deficiencie
Neepiteliální	"Sex cord" stromální tumor	Granulózní buňky - <i>FOXL2</i> ; Sertoliho-Leydigových buněk - <i>DICER1</i>
	Ostatní, zahrnující pohlavní buňky	Dysgerminom, gonadoblastom

2.4.1 Epiteliální karcinomy ovaria

Podle aktuální klasifikace Světové zdravotnické organizace WHO (2020) existuje pět hlavních histologických typů epiteliálních karcinomů ovaria: high grade serózní (HGSC), low grade serózní (LGSC), endometroidní, karcinom z jasných buněk a mucinózní karcinomy. Minoritní a vzácné typy zahrnují maligní Brennerův tumor a neklasifikovatelné či nediferencované karcinomy (IARC, 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

High grade serózní karcinom (HGSC)

HGSC je nejčastější histologický subtyp epiteliálních karcinomů ovaria, tvoří přibližně 60–70 % všech případů. Charakterizuje jej výrazná genomová nestabilita a časté somatické mutace v genu *TP53*. Další klíčové změny zahrnují alterace genů zapojených do opravy DNA, zejména *BRCA1* a *BRCA2*, což má význam pro cílenou terapii PARP inhibitory. HGSC je považován za nádor s původem v epitelu fimbrií vejcovodu a bývá typicky diagnostikován v pokročilém

klinickém stadiu, což se podílí na nepříznivé prognóze (Azzalini et al., 2023; Kurman et al., 2022; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Low grade serózní karcinom (LGSC)

LGSC je vzácnější (<5 % epiteliálních karcinomů), obvykle dobře diferencovaný tumor s nižší agresivitou. Molekulárně a morfologicky se liší od HGSC – typické jsou mutace *KRAS*, *BRAF* nebo *NRAS*, zatímco mutace *TP53* jsou vzácné a *BRCA1/2* alterace se nevyskytují. LGSC má obecně indolentnější průběh a nižší citlivost na standardní chemoterapii (Anglesio et al., 2017; Helland et al., 2023; McConechy et al., 2014; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Endometroidní karcinom

Endometroidní karcinom tvoří asi 10 % epiteliálních karcinomů, častěji postihuje ženy s anamnézou endometriózy a histologicky připomíná endometroidní karcinom endometria. Molekulárně je charakterizován mutacemi v *CTNNB1*, *PTEN* či deficitem MMR proteinů (IARC, 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Světlobuněčný karcinom

Světlobuněčný karcinom tvoří 6–10 % epiteliálních karcinomů, často je spojen s endometriózou. Od HGSC se liší molekulárními změnami, typicky zahrnuje patogenní varianty *ARID1A* a *PIK3CA*. Tento typ karcinomu vykazuje relativní rezistenci vůči standardní chemoterapii (Helland et al., 2023; IARC, 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Mucinózní karcinom

Mucinózní karcinom je vzácný (cca 3–4 %) a molekulárně často zahrnuje alterace *KRAS*. Diagnosticky může být náročné odlišit primární ovariální mucinózní karcinom od metastatických mucinózních tumorů gastrointestinálního traktu (IARC, 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020). Tento typ nádoru má odlišnou biologii i molekulární dráhy karcinogeneze než serózní karcinomy a obvykle vykazuje odlišnou odpověď na standardní chemoterapii.

Každý z pěti hlavních histologických typů představuje samostatnou biologickou jednotku s odlišnými molekulárními drahami karcinogeneze, prognózou a léčebnými odpověďmi, což

zdůrazňuje nezbytnost přesné histopatologické diagnostiky (IARC, 2020; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

2.4.2 Borderline tumory

Borderline tumory tvoří speciální skupinu epitelálních nádorů ovaria s histologickou atypií a proliferací epitelu, avšak bez destruktivní stromální invaze charakteristické pro invazivní karcinomy. Obvykle mají lepší prognózu a jsou častěji diagnostikovány v časných stádiích (Kurman et al., 2014; Kurman et al., 2022; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Převážně zahrnují serózní a mucinózní subtypy, ale mohou zahrnovat i endometroidní, clear cell, seromucinózní a Brennerovy borderline tumory. Některé borderline tumory mohou sloužit jako prekurzory LGSC nebo mucinózních karcinomů ((Kurman et al., 2014; Kurman et al., 2022; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

Klinické chování, histologie a molekulární charakteristiky těchto nádorů vyžadují odlišný přístup k diagnostice a léčbě a mají význam pro genetické poradenství (Kurman et al., 2014; Kurman et al., 2022; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

2.4.3 Neepiteliální nádory ovaria

Neepiteliální nádory ovaria představují relativně vzácnou skupinu malignit, které vznikají z buněk jiných než epitelálních. Patří sem především germinální nádory a sex cord stromální (gonadostromální) tumory, které vycházejí z primordiálních zárodečných buněk nebo ze stromálních a sex cord buněk ovaria. Tyto nádory tvoří jen malou část všech malignit ovaria, přibližně 8–10 % (Van der Linde et al., 2019).

Germinální nádory

Zahrnují různé histologické subtypy, jako jsou dysgerminomy, nádory ze žloutkového váčku, embryonální karcinomy nebo teratomy s maligním chováním. Vyskytují se převážně u mladších žen a adolescentů, často jsou diagnostikovány v raném stádiu a mají příznivou prognózu při kombinaci chirurgického a chemoterapeutického ošetření (Maoz et al., 2020).

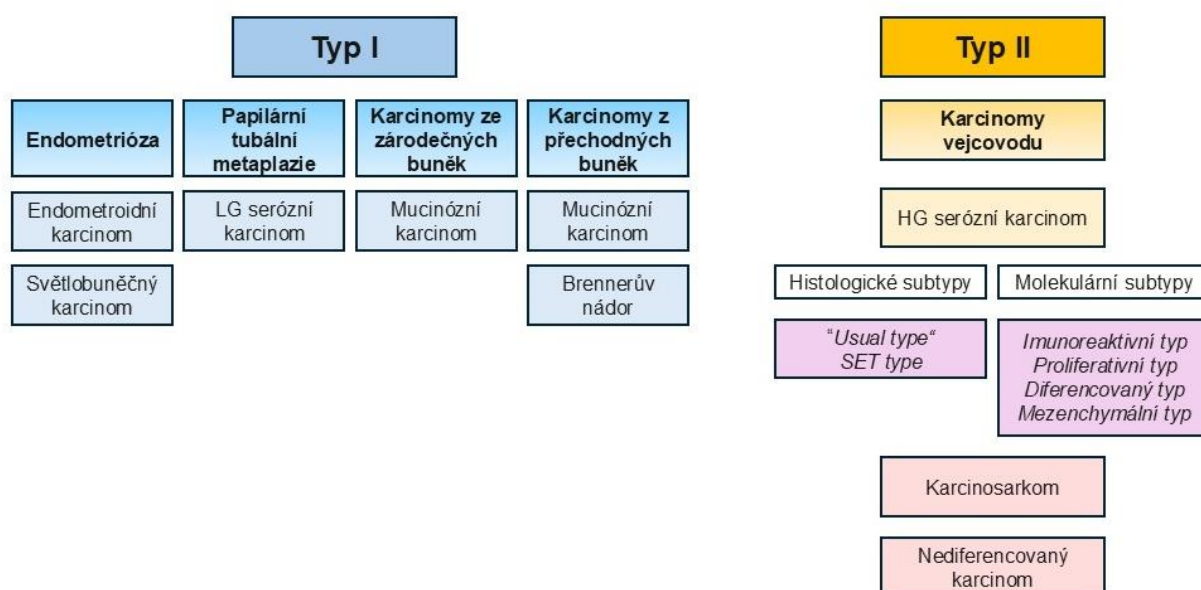
„Sex cord“ stromální tumory

Vznikají ze stromálních a hormonálně aktivních buněk ovaria, mezi které patří granulózové, thekové či Sertoli–Leydigovy buňky. Tyto tumory mohou produkovat hormony a způsobovat endokrinní projevy, například předčasnou pubertu nebo virilizaci. Jejich klinický průběh je často pomalejší než u epitelálních karcinomů a prognóza závisí na histologickém typu a stadiu onemocnění (Hanley, Mosunjac, 2019; Maoz et al., 2020).

Celkově jsou neepiteliální nádory vzácné, ale vyžadují specifický přístup k diagnostice a léčbě vzhledem k odlišnému biologickému chování a věkové distribuci pacientek (Hanley, Mosunjac, 2019; Maoz et al., 2020; Van der Linde et al., 2019).

2.5 Patogeneze ovariálního karcinomu – dualistický model (typ I a typ II)

Dualistický model ovariální karcinogeneze rozděluje epitelální karcinomy ovaria do dvou biologicky a molekulárně odlišných skupin – nádory typu I a typu II viz. Obr. 4. Tento koncept vychází z rozdílů v patogenezi, genetických alteracích, biologickém chování i klinickém průběhu jednotlivých nádorových typů (Shih, Kurman, 2004; Kurman, Shih, 2016).



Obr. 4. Model vzniku karcinomu vaječníků. Převzato a upraveno dle Kurmana a Shiha (2016).

Nádory typu I jsou charakterizovány pomalým růstem, nižším stupněm malignity a relativní genetickou stabilitou. Vznikají postupnou transformací z benigních nebo hraničních lézí a jsou spojeny s mutacemi genů *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *PIK3CA* a *ARID1A*, zatímco mutace *TP53* se u nich vyskytují vzácně (Shih, Kurman, 2004). Do této skupiny patří zejména low-grade serózní, endometrioidní, mucinózní a světlobuněčné karcinomy ovaria (Kurman, Shih, 2016). Tyto nádory jsou často diagnostikovány v časném klinickém stadiu a obecně vykazují příznivější prognózu.

Naopak nádory typu II představují vysoce agresivní skupinu s rychlou progresí a výraznou genetickou nestabilitou. Typickým molekulárním znakem je přítomnost mutace *TP53*, která je detekována ve většině případů. Tyto nádory vznikají *de novo*, často bez identifikovatelné prekurzorové léze v ovariu, přičemž současné poznatky poukazují na jejich původ v distální části vejcovodu, konkrétně ze serózních tubárních intraepiteliálních karcinomů. Mezi nádory typu II patří především HGSC, karcinosarkom a nediferencovaný karcinom ovaria. Většina těchto nádorů je diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění a je spojena s nepříznivou prognózou (Bouda et al., 2018; Shih, Kurman, 2004; Kurman, Shih, 2016).

Ovariální nádory I. typu představují méně častou skupinu nádorů, které vznikají postupnou transformací z prekurzorových lézí. Vyznačují se pomalejší biologickou progresí a příznivější prognózou, včetně vyššího pětiletého přežití. Naproti tomu karcinomy II. typu se vyvíjejí rychle, vznikají bez zjevné prekurzorové léze, jsou obvykle diagnostikovány v pokročilých klinických stadiích, tvoří většinu případů ovariálního karcinomu a jsou spojeny s nepříznivou prognózou (Bouda et al., 2018).

2.6 Stadia onemocnění

Rozsah onemocnění se klasifikuje pomocí TNM systému (American Joint Committee on Cancer, AJCC) a FIGO klasifikace (International Federation of Gynecology and Obstetrics), přičemž oba přístupy jsou vzájemně porovnatelné. FIGO je založena na chirurgickém stagingu, zatímco TNM vychází z klinické a/nebo patologické klasifikace (Saida et al, 2016) viz. Tab. 2.

Tab. 2. Klasifikace ovariálních nádorů FIGO 2014. Převzato a upraveno ze Saida et al. (2016).

Stage I Tumor omezen na vaječník nebo vejcovod, maligní buňky mohou být přítomny v peritoneální tekutině	IA	Tumor omezen na jedno ovarium, intaktní kapsula, tumor není na povrchu ovaria či vejcovodu, negativní	
	IB	Tumor zasahuje na obě ovaria/tuby - jinak stejně jako stadium IA	
	IC	Tumor na jednom či obou ovarích	
	IC1	Chirurgicky způsobena ruptura tumoru (peroperačně)	
	IC2	Ruptura kapsuly tumoru před operací či nádor na povrchu ovaria	
	IC3	Maligní buňky v ascitu nebo peritoneální laváži	
Stage II Tumor omezen na pánev nebo primární peritoneální karcinom, metastázy v orgánech páneve a infiltrace sigmoidu	IIA	Tumor zasahuje na serózu dělohy a/nebo tuby	
	IIB	Tumor zasahuje jiné orgány v malé pánvi	
Stage III Tumor s mikroskopicky/makroskopicky potvrzeným šířením na peritoneum mimo pánev a/nebo s metastázemi do	IIIA	Pozitivní spádové uzliny a/nebo mikroskopické metastázy mimo pánev	
	IIIA1	Pouze pozitivní spádové uzliny	
		IIIA1(i)	Metastázy ≤ 10 mm
		IIIA1(ii)	Metastázy >10 mm
	IIIA2	Mikroskopické extrapelvické metastázy peritonea ± pozitivní spádové lymfatické uzliny	
IIIB	Makroskopické extrapelvické metastázy ≤ 2 cm ± pozitivní spádové lymfatické uzliny. Rozlišení tumoru		
IIIC	Makroskopické extrapelvické metastázy > 2 cm ± pozitivní spádové lymfatické uzliny. Rozlišení tumoru na kapsulu jater/sleziny		
Stage IV Vzdálené metastázy, mimo peritoneální postižení dutiny břišní	IVA	Pleurální výpotek s pozitivní cytologií	
	IVB	Metastázy parenchymu jater, sleziny; metastázy do extraabdominálních orgánů (LU ingvia, uzliny mimo dutinu břišní)	

2.7 Role genomové nestability u karcinomu ovaria

Genomová nestabilita je charakteristickým rysem epitelových ovariálních karcinomů, zejména high-grade serózních karcinomů (HGSC). Projevuje se zvýšenou mutační zátěží, chromozomálními aberacemi a strukturálními změnami genomu, které významně přispívají k iniciaci a progresi nádoru (Bowtell et al., 2018; Smolarz et al., 2025). Tento fenomén má kromě patogenetického významu i klinický dopad, protože ovlivňuje volbu cílené léčby.

Významnou roli hraje zejména porucha mechanismů opravy DNA, především homologní rekombinace (HR). Poruchy HR mohou být důsledkem genetických mutací, epigenetické inaktivace nebo somatických změn a jsou přítomny až u poloviny případů epitelálních ovariálních karcinomů (Smolarz et al., 2025). U buněk s deficitem HR (HR deficiency, HRD) dochází k selektivní buněčné smrti, pokud je zároveň inhibován enzym PARP, který normálně opravuje jednovláknové zlomy DNA. Tyto zlomy se během replikace přeměňují na dvouvláknové, které buňka s defektním HR mechanismem nedokáže efektivně opravit, což vede k apoptóze nádorových buněk (Bowtell et al., 2018; Foretová et al., 2019). Tento princip je základem účinnosti PARP inhibitorů, které jsou dnes součástí standardní léčby pacientek s germinálními nebo somatickými mutacemi *BRCA1/2* a u pacientek s HRD (Bowtell et al., 2018; Foretová et al., 2019; Smolarz et al., 2025).

2.7.1 Homologní rekombinace a její význam

Homologní rekombinace je vysoce přesný mechanismus opravy dvouvláknových zlomů DNA a hraje klíčovou roli v udržení genomové stability. Geny *BRCA1* a *BRCA2* koordinují opravu DNA a zajišťují správnou funkci HR. Porucha tohoto mechanismu zvyšuje mutační zátěž nádoru a zároveň činí buňky citlivějšími na léčbu založenou na syntetické letalitě, tj. kombinaci HRD a inhibice PARP (Bowtell et al., 2018).

2.8 Klinické projevy ovariálních nádorů

Klinicky se karcinom ovaria často projevuje nescificky a obtíže se obvykle objevují až v pokročilých stádiích onemocnění. Symptomy se zpravidla manifestují až tehdy, kdy nádor dosáhne velikosti několika centimetrů. Mezi typické projevy patří abnormální vaginální

krvácení, bolesti v podbřišku, přetrvávající bolesti břicha či pánve, bolesti v bederní oblasti, obtíže při močení způsobené tlakem nádoru na okolní orgány a gastrointestinální příznaky, jako jsou nadýmání, zvětšení obvodu břicha, pocit plnosti, říhání, zácpa či průjem. Dále se může objevit výrazná únava a nevysvětlitelný úbytek hmotnosti.

V rámci diferenciální diagnostiky by měla být možnost karcinomu ovaria vždy zvažována. Při výskytu uvedených příznaků je doporučeno neprodlené odeslání pacientky ke gynekologickému vyšetření, i pokud byla vyšetřena v posledních šesti měsících. Tento postup může přispět ke zkrácení prodlevy v diagnostice a zahájení léčby (Smolarz et al., 2025).

2.8.1 Prognóza patientek s ovariálním nádorem

Epiteliální ovariální karcinom (EOC) patří dlouhodobě mezi gynekologické malignity s nejnepříznivější prognózou. Přes významný pokrok v chirurgických technikách i systémové protinádorové léčbě zůstává celkové pětileté přežití patientek s ovariálním karcinomem nízké, pohybující se přibližně v rozmezí 35–40 %. Je to do značné míry důsledkem vysokého podílu pokročilých stadií onemocnění v době stanovení diagnózy. Epidemiologická data ukazují, že přibližně tři čtvrtiny patientek jsou diagnostikovány až ve stadiích FIGO III–IV, kdy je nádorové onemocnění již diseminováno mimo ovarium, v této skupině se pětileté přežití v populačních souborech pohybuje zpravidla pouze mezi 5–25 % (Lheureux et al., 2019; Torre et al., 2018).

Naopak u patientek s časně diagnostikovaným onemocněním (FIGO I–II) je prognóza výrazně příznivější. Při adekvátní chirurgické léčbě a indikované adjuvantní terapii dosahuje pětileté celkové přežití obvykle 80–90 %, přičemž výsledky jsou významně ovlivněny histologickým a biologickým charakterem nádoru (Verma et al., 2022). Zvláštní pozornost si zasluhují HGSC, které představují nejčastější a biologicky nejagresivnější podtyp EOC. U těchto nádorů zůstává prognóza relativně nepříznivá i při časném záchytu, neboť již dříve bylo prokázáno, že pětileté přežití u pánevně lokalizovaných HGSC v časných stadiích dosahuje pouze 60–85 %, což odráží jejich výraznou biologickou agresivitu (Bolton et al., 2012).

Vedle klinického stadia hrají v prognóze EOC zásadní roli také molekulární charakteristiky nádoru. Přítomnost germinálních či somatických mutací v genech *BRCA1/2* a dalších markerů homologní rekombinační deficeince je spojena s odlišnou odpovědí na systémovou léčbu a u vybraných patientek, zejména s HGSC, může vést ke zlepšení dlouhodobého přežití, především

při využití moderních cílených udržovacích terapeutických strategií (Bolton et al., 2012; Lheureux et al., 2019).

Celkově lze konstatovat, že prognóza ovariálního karcinomu zůstává výrazně závislá na klinickém stadiu při diagnóze, přičemž i v časných stádiích představují high-grade serózní karcinomy skupinu s relativně nepříznivým přežitím ve srovnání s jinými histologickými typy.

2.9 Nádory ovarii u dětí a adolescentů

Zhoubná onemocnění představují významnou příčinu mortality v pediatrické a adolescentní populaci. Ve Spojených státech amerických je rakovina druhou nejčastější příčinou úmrtí u dětí ve věku 1–14 let a čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí u adolescentů ve věku 15–19 let. Nejčastější příčinou úmrtí u dětí do 14 let zůstávají úrazy (Siegel et al., 2023).

Nádory ovaria u dětí a adolescentek jsou vzácné. Incidence ovariálních nádorů v dětském věku je odhadována na 2,6 na 100 000 dívek a tyto nádory představují přibližně 1–2 % všech malignit v dětském věku (Plevová, Geržová, 2019).

V pediatrické populaci se nejčastěji vyskytují neepiteliální ovariální nádory, které jsou často součástí dědičných syndromů. Přibližně 75 % z nich tvoří maligní nádory ze zárodečných buněk. Jedná se o heterogenní skupinu zahrnující teratomy (zralé i nezralé), choriokarcinom, nádor ze žloutkového vaku, dysgerminom a smíšené embryonální nádory, jako je například gonadoblastom (Plevová, Geržová, 2019).

Většina gonadoblastomů vzniká na podkladě gonadální dysgeneze, což je porucha vývoje gonád (ovarií nebo varlat) způsobená strukturálními či numerickými aberacemi pohlavních chromozomů nebo mutacemi genů podílejících se na diferenciaci gonád (McCann-Crosby et al., 2014; Plevová, Geržová, 2019). Gonadální dysgenezi lze dělit na čistou a smíšenou formu. Příkladem čisté gonadální dysgeneze je Swyerův syndrom, který se fenotypově projevuje jako ženské pohlaví při karyotypu 46,XY, bez typických znaků Turnerova syndromu (McCann-Crosby et al., 2014; Plevová, Geržová, 2019).

Riziko vzniku malignity u čisté gonadální dysgeneze s karyotypem 46,XY se pohybuje mezi 37,5–45 %, přičemž nejčastějším typem nádoru je dysgerminom (McCann-Crosby et al., 2014; Plevová, Geržová, 2019). Nejčastějším karyotypem u smíšené gonadální dysgeneze je

45,X/46,XY nebo jiné formy mozaicismu zahrnující materiál Y chromozomu. Fenotypově se může jednat o pacientky s projevy Turnerova syndromu (Plevová, Geržová, 2019).

Klinické projevy Turnerova syndromu zahrnují lymfedém horních a dolních končetin po narození, pterygium colli, malý vzrůst, vrozené vývojové vady (zejména srdce a ledvin), opožděný nástup puberty a hypergonadotropní hypogonadismus. U mozaikových forem Turnerova syndromu s přítomností materiálu Y chromozomu (např. 45,X/46,XY) je riziko vzniku gonadoblastomu udáváno v rozmezí 2,2–50 %, zatímco u pacientek bez přítomnosti Y chromozomu toto riziko významně zvýšené není (Plevová, Geržová, 2019).

U jedinců s vysokým rizikem maligní transformace je indikována profylaktická gonadektomie, po níž následuje hormonální substituční terapie (McCann-Crosby et al., 2014; Plevová, Geržová, 2019).

2.10 Dědičné nádorové syndromy spojené s rizikem ovariálního karcinomu

Většina nádorových onemocnění vzniká sporadicky v důsledku akumulace somatických genetických změn. Přibližně 5–10 % případů je podmíněno dědičnou genetickou predispozicí (Nagy et al., 2004).

Dědičné genetické faktory představují významnou složku etiologie epiteliálního karcinomu vaječníků. Odhaduje se, že zárodečné patogenní varianty se podílejí přibližně na 23–30,6 % všech případů, což řadí karcinom vaječníků mezi nádory s nejvyšším podílem dědičné predispozice (Soukupová et al., 2019; Toss et al., 2015; Walsh et al., 2011). Geny *BRCA1* a *BRCA2* představují nejčastější příčinu, významnou roli mohou hrát také mutace v dalších genech zapojených do opravy DNA a homologní rekombinace, například *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* či *PALB2* (Toss et al., 2015; Walsh et al., 2011).

Celoživotní riziko rozvoje karcinomu ovaria v běžné populaci je nízké (< 2 %), avšak u žen s patogenními zárodečnými variantami v predispozičních genech může být riziko výrazně vyšší (Toss et al., 2015). Vzhledem k obtížné diagnostice časných stádií onemocnění je proto nezbytné identifikovat ženy s vysokým či významně zvýšeným rizikem (Foretová et al., 2019).

Podle relativního rizika (RR) vzniku onemocnění se predispoziční geny dělí na geny vysokého rizika ($RR \geq 5$), geny středního rizika ($RR 2 - < 5$) a geny s nezvýšeným či mírně zvýšeným

rizikem ($RR < 2$) (Gronwald et al., 2019). Relativní riziko (RR) zde udává, o kolik je u nosiček mutace vyšší pravděpodobnost vzniku karcinomu ovaria vs. populace bez mutace.

2.10.1 Dědičný nádorový syndrom prsu a/nebo vaječníku (HBOC) a další nádorové predispoziční syndromy

Dědičné nádorové syndromy představují geneticky podmíněné stavy charakterizované zvýšeným celoživotním rizikem vzniku malignit v důsledku zárodečných mutací v genech podílejících se na udržování genomové stability a reparaci DNA (Rahman, 2014). Nejčastějším a nejlépe charakterizovaným z těchto syndromů je HBOC. Kromě něj byly identifikovány i další geny s vysokým, středním a nízkým rizikem, které se podílejí na poruchách reparačních mechanismů DNA a tvoří součást širšího spektra hereditárních nádorových predispozic (Rahman, 2014). Identifikace těchto genetických faktorů má zásadní význam pro genetické poradenství, stratifikaci rizika a individualizaci preventivních i terapeutických postupů.

Geny *BRCA1* a *BRCA2*

Geny *BRCA1* (Breast Cancer 1 Gene, MIM 113705) a *BRCA2* (Breast Cancer 2 Gene, MIM 600185) představují hlavní predispoziční geny pro hereditární karcinom prsu a ovaria. Gen *BRCA1* je lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 17 (17q21.31) a byl identifikován v roce 1994, krátce poté byl v roce 1995 objeven gen *BRCA2* na dlouhém raménku chromozomu 13 (13q13.1) (Miki et al., 1994; Wooster et al., 1995).

Geny *BRCA1* a *BRCA2* patří mezi tumor supresorové geny a kódují jaderné fosfoproteiny, které jako součást multiproteinových komplexů hrají klíčovou roli v udržování genomové stability. Jejich zásadní funkcí je účast na opravách dvouřetězcových zlomů DNA mechanismem homologní rekombinace, dále se podílejí na ochraně replikační vidlice, regulaci buněčného cyklu a kontrole transkripce (Ceccaldi et al., 2016; Nielsen et al., 2016). Proteiny *BRCA1/2* jsou rovněž integrální součástí Fanconioho anémie (FA) signální dráhy, která se uplatňuje při opravách meziretězcových DNA crosslinků (Ceccaldi et al., 2016).

Nejčastějším typem patogenních mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou krátké inserce a delece, které vedou k posunu čtecího rámce (frameshift mutace) a následnému předčasnému ukončení translace, což má za následek vznik zkráceného, nefunkčního proteinu (Walsh et al., 2011). Missense mutace (záměnové) tvoří pouze menší podíl všech kauzálních variant, přičemž jejich

klinická interpretace je často obtížná a vyžaduje komplexní hodnocení zahrnující funkční studie, segreganční analýzy a populační data (Easton et al., 2007; Walsh et al., 2011).

Mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* způsobují syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria (HBOC) a jsou spojeny s vysokou penetrancí. Dědičnost syndromu je autozomálně dominantní. Nositelé patogenní varianty mají 50 % pravděpodobnost předání této germinální varianty potomkům (Foretová et al., 2019; Walsh et al., 2011).

Celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací *BRCA1* se pohybuje mezi 40–87 %, u mutací *BRCA2* mezi 18–88 %, zatímco riziko ovariálního karcinomu je u *BRCA1* 22–65 % a u *BRCA2* 10–35 % (Foretová et al., 2019; Kuchenbaecker et al., 2017). Karcinomy prsu u nosiček *BRCA1* jsou často triple negativní, a nosičky mutací *BRCA1/2* mají rovněž vysoké riziko vzniku kontralaterálního karcinomu prsu (Kuchenbaecker et al., 2017).

Mutace *BRCA1/2* jsou spojeny také s vyšším rizikem jiných malignit, zejména karcinomu prostaty, pankreatu, kolorektálního karcinomu a maligního melanomu. U nosičů mutací *BRCA2* je riziko karcinomu prostaty a pankreatu výrazně zvýšeno ve srovnání s běžnou populací (Goggins et al., 2000; Petráková et al., 2016).

Nádory asociované s mutacemi *BRCA1/2* mají často lepší chemosenzitivitu, zejména k platinovým derivátům a PARP inhibitorům, a u některých typů nádorů lepší prognózu než sporadické formy (Ledermann et al., 2014; Mirza et al., 2016).

U žen s potvrzenou germinální mutací v genech *BRCA1* nebo *BRCA2* je vzhledem k vysokému riziku vzniku ovariálního karcinomu doporučena preventivní chirurgická intervence, zahrnující bilaterální salpingektomii a ovariektomii (RRSO) ve věku 35–45 let (konkrétně 35–40 let u nosiček mutace *BRCA1* a 40–45 let u nosiček mutace *BRCA2*), s následným zvážením hormonální substituční terapie (Andrews, Mutch, 2017, Foretová et al., 2016; Plevová et al., 2009).

Rozhodnutí o provedení výkonu by mělo být multidisciplinární, zahrnující klinického genetika, gynekologického onkologa a onkologa, a mělo by zahrnovat podrobnou diskuzi o rizicích a přínosech výkonu, včetně dopadu na kvalitu života, reprodukční funkci a hormonální status. Tento radikální chirurgický výkon vede k významnému snížení celoživotního rizika vzniku ovariálního karcinomu na přibližně 1–5 % a může mít sekundární efekt na snížení rizika vzniku karcinomu prsu, zejména při provedení před menopauzou (Andrews, Mutch, 2017; Plevová et al., 2009).

U nositelek mutací *BRCA1/2* je vysoké riziko rozvoje karcinomu prsu, u těchto žen je doporučována preventivní mastektomie (RRM). Obvykle se provádí po dokončení reprodukce, často ve věku 25–40 let, v závislosti na rodinné anamnéze, penetranci konkrétní mutace a individuálních preferencích pacientky. Preventivní mastektomie významně snižuje riziko vzniku karcinomu prsu, ale úplné vyloučení rizika nelze zaručit (Foretová et al., 2016; Walsh et al., 2011).

Preventivní chirurgie (RRM a RRSO) je doporučována v souladu s národními i mezinárodními doporučeními pro ženy s hereditární predispozicí (Andrews, Mutch, 2017, Foretová et al., 2016; Plevová et al., 2009; Walsh et al., 2011).

Heterozygotní mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* významně zvyšují riziko vzniku karcinomu prsu a ovaria, bialelické mutace (homozygotní nebo složený heterozygot) v těchto genech vedou k rozvoji Fanconioho anémie (FA), konkrétně komplementačních skupin D1 (*FANCD1*; *BRCA2*, MIM 605724) a S (*FANCS*; *BRCA1*, MIM 617883) (Ceccaldi et al., 2016; Walsh et al., 2011). Bialelické mutace v genu *BRCA1* jsou obvykle letální. FA je autozomálně recesivní porucha reparace DNA, charakterizovaná chromozomální nestabilitou, vrozenými abnormalitami, progresivním selháním krvetvorby a výrazně zvýšeným rizikem malignit, včetně specifických solidních tumorů v dětství a hematologických nádorů (Koudová, Puchmajerová, 2019). Heterozygotní nositelé těchto mutací, na rozdíl od bialelických, vykazují typicky dospělou predispozici k nádorům prsu a ovaria, ale nevykazují klinické projevy FA (Ceccaldi et al., 2016). Tento rozdíl poukazuje na odlišnou biologickou a klinickou manifestaci mutací v závislosti na počtu postižených alel a vysvětluje, proč některé mutace vedou k hereditární nádorové predispozici, zatímco jiné způsobují systémové hematologické onemocnění.

Lynchův syndrom

Lynchův syndrom (LS), známý jako hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), je autozomálně dominantně dědičný nádorový predispoziční syndrom spojený s vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu a dalších malignit u žen hlavně karcinomu endometria a ovaria. Klinicky byl poprvé popsán v 60. letech 20. století jako familiární forma kolorektálního karcinomu s časným nástupem a absencí mnohočetné polypózy, přičemž molekulární podstata syndromu byla objasněna až v 90. letech identifikací genů odpovědných za vznik onemocnění (Lynch, De la Chapelle, 2003; Plevová et al., 2009).

Genetickou podstatou LS jsou patogenní germinální varianty genů systému oprav chyb DNA (mismatch repair, MMR), konkrétně *MLH1* (3p22.2), *MSH2* (2p21–p16), *MSH6* (2p16.3), *PMS2* (7p22) a delece 3' konce genu *EPCAM* (2p21), která sekundárně vede k epigenetickému umlčení genu *MSH2* (Boland, Goel, 2010; Plevová et al., 2009; Win et al., 2012). Proteiny kódované těmito geny zajišťují opravu chyb vznikajících během replikace DNA; jejich inaktivace způsobuje akumulaci mutací a mikrosatelitní instabilitu (MSI), která je typickým molekulárním znakem nádorů spojených s Lynchovým syndromem (Boland, Goel, 2010; Plevová et al., 2009). Tento molekulární rys je přítomen u více než 90 % kolorektálních nádorů u pacientů s HNPCC, zatímco u sporadických kolorektálních nádorů se detekuje přibližně u 15 % případů (Plevová et al., 2009).

Syndrom se dědí autozomálně dominantně. Nositel patogenní varianty má 50 % pravděpodobnost přenosu mutace na potomstvo. Přítomnost jediné patogenní alely výrazně zvyšuje riziko vzniku maligního onemocnění (Lynch, De la Chapelle, 2003; Plevová et al., 2009; Win et al., 2012). LS představuje nejčastější dědičný syndrom predisponující ke kolorektálnímu karcinomu, podílí se na 2–4 % všech případů tohoto onemocnění (Plevová et al., 2009; Syngal et al., 2015; Win et al., 2012).

Celoživotní riziko kolorektálního karcinomu u nositelů mutací MMR genů se odhaduje na 50–70 %, přičemž nejvyšší riziko je u nositelů mutací *MLH1* a *MSH2*. Nádory se typicky objevují mezi 40.–50. rokem života a často lokalizují do proximálního tračníku. Mutace *MSH6* a *PMS2* jsou spojeny s nižší penetrancí a pozdějším nástupem onemocnění, ale i u těchto genů zůstává riziko kolorektálního karcinomu výrazně vyšší než v běžné populaci (Plevová et al., 2009; Kastrinos et al., 2017; Win et al., 2012).

U žen je Lynchův syndrom spojen s významně zvýšeným rizikem gynekologických malignit. Endometriální karcinom je druhý nejčastější nádor spojený se syndromem a jeho kumulativní celoživotní riziko se odhaduje na 30–40 %. Karcinom endometria může být u některých pacientek první manifestací LS. Riziko ovariálního karcinomu se pohybuje mezi 6–14 % a nádory se často objevují v premenopauzálním období (Plevová et al., 2009; Kastrinos et al., 2017; Win et al., 2012). Kromě těchto tumorů se LS může projevit i zvýšeným rizikem karcinomu žaludku, tenkého střeva, močových cest, pankreatu či některých nádorů hlavy a krku, přičemž míra rizika je gen-specifická a závislá na rodinné anamnéze (Lynch, De la Chapelle, 2003; Plevová et al., 2009; Kastrinos et al., 2017).

Identifikace patogenních germinálních variant v MMR genech umožňuje včasnou diagnostiku rizikových jedinců a zavedení cílených preventivních a screeningových opatření. Doporučená opatření zahrnují pravidelné kolonoskopie se začátkem mezi 20.–25. rokem života, případně 2–5 let před nejčasnějším nálezem kolorektálního karcinomu v rodině. U žen je doporučeno gynekologické sledování, eventuálně profylaktické chirurgické řešení (RRSO) po ukončení reprodukčních plánů (Plevová et al., 2009; Sehgal et al., 2014; Syngal et al., 2015; Win et al., 2012). Genotypově specifické odhady rizika umožňují individualizovaný přístup k prevenci a sledování, což má zásadní význam pro snížení morbidity a mortality pacientů s Lynchovým syndromem.

Li-Fraumeniho syndrom

Li-Fraumeniho syndrom (LFS) je vzácný hereditární nádorový predispoziční syndrom, způsobený germinálními patogenními variantami tumor supresorového genu *TP53*, který se nachází na chromozomu 17p13.1. Gen *TP53* kóduje protein p53, klíčový pro regulaci buněčného cyklu, opravu DNA a apoptózu. Dysfunkce p53 vede k selhání kontrolních mechanismů a výraznému zvýšení rizika vzniku malignit již v raném věku (Schneider et al., 2025; Plevová et al., 2009).

LFS se dědí autosomálně dominantně. Nositel patogenní varianty má 50 % riziko přenosu mutace na potomstvo. Celkové celoživotní riziko vzniku nádorů je velmi vysoké, přičemž malignity se často manifestují již v mladém věku. Mezi typické nádory patří sarkomy měkkých tkání a kostí, karcinomy prsu, nádory centrálního nervového systému, adrenokortikální karcinomy a hematologické malignity (Schneider et al., 2025; Plevová et al., 2009).

Ovariální karcinom není považován za hlavní tumor LFS, ale existují důkazy, že u nositelek germinálních *TP53* mutací je riziko gynekologických malignit, včetně ovariálního karcinomu, vyšší než v běžné populaci a tyto nádory se mohou objevit dříve než ve sporadických případech. Přesné kvantitativní riziko ovariálního nádoru není stanoveno. Radikální chirurgický výkon (RRSO) se při potvrzení mutace obecně nedoporučuje, přičemž rozhodnutí se zohledňuje individuálně podle rodinné zátěže (Fortuno et al., 2024; Plevová et al., 2009).

Peutz–Jeghersův syndrom

Peutz–Jeghersův syndrom (PJS) je vzácný hereditární nádorový predispoziční syndrom. PJS je charakterizovaný kombinací hamartomatózních polypů gastrointestinálního traktu a typických mukokutánních hyperpigmentací kůže a sliznic. Klinické pigmentace se často objevují již v

dětství a mohou s věkem vyblednout. Syndrom je způsoben germinálními patogenními variantami tumor supresorového genu *STK11*, lokalizovaného na chromozomu 19q13.4, který kóduje serin/threonin kinázu důležitou pro regulaci buněčného růstu, polarity a metabolismu. Mutace *STK11* vedou ke ztrátě této kontrolní funkce a predisponují buňky k abnormální proliferaci, což se klinicky projevuje tvorbou hamartomatózních polypů a zvýšeným rizikem malignit (McGarrity et al., 2021; Puchmajerová et al., 2009).

PJS se dědí autosomálně dominantně. Nositel patogenní varianty má 50 % riziko přenosu mutace na potomstvo. Přibližně polovina případů je familiárních, druhá polovina vzniká jako de novo mutace (Puchmajerová et al., 2009). Hamartomatózní polypy se objevují především v tenkém střevě, ale mohou být přítomny i v žaludku či tlustém střevě. Tyto polypy mohou způsobovat komplikace, jako jsou opakované krvácení, anémie nebo intususcepcie (Puchmajerová et al., 2009).

Nositelé PJS mají výrazně zvýšené celoživotní riziko rozvoje malignit. Kromě gastrointestinálních karcinomů (např. kolorektálního, pankreatického či žaludečního) je u pacientů zvýšené riziko i pro nádory mimo GIT, například karcinomy prsu a plic (BC Cancer, 2017; McGarrity et al., 2021).

U žen s PJS je riziko gynekologických malignit, včetně ovariálního karcinomu, výrazně vyšší než v populaci bez syndromu. Podle literatury je celoživotní riziko ovariálního karcinomu u nositelek *STK11* mutace odhadováno přibližně na 21 %, přičemž průměrný věk diagnózy je kolem 28 let (McGarrity et al., 2021). Tyto nádory často zahrnují specifický histologický typ sex cord stromální tumory s anulárními tubuly a mohou se objevit dříve než ve sporadických případech (BC Cancer, 2017; McGarrity et al., 2021).

Diagnóza PJS je založena na kombinaci klinických nálezů (hamartomatózní polypy, pigmentace) a potvrzení patogenní mutace genu *STK11* genetickým testováním. Včasná identifikace umožňuje cílený screening a prevenci komplikací, včetně sledování polypů a pravidelných kontrol pro včasné zachycení malignit (McGarrity et al., 2021; Puchmajerová et al., 2009).

Gorlinův syndrom

Gorlinův syndrom (označovaný jako syndrom névoidního bazaliomu) je vzácný hereditární nádorový predispoziční syndrom charakterizovaný predispozicí k mnohačetným nádorům a specifickým vývojovým abnormalitám. Etiologicky je syndrom nejčastěji spojen se

zárodečnými patogenními variantami tumor supresorového genu *PTCH1* (9q22.3), který kóduje receptor Patched 1 (součást Hedgehog signální dráhy regulující buněčný růst a diferenciaci). Dysfunkce tohoto genu vede k deregulaci proliferace a predisponuje k rozvoji nádorů i dysmorfických změn (Evans, 2024; Plevová et al., 2009).

Vedle *PTCH1* byly popsány i mutace v genech *SUFU* a *PTCH2*. Mutace *SUFU* jsou spojeny s vyšším rizikem meduloblastomu v dětském věku, zatímco patogenní varianty *PTCH2* nebyly potvrzeny jako jednoznačná příčina syndromu a dnes nejsou běžně součástí diagnostických panelů (Evans, 2024).

Gorlinův syndrom se dědí autosomálně dominantně. Nositel patogenní varianty má 50 % pravděpodobnost přenosu mutace na potomstvo. V rodinách přibližně 70–80 % případů je dědičných, zatímco 20–30 % případů vzniká jako de novo mutace (Evans, 2024; Plevová et al., 2009).

Klinické projevy zahrnují mnohočetné bazocelulární karcinomy kůže, odontogenní keratocysty čelistí, palmárně plantární jamky, skeletální abnormality, makrocefalii a ektopickou kalcifikaci falxu cerebri. U části pacientů se může vyskytnout meduloblastom (Evans, 2024; MedlinePlus Genetics, 2019).

U žen s Gorlinovým syndromem se popisuje zvýšený výskyt ovariálních fibromů, které jsou benigní, často bilaterální a mohou být kalcifikované. Prevalence těchto nálezů je odhadována na 20–24 %, což je výrazně vyšší než v běžné populaci. Fibromy jsou obvykle asymptomatické a není doporučována profylaktická RRSO pouze z důvodu rizika malignizace, protože maligní transformace je velmi vzácná. Monitoring je zaměřen na ultrazvukovou kontrolu a řešení symptomatických či výrazně rostoucích tumorů (Plevová et al., 2009).

Diagnóza Gorlinova syndromu je založena na kombinaci klinických kritérií a genetického testování, primárně genu *PTCH1*, případně u vybraných pacientů *SUFU*. Včasná diagnostika umožňuje cílené sledování, včetně dermatologických kontrol, monitoringu čelistních cyst a gynekologického sledování u žen s ohledem na ovariální fibromy (Evans, 2024; MedlinePlus Genetics, 2019; Plevová et al., 2009).

Neurofibromatóza typu 1

Neurofibromatóza typu 1 (NF1), známá také jako von Recklinghausenova choroba, je autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené germinálními mutacemi v genu *NF1*. Gen *NF1* kóduje neurofibromin — protein negativně regulující RAS signální dráhu. NF1 je

spojena se zvýšeným rizikem řady benigních i maligních nádorů, zejména nervové tkáně a kůže, ale i jiných orgánů (Friedman, 2025).

U žen s NF1 byla v některých studiích pozorována vyšší prevalence karcinomu ovaria než v běžné populaci, i když tyto údaje vycházejí z omezených kohort (Walker et al., 2012). Česká literatura uvádí *NF1* mezi geny s možným zvýšeným rizikem ovariálních malignit, zejména při přítomnosti další rodinné zátěže, přičemž karcinom ovaria zůstává vzácný (Plevová et al., 2019). Z praktického hlediska není doporučována profylaktická ooforektomie, sledování se zaměřuje spíše na ultrazvukovou kontrolu a řešení symptomatických případů (Plevová et al., 2019).

Cowdenův syndrom

Cowdenův syndrom je vzácný hereditární nádorový predispoziční syndrom způsobený germinálními patogenními variantami tumor supresorového genu *PTEN* (10q23.3). *PTEN* reguluje buněčný růst, apoptózu a stabilitu genomu; její dysfunkce vede k deregulaci buněčného cyklu a zvýšenému riziku benigních i maligních nádorů (Puchmajer et al., 2009; Yehia, Eng, 2025).

Syndrom se dědí autozomálně dominantně, heterozygotní nositel má 50 % pravděpodobnost přenosu mutace na potomstvo. Diagnóza se stanovuje na základě kombinace klinických a genetických kritérií, zahrnujících mukokutánní léze (trichilemomy, papulózní změny sliznic), makrocefalii, hamartomatózní polypy gastrointestinálního traktu a skeletální abnormality (Puchmajer et al., 2009; Yehia, Eng, 2025).

CS je spojen s výrazně zvýšeným celoživotním rizikem některých malignit, zejména karcinomu prsu (25–50 %), folikulárního karcinomu štítné žlázy (3–38 %) a karcinomu endometria (5–10 %) (Puchmajer et al., 2009; Yehia, Eng, 2025). Naopak jasná asociace s epitelovým karcinomem ovaria nebyla prokázána a standardně se proto neprovádí preventivní RRSO (American Cancer Society, 2025; Yehia, Eng, 2024).

Včasná identifikace nositelů germinálních mutací *PTEN* umožňuje cílený screening a prevenci pro rizikové orgány, zejména pravidelné sledování prsu, štítné žlázy a endometria, přičemž strategie se individualizuje podle rodinné anamnézy (Puchmajer et al., 2009; Yehia, Eng, 2025).

2.10.2 Další genetické aspekty spojené s rizikem vzniku ovariálního karcinomu

Geny MRN komplexu

Geny *MRE11*, *RAD50* a *NBN* tvoří MRN komplex, který je nezbytný pro detekci a opravu dvouvláknových zlomů DNA a udržení genomové integrity. Patogenní varianty těchto genů mohou způsobovat chromozomální nestabilitu a zvýšenou predispozici k malignitám.

Nijmegen breakage syndrome (NBS) je autozomálně recesivní syndrom způsobený homozygotními nebo složenými heterozygotními mutacemi genu *NBN*. Klinicky se projevuje mikrocefalií, imunitní deficiencí, chromozomální nestabilitou a výrazně zvýšeným rizikem hematologických malignit již v dětském věku (Varon et al., 2023).

Heterozygotní nositelé patogenních variant genů *NBN*, *MRE11* či *RAD50* nevyvíjejí klinický obraz NBS. Studie naznačují mírně zvýšené riziko solidních nádorů (karcinomu prsu a prostaty). Údaje o riziku epitelového karcinomu ovaria jsou omezené, dostupné studie uvádějí, že heterozygoti mají nízké až střední riziko, které je podstatně nižší než u genů *BRCA1/2*, MMR genů nebo genu *STK11* (Foretová et al., 2019; Koudová, Puchmajerová, 2019).

Z hlediska prevence a klinického managementu není heterozygotní mutace MRN genů sama o sobě indikací pro profylaktickou RRSO. Doporučené sledování by mělo být individualizované, s ohledem na rodinnou anamnézu a přítomnost dalších predispozičních faktorů (Foretová et al., 2019; Koudová, Puchmajerová, 2019).

Geny *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2* a *CHEK2* a riziko karcinomu ovaria

Geny *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1*, *PALB2* a *CHEK2* hrají klíčovou roli v reparaci dvouvláknových zlomů DNA a udržování genomové stability. Patogenní germinální varianty těchto genů mohou narušit mechanismy opravy DNA a tím zvyšovat predispozici k rozvoji malignit. Riziko epitelového karcinomu ovaria u nositelek těchto mutací je gen-specifické, což má zásadní význam pro personalizovaný přístup k prevenci a sledování.

Mutace v genech *RAD51C*, *RAD51D* a *BRIP1* jsou spojeny se středním až vysokým rizikem epitelového karcinomu ovaria, přičemž celoživotní riziko se odhaduje na přibližně 5–15 %. U těchto pacientek se proto doporučuje zvážit preventivní RRSO ve věku 45–50 let, hlavně pokud je pozitivní rodinná anamnéza. Včasná identifikace nositelek těchto mutací umožňuje cílené

sledování a intervenci, čímž se významně snižuje riziko rozvoje invazivního tumoru (Hanson et al., 2023; Loveday et al., 2012; Ngeow et al., 2025; Soukupová et al., 2021).

Gen *PALB2* je primárně spojen s vysokým rizikem karcinomu prsu, zatímco riziko epitelového karcinomu ovaria je nízké až mírné. Přestože u nositelek mutace *PALB2* preventivní RRSO není standardně indikována, je vhodné brát v úvahu celkovou rodinnou anamnézu a individuální kombinaci rizikových faktorů (Hanson et al., 2023; Ngeow et al., 2025).

Mutace *CHEK2* zvyšují predispozici k některým solidním tumorům hlavně karcinomu prsu. Riziko nádoru ovaria u nositelek je nízké a samostatná profylaktická RRSO se u těchto žen neprovádí. Doporučuje pravidelné gynekologické sledování a individuální posouzení rizika (Hanson et al., 2023; Ngeow et al., 2025).

Vzhledem ke gen-specifickému riziku je nezbytné, aby genetické testování a poradenství bylo součástí personalizované péče. Identifikace nositelek mutací umožňuje plánovat preventivní strategie, včetně časného zahájení screeningových vyšetření nebo chirurgických intervencí, a tím efektivně snižovat morbiditu a mortalitu spojenou s dědičným karcinomem ovaria.

2.11 Stručný přehled molekulární diagnostiky u ovariálních nádorů

Tato kapitola syntetizuje aktuální české a mezinárodní guidelines a konsorciální doporučení CZECANCA, aby poskytla komplexní pohled na molekulární diagnostiku ovariálních nádorů. S rozšiřujícími se znalostmi o genetických predispozicích k nádorovým onemocněním docházelo i k postupnému zavádění molekulárně-genetické diagnostiky do klinické praxe.

2.11.1 Sangerova sekvenace

Počáteční genetické testování bylo zaměřeno na analýzu jednotlivých genů pomocí Sangerovy sekvenace, která umožňovala detekci bodových mutací a malých inzercí či delecí. Tato metoda však nebyla schopna spolehlivě zachytit větší genomové přestavby a byla spojena s vysokou časovou i finanční náročností, což limitovalo její využití v plošném screeningu (Plevová et al., 2009; Plevová et al., 2016).

Navzdory těmto limitacím zůstává Sangerova sekvenace nedílnou součástí současné molekulárně-genetické diagnostiky, kde je využívána zejména k ověření (validaci) variant detekovaných metodami masivně paralelního sekvenování a k cílenému vyšetření známé familiární patogenní varianty u příbuzných nosičů. Díky vysoké analytické přesnosti a robustnosti metody je Sangerova sekvenace považována za referenční techniku pro konfirmační analýzu v klinické praxi (Foretová et al., 2016; Toss et al., 2015; Walsh et al., 2011).

2.11.2 MLPA

Za účelem detekce větších delecí a duplikací, zejména v genech *BRCA1* a *BRCA2*, byla do klinické praxe zavedena metoda MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Tato technika umožňuje kvantitativní hodnocení počtu kopií jednotlivých exonů a představuje důležitý doplněk sekvenačních metod, které samy o sobě nejsou schopny tyto strukturální změny spolehlivě identifikovat. MLPA se proto stala standardní součástí diagnostického algoritmu hereditárního syndromu karcinomu prsu a ovarií u vysoce rizikových pacientek (Foretová et al., 2016; Schouten et al., 2002).

S postupem technologického vývoje byly zaváděny komplexnější screeningové přístupy umožňující simultánní analýzu více genů, a to jak v diagnostickém, tak v preventivním kontextu (Plevová et al., 2009; Toss et al., 2015).

2.11.3 Next-generation sequencing

Zásadní posun v molekulárně-genetické diagnostice přineslo zavedení technologií masivně paralelního sekvenování (next-generation sequencing, NGS). Tyto metody umožňují vysoce přesnou a citlivou analýzu rozsáhlých genových souborů v rámci jednoho vyšetření a významně přispěly ke zrychlení a ekonomické dostupnosti detekce germinálních i somatických patogenních variant (Walsh et al., 2011).

NGS má klíčový význam zejména pro nádorové predispoziční geny, jako jsou *BRCA1* a *BRCA2*, u nichž identifikace patogenní varianty slouží nejen jako marker hereditárního syndromu karcinomu prsu a ovarií, ale má rovněž přímý dopad na volbu cílené onkologické léčby, včetně indikace inhibitorů PARP (Smolarz et al., 2025; Walsh et al., 2011).

2.11.3.1 Genové panely v klinické praxi – panel genů „CZECANCA“

V současné klinické praxi jsou nejčastěji využívány multigenové panely, které zahrnují desítky až stovky genů asociovaných s hereditárními nádorovými syndromy. V České republice představuje standardizovaný národní přístup panel CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application), vyvinutý a dlouhodobě aktualizovaný odborným konsorciem sdružujícím specialisty v oblasti lékařské genetiky a onkologie (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

Panel CZECANCA byl zaveden do klinické praxe v roce 2015 jako cílený NGS panel zahrnující původně 219 genů spojených s nádorovou predispozicí, včetně genů s vysokou a střední penetrancí i kandidátních genů s dosud ne zcela objasněným klinickým významem. V návaznosti na nové vědecké poznatky a klinické zkušenosti byl panel postupně rozšiřován a optimalizován (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

V rámci rutinní klinické praxe byla využívána užší reportovaná sada genů hrazená zdravotními pojišťovnami (ZP), která v období 2015–2025 referovala minimálně 22 genů, od ledna 2026 je nový požadavek ZP rozšíření na 43 genů. Konkrétní rozsah vyšetření a použitá sekvenční platforma jsou voleny s ohledem na klinickou indikaci, osobní a rodinnou anamnézu pacientky a laboratorní zázemí (Foretová et al., 2016; Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

Vyšetření pomocí genových panelů musí být prováděno výhradně v laboratořích akreditovaných dle normy ISO 15189, což zajišťuje standardizaci metodiky, kvalitu výsledků a jejich klinickou interpretovatelnost (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

Včasná identifikace patogenních variant umožňuje nejen stratifikaci individuálního rizika vzniku nádorového onemocnění, ale má rovněž zásadní terapeutické implikace, zejména možnost využití cílené léčby inhibitory PARP u pacientek s mutacemi genů *BRCA1/2* nebo jinými formami defektu homologní rekombinace DNA (Smolarz et al., 2025; Walsh et al., 2011).

Rozdělení genů v panelu „CZECANCA“ podle klinické relevance

V rámci panelu CZECANCA jsou analyzované geny rozdělovány do skupin podle úrovně klinické relevance a interpretovatelnosti nálezu, což reflektuje doporučení českých odborných společností a konsorcia CZECANCA. Toto členění umožňuje standardizovaný přístup k

hodnocení nálezů a jejich klinickému využití v genetickém poradenství (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019). Jednotlivé geny zařazené do skupin jsou uvedeny v Příloze 1.

Skupina A zahrnuje geny s jednoznačně prokázanou asociací s hereditárními nádorovými syndromy, vysokou nebo střední penetrancí a jasně definovanými doporučeními pro klinický management nosičů patogenních variant. Patří sem zejména geny *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *PALB2* a další. Nález patogenní varianty v těchto genech má přímé důsledky pro dispenzarizaci, preventivní opatření a v některých případech i pro volbu cílené onkologické léčby (Foretová et al., 2016; Soukupová et al., 2016).

Skupina B zahrnuje geny se střední nebo dosud ne zcela jednoznačně stanovenou klinickou penetrancí, u nichž existují důkazy o asociaci s nádorovým rizikem, avšak klinická doporučení jsou méně konsenzuální nebo závislá na rodinné anamnéze. U těchto genů je interpretace nálezu vždy prováděna v širším klinickém kontextu a zpravidla vyžaduje individuální genetické poradenství (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

Skupina C zahrnuje tzv. kandidátní geny, u nichž zatím není dostatek klinických dat pro jednoznačné stanovení nádorové predispozice. Tyto geny jsou do panelu zahrnuty především pro výzkumné účely a pro sběr dat umožňující další upřesnění jejich klinického významu. Patogenní nebo pravděpodobně patogenní varianty v těchto genech nejsou rutinně využívány k zásadním klinickým rozhodnutím (Soukupová et al., 2016).

Toto stratifikované členění genů v rámci panelu CZECANCA umožňuje racionální interpretaci výsledků masivně paralelního sekvenování, snižuje riziko nadinterpretace nálezů a podporuje standardizaci genetické diagnostiky v České republice (Soukupová et al., 2016; Soukupová et al., 2019).

2.12 Terapie ovariálních karcinomů

Léčba ovariálního karcinomu je komplexní a vyžaduje multidisciplinární přístup, který by měl být realizován ve specializovaných onkogynekologických centrech. Volba terapeutické strategie se odvíjí od klinického stadia onemocnění dle klasifikace FIGO, histopatologického typu nádoru, molekulárně-genetických charakteristik a celkového klinického stavu pacientky. Základními pilíři léčby zůstávají chirurgická léčba a systémová chemoterapie, které jsou v posledních letech rozšířeny o cílenou a udržovací terapii v souladu s národními i mezinárodními

doporučenými postupy dle České onkologické společnosti a doporučení České gynekologické a porodnické společnosti (Colombo et al., 2023; Česká gynekologická a porodnická společnost; Česká onkologická společnost, 2024).

2.12.1 Preventivní přístupy u žen s vysokým rizikem ca ovarii

U žen z rodin s vysokým empirickým rizikem rakoviny vaječníků, u nichž nebyla prokázána patogenní mutace v predispozičních genech, není profylaktická adnexektomie doporučována rutinně. Empirické riziko onemocnění u prvostupňových příbuzných může být až čtyřnásobně vyšší než v obecné populaci. Po pečlivém zvážení přínosů a rizik lze tento preventivní chirurgický výkon doporučit individuálně v rámci genetického poradenství (Foretová et al., 2019).

Tímto způsobem lze propojit molekulární mechanismy vzniku ovariálního karcinomu s klinickým přístupem k prevenci, což zdůrazňuje význam genetického poradenství a cílené léčby u rizikových pacientek.

2.12.2 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba představuje klíčový terapeutický postup u epiteliálních ovariálních karcinomů. Cílem primární cytoredukční operace je dosažení kompletní resekce nádorové tkáně bez makroskopicky patrného reziduálního onemocnění, což je považováno za nejvýznamnější prognostický faktor ovlivňující celkové přežití pacientek (Du Bois et al., 2009; Česká gynekologická a porodnická společnost; Česká onkologická společnost, 2024).

U pacientek s pokročilým onemocněním, u nichž nelze předpokládat dosažení optimální primární cytoredukce, je doporučována neoadjuvantní chemoterapie s následnou intervalovou cytoredukční operací (Česká onkologická společnost, 2024; Foretová et al., 2019).

2.12.3 Chemoterapie

Standardní systémová léčba první linie epiteliálního ovariálního karcinomu spočívá v kombinaci platinového derivátu a taxanu, nejčastěji karboplatiny s paklitaxelem. Tento režim je považován za zlatý standard jak v adjuvantním, tak v neoadjuvantním podání a je doporučován národními odbornými společnostmi (Česká gynekologická a porodnická společnost; Česká onkologická společnost, 2024; Lheureux et al., 2019).

Odpověď nádoru na platinovou chemoterapii má zásadní prognostický význam a rozdělení onemocnění na platinově senzitivní a platinově rezistentní formy je klíčové pro volbu další léčby při recidivě onemocnění (Česká onkologická společnost, 2024; Foretová et al., 2019; Lheureux et al., 2019).

2.12.4 Cílená a udržovací léčba

Zavedení cílené udržovací léčby, zejména inhibitorů poly(ADP-ribóza) polymerázy (PARP), představuje zásadní pokrok v léčbě ovariálního karcinomu. Tyto přípravky jsou indikovány především u pacientek s poruchou homologní rekombinace DNA, včetně germinálních nebo somatických patogenních variant genů *BRCA1* a *BRCA2*. Významný klinický přínos v prodloužení doby bez progresu onemocnění byl prokázán v randomizovaných klinických studiích a inhibitory PARP jsou v současnosti součástí standardní léčby (González-Martín et al., 2019; Moore et al., 2019; Ray-Coquard et al. 2019).

Antiangiogenní léčba bevacizumabem představuje další možnost cílené terapie a může být podávána v kombinaci se standardní chemoterapií i v následné udržovací fázi, zejména u pacientek s vysoce rizikovým nebo pokročilým onemocněním (Česká onkologická společnost, 2024; Foretová et al., 2019; Burger et al., 2011).

2.12.5 Léčba recidivujícího onemocnění

Navzdory vysoké iniciální chemosenzitivitě dochází u většiny pacientek k recidivě onemocnění. Volba léčby recidivujícího ovariálního karcinomu se řídí především intervalem od poslední platinové chemoterapie, který určuje platinovou senzitivitu nádoru. Tyto základní

terapeutické principy jsou podrobně popsány v Modré knize České onkologické společnosti a jsou v souladu s mezinárodními doporučeními ESMO (Česká onkologická společnost, 2024; Foretová et al., 2019; Lheureux et al., 2019).

2.13 PARP inhibitory a homologní rekombinace u ovariálního karcinomu

V době stanovení diagnózy je u přibližně 50 % epiteliálních karcinomů ovaria přítomna porucha opravy DNA prostřednictvím homologní rekombinace (HR), která vzniká v důsledku genetických nebo epigenetických alterací genů zodpovědných za tuto reparační dráhu. Defekt homologní rekombinace tak představuje významný terapeutický cíl v léčbě epiteliálního ovariálního karcinomu (Zvaríková, 2024).

Poly(ADP-ribóza) polymeráza 1 (PARP1) je klíčovým enzymem účastnícím se oprav DNA, zejména při reparaci jednovláknových zlomů prostřednictvím mechanismu base excision repair (BER). Po rozpoznání poškození DNA dochází k vazbě PARP1 na místo zlomu a následné syntéze poly(ADP-ribózy), která slouží jako signální platforma pro nábor dalších reparačních proteinů. Inhibice PARP vede k akumulaci neopravených jednovláknových zlomů, jež se během replikace DNA transformují na dvouvláknové zlomy.

Dvouvláknové zlomy DNA jsou za fyziologických podmínek opravovány prostřednictvím homologní rekombinace, na níž se zásadním způsobem podílejí geny *BRCA1* a *BRCA2*. Samotný deficit homologní rekombinace nemusí vést k bezprostřední ztrátě buněčné viability, avšak kombinace poruchy HR a inhibice PARP vyústí v tzv. syntetickou letalitu. Tento stav je charakterizován kumulací genetického poškození, chromozomální nestabilitou, zástavou buněčného cyklu a následnou apoptózou nádorových buněk.

Princip syntetické letality tvoří biologický základ klinického využití inhibitorů PARP v léčbě epiteliálního ovariálního karcinomu, zejména u pacientek s mutacemi genů *BRCA1* a *BRCA2* nebo s jinými formami defektu homologní rekombinace (Zvaríková, 2024).

2.14 Budoucnost genové terapie v onkologii

Genová terapie představuje perspektivní směr moderní onkologické léčby, jehož cílem je přímá intervence do molekulárních mechanismů nádorové transformace, progresu a rezistence k

terapii. Příkladem klinicky využívané genové terapie jsou geneticky modifikované T-lymfocyty, zejména CAR-T buňky cílené proti antigenu CD19, které prokázaly vysokou účinnost u vybraných hematologických malignit a slouží jako model pro další rozvoj genově modifikovaných buněčných terapií (June et al., 2018).

Současný výzkum se dále zaměřuje na genovou editaci klíčových nádorových genů, například obnovu funkce tumor-supresorového genu *TP53* pomocí technologií CRISPR/Cas, což je považováno za potenciální terapeutickou strategii u nádorů s defektní signalizací p53, včetně některých solidních tumorů (Cox et al., 2015). Dalším významným cílem je onkogen *KRAS*, především jeho mutovaná varianta *KRAS G12C*, u níž se zkoumají kombinované přístupy zahrnující genově cílené zásahy a imunomodulační mechanismy (Canon et al., 2019).

Specifickou oblast představují onkolytické virové vektory, geneticky modifikované tak, aby selektivně infikovaly nádorové buňky a současně exprimovaly imunostimulační molekuly, například cytokiny IL-12 nebo GM-CSF, čímž podporují protinádorovou imunitní odpověď přímo v nádorovém mikroprostředí (Yan et al., 2024). Paralelně probíhá vývoj genově upravených T-lymfocytů s modifikovanými T-buněčnými receptory (TCR), jejichž cílem je zvýšení účinnosti buněčné imunoterapie zejména u solidních nádorů, kde je léčba dosud limitována imunosupresivním mikroprostředím (Ma et al., 2023).

Většina těchto přístupů je zatím ve fázi preklinického nebo časného klinického výzkumu. Genová terapie má potenciál zásadně rozšířit spektrum personalizované léčby v onkologii a stát se významnou součástí budoucích terapeutických strategií.

3 Materiál a metodika

Jedná se o retrospektivní studii realizovanou v letech 2018–2021 na Ústavu lékařské genetiky, Fakultní nemocnice v Olomouci.

3.1 Soubor pacientů

Panelovým sekvenováním pomocí panelu genů CZECANCA bylo vyšetřeno celkem 117 nepříbuzných pacientek s diagnózou epiteliálního karcinomu ovaria, tuby nebo primárního peritoneálního karcinomu. Od roku 2016 jsou v České republice platná rozšířená indikační kritéria, podle nichž jsou ke genetickému testování indikovány všechny pacientky s karcinomem ovaria bez ohledu na rodinnou nádorovou anamnézu či histologický typ nádoru (Foretová, Macháčková et al., 2016).

U všech pacientek bylo provedeno genetické poradenství před molekulárně-genetickou analýzou i při sdělení výsledků vyšetření. Genetické konzultace i DNA analýzy byly prováděny na Ústavu lékařské genetiky. V rámci genetického poradenství byl sestaven rodokmen minimálně do tří generací a pacientky byly podrobně informovány o podstatě genetického vyšetření, jeho přínosech a možných rizicích, a to jak pro ně samotné, tak pro jejich rodinné příslušníky, včetně rizika náhodných (neočekávaných) nálezů. Podrobnosti viz. informovaný souhlas – Příloha 2.

Všechny zařazené pacientky podepsaly informovaný souhlas s genetickým vyšetřením i se zpracováním dat pro výzkumné účely. Klinicko-patologická data byla shromážděna v průběhu genetických konzultací a doplněna ze zdravotnické dokumentace pacientek.

Rodinná nádorová anamnéza byla považována za pozitivní v případě výskytu malignity u příbuzného 1. nebo 2. stupně do věku 60 let, konkrétně karcinomu prsu, dělohy, kolorekta, prostaty, žaludku, žlučníku, slinivky, žlučových cest, mozku nebo kůže. Pro karcinom ovaria/tuby/peritonea nebyl stanoven věkový limit.

Molekulárně-genetická analýza byla provedena pomocí genového panelu CZECANCA dle aktuálně platné verze doporučení konsorcia CZECANCA (verze 1.1, a 1.2). V rámci klinické interpretace bylo hodnoceno 22 klinicky relevantních genů specifikovaných zdravotními pojišťovny: *ATM*, *APC*, *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CDH1*, *CHEK2*, *EPCAM*, *MLH1*,

MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.

Průměrný věk pacientek v době stanovení diagnózy činil 59,4 roku. Nejmladší pacientce bylo 23 let a nejstarší 86 let. Dle histologické klasifikace byl v dané kohortě nejčastější serózní karcinom – zjištěn u 98 pacientek (83,8 %). Srovnání s ostatními typy v našem souboru uvádí Tab. 3. Stage byl u pacientek v souboru klasifikován následovně: stage I (N=25; 21,4 %), stage II (N=14; 12 %), stage III (N=57; 48,7 %), a stage IV (N=21; 18 %). Grade byl klasifikován: grade 1 (N=22; 19,1 %), grade 2 (N=7; 6,1 %), a grade 3 (N=86; 74,8 %).

Tab. 3. Prevalence histologických subtypů nádorů v naší kohortě pacientek.

Typ	Počet	Procent
Serózní	98	83,8 %
Borderline	4	3,4 %
Světlobuněčný	3	2,6 %
Endometroidní	5	4,3 %
Mucinózní	3	2,6 %
Smíšený	4	3,4 %

3.2 Izolace DNA

Genomická DNA byla izolována z periferní krve pomocí Millerovy metody (Miller et al., 1988), při níž jsou proteiny odstraněny vysolením a DNA následně vysrážena alkoholem (viz obr.č.x). Získaná koncentrace byla následně změřena spektrofotometricky pomocí přístroje Nanodrop 2000 (Thermo Scientific).

3.3 Sekvenování NGS

Pro přípravu knihovny použit KAPA HyperPlus Kit a KAPA Hyper a Capture Reagent Kit (Roche). Koncentrace DNA byla změřena fluorometricky pomocí přístroje Qubit 2.0 (Life Technologies). Vstupní množství genomické DNA pro každý vzorek bylo 100 ng. V prvním kroku byla genomická DNA enzymaticky naštěpena na fragmenty o délce cca 180 bp (pair base). Následně byly upraveny konce těchto fragmentů, na které byly naligovány adaptéry vhodné pro platformu Illumina, a v dalším kroku byly k fragmentům metodou PCR přidány indexy sloužící k identifikaci jednotlivých pacientek.

Dalším krokem přípravy knihovny bylo stanovení koncentrace jednotlivých vzorků pomocí fluorimetru a jejich smíchání do jedné zkumavky, tzv. poolu, tak, aby každý vzorek byl zastoupen ve stejném množství. Následně byla provedena 16–20hodinová (přes noc) hybridizace specifických sond cílených na níže/výše uvedené geny panelu CZEKANCA. Koncentrace takto získané tzv. knihovny byla stanovena fluorometricky a následně naředěna a denaturována dle doporučení výrobce dostupného z www.illumina.com.

Genový panel CZEKANCA byl sekvenován s použitím MiSeq Reagent Kit v3 pomocí platformy Illumina na přístroji MiSeq na Ústavu molekulární a translační medicíny (LF UP a FN Olomouc). Panel CZEKANCA v1.1 zahrnoval geny viz. Příloha 1.

Hrubá sekvenační data ve formátu FASTQ byla analyzována pomocí softwarů Illumina BaseSpace a NextGENe (SoftGenetics), které generují výstupní soubory ve formátech: .bam a .vcf a umožňují hodnocení celkového pokrytí analyzovaných genů (datová analýza). Minimální požadované pokrytí každého nukleotidu bylo stanoveno na $\geq 30\times$ při kvalitě bází odpovídající Phred Quality Score >30 . Software Integrative Genomics Viewer (IGV) byl využit k porovnání a vizualizaci .bam souborů s referenční sekvencí GRCh37. Klinický význam variant ve formátu .vcf byl hodnocen pomocí softwaru Geneticist Assistant (SoftGenetics) - (anotace variant) a dále ověřován vyhledáváním v dostupných databázích (VarSome, ClinVar, Ensembl atd.). Při klasifikaci nalezených variant byla zohledněna ACMG / AMP doporučení (Richards et al., 2015). Kritéria pro klasifikaci patogenních variant dle těchto doporučení jsou uvedena v Příloze 3.

3.4 MLPA

V rámci studie byly využity MLPA probe mixy SALSA MLPA P002-BRCA1 a P045-BRCA2/CHEK2 určené k detekci změn počtu kopií v genech *BRCA1* a *BRCA2*, včetně cílené analýzy exonů 9 a 10 genu *CHEK2* a detekce patogenní varianty *CHEK2:c.1100delC*. Fragmentační analýza byla provedena metodou kapilární elektroforézy na přístroji ABI 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). K vyhodnocení výsledků byl použit software Coffalyser.Net (MRC-Holland, verze v.140721.1958) dle doporučeného postupu výrobce (<https://support.mrcholland.com/downloads/files/coffalyser-net-reference-manual>).

3.5 Sangerovo sekvenování

Je metoda sloužící ke čtení sekvence DNA a je založená na enzymatické syntéze DNA s použitím fluorescenčně značených terminátorových dideoxynukleotidů (ddNTP), které po začlenění ukončí elongaci řetězce.

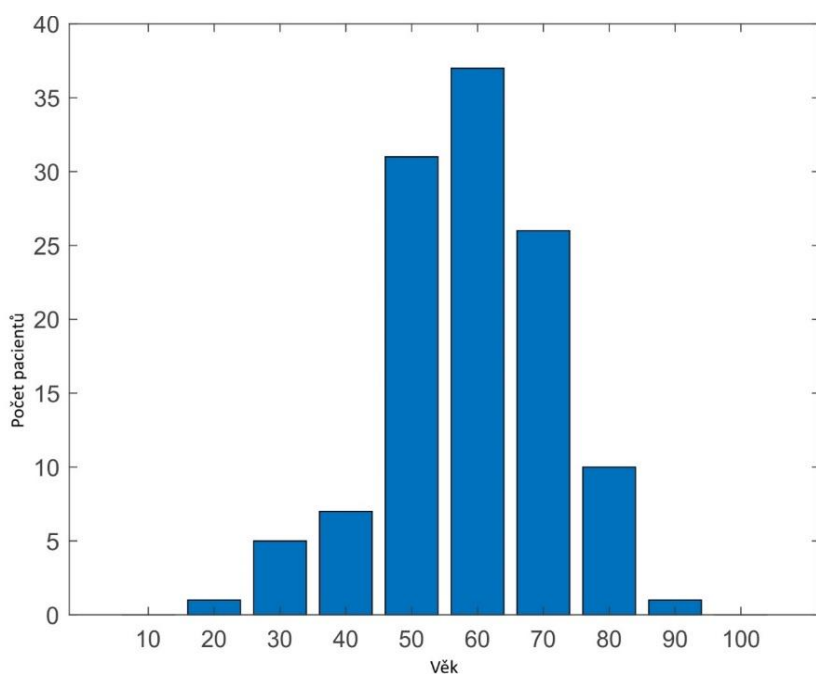
Prvním krokem je PCR reakce, která umožňuje amplifikovat cílený úsek DNA pomocí specifických primerů. Dále následuje přečištění PCR produktů od zbylých nukleotidů a primerů pomocí enzymů exonukleázy a alkalické fosfatázy. Dalším krokem je sekvenační PCR reakce při níž vznikají fluorescenčně značené produkty umožňující přečtení sekvence DNA. V závěrečné fázi jsou produkty opět přečištěny a následně separovány pomocí kapilární elektroforézy. Elektroforetická data byla analyzována pomocí softwaru SeqScanner (Applied Biosystems, verze v1.0). Získané sekvence byly vizuálně zkontrolovány a porovnány s referenční sekvencí odpovídající referenčnímu genomu GRCh37. Přítomnost variant byla určena na základě odchylky od referenční nukleotidové sekvence.

Pro tvorbu tabulek a grafů byly využity softwary Microsoft Excel, Microsoft PowerPoint a MATLAB version 9.1 (The MathWorks, Inc.).

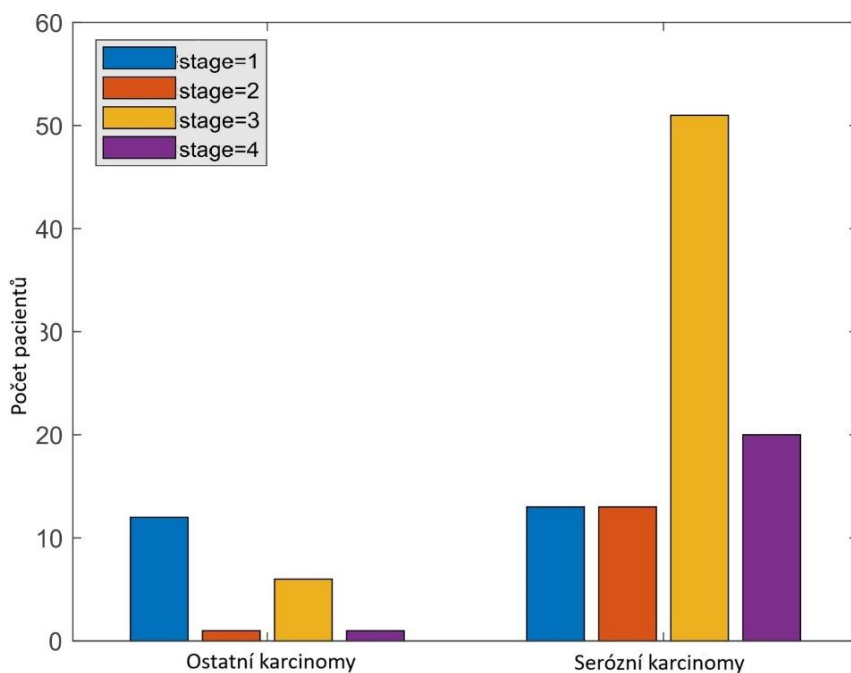
4 Výsledky

4.1 Stage a grade nádoru

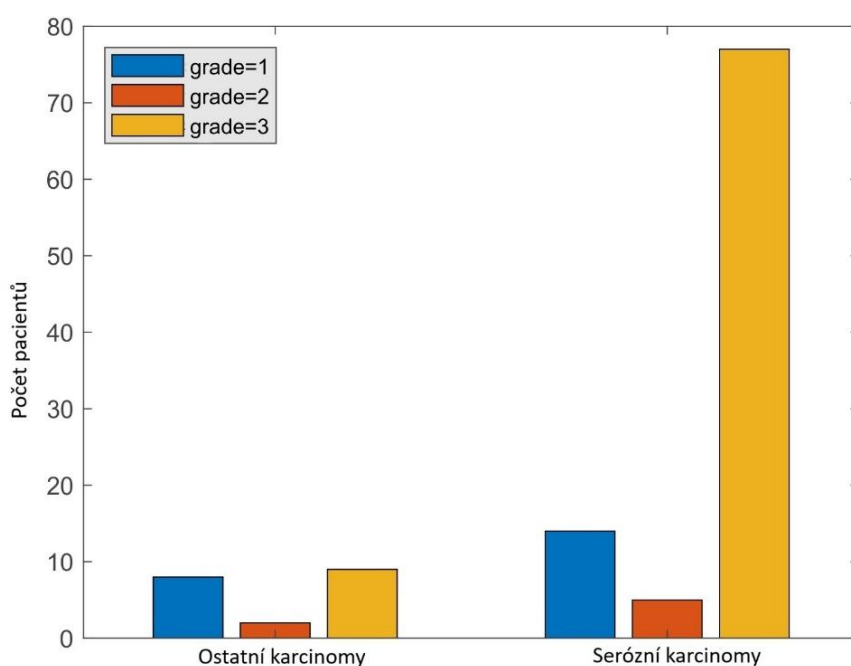
V naší patientské kohortě byl pozorován průměrný věk pacientek v době diagnózy karcinomu 59,4 let viz. Obr. 5. Serózní nádory vaječníku byly nejčastěji diagnostikovány ve stádiu III, oproti tomu jiné typy nádoru ve stádiu I (51:46 vs 6:14; $P=0.05$). Porovnání je zobrazeno na Obr. 6. Stejným způsobem byly porovnány také nádory z pohledu „gradingu“. U serózních nádorů byl grade 3 pozorován signifikantně častěji (77:19) než u jiných histologických typů (9:10; $P=0,005$) viz. Obr. 7.



Obr. 5. Věková distribuce u pacientů v době diagnózy nádoru.



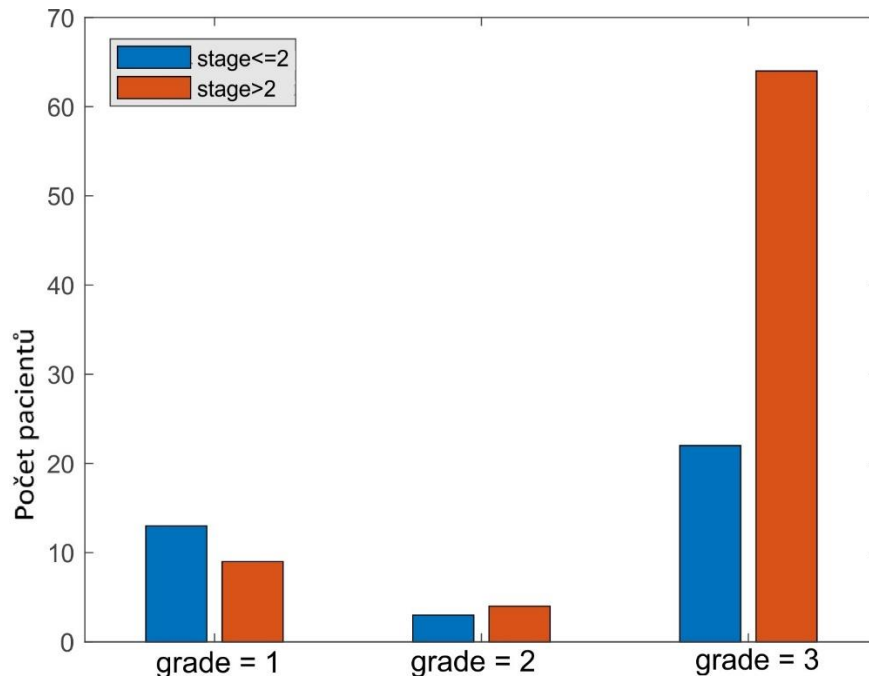
Obr. 6. Stage nádoru v době diagnózy.



Obr. 7. Grade nádoru v době diagnózy.

Pacientky se serózním karcinom mají mírně vyšší medián věku v době diagnózy oproti pacientkám s jiným typem nádoru (61 vs 58,5 let). Tento rozdíl ovšem není statisticky významný ($P=0,2$). Věk pacientek se mírně zvyšuje se stádiem, ale výrazně roste s jeho gradem.

Vztah mezi stage a grade nádoru je prezentován na Obr. 8. Je evidentní, že vyšší stage je častěji spojován s vyšším grade.



Obr. 8. Vztah mezi stage a grade tumoru.

4.2 Pacientky s kauzální variantou

Do této práce bylo zahrnuto celkem 117 probandek, tyto splnily indikační kritéria pro genetické testování. S využitím genového panelu CZECANCA doplněného metodou MLPA, bylo detekováno u 34 pacientek 36 patogenních variant. Záchyt poškozujících variant byl 29 %. Medián věku v době diagnózy byl u těchto pacientek 58 let. U dvou pacientek byly nalezeny dvě poškozující varianty současně. Jednalo se o heterozygotní delecí genu *BRCA1*, která byla zjištěna společně s variantou v genu *PTEN* c.737C>T (p.Pro246Leu) u 34 leté pacientky a varianta v genu *BRCA1* c.5346G>A (Trp1782Ter) spolu s *CHEK2* c.470T>C (p.Ile157Thr) odhalených u pacientky ve věku 63 let. Tyto jsou zvýrazněny v souhrnné tabulce s kauzálními variantami viz. Tab. 4. Jako kauzální varianty budou uvedeny souhrnně patogenní a pravděpodobně patogenní varianty podrobné rozdělení do těchto tříd nebude dále specifikováno.

Nejvyšší četnost kauzálních variant jsme zaznamenali v genech *BRCA1* (12) a *BRCA2* (8). Varianty v těchto dvou genech představovaly 17,1 % všech detekovaných kauzálních variant. Další geny s poškozující variantou byly: *FANCD2*, *RAD51C*, *CHEK2* (4x), *NBN*, *ATM*, *FANCL*, *XRCC1*, *XRCC4*, *RAD51D*, *TELO2*, *PALB2* a *BRIP1*.

Nejčastěji byly odhaleny frameshift varianty – 14 což představuje 38,9 %. Bylo nalezeno poměrně hodně CNV variant – 6 (16,7 %). Frekvence záchytu kauzálních genových variant je zobrazena v Tab. 5.

Tab. 4. Kauzální varianty odhalené v kohortě pacientů.

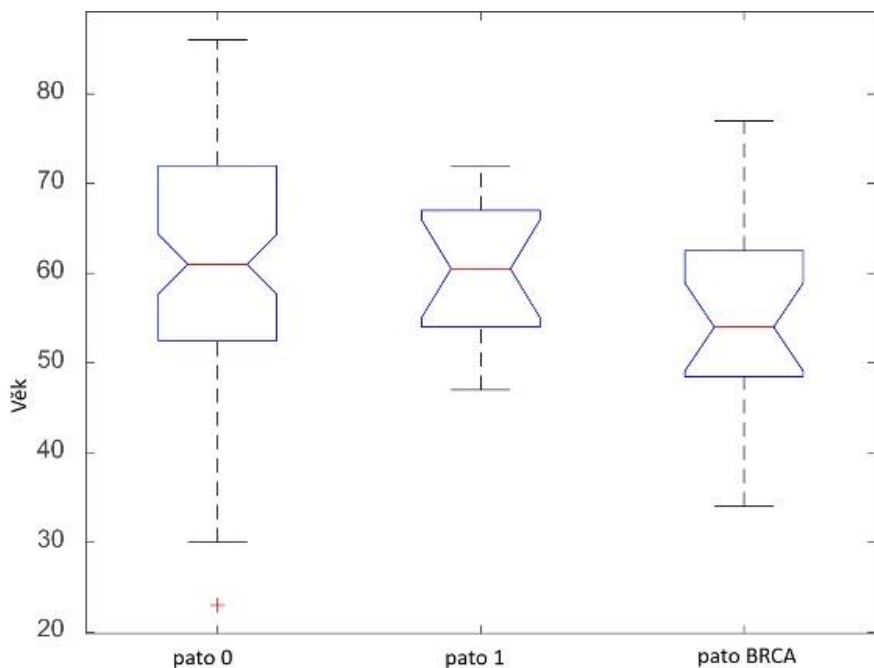
Histologický podtyp Ca	Stage (FIGO)	Grade	Věk v době dg.	Rodinná anamnéza	Gen	Transkript	cDNA	Proteinová úroveň	rs formát / novel*	Efekt varianty	ACMG / AMP
serózní	IIIB	3	69	poz	ATM	NM_000051.3	c.601C>T	p.Gln201Ter	rs886039666	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	54	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.2022_2031dupTGCAACTGGA	p.Ala678CysfsTer8	_	frameshift	PVS1, PM2
serózní	IIB	3	53	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.4552C>T	p.Gln1518Ter	rs80356881	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IVA	3	46	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.115T>C	p.Cys39Arg	rs80357164	missense	PP5, PM1, PM5, PP3, PM2
serózní	IIIC	3	63	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.5346G>A	Trp1782Ter	rs80357284	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	61	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.3700_3704delGTAAA	p.Val1234GlnfsTer8	rs80357609	frameshift	PVS1, PP5, PM2
smíšený	IIIC	3	34	poz	BRCA1	NM_007294.4	heterozygot deletion	p.?	_	CNV	_
serózní	IIIC	3	52	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.5266dup	p.Gln1756ProfsTer74	rs80357906	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIV	3	46	poz	BRCA1	NM_007294.4	c.3756_3759delGTCT	p.Ser1253ArgfsTer10	rs80357868	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	51	poz	BRCA1	NM_007294.4	del 5-14 exons	p.?	_	CNV	_
serózní	IIIB	3	63	poz	BRCA1	NM_007294.4	del 5-14 exons	p.?	_	CNV	_
serózní	IC	3	77	poz	BRCA1	NM_007294.4	del 5-14 exons	p.?	_	CNV	_
serózní	IIA	2	48	poz	BRCA1	NM_007294.4	del 21-22 exons	p.?	_	CNV	_
serózní	IIIC	3	62	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.4005dupA	p.Phe1336IlefsTer2	rs397507701	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IVA	1	68	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.4284dupT	p.Gln1429SerfsTer9	rs80359439	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIB	3	54	poz	BRCA2	NM_007299.4	c.181T>G	p.Cys61Gly	rs28897672	missense	PP5, PM1, PM5, PP3, PS3, PM2
endometroidní	IIIA	3	62	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.7007G>A	p.Arg2336His	rs28897743	missense	PP5, PM5, PP3, PS3, PM2
serózní	IIIC	3	49	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.4478_4481delAAAG	p.Glu1493ValfsTer10	rs80359454	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	65	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.8537_8538delAG	p.Glu2846GlyfsTer22	rs80359714	frameshift	PVS1, PP5, PM2
mucinózní	IV	2	41	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.476-2A>G	p.?	rs81002853	splice	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIB	3	58	poz	BRCA2	NM_000059.4	c.7471C>T	p.Gln2491Ter	rs80358971	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IA	3	61	poz	BRIP1	NM_032043.2	c.3284delC	p.Ser1095LeufsTer13	*	frameshift	PVS1, PM2
serózní	IIC	NA	51	poz	FANCD2	NM_033084.3	c.757C>T	p.Arg253Ter	rs374328858	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IA	1	48	poz	FANCL	NM_018062.4	c.97_98delGG	p.Gly33LysfsTer6	*	frameshift	PVS1, PM2
serózní	IVB	3	72	poz	CHEK2	NM_007194.4	del exon 9	p.?	_	CNV	_
serózní	IIIC	3	63	poz	CHEK2	NM_007194.4	c.470T>C	p.Ile157Thr	rs17879961	missense	PS3, PM1, PP5, BS3, BP4
serózní	III	1	62	poz	CHEK2	NM_007194.4	c.470T>C	p.Ile157Thr	rs17879961	missense	PS3, PM1, PP5, BS3, BP4
borderline	IA	1	47	poz	CHEK2	NM_007194.4	c.470T>C	p.Ile157Thr	rs17879961	missense	PS3, PM1, PP5, BS3, BP4
mucinózní	IIIC	NA	55	neg	NBN	NM_002485.5	c.657_661delACAAA	p.Lys219AsnfsTer16	rs587776650	frameshift	PVS1, PP5, PM2
serózní	IVB	3	69	poz	PALB2	NM_024675.4	c.535C>T	p.Gln179Ter	rs730881903	nonsense	PVS1, PP5, PM2
smíšený	IIIC	3	34	poz	PTEN	NM_000314.8	c.737C>T	p.Pro246Leu	rs587782350	missense	PP5, PM1, PP3, PM2
serózní	IIIC	3	58	poz	RAD51C	NM_058216.3	c.905-2_905-1delAG	p.?	rs587781995	splice	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	54	poz	RAD51D	NM_002878.4	c.178C>T	p.Gln60Ter	rs1555570285	nonsense	PVS1, PP5, PM2
serózní	IIIC	3	60	neg	TELO2	NM_016111.3	c.204dupC	p.Arg69GlnfsTer211	*	frameshift	PVS1, PM2
serózní	IVB	3	65	poz	XRCC1	NM_006297.3	c.1583_1584delAC	p.His528ProfsTer5	rs1316332565	frameshift	PVS1, PM2
serózní	IVB	3	67	poz	XRCC4	NM_003401.5	c.25delC	p.His9ThrfsTer8	rs869320677	frameshift	PVS1, PP5, PM2

(Ca – karcinom; poz – pozitivní; neg – negativní; ACMG/AMP – důkazy o patogenitě varianty; šedě označeny případy, kde byly odhaleny dvě varianty současně)

Tab. 5. Soubor pacientů rozdělený dle míry detekce mutací v jednotlivých genech.

Gen	Pacienti / nalezena patogenní varianta	Frameshift	Nonsense	Missense	Splicing	CNV
<i>BRCA1</i>	117 (12) 10,25%	4	2	1	—	5
<i>BRCA2</i>	117 (8) 6,8%	4	1	2	1	—
Jiné geny	117 (14) 12%	6	4	4	1	1
Celkem	117 (34) 29%	14 (38,9%)	7 (19,4%)	7 (19,4%)	2 (5,6%)	6 (16,7%)

Pacientky s kauzální *BRCA1/2* variantou měly nádor v mladším věku (medián 54 let) ve srovnání s pacientkami bez odhalené patogenní varianty (medián 61 let). Tento rozdíl není statisticky významný ($P=0,16$), pravděpodobně díky malému patientskému souboru. Vizualizováno pomocí Obr. 9.



Obr. 9. Věk v době diagnózy u pacientů s patogenní *BRCA1/2* variantou ve srovnání s pacienty s kauzální variantou v jiném genu a pacienty bez kauzální varianty.

(pato 0 – negativní + pacienti s VOUS; pato 1 – pacienti s kauzální variantou mimo geny *BRCA1/2*)

4.2.1 Doposud nepopsané patogenní varianty

V naší patientské kohortě byly odhaleny 3 doposud nepopsané (novel) varianty. Jednalo se o frameshift varianty: *BRIP1* c.3284delC (p.Ser1095LeufsTer13); *FANCL* c.97_98delGG

(p.Gly33LysfsTer6); *TELO2* c.204dupC (p.Arg69GlnfsTer211). Klasifikace těchto variant proběhla na základě absence alternativní alely v populačních databázích a dopadu na protein – frameshift variantu (kritéria PVS1, PM2). Uvedeno v Tab. 4.

4.3 Pacientky bez kauzální varianty – negativní

V této skupině jsou uvedeny souhrnně pacientky s detekovanou variantou VOUS a pacientky bez nalezené varianty (83). Medián věku v době diagnózy 61 let. Z pohledu výsledku DNA diagnostiky jsou tyto probandky negativní.

Pacientky s VOUS variantami

V kohortě našich pacientů bylo nalezeno 57 variant VOUS u 43 (36,8 %) z otestovaných pacientů. Tyto byly nalezeny v genech: *APC*, *ATM*, *BARD1*, *BLM*, *BMPRIA*, *BRCA2*, *CDH1*, *ERCC2*, *FANCM*, *CHEK2*, *KIT*, *MEN1*, *MET*, *MLH3*, *MSH6*, *MUTYH*, *NBN*, *PALB2*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *RAD51D*, *RECQL*, *RECQL4*, *RET*, *SLX4*, *STK11*, *XRCC2*. Nejčastěji v genu *ATM* (5x). Medián věku v době diagnózy byl u těchto pacientek 63 let. Data o této skupině pacientek jsou uvedena v Tab. 6. Podrobné informace o nalezených VOUS variantách nejsou uvedeny, nebyly cílem této práce.

Tab. 6. Kohorta pacientů s odhalenou variantou VOUS.

Histologický podtyp Ca	Stage (FIGO)	Grade	Věk v době dg.	Rodinná anamnéza	Gen
serózní	IIIC	3	72	neg	<i>APC</i>
smíšený	IC	3	59	poz	<i>APC</i>
serózní	IIIC	3	57	poz	<i>APC</i>
serózní	IIIC	3	55	poz	<i>ATM</i>
serózní	IVB	3	71	poz	<i>ATM</i>
světlobuněčný	IC	3	54	poz	<i>ATM</i>
serózní	NA	2	47	poz	<i>ATM, BMPR1A</i>
serózní	IIIB	1	45	neg	<i>ATM, POLD1</i>
serózní	IV	3	59	neg	<i>BARD1</i>
serózní	IIIC	3	65	poz	<i>BLM, RECQL</i>
serózní	IIIC	3	54	neg	<i>BRCA2</i>
serózní	IV	3	56	poz	<i>CDH1</i>
světlobuněčný	IIIC	3	69	poz	<i>ERCC2</i>
serózní	IVB	1	66	poz	<i>FANCM</i>
serózní	IIIC	1	30	neg	<i>CHEK2</i>
serózní	IIIC	3	74	poz	<i>CHEK2</i>
serózní	IA	3	72	neg	<i>CHEK2</i>
serózní	IIB	3	55	poz	<i>MEN1</i>
mucinozní	IA	1	78	neg	<i>MET, ERCC2</i>
serózní	IIIC	3	80	poz	<i>MET, FANCM</i>
serózní	IIIC- IV	3	51	poz	<i>MLH3</i>
serózní	IIIB	3	67	poz	<i>MLH3</i>
serózní	IIIC	3	62	poz	<i>MLH3, SLX4</i>
serózní	IA	1	45	poz	<i>MSH6</i>
serózní	IB	1	49	poz	<i>MUTYH, BARD1</i>
serózní	IVB	3	78	poz	<i>MUTYH, MET</i>
serózní	IVB	3	69	poz	<i>NBN</i>
serózní	IIIC	3	77	poz	<i>NBN</i>
serózní	IIIA	3	75	poz	<i>NBN</i>
smíšený	IIB	3	63	poz	<i>NBN, SLX4</i>
borderline	IC	1	80	poz	<i>PALB2, STK11, KIT, FANCM</i>
serózní	IIB	3	73	poz	<i>PMS2</i>
serózní	IVB	3	64	neg	<i>PMS2</i>
endometroidní	IA	1	61	poz	<i>PMS2</i>
serózní	IIIC	3	61	poz	<i>POLE</i>
serózní	IA	3	73	poz	<i>POLE, RECQL</i>
serózní	IIIC	3	72	poz	<i>RAD51D</i>
serózní	IV	3	59	poz	<i>RECQL4</i>
serózní	IIIC	3	63	neg	<i>RECQL4</i>
serózní	IIIA	1	52	poz	<i>RECQL4, CHEK2</i>
serózní	IA	NA	41	neg	<i>RET</i>
serózní	IIIA	3	30	poz	<i>STK11</i>
serózní	IIIC	3	76	poz	<i>XRCC2</i>

(Ca – karcinom; poz – pozitivní; neg – negativní)

Pacientky bez nalezené varianty

Ve skupině testovaných patientek nebyla u 40 (34,2 %) z nich zjištěna žádná varianta (VOUS ani patogenní). Medián věku v době diagnózy byl u těchto patientek 59 let. V daném patientském souboru byl zjištěn značný podíl patientek s negativní rodinnou anamnézou nádorových onemocnění (12). Příslušná data jsou zobrazena v Tab. 7.

Tab. 7. Kohorta pacientů bez odhalené varianty.

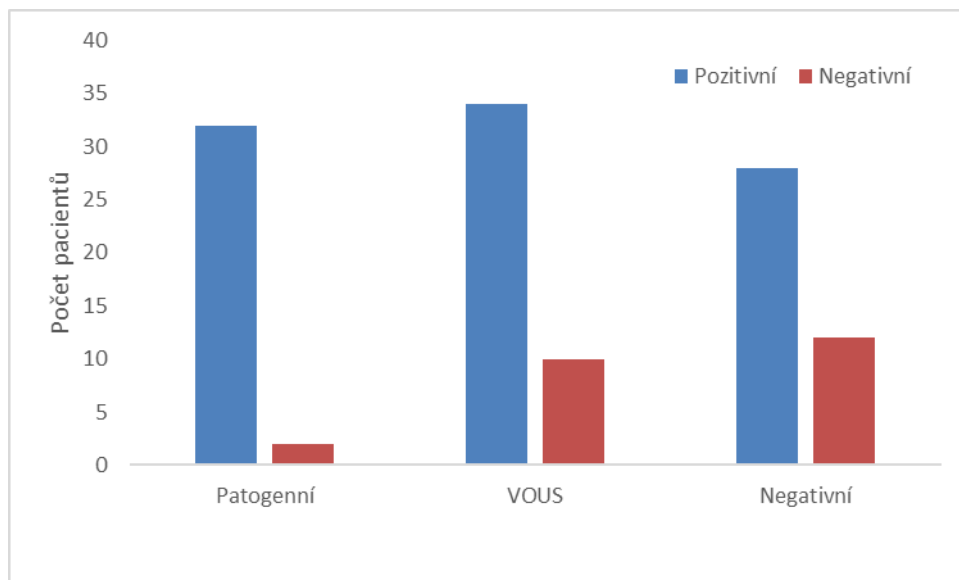
Histologický podtyp Ca	Stage (FIGO)	Grade	Věk v době dg.	Rodinná anamnéza
serózní	IIIC	3	72	neg
serózní	IIIC	1	41	poz
serózní	IIIC	3	86	neg
serózní	IIIC	3	68	poz
serózní	IIIC	3	72	neg
endometroidní	IA	1	40	neg
serózní	IA	1	23	poz
světlobuněčný	IC	3	58	poz
serózní	IV	2	72	poz
serózní	IIB	3	53	poz
serózní	IV	3	75	poz
serózní	IIIC	3	78	poz
serózní	IIIC	1	50	neg
serózní	IIIC	3	59	poz
serózní	IIC	3	63	neg
serózní	IC	3	48	poz
serózní	IIIC	1	64	poz
serózní	IIA	2	57	poz
serózní	IIA	3	71	poz
serózní	IIIB	3	61	poz
serózní	IIC	3	48	neg
serózní	IIIC	3	58	poz
serózní	IA	3	56	poz
serózní	IIA	3	51	poz
serózní	IVB	3	59	poz
serózní	IV	3	84	poz
serózní	IIIA	3	70	poz
serózní	IIIC	3	67	neg
borderline	IC	1	76	poz
serózní	IIIA	2	31	neg
smíšený	IIIC	2	51	poz
serózní	IIIC	3	54	poz
serózní	IA	1	57	poz
endometroidní	IIIC	3	64	neg
serózní	IIB	3	51	poz
serózní	IIIC	3	55	poz
serózní	IVB	3	72	neg
endometroidní	IB	3	61	neg
serózní	IA	3	61	poz
borderline	IA	1	39	poz

(Ca – karcinom; poz – pozitivní; neg – negativní)

4.4 Varianty – vliv rodinné anamnézy

V patientském souboru bez odhalené varianty bylo pozorováno vyšší zastoupení pacientek s negativní rodinnou anamnézou nádorových onemocnění (12) v porovnání se soubory s variantou VOUS (10) a kauzální variantou (2) viz. Obr. 10.

Byl zjištěn signifikantní rozdíl v distribuci rodinné anamnézy. Ve skupině bez patogenních variant uvedlo 22 z 83 žen (26,5 %) negativní rodinnou anamnézu nádorových onemocnění, zatímco ve skupině s patogenní variantou byly bez rodinné anamnézy pouze 2 z 34 žen (přibližně 6 %). Tento rozdíl byl statisticky významný ($P=0,01$) a potvrzuje, že rodinná anamnéza zůstává významným prediktorem hereditární nádorové predispozice.



Obr. 10. Rodinná anamnéza v jednotlivých skupinách pacientů dle nálezu varianty.

(Patogenní – pacientky s kauzální variantou, VOUS – pacientky s variantou VOUS; Negativní – pacientky bez varianty; rodinná anamnéza: pozitivní – modře, negativní – červeně)

5 Diskuze

Studie byla zaměřena na genetickou predispozici k ovarialnímu karcinomu u pacientek s epiteliálním karcinomem ovaria. Součástí analýzy bylo hodnocení klinických a patologických charakteristik serózních nádorů vaječníku ve srovnání s ostatními histologickými subtypy. Molekulárně genetické vyšetření bylo provedeno panelem genů CZECANCA a varianty byly hodnoceny na základě ACMG kritérií (Richards et al., 2015).

Serózní nádory vaječníku byly v porovnání s jinými histologickými typy častěji diagnostikovány v pokročilých stádiích onemocnění (stadium III a IV) a vykazovaly vyšší zastoupení nízce diferencovaných a nediferencovaných nádorových buněk (grade III). Tato histopatologická charakteristika je spojena s agresivnějším biologickým chováním nádoru, horší odpovědí na léčbu a nepříznivější prognózou pacientek. Uvedená zjištění jsou v souladu s dříve publikovanými studiemi, které opakovaně potvrzují, že zejména HGSC ovaria představuje nejagresivnější a prognosticky nejméně příznivý histologický subtyp epiteliálních nádorů vaječníku, s tendencí k rychlé progresi a pozdní diagnostice, což se negativně promítá do celkového přežití pacientek (Narayanan et al., 2025; De Decker et al., 2023; Vang et al., 2009; Torre et al., 2018; Lisio et al., 2019).

Většina žen s epiteliálním karcinomem vaječníků je diagnostikována ve vyšším věku, což bylo potvrzeno i v našem souboru pacientek. Medián věku při stanovení diagnózy serózního karcinomu činil 61 let, zatímco u nesorózních histologických typů byl medián věku 58,5 roku. Tyto výsledky jsou v souladu s dostupnými epidemiologickými a klinickými daty, která uvádějí medián věku při diagnóze serózních karcinomů nejčastěji v rozmezí 60–65 let, zatímco u nesorózních karcinomů je věk při diagnóze obvykle nižší, přibližně mezi 50–55 lety (Torre et al., 2018; Siegel et al., 2020; Matulonis et al., 2016).

Rozdíly ve věku při diagnóze mezi serózními a nesorózními histologickými typy jsou v literatuře vysvětlovány především odlišným biologickým chováním těchto nádorů a rozdílnou klinickou manifestací. Serózní karcinomy, zejména HGSC, se typicky prezentují nespecifickými příznaky, jako jsou nadýmání, ascites, gastrointestinální obtíže, únava nebo neurčitý abdominální dyskomfort. Tyto symptomy jsou často dlouhodobě přehlíženy nebo přisuzovány benigním onemocněním, což vede k prodlevám v diagnostice a následně k vyššímu věku při stanovení diagnózy (Torre et al., 2018; Lisio et al., 2019; Matulonis et al., 2016).

Naopak u některých nesorózních histologických typů mohou být klinické projevy specifitější nebo biologické chování méně agresivní, což může vést k dřívějšímu záchytu onemocnění. Například mucinózní nádory nebo některé vzácnější typy ovariálních karcinomů jsou v literatuře popisovány častěji u mladších pacientek a v časnějším stadiu onemocnění (Matulonis et al., 2016; Vang et al., 2009; Kurman and Shih, 2016). U světlobuněčných a malobuněčných karcinomů ovaria byly navíc popsány paraneoplastické projevy, jako je např. hyperkalcémie, která může upozornit na přítomnost malignity a vést k časnější diagnostice (Matulonis et al., 2016; Fujiwara, 2023).

Celkově lze konstatovat, že věková struktura pacientek v našem souboru je plně srovnatelná s publikovanými daty a potvrzuje známý trend vyššího věku při diagnóze serózních karcinomů ve srovnání s nesorózními histologickými subtypy. Naše výsledky tak podporují závěry předchozích studií, podle nichž jsou rozdíly ve věku při diagnóze ovlivněny jak biologickými charakteristikami nádorů, tak i rozdílnou klinickou prezentací a diagnostickou prodlevou.

V kohortě 117 pacientek s epiteliálním karcinomem ovaria bylo detekováno 36 patogenních germinálních variant u 34 pacientek. U dvou pacientek byly současně identifikovány dvě genetické varianty. Všechny varianty byly zachyceny v heterozygotní formě. Tento nález odpovídá celkové detekční míře 29 %. Nejčastěji byly identifikovány frameshiftové varianty (38,9 %), dále nonsense (19,4 %), missense (19,4 %), CNV (16,7 %) a splice varianty (5,6 %). Tyto hodnoty odpovídají literatuře, kde se detekční míra germinálních variant u pacientek s karcinomem ovaria pohybuje přibližně v rozmezí 23–30,6 % (Toss et al., 2015; Walsh et al., 2011; Andrews and Mutch, 2017; Soukupová et al., 2019). Patogenní varianta v genech *BRCA1/2* byla identifikována u 20 z 117 pacientek (17,1 %), což představovalo 55,6 % všech detekovaných patogenních variant.“

Z celkového počtu patogenních variant bylo 20 (17,1 %) detekováno v genech *BRCA1/BRCA2*, konkrétně 12 variant (10,25 %) v genu *BRCA1* a 8 variant (6,8 %) v genu *BRCA2*. Spektrum variant v jednotlivých genech bylo následující:

BRCA1: 4 frameshift (33,3 %), 2 nonsense (16,7 %), 5 CNV (41,7 %) a 1 missense (8,3 %).

BRCA2: 4 frameshift (50 %), 2 missense (25 %), 1 splice (12,5 %) a 1 nonsense (12,5 %).

Relativně vysoký podíl CNV variant v genu *BRCA1* koresponduje s publikovanými údaji o významu velkých genomových přestaveb v genech *BRCA1/BRCA2*. Studie van der Merwe et al. (2020) dokumentuje podíl velkých genomových přestaveb u rodin s hereditárním karcinomem prsu a ovaria. CNV představují významný mechanismus genetické variability

asociované s rizikem ovariálního karcinomu rovněž v populačních studiích (DeVries et al., 2022). Tyto údaje potvrzují, že CNV nejsou vzácným mechanismem ztráty funkce u tumor-supresorových genů a jejich detekce je zásadní pro kompletní genetické hodnocení pacientek.

U třech pacientek v našem souboru byla identifikována heterozygotní delece exonů 5–14 genu *BRCA1*. Tento nález odpovídá populačně specifickému spektru patogenních variant, typickému pro Českou republiku. Velké genomové přestavby (LGR, large genomic rearrangements) tvoří významný podíl patogenních variant genu *BRCA1* ve středoevropské populaci, přičemž delece exonů 5–14 byla v českých souborech opakovaně popsána jako relativně častá a je považována za jednu z pravděpodobných „founder“ kauzálních variant (Pohlreich et al., 2010; Macháčková et al., 2019). Opakovaný výskyt této varianty v našem souboru pravděpodobně neodráží náhodný jev, ale odpovídá známému národnímu mutačnímu spektru. Tento fakt zdůrazňuje význam systematického vyšetřování velkých genomových přestaveb při genetickém testování pacientek s karcinomem ovaria, neboť právě LGR mohou představovat významnou část kauzálních variant genu *BRCA1* v české populaci.

Celkový podíl kauzálních variant v genech *BRCA1/BRCA2* (17,1 %) odpovídá literárním údajům, kde se pohybuje přibližně v rozmezí 10–27 % (Walsh et al., 2011; Andrews and Mutch, 2017; Soukupová et al., 2019; Toss et al., 2015). Tyto výsledky potvrzují, že *BRCA1/BRCA2* představují nejčastější geny spojené s dědičným rizikem karcinomu ovaria, přičemž frameshiftové a velké genomové přestavby tvoří významnou část spektra patogenních variant (Toss et al., 2015; Walsh et al., 2011).

V genu *BRCA1* byla v našem souboru identifikovaná patogenní varianta c.2022_2031dupTGCAACTGGA (NM_007294.4), vedoucí k posunu čtecího rámce a předčasnému ukončení translace (p.Ala678CysfsTer8). Jedná se o frameshift variantu s jasným předpokladem ztráty funkce proteinu, což odpovídá patogennímu mechanismu známému u tumor-supresorového genu *BRCA1*.

Tato varianta byla nezávisle zachycena a poprvé publikována kolegy z Brna v roce 2019 v rámci rozsáhlé retrospektivní analýzy molekulárně-genetických vyšetření genů *BRCA1* a *BRCA2* v české populaci (*Twenty Years of BRCA1 and BRCA2 Molecular Analysis at MMCI*), publikované jako supplementum časopisu *Klinická onkologie* (Macháčková et al., 2019). Uvedená práce představuje kvalitní referenční zdroj dokumentující spektrum a frekvenci patogenních variant genů *BRCA1/2* v České republice a zdůrazňuje jejich zásadní klinický

význam pro genetické poradenství, stratifikaci rizika a klinický management pacientek s hereditární predispozicí k nádorům prsu a ovaria.

Kromě genů *BRCA1/2*, které jsou nejčastěji spojovány s karcinomem vaječníků, jsme v našem souboru detekovali patogenní a pravděpodobně patogenní varianty v dalších 14 genech: *BRIP1*, *RAD51D*, *RAD51C*, *FANCD2*, *FANCL*, *CHEK2* (4×), *PTEN*, *PALB2*, *NBN*, *ATM*, *XRCC1*, *XRCC4* a *TELO2*. Tyto varianty představovaly 12 % všech detekovaných patogenních variant.

V našem souboru pacientek s epitelovým karcinomem ovaria byly identifikovány germinální varianty genů *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D* a *BRIP1*. Tyto geny patří mezi klíčové komponenty homologní rekombinace DNA (HRD) a mají významný klinický dopad.

U pacientky ve věku 69 let s high-grade serózním karcinomem ovaria byla nalezena varianta *PALB2* c.535C>T. Gen *PALB2* je kritický pro HRD; jeho varianty zvyšují riziko karcinomu prsu, zatímco predispozice k ovariálním nádorům je nízká až mírná (Yang et al., 2023; Antoniou and Foulkes, 2021; Couch et al., 2021). Tento nález je relevantní především pro dispenzarizaci, zohlednění HRD fenotypu nádoru a genetické poradenství v rodině. RRSO se u asymptomatických nositelek bez pozitivní rodinné anamnézy standardně neprovádí (Foretová et al., 2019; Kleiblová et al., 2024). Rozšíření indikačních kritérií v roce 2016 umožnilo včasnou identifikaci pacientky a poskytnutí genetického poradenství v rodině (Foretová et al., 2016; Kleiblová et al., 2024).

Dále byly detekovány varianty *RAD51C* c.905_2_905_1delAG a *RAD51D* c.178C>T (p.Gln60Ter), které vedou ke ztrátě funkce. Tyto geny jsou středně rizikovými predispozičními faktory epitelového karcinomu ovaria s celoživotním rizikem 5–15 % (Walsh et al., 2011; Song et al., 2015; Loveday et al., 2011). *BRIP1* c.3284delC (p.Ser1095LeufsTer13) je novel frameshiftová varianta v posledním exonu. Posun čtecího rámce pravděpodobně vede ke zkrácení proteinu a ztrátě funkce. Typ změny odpovídá kritériím PVS1 pro patogenní varianty (Kleiblová et al., 2024; Susswein et al., 2016; Arranz-Ledo et al., 2025).

Ztráta funkce *RAD51C*, *RAD51D* a *BRIP1* souvisí s HRD fenotypem, který je klíčovým patogenetickým mechanismem HGSC ovaria (Torres-Esquius et al., 2024). Studie Torres-Esquius et al. (2024) prokázala vysokou prevalenci HRD u nádorů s germinálními variantami *RAD51C/D*. Prediktivní význam pro odpověď na inhibitory PARP však není jednoznačný (Torres-Esquius et al., 2024).

Naopak varianty v genech *XRCC1*, *XRCC4* a *TELO2* doposud nejsou považovány za predispoziční faktory ovariálního karcinomu. Polymorfismy *XRCC1* vykazují jen slabé a nekonzistentní asociace (Zavarykina et al., 2025; Lee et al., 2019). Heterozygotní varianty *XRCC4* nejsou spojeny se zvýšeným rizikem ovariálního karcinomu (Srivastava and Raghavan, 2021). Varianta *TELO2* (NM_016111.4):c.204dup;p.(Arg69GlnfsTer211) představuje novel frameshift změnu v exonu 2 u níž se předpokládá vznik předčasného terminačního kodonu s následnou degradací mRNA mechanismem nonsense-mediated decay (PVS1). Ztráta funkce genu *TELO2* představuje známý mechanismus patogenity u autozomálně recesivního You-Hoover-Fong syndromu (Albokhari et al., 2023). Absence varianty v populačních databázích (gnomAD Exomes, gnomAD Genomes, verze 2.1) (PM2) v kombinaci s jejím předpokládaným významným dopadem na protein podporuje její potenciálně patogenní charakter. Konečná interpretace závisí však na klinickém kontextu a případném průkazu druhé patogenní varianty v trans pozici u autozomálně recesivního onemocnění.

Protein genu *TELO2* se podílí na regulaci signálních drah zahrnujících kinázy ATM a ATR a přispívá ke stabilizaci a aktivitě těchto kináz v buněčných drahách odpovědi na poškození DNA (Bhadra et al., 2023). V současné době však tento gen není považován za gen asociovaný s nádorovou predispozicí. (Albokhari et al., 2023; De Falco et al., 2025; You et al., 2016).

Dále byly identifikovány varianty v genech *FANCD2* a *FANCL*, které jsou součástí DNA reparační dráhy FA zajišťující genomovou stabilitu (Alter et al., 2024; Pegoraro et al., 2025). Bialelické patogenní varianty těchto genů způsobují autozomálně recesivní FA (Alter et al., 2024).

Experimentální data naznačují, že změny exprese *FANCD2* mohou ovlivňovat citlivost HGSC ovaria na platinové deriváty, přičemž zvýšená exprese byla spojena s platinovou rezistencí (Taylor et al., 2024). Tyto poznatky podporují biologickou relevanci FA dráhy v odpovědi nádoru na léčbu.

Varianta *FANCL*(NM_018062.4):c.97_98del; p.(Gly33LysfsTer6) je nepopsaná (PM2) frameshift varianta lokalizovaná v počáteční části genu (2. exon ze 14). Vede k posunu čtecího rámce a ke vzniku předčasného terminačního kodonu, což může aktivovat mechanismus „nonsense-mediated mRNA decay” (PVS1). Zatímco bialelické patogenní varianty v genu *FANCL* jsou jednoznačně asociovány se vznikem FA (Wu et al., 2017), klinický význam heterozygotního nálezu v souvislosti s hereditárními nádorovými syndromy

zůstává nejasný (Del Valle et al., 2020). Absence varianty v populačních databázích podporuje její vzácnost a biologickou relevanci.

Epidemiologické studie však dosud neprokázaly klinicky významné zvýšení rizika solidních nádorů u heterozygotních nosičů variant v genech *FANCD2* nebo *FANCL* (McReynolds et al., 2022; Kim et al., 2023; Niraj et al., 2019). Na rozdíl od genů *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *BRIP1* nebo *RAD51C* nejsou tyto geny v současnosti považovány za etablované predispoziční geny hereditárního karcinomu prsu a ovaria. Nález heterozygotní varianty v těchto genech je proto třeba interpretovat s opatrností.

U pacientky se smíšeným nádorem ovaria ve věku 34 let byly detekovány dvě heterozygotní varianty v genu *BRCA1* (heterozygotní delece *BRCA1* genu) a *PTEN* (c.737C>T; p.Pro246Leu). U pacientky se serózním karcinomem ovaria ve věku 63 let byly identifikované heterozygotní varianty v genech *BRCA1* (c.5346G>A) a *CHEK2* (c.470T>C; p.Ile157Thr). Přítomnost patogenní varianty *BRCA1* pravděpodobně představuje hlavní genetický determinant fenotypu onemocnění, zatímco role *PTEN* p.Pro246Leu je spíše spekulativní. Heterozygotní *CHEK2* p.Ile157Thr má omezenou penetranci a pravděpodobně pouze modifikační efekt (Ramus and Gayther, 2009; Cummings et al., 2023; Schei-Andersen et al., 2025; Kleiblova et al., 2019; Meijers-Heijboer et al., 2002).

U pacientky s mucinózním karcinomem ovaria byla dále detekována heterozygotní frameshiftová varianta v genu *NBN* (c.657_661delACAAA; p.Lys219AsnfsTer16). Mutace v *NBN* byly v některých studiích české populace spojeny s mírně zvýšeným rizikem ovariálního karcinomu (Lhotová et al., 2020). Globální metaanalýzy neprokázaly statisticky významné zvýšení rizika, což naznačuje možný populačně specifický modifikační efekt (Varghese et al., 2021; Loveday et al., 2011; Heinen, 2018).

Celkově lze konstatovat, že fenotyp pacientek je primárně determinován *BRCA1* kauzální variantou, zatímco varianty *PTEN*, *CHEK2* a *NBN* mohou představovat sekundární či modifikační faktory s omezenou penetrancí. Tato zjištění podtrhují význam selektivního zahrnutí genů s jasně definovaným kauzálním vztahem k fenotypu při interpretaci multilokusových hereditárních predispozic.

Ani u jedné pacientky nebyly identifikované germinální varianty asociované s Lynchovým syndromem, Peutz–Jeghers syndromem nebo dalšími vysoce rizikovými geny pro ovariální karcinom, možným vysvětlením je malá kohorta pacientek.

V naší kohortě pacientek s epitelálním karcinomem ovaria jsme zaznamenali, že pacientky nesoucí patogenní germinální varianty *BRCA1/BRCA2* měly nižší medián věku při stanovení diagnózy (54 let) ve srovnání s pacientkami bez těchto variant (medián 61 let). Tento rozdíl však nebyl statisticky významný ($P=0,16$), což lze pravděpodobně přičíst relativně malému souboru pacientek v naší studii.

Zajímavé rozdíly byly patrné v rodinné anamnéze nádorů. Ve skupině pacientek bez detekovaných patogenních variant mělo negativní rodinnou anamnézu 22 z 83 žen (26,5 %), zatímco ve skupině s patogenní variantou byla negativní pouze u 2 z 34 pacientek (6 %). Tento rozdíl byl statisticky významný ($P=0,01$), což naznačuje, že genetické faktory výrazně ovlivňují výskyt nádorů v rodině.

Ve skupině pacientek s patogenní germinální variantou *BRCA1/BRCA2* byla pozitivní rodinná anamnéza zaznamenána u všech 20 pacientek (100 %). Tento jev lze vysvětlit vysokou penetrancí těchto variant v kombinaci s omezenou velikostí souboru. V literatuře je popsáno, že nositelky variant *BRCA1/BRCA2* mají významně zvýšené riziko vzniku nádorů prsu a ovaria, přičemž pozitivní rodinná anamnéza často reflektuje tento genetický profil (Antoniou et al., 2003; Chen, Parmigiani, 2007).

Naše výsledky tedy potvrzují dosavadní poznatky o genetickém riziku u nositelek *BRCA1/BRCA2*. I přes to, že rozdíl v mediánu věku nebyl statisticky významný, výrazný rozdíl v rodinné anamnéze podtrhuje klinický význam genetického testování. Včasná identifikace nositelek těchto variant umožňuje cílené genetické poradenství, stratifikaci rizika a preventivní opatření, například profylaktickou salpingo-ooforektomií a intenzivnější screening u členů rodiny.

Celkově naše data podporují doporučení systematického genetického vyšetření u všech pacientek s karcinomem ovaria, zejména s cílem odhalit vysoce rizikové varianty s přímým dopadem na management pacientek a jejich rodin.

V naší kohortě byla u pacientek s epitelálním karcinomem vaječníků zaznamenána vyšší frekvence patogenních variant v genech *BRCA1* a *BRCA2* ve srovnání s variantami VOUS nacházejícími se v ostatních genech. Tento rozdíl potvrzuje, že *BRCA1/BRCA2* představují hlavní genetické determinanty predispozice k rozvoji karcinomu vaječníků, a zdůrazňuje význam cíleného testování těchto genů při genetickém screeningu a odhadu rizika. Naopak varianty VOUS mají v současnosti nejasný biologický význam a jejich role v patogenezi nádorů vaječníků není jednoznačně prokázána. Obzvláště u variant mimo *BRCA1/BRCA2* nelze

spolehlivě tvrdit, že by přímo ovlivňovaly agresivitu nebo klinický průběh onemocnění. Celkově tedy patogenní varianty *BRCA1* a *BRCA2* zůstávají nejlépe podloženými genetickými faktory vysokého rizika, zatímco význam VOUS zůstává nejasný a vyžaduje další studium (Ramus, Gayther, 2009; Cardoso et al., 2018).

6 Závěr

Disertační práce je zaměřená na komplexní hodnocení genetické predispozice ke karcinomu ovaria v kontextu klinických, histopatologických a molekulárně – genetických charakteristik nádorů. Analýza prokázala, že genetické faktory představují významnou složku etiopatogeneze tohoto onemocnění a detekční míra germinálních patogenních variant odpovídá publikovaným údajům.

Výsledky podporují koncept systematického genetického vyšetření všech pacientek s epitelálním karcinomem ovaria/tuby/peritonea, nezávisle na věku či rodinné anamnéze. Identifikace kauzálních variant umožňuje nejen individualizaci léčby pacientky, preventivní opatření, ale také přesnější stratifikaci rizika a genetické poradenství u příbuzných pacientek.

Práce poskytuje ucelený pohled na spektrum germinálních variant v české populaci, potvrzuje dominantní roli genů *BRCA1/2* a současně vymezuje hranice klinické interpretace méně jednoznačných nálezů v dalších genech.

Identifikace patogenních germinálních variant umožňuje včasnou diagnostiku rizikových jedinců a zavedení cílených preventivních a screeningových opatření, včetně pravidelného klinického sledování a zobrazovacích metod, což může významně snížit mortalitu. Celkově práce potvrzuje, že genetická predispozice je klíčovým determinantem biologického chování i klinického managementu u pacientek s epitelálním karcinomem ovaria.

7 Seznam použitých zkratk

ASR[w] (Age-Standardized Rate) věkově standardizovaná incidence vypočtená podle světového standardu (w = world standard)

AT - Ataxia telangiectasia

BER - base excision repair

CAR T-buňky - chimérické antigenní receptory T-buněk

CD19 - (cluster of differentiation 19) protein primárně exprimovaný na povrchu B buňky

CNV- copy number variants/varianty počtu kopii

CRISPR – Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

Cas – CRISPR-associated proteins - nukleáza, štěpicí DNA

CS - Cowdenův syndrom

CZECANCA - CZEch CAncer paNel for Clinical Application

ČGPS - Česká gynekologická a porodnická společnost

ČOS - Česká onkologická společnost

ddNTP - dideoxynukleotid

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EOC - epiteliální ovariální karcinom

FA - Fanconiho anémie

GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)- růstový faktor a cytokin, produkováný T-lymfocyty, makrofágy, endotelovými a stromálními buňkami

HAK - hormonální antikoncepce

HBOC – syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria (Hereditary breast and ovarian cancer)

HGSC - high-grade serózní karcinom

HNPCC - hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

HRD - deficit homologní rekombinace

HRD- deficit homologní rekombinace

KRAS G12C – bodová varianta - náhrada glycinu → cystein na pozici 12 *KRAS* proteinu

L-12 (Interleukin-12) - prozánětlivý cytokin, produkováný především dendritickými buňkami a makrofágy

LFS - Li-Fraumeniho syndrom

LGSC - low-grade serózní karcinom ovaria

LGR - large genomic rearrangements/ velké genomové přestavby

LS- Lynchův syndrom

MLPA - Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

MMR - Mismatch repair/oprava nesprávně spárovaných bází

MSI - mikrosatelitní instabilita

NBS - Nijmegen Breakage syndrome

NGS - next-generation sequencing/ masivní paralelní sekvenování

OR - Odds Ratio

PARP - poly(ADP-ribóza) polymeráza

PCOS - syndrom polycystických ovarií

PCR reakce - polymerázová řetězová reakce

PJS - Peutz–Jeghersův syndrom

RR – relativní riziko

RRM- risk redukující mastektomie

RRSO- risk redukující salpingo – oophorektomie

TCR - T- buněčný receptor - transmembránový proteinový komplex, který se nachází na povrchu T-lymfocytů a je zásadní pro rozpoznání antigenu

VOUS - variant of unknown significance/varianta nejasného klinického významu

ZP - zdravotní pojišťovna

8 Seznam publikovaných prací autora

Publikace

Vrtelova J., Vrtel P., Kolarikova K., Janikova M., Vodicka R., Vrtel R., Curtisova V., Prochazka M. Spectrum of germline variants in a group of patients with ovarian cancer, *Biomedical papers*. 2026 (Accepted: 29.1.2026)

Vrtěl P., Vrtěl R., Klaskova E., Vrbicka D., Adamova K., Pavlicek J., Hana V., Hana V. jr., Soucek O., Stara V., Lebl J., Snajdrova M., Zapletalova J., Fürst T., Prochazka M., Kapralova S., Tauber Z., Krejcirikova E., Routilova E., **Štellmachova J.**, Vodicka R. Haplotype analysis of the X chromosome in patients with Turner syndrome in order to verify the possible effect of imprinting on selected symptoms. *Biomedical papers*. 2021; 166(1): 63–67.

Štellmachová J., **Vrtěl P.**, Vrtěl R., Janíková M., Kolaříková K., Procházka M., Vodička R. Nádory ovaria a genetická dispozice. *Česká gynekologie*. 2022; 87(3): 211–216.

Vrtel P., Slavik L., Vodicka R., **Štellmachova J.**, Prochazka M., Prochazkova J., Ulehlova J., Rohon P., Simurda T., Stasko J., Martinkova I. and Vrtel R. Detection of Unknown and Rare Pathogenic Variants in Antithrombin, Protein C and Protein S Deficiency Using High-Throughput Targeted Sequencing. *Diagnostics*. 2022; 12: 1060.

Vrtěl P., Slavík L., Vodička R., Procházka M., Procházková J., Vrtěl R., Úlehlová J., Rohoň P., **Štellmachová J.** Vyhledávání genetických variant u trombofilních stavů. *Časopis Lékařů Českých*, 2019; 158(1): 28–32.

Procházka M(ed.), Vodička R., Vrtěl R., **Štellmachová J.**, et al. Základy lékařské genetiky. Univerzita Palackého v Olomouci 2018; 271.

Brozkova D., Cibochova R., Drabova J., Jencik J., Mezsarosova Uhrova D., Seeman P., **Štellmachová J.** Two types of recessive hereditary spastic paraplegia in Roma patients in compound heterozygous state; no ethnically prevalent variant found. *Neuroscience letters*. 2020; 721: 134800.

Vrtěl R.(editor), Procházka M., Vodička R., **Štellmachová J.**, et al. Chapters of Medical genetics, 1st English edition, Palacký University Olomouc, Olomouc 2023, 275.

Spurná Z., Čapková P., Punová L., Duchoslavová J., Aleksijevic D., Venháčová P., Srovnal J., **Štellmachová J.**, Curtisová V., Bitnerová V., Petřková J., Kolaříková K., Janíková M., Kratochvílová R., Vrtěl P., Vodička R., Vrtěl R., Zapletalová J.. Clinical-genetic analysis of selected genes involved in the development of the human skeleton in 128 Czech patients with suspected congenital skeletal abnormalities. *Gene*. 2024; 892: 147881.

Kaňovský P., Kolaříková K., Menšíková K., Procházka M., **Štellmachová J.**, Vodička R., Vrtěl R. Whole Exome Sequencing Study in Isolated South-Eastern Moravia (Czechia) Population Indicates Heterogenous Genetic Background for Parkinsonism Development. *Frontiers in Neuroscience*. 2022; 16: 1034567.

Bartoníková T., Fürst T., Geryk J., Kaňovský P., Kolaříková K., Menšíková K., Procházka M., **Štellmachová J.**, Vodička R., Vrtěl R. High-Throughput Sequencing Haplotype Analysis Indicates in LRRK2 Gene a Potential Risk Factor for Endemic Parkinsonism in Southeastern Moravia, Czech Republic. *Life*. 2022; 12: 345.

Doleckova K., Roth J., **Stellmachova J.**, Gescheidt T., Sigut V., Houska P., Jech R., Zech M., Vyhnalek M., Vyhnalkova E., Seeman P., Meszarosova A.U. SPG11: clinical and genetic features of seven Czech patients and literature review. *Neurol Res*. 2022; 44(5):379-389.

Přednášky a postery

Štellmachová J., Curtisová V. Vzácny prípad rychle progredujícího neurodegenerativního onemocnění. Pracovní den Společnosti lékařské genetiky a genomiky ČLS JEP, z. s. 17. Kaprasův den – Klinická genetiky, Praha 2018.

Stellmachova J., Curtisova V, Adamova K., Vrbicka D., Vrtel.P., Vrtel R., Prochazka M., Klaskova E., A case of mosaic Turner syndrome – the value of examining different germ layers and combination of karyotyping and FISH. Houston 15-19.10.2019 (ASHG 2019 annual meeting).

Štellmachová J., Vrtěl P., Vrtěl R., Vodička R. „Je to pouze obyčejná migréna? Nález „novel“ varianty u pacienta s Fahrovou chorobou“. Košice 21. 09.–23. 09. 2022 (XXXII. Izakovičův memoriál).

J. Štellmachová, P. Vrtěl, R. Vrtěl, R. Vodička, J. Procházková, M. Procházka, L. Slavík, J. Úlehlová. Nález „novel“ varianty v genu pro protein S u pacienta s anamnézou trombembolické nemoci– kazuistika. Smokovec 30. 9.–1. 10. 2021 (XXXI. Izakovičův memoriál).

Stellmachova J., Curtisova V., Hurkova V.,Cernickova R., Prochazka M.Pregnancy outcome for fetuses with increased nuchal translucence and normal karyotypu. 15th World Congress in Fetal Medicine 26th to 30th June 2016 in Mallorca, Spain.

9 Použitá literatura

Albokhari, D., Pritchard, A.B., Beil, A., et al. (2023) TELO2-related syndrome (You Hoover Fong syndrome): description of 14 new affected individuals and literature review. *Am J Med Genet A*, 191(5), 1261–1272.

Alter, B.P., Mehta, P.A., Ebens, C., et al. (2024) Fanconi Anemia [online]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. [cit. 2026-02-08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>

American Cancer Society (2024) Cowden Syndrome [online]. American Cancer Society. [cit. 2026-01-15]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/risk-prevention/genetics/family-cancer-syndromes/cowden-syndrome.html>

Andrews, L., Mutch, D.G. (2017) Hereditary ovarian cancer and risk reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 41, 31–48.

Anglesio, M.S., Kommoss, S., Tolcher, M.C., et al. (2017) Molecular characterization of low-grade serous ovarian carcinoma. *J Pathol*, 242(1), 10–20.

Antoniou, A., Pharoah, P.D.P., McMullen, G., et al. (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72(5), 1117–1130.

Antoniou, A.C., Foulkes, W.D. (2021) The role of *PALB2* in cancer predisposition: a review. *Hered Cancer Clin Pract*, 19, 39.

Arranz-Ledo, M., Infante, M., Lastra, E., et al. (2025) Genetic features of tumours with *RAD50*, *RAD51C/D*, and *BRIP1* germline mutations: NGS re-analysis of *BRCA/MMR* negative families, *Genes (Basel)*. 16(4), 458.

Azzalini, E., Stanta, G., Canzonieri, V., Bonin, S. (2023) Overview of tumor heterogeneity in high-grade serous ovarian cancers. *Int J Mol Sci*, 24(20), 15077.

Bapat, S.A., Mali, A.M., Koppikar, C.B., Kurrey, N.K. (2008) *Stem and progenitor-like cells in ovarian cancer and their clinical implications*. *J Ovarian Res*, 1:4.

BC Cancer (2017) Hereditary Cancer Program: Peutz-Jeghers Syndrome Guidelines [online]. BC Cancer. [cit. 2025-12-14]. Available from: <https://www.bccancer.bc.ca/coping-and-support->

site/Documents/Hereditary%20Cancer%20Program/HCP_GuidelinesManuals_PeutzJeghersSyndrome.pdf

Benerjee, S., Kaye, S.B. (2013) *New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential*. *Clin Cancer Res*, 19(5), 961–968.

Bhadra, S., Raghavan, S.C., Srivastava, S. (2023) Role of non-homologous end joining pathway genes, including *XRCC4*, in cancer development and therapy response. *Int J Mol Sci*, 24(7), 6483.

Boland, C.R., Goel, A. (2010) Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138, 2073–2087.

Bolton, K.L., Chenevix-Trench, G., Goh, C. et al. (2012) Association between *BRCA1* and *BRCA2* mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*, 307(4), 382–390.

Bouda, J., Presl, J., Vlasák, P., et al. (2018) Nový pohled na etiopatogenezi ovariálního karcinomu. *Actual Gyn*, 10, 19–22.

Bowtell, D.D., Böhm, S., Ahmed, A.A., et al. (2018) *The origins and molecular biology of high-grade serous ovarian cancer*. *Cancers (Basel)*, 10(11), 433.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., et al. (2023) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 73(5), 229–263.

Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., et al. (2011) *Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 365, 2473–2483.

Canon, J., Rex, K., Saiki, A.Y., et al. (2019) *The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity*. *Nature*, 575(7781), 217–223.

Cardoso, F.C., Goncalves, S., Mele, P.G., et al. (2018) ‘*BRCA1* and *BRCA2* mutations and clinical interpretation in 398 ovarian cancer patients: comparison with breast cancer variants in a similar population’. *Hum Genomics*, 12(1), 39.

Ceccaldi, R., Sarangi, P., D'Andrea, A.D. (2016) The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 17(6), 337–349.

Cibula, D., 2025. *Zhoubné novotvary vaječníků – současná situace v ČR* [online]. NIKEZ, Ministerstvo zdravotnictví ČR. [cit. 2025-10-10]. Available from: https://nikez.mzcr.cz/res/file/konference-nikez-2025/03_Cibula.pdf

Colombo, N., Ledermann, J.A., Pignata, S., et al. (2023) *ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer*. *Ann Oncol*, 34(10), 833–848.

Couch, F.J., Shimelis, H., Hu, C., et al. (2021) Associations between cancer predisposition genes and breast and ovarian cancer risk. *JAMA Oncol*, 7(6), 912–920.

Cox, D.B.T., Platt, R.J., Zhang, F. (2015) *Therapeutic genome editing: prospects and challenges*. *Nat Med*, 21(2):121–131.

Cummings, S., Alfonso, A., Hughes, E., et al. (2023) ‘Cancer risk associated with *PTEN* pathogenic variants identified using multigene hereditary cancer panel testing’. *JCO Precis Oncol*, 7, e2200415.

CZECANCA, Panel [online]. [cit. 2026-02-10]. Available from: <http://www.czecanca.cz/panel.html>

Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu karcinomu ovaria. Praha: ČGPS; aktuální verze.

Česká onkologická společnost ČLS JEP, (2024) *Modrá kniha České onkologické společnosti: doporučené postupy klinické onkologie, 30. aktualizace* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav. [cit. 2026-02-10]. Available from: <https://www.linkos.cz>

Čihák, R., Grim, M., Druga, R., eds., (2013) *Anatomie 2*. 3rd ed. Praha: Grada Publishing, 120–135.

De Decker, K., Wenzel, H.H.B., Bart, J., et al. (2023) Stage, treatment and survival of low-grade serous ovarian carcinoma in the Netherlands: A nationwide study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 102(3), 246–256.

De Falco, A., De Gregorio, F., Abate, M.E., et al. (2025) Expansion of the phenotype of You Hoover Fong syndrome and possible increased risk of cancer. *Am J Med Genet A*, 197(5), e63966.

Del Valle J, Rofes P, Moreno-Cabrera JM, et al. (2020) Exploring the Role of Mutations in Fanconi Anemia Genes in Hereditary Cancer Patients. *Cancers (Basel)*, 12(4), 829.

DeVries, A.A., Fritz, A.J., Mortimer, J., et al. (2022) Copy number variants are ovarian cancer risk alleles at known and novel risk loci. *J Natl Cancer Inst*, 114(11), 1533–1542.

Du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., et al. (2009) *Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. Cancer*, 115(6), 1234–1244.

Easton, D.F., Deffenbaugh, A.M., Pruss, D., et al. (2007) A systematic genetic assessment of sequence variants of unknown clinical significance in BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet*, 81(5), 873–883.

Evans, D.G. (2024) Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2026-01-14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/>

Firth, H.V., Hurst, J.A., eds., (2005) Oxford Desk Reference: Clinical Genetics. Oxford: Oxford University Press, 472.

Foretová, L., Macháčková, E., Palácová, M. et al. (2016) Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. *Klin Onkol*, 29(Suppl 1), 9–13.

Foretová, L., Macháčková, E., Palácová, M., et al. (2016) Doporučení rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2*. *Klin Onkol*, 29(Suppl 1), 9–13.

Foretová, L., Macháčková, E., Palácová, M., et al. (2016) Rozšíření indikačních kritérií ke genetickému testování mutací u probandek s karcinomem ovaria, tuby a peritonea. *Klin Onkol*, 29(Suppl 2), 12–18.

Foretová, L., Machačová, E., Gaillyová, R. (2022) *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi*. Praha: Grada, 34.

Foretová, L., Navrátilová, M., Svoboda, M., et al., (2019) Recommendations for preventive care for women with rare genetic cause of breast and ovarian cancer. *Klin Onkol*, 32(Suppl 2), 6–13.

Fortuno, C., Feng, B.J., Carroll, C., et al. (2024) Cancer Risks Associated With *TP53* Pathogenic Variants: Maximum Likelihood Analysis of Extended Pedigrees for Diagnosis of First Cancers Beyond the Li-Fraumeni Syndrome Spectrum. *JCO Precis Oncol*, 8, e2300453.

Friedman, J.M. (2025) Neurofibromatosis 1 [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2026-02-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>

Fujiwara, S. (2023) Clinical perspectives of rare ovarian tumors: clear cell ovarian cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 53(8), 664–672.

Goggins, M. (2000) Genetic susceptibility to pancreatic cancer. *Mol Carcinog*, 27(2),122–130.

González-Martín, A., Pothuri, B., Vergote, I., et al. (2019) *Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 381, 2391–2402.

Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., et al. (2015) *American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 1*. *Endocr Pract*, 21(11), 1291–1300.

Gronwald, J., Lubinski, J., et al. (2019) Hereditary ovarian cancer: risk stratification according to gene-specific relative risk. *Fam Cancer*, 18(4), 465–473.

Hanley, K.Z., Mosunjac, M.B. (2019) Practical Review of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Surg Pathol Clin*. 12(2), 587–620.

Heinen, C.D. (2018) .The role of *NBN* in hereditary breast and ovarian cancer predisposition. *Front Genet*, 9, 608.

Helland, Å., et al. (2023) Distinct molecular traits in low-grade versus high-grade serous carcinoma. *Sci Rep*, 13, 14677.

Chen, S., Parmigiani, G. (2007) Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 25(11), 1329–1333.

Chittenden, B.G., Fullerton, G., Maheshwari, A., et al. (2009) *Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review*. *Reprod Biomed Online*, 19(3), 398–405.

International Agency for Research on Cancer (IARC), (2020) Ovarian cancer [online]. In: World Cancer Report 2020. Lyon: IARC. [cit. 2026-02-15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570461/>

June, C.H., O'Connor, R.S., Kawalekar, O.U., et al. (2018) *CAR T cell immunotherapy for human cancer*. *Science*, 359(6382), 1361–1365.

Kastrinos, F., Mukherjee, B., Tayob, N., et al. (2017) The risk of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Genet Med*, 19, 58–65.

Kim, J., Tien, Y.W., Cheng, W.F., et al. (2023) Genetic spectrum of hereditary breast, ovarian and pancreatic cancer: including FA pathway genes. *J Gynecol Oncol*, 34(5), e66.

Kleiblová, P., Novotný, J., Cibula, D., et al. (2024) Clinical practice guidelines for carriers of *PALB2* and other breast/ovarian cancer predisposition genes. *Klin Onkol*, 37(4), 292–299.

Kleiblova, P., Shaltiel, I.A., Benada, J., et al. (2019) Gain-of-function mutations of *CHEK2* contribute to breast cancer development. *Hum Mol Genet*, 28(12), 1981–2000.

Koudová, M., Puchmajerová, A. (2019) Rizika solidních nádorů u heterozygotních přenašečů recesivních syndromů. *Klin Onkol*, 32(Suppl 2), 14–23.

Kuchenbaecker, K.B., Hopper, J.L., Barnes, D.R., et al. (2017) Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA*, 317(23), 2402–2416.

Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., et al. (2014) WHO classification of tumours of female reproductive organs, 4th ed. Lyon: IARC [online]. [cit. 2025-12-15]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-of-Tumours-of-Female-Reproductive-Organs-2014>

Kurman, R.J., Ellenson, L.H., Ronnett, B.M., eds., (2020) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 7th ed. Springer [online]. [cit. 2025-12-15]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-42597-8>

Kurman, R.J., et al. (2022) The evolution of ovarian carcinoma subclassification. *Int J Gynecol Pathol*, 41, 22–35.

Kurman, R.J., Shih, I.E. (2016) The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*, 186(4), 733–747.

La Vecchia, C. (2001) *Epidemiology of ovarian cancer: a summary review*. *Eur J Cancer Prev*, 10(2), 125–129.

Ledermann, J.A., Harter, P., Gourley, C., et al. (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *Lancet Oncol*, 15, 852–861.

Ledermann, J.A., Harter, P., Gourley, C., et al. (2014) Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 15, 852–861.

Lee, S.Y., Park, Y.S., Kim, E.J., et al. (2019) Functional and clinical implications of XRCC4 variations: from genome stability to human diseases. *DNA Repair (Amst)*, 76, 25–35.

Lheureux, S., Braunstein, M., Oza, A.M. (2022) Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*, 72(6), 560–581.

Lheureux, S., Gourley, C., Vergote, I., Oza, A.M. (2019) Epithelial ovarian cancer. *Lancet*, 393(10177), 1240–1253.

Lhotová, K., Soukupová, J., Janatová, M., et al. (2020) Multigene panel germline testing of 1333 Czech patients with ovarian cancer. *Cancers (Basel)*, 12(4), 956.

Lisio, M.A., Fu, L., Goyeneche, A., Gao, Z.H., Telleria, C. (2019) High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. *Int J Mol Sci*, 20(4), 952.

Loveday, C., Turnbull, C., Ramsay, E., et al. (2011) Germline *NBN* variants and cancer risk: systematic review. *Hum Mut*, 32(11), 1235–1241.

Loveday, C., Turnbull, C., Ramsay, E., et al. (2011) Germline *RAD51D* mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet*, 43(9), 879–882.

Loveday, C., Turnbull, C., Ruark, E., et al. (2012) *Germline RAD51C, RAD51D, and BRIP1 mutations confer moderate risk of ovarian cancer. J Clin Oncol*, 30, 153–160.

Lynch, H.T., de la Chapelle, A. (2003) Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*, 348, 919–932.

Ma, C., Zhang, Q., Ye, J., et al. (2023) *TCR-engineered T cells for cancer immunotherapy: advances and prospects. J Immunother Cancer*, 11, e005234.

Macháčková, E., Claes, K.B.M., Míková, M., et al. (2019) Twenty years of BRCA1 and BRCA2 molecular analysis at MMCI – current developments for the classification of variants. *Klin Onkol*, 32(Suppl 2), 2S51–2S71.

Maoz, A., Matsuo, K., Ciccone, M.A., et al. (2020) Molecular pathways and targeted therapies for malignant ovarian germ cell tumors and sex cord–stromal tumors: A contemporary review. *Cancers (Basel)*, 12(6), 1398.

Matulonis, U.A., Sood, A.K., Fallowfield, L., et al. (2016) Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16061.

McCann-Crosby, B., Mansouri, R., Dietrich, J.E. (2014) *State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. Int J Pediatr Endocrinol*, 2014(1), 4.

McConechy, M.K., Anglesio, M.S., Kalloger, S.E., et al. (2014). Low-grade serous ovarian carcinoma: KRAS and BRAF mutation profile and prognostic significance. *Mod Pathol*, 27, 101–109.

McGarrity, T.J., Amos, C.I., Baker, M.J. (2021) Peutz-Jeghers Syndrome [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2026-02-14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>

McReynolds, L.J., Giri, N., Leathwood, L., Risch, M.O., Carr, A.G., Alter, B.P. (2022) ‘Risk of cancer in heterozygous relatives of patients with Fanconi anemia’, *Genetics in Medicine*, 24(1), pp. 245–250.

MedlinePlus Genetics (2019) Gorlin syndrome [online]. National Library of Medicine, U.S. National Institutes of Health. [cit. 2025-12-14]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/gorlin-syndrome/>

Meijers-Heijboer, H., van den Ouweland, A., Klijn, J., et al. (2002) Low-penetrance variants in *CHEK2* and risk of breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 20(18), 4010–4015.

Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., et al. (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266, 66–71.

Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F. (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, 16(3), 1215.

Mirza, M.R., Monk, B.J., Herrstedt, J., et al. (2016) Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med*, 375, 2154–2164.

Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., Salehiniya, H. (2019) Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*, 11, 287–299.

Moore, K., Colombo, N., Scambia, G., et al. (2018) Maintenance olaparib in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*, 379, 2495–2505.

Munksgaard, P.S., Blaakaer, J. (2012) *The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations*. *Gynecol Oncol*, 124(1), 164–169.

Nagy, R., Sweet, K., Eng, C. (2004) Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene*, 23(38), 6445–6470.

Narayanan, B., Buddenkotte, T., Smith, H., et al. (2025) Growth kinetics of high-grade serous ovarian cancer: implications for early detection. *Br J Cancer*, 133(4), 533–538.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), (2015) How many people are affected or at risk for PCOS? [online]. National Library of Medicine, U.S. National Institutes of Health. [cit. 2026-02-05]. Available from: <https://web.archive.org/web/20150304124420/http://www.nichd.nih.gov/health/topics/PCOS/conditioninfo/Pages/risk.aspx>

Ngeow, J., Chiang, J., Astiazaran-Symonds, E., et al.; ACMG Professional Practice and Guidelines Committee (2025) *Management of individuals with heterozygous germline pathogenic variants in RAD51C, RAD51D, and BRIP1: A clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. *Genet Med*, 27(11), 101557

Nielsen, F.C., van Overeem Hansen, T., Sørensen, C.S. (2016) Hereditary breast and ovarian cancer: new genes in confined pathways. *Nat Rev Cancer*, 16(9), 599–612.

Niraj, J., Färkkilä, A., D'Andrea, A.D. (2019) The Fanconi anemia pathway in cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 3, 457–478.

Pegoraro, L., Fang, C., Zhu, Z., et al. (2025) Comprehensive review on Fanconi anemia: insights into DNA interstrand cross-links, repair pathways, and associated tumors. *Orphanet J Rare Dis*, 20(1), 389

Petráková, K., Palácová, M., Schneiderová, M., Standara, M. (2016) Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií. *Klin Onkol*, 29(Suppl 1), 14–21.

Plevová, P., Foretová, L., Navrátilová, M., et al. (2019) Genetické predispozice k nádorům prsu a ovarií. *Klin Onkol*, 22(Suppl 2), 50–52.

Plevová, P., Geržová, H. (2019) *Vzácné pediatrické ovariální tumory a jejich genetické příčiny*. *Klin Onkol*, 32(Suppl 2), 2S79–2S91.

Plevová, P., Krutílková, V., Petráková, K., et al. (2009) Syndrom Li Fraumeni. *Klin Onkol*, 22(Suppl 1), 20–22.

Plevová, P., Krutílková, V., Puchmajerová, A., Foretová, L. (2009) Gorlinův syndrom. *Klin Onkol*, 22(Suppl 1), 34–35.

Plevová, P., Novotný, J., Petráková, K., et al. (2009) *Syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovarií*. *Klin Onkol*, 22(Suppl), S8–S11.

Plevová, P., Novotný, J., Šachlová, M., et al. (2009) Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol*, 22(Suppl 1), 12–15

- Pohlreich, P., Kleibl, Z., Novak, P., et al. (2010) Spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in Czech hereditary breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat*, 124(2), 535–541.
- Puchmajerová, A., Vasovčák, P., Křepelová, A. (2009) Peutz–Jeghersův syndrom. *Klin Onkol*, 22(Suppl 1), 36–37.
- Rahman, N. (2014) Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*, 505(7483), 302–308.
- Ramus, S.J. and Gayther, S.A. (2009) The contribution of *BRCA1* and *BRCA2* to ovarian cancer. *Mol Oncol*, 3(2), 138–150.
- Ray-Coquard, I., Pautier, P., Pignata, S., et al. (2019) *Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance therapy in ovarian cancer*. *N Engl J Med*, 381, 2416–2428.
- Reid, B.M., Permut, J.B., Sellers, T.A. (2017) Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*, 14(1), 9–32.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., 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*, 17(5), 405–424.
- Saida, T., Tanaka, Y.O., Matsumoto, K., et al. (2016) Revised FIGO staging system for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: important implications for radiologists. *Jpn J Radiol*, 34(2), 117–124.
- Sehgal, R., Sheahan, K., McLachlan, S.A., et al. (2014) Lynch syndrome: implications for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*, 134, 191–197.
- Shih, I.E., Kurman, R.J. (2024) Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 164(5), 1511–1518.
- Schei-Andersen, A.J., Witjes, V.M., Vos, J.R., et al. (2025) Non-serous ovarian cancer in *PTEN* hamartoma tumor syndrome: additional evidence for increased risk. *Fam Cancer*, 24, 28.

Schneider, K., Zelle, K., Nichols, K.E. et al. (2025) *Li-Fraumeni Syndrome* [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2025-12-20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1311/>

Schouten, J.P., McElgunn, C.J., Waaijer, R., et al. (2002) *Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification*. *Nucleic Acids Res*, 30(12), e57.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2020) Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70(1), 7–30.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2023) *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin*, 73(1), 17–48.

Smolarz, B, et al. (2020) Impact of pregnancy, breastfeeding, and oral contraceptives on ovarian cancer risk. [online]. [cit. 2026-01-10]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340000000_Impact_of_pregnancy_breastfeeding_and_oral_contraceptives_on_ovarian_cancer_risk

Smolarz, B., Biernacka, K., Łukasiewicz, H., et al. (2025) *Ovarian cancer—epidemiology, classification, pathogenesis, treatment, and estrogen receptors' molecular backgrounds*. *Int J Mol Sci*, 26, 4611.

Song, H., Dicks, E., Ramus, S.J., et al. (2015) Contribution of germline mutations in the RAD51C gene to ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*, 33(26), 2901–2907.

Soukupová, J., Lhotová, K., Janatová, M., et al. (2021) *Zárodečné mutace v genech RAD51C a RAD51D a dědičná predispozice ke vzniku karcinomu ovaria*. *Klin Onkol*, 34(1), 26–32.

Soukupová, J., Lhotová, K., Zemánková, P., et al. (2019) *Přínos masivního paralelního sekvenování pro diagnostiku dědičných forem nádorů ovaria v ČR*. *Klin Onkol*, 32(Suppl 2), 2S72–2S78.

Soukupová, J., Zemánková, P., Kleiblová, P., et al. (2016) *CZECANCA: CZEch CAncer paNel for Clinical Application – design and optimization of targeted sequencing panel*. *Klin Onkol*, 29(Suppl 1), 46–54.

Srivastava, S., Raghavan, S.C. (2021) Implications of XRCC4 polymorphisms for cancer susceptibility: a systematic review. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 789, 108391.

Stewart, L.M., Holman, C.D.J., Finn, J.C., et al. (2013) *In vitro* fertilization is associated with an increased risk of borderline ovarian tumours. *Gynecol Oncol*, 129(2), 372–376.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249.

Susswein, L.R., Marshall, M.L., Nusbaum, R., et al. (2016) Pathogenic and likely pathogenic variant prevalence among the first 10,000 patients referred for next-generation cancer panel testing. *Gen Med*, 18(8), 823–832.

SVOD, (2023) 16. září – měsíc povědomí: Rakovina vaječníků a dělohy – epidemiologie [online]. Institut biostatistiky a analýz, Masarykova univerzita. [cit. 2025-10-10]. Available from: <https://www.svod.cz/news-detail/cs/16-zari-mesic-povedomi-rakovina-vajecnik-deloha-epidemiologie/>

Syngal, S., Brand, R.E., Church, J.M., et al. (2015) ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*, 110, 223–262.

Taylor, S.J., Hollis, R.L., Gourley, C., et al. (2024) *FANCD2* expression affects platinum response and further characteristics of high grade serous ovarian cancer in cells with different genetic backgrounds. *Exp Mol Pathol*, 138, 104916.

Torre, L.A., Trabert, B., DeSantis, C.E. et al. (2018) Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 68(4), 284–296.

Torres-Esquius, S., Llop-Guevara, A., Gutiérrez-Enríquez, S., et al. (2024) Prevalence of homologous recombination deficiency among patients with germline RAD51C/D breast or ovarian cancer. *JAMA Network Open*, 7(4), e247811.

Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. (2015) *Hereditary ovarian cancer: not only BRCA1 and BRCA2 genes*. *Biomed Res Int*, 2015, 16.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (2025) Novotvary 2019–2021 [online]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>

Van der Linde, S., Burger, K.N.J., van Leeuwen, F.E., et al. (2019) Overview of non-epithelial ovarian tumours: Incidence and survival in the Netherlands, 1989–2015. *Eur J Cancer*, 118, 97–104.

Van der Merwe, N.C., Oosthuizen, J., Theron, M., et al. (2020) The contribution of large genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2 to South African familial breast cancer. *BMC Cancer*, 20(1), 391.

Vang, R., Shih, I.M., Kurman, R.J. (2009) Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*, 16(5), 267–282.

Varghese, R., Patel, B., Kancherla, J., et al. (2021) Nijmegen breakage syndrome: molecular mechanisms and cancer predisposition. *Clin Gen*, 100(1), 5–17.

Varon, R., Demuth, I., Chrzanowska, K.H. (2023) Nijmegen Breakage Syndrome [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2026-02-01]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1176/>

Verma, S., Smith, M., Jones, A., et al. (2022) Early-stage epithelial ovarian cancer: predictors of survival. *Gynecol Oncol Report*, 44, p.101083.

Verywell Health, (2025) The 3 Types of Ovarian Cancer and How They Are Different [online]. Verywell Health. [cit. 2026-02-01]. Available from: <https://www.verywellhealth.com/types-of-ovarian-cancer-11694228>

Vlasák, P., Dundr, P., Hejduk, K., Boublík, M. (2014) *Předoperační diagnostika ovariálních nádorů*. *Prakt Lék*, 94(2), 67–80.

Walker, L., Evans, D.G., Huson, S.M. et al. (2012) Risk of benign tumours and malignant neoplasms in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer*, 106, 160–164.

- Walsh, T., Casadei, S., Lee, M.K. et al. (2011) Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(44), 18032–18037.
- Walsh, T., Chang, S., Poplin, R., et al. (2011) Genetic variants associated with hereditary breast and ovarian cancer. *Science*, 333, 1114–1117.
- Webb, P.M., Jordan, S.J. (2024) *Global epidemiology of epithelial ovarian cancer*. *Nat Rev Clin Oncol*, 21(5), 389–400.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed.) (2020) *WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4: Female Genital Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Win, A.K., Jenkins, M.A., Buchanan, D.D., et al. (2012) Risk of colorectal and other cancers in Lynch syndrome. *Gastroenterology*, 143, 124–131.
- Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., et al. (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378, 789–792.
- Wu, W., Liu, Y., Zhou, Q., et al. (2017) Novel homozygous FANCL mutation and somatic heterozygous SETBP1 mutation in a Chinese girl with Fanconi Anemia. *Eur J Med Genet*, 60(7), 369-373.
- Yan, Z., Gu, L., Chen, B., et al. (2024) *Oncolytic viruses and their application in cancer immunotherapy*. *Cancer Cell Int*, 24, 242.
- Yang, X., Leslie, G., Doroszuk, A., et al. (2023) Cancer risks associated with PALB2 pathogenic variants: systematic review and meta-analysis. *Gen Med*, 25(7), 1271–1280.
- Yehia, L., Eng, C. (2025) PTEN Hamartoma Tumor Syndrome [online]. GeneReviews®. University of Washington, Seattle. [cit. 2026-02-10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1488/>
- You, J. Taylor, S., Smith, A., et al. (2016) A syndromic intellectual disability disorder caused by variants in *TELO2*. *Am J Hum Genet*, 98(5), 909–918.

Zavarykina, T., Kapralova, M., Lomszkova, P., et al. (2025) The association of rs25487 of the XRCC1 gene and rs13181 of the ERCC2 gene polymorphisms with ovarian cancer risk. *Biomol Biomed*, 25(5), 1197–1204.

Zvaríková, M. (2021) *Karcinom vaječníku a vejcovodu – epidemiologie* [online]. Masarykův onkologický ústav. [cit. 2025-10-10]. Available from: <https://www.mou.cz/5-5-karcinom-vajecniku/f92>

Zvaríková, M. (2024) *Karcinom vaječníku a vejcovodu*. Masarykův onkologický ústav, updated, 26.4.2024, 12.

10 Přílohy

Příloha 1. Seznam genů CZEKANCA upraveno z www.czecanca.cz/panel.html

Verze 1.0

Geny skupiny A: APC, BAP1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CDH1, CDK4, CDKN2A, EPCAM, FH, FLCN, KIT, MEN1, MET, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, NF2, PTEN, PTCH1, RB1, RET, SDHB, SMAD4, SMARCB1, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1

Geny skupiny B: ATM, BARD1, BLM, BRIP1, ERCC2, ERCC3, FANCC, FANCM, CHEK2, NBN, PALB2, POLD1, POLE, PRKAR1A, RAD51C, RAD51D, RECQL, RECQL4, SLX4, SUFU, WRN

Geny skupiny C: AIP, ALK, APEX1, ATMIN, ATR, ATRIP, AURKA, AXIN1, BABAM1, BRAP, BRCC3, BRE, BUB1B, C11ORF30, C19ORF40, CASP8, CCND1, CDC73, CDKN1B, CDKN1C, CEBPA, CEP57, CLSPN, CSNK1D, CSNK1E, CWF19L2, CYLD, DCLRE1C, DDB2, DHFR, DICER1, DMC1, DNAJC21, DPYD, EGFR, EPHX1, ERCC1, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ESR1, ESR2, EXO1, EXT1, EXT2, EYA2, EZH2, FAM175A, FAM175B, FAN1, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FBXW7, GADD45A, GATA2, GPC3, GRB7, HELQ, HNF1A, HOXB13, HRAS, HUS1, CHEK1, KAT5, KCNJ5, LIG1, LIG3, LIG4, LMO1, LRIG1, MAX, MCPH1, MDC1, MDM2, MDM4, MGMT, MMP8, MPL, MRE11A, MSH3, MSH5, MSR1, MUS81, NAT1, NCAM1, NELFB, NFKBIZ, NHEJ1, NSD1, OGG1, PARP1, PCNA, PHB, PHOX2B, PIK3CG, PLA2G2A, PMS1, POLB, PPM1D, PREX2, PRF1, PRKDC, PTTG2, RAD1, RAD17, RAD18, RAD23B, RAD50, RAD51, RAD51AP1, RAD51B, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RBBP8, RECQL5, RFC1, RFC2, RFC4, RHBDF2, RNF146, RNF168, RNF8, RPA1, RUNX1, SDHAF2, SETBP1, SETX, SHPRH, SMARCA4, SMARCE1, TCL1A, TELO2, TERF2, TERT, TLR2, TLR4, TMEM127, TOPBP1, TP53BP1, TSHR, UBE2A, UBE2B, UBE2I, UBE2V2, UBE4B, UIMC1, XPA, XPC, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, ZNF350, ZNF365

Verze 1.1 (1.2)

APC, BAP1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, CDH1, CDK4, CDKN2A, EPCAM, FH, FLCN, KIT, MEN1, MET, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, NF1, NF2, PTEN, PTCH1, RB1, RET, SDHB, SMAD4, SMARCB1, STK11, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WT1, ATM, BARD1, BLM, BRIP1, ERCC2, ERCC3, FANCC, FANCM, CHEK2, NBN, PALB2, POLD1, POLE, PRKAR1A, RAD51C, RAD51D, RECQL, RECQL4, SLX4, SUFU, WRN, AIP, ALK, APEX1, ATMIN, ATR, ATRIP, AURKA, AXIN1, BABAM1, BRAP, BRCC3, BRE, BUB1B, C11ORF30, C19ORF40, CASP8, CCND1, CDC73, CDKN1B, CDKN1C, CEBPA, CEP57, CLSPN, CSNK1D, CSNK1E, CWF19L2, CYLD, DCLRE1C, DDB2, DHFR, DICER1, DMC1, DNAJC21, DPYD, EGFR, EPHX1, ERCC1, ERCC4, ERCC5, ERCC6, ESR1, ESR2, EXO1, EXT1, EXT2, EYA2, EZH2, FAM175A, FAM175B, FAN1, FANCA, FANCB, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FBXW7, GADD45A, GATA2, GPC3, GRB7, HELQ, HNF1A, HOXB13, HRAS, HUS1, CHEK1, KAT5, KCNJ5, LIG1, LIG3, LIG4, LMO1, LRIG1, MAX, MCPH1, MDC1, MDM2, MDM4, MGMT, MMP8, MPL, MRE11A, MSH3, MSH5, MSR1, MUS81, NAT1, NCAM1, NELFB, NFKBIZ, NHEJ1, NSD1, OGG1, PARP1, PCNA, PHB, PHOX2B, PIK3CG, PLA2G2A, PMS1, POLB, PPM1D, PREX2, PRF1, PRKDC, PTTG2, RAD1, RAD17, RAD18, RAD23B, RAD50, RAD51, RAD51AP1, RAD51B, RAD52, RAD54B, RAD54L, RAD9A, RBBP8, RECQL5, RFC1, RFC2, RFC4, RHBDF2, RNF146, RNF168, RNF8, RPA1, RUNX1, SDHAF2, SETBP1, SETX, SHPRH, SMARCA4, SMARCE1, TCL1A, TELO2, TERF2, TERT, TLR2, TLR4, TMEM127, TOPBP1, TP53BP1, TSHR, UBE2A, UBE2B, UBE2I, UBE2V2, UBE4B, UIMC1, XPA, XPC, XRCC1, XRCC2, XRCC3, XRCC4, XRCC5, XRCC6, ZNF350, ZNF365, DIS3L2, DMBT1, PMS2, SBDS, SDHA, SDHC, SDHD

Příloha 2. Informovaný souhlas – Ústav lékařské genetiky FNOL.

Informovaný souhlas pacienta (zákonného zástupce) s odběrem, uchováním a genetickým vyšetřením biologického materiálu

Pacient – jméno a příjmení:	Rodné číslo (číslo pojištěnce):
Datum narození: (není-li rodné číslo)	Kód zdravotní pojišťovny:
Adresa trvalého pobytu pacienta: (případně jiná adresa)	
Jméno zákonného zástupce (opatrovníka):	Rodné číslo:

Název výkonu

Odběr a uchování biologického materiálu a provedení genetického laboratorního vyšetření.

Účel genetického laboratorního vyšetření

- Ověření/potvrzení diagnózy nemoci:.....
- Zjištění predispozice pro nemoc:.....
- Zjištění přenašečství pro nemoc:.....
- Zjištění nemoci nebo vývojové vady u plodu:.....
- Vyšetření cirkulující fetální DNA v krvi matky pro onemocnění:.....
- Preimplantační diagnostika:.....
- K optimalizaci léčby:.....

Povaha vyšetření

Vyšetření biologického materiálu ke zjištění geneticky podmíněných onemocnění.

Předpokládaný prospěch vyšetření

Znalost příčiny genetického onemocnění může vést k upřesnění diagnózy, možnosti léčby a předcházení možných komplikací. V případě zjištění nemoci u plodu se rodiče mohou rozhodnout o narození nebo nenarození dítěte s genetickým onemocněním. Při zjištění predispozice pro nemoc je navrženo sledování specialisty k odhalení onemocnění v časném stádiu.

Alternativa vyšetření

Neexistuje.

Možné následky vyšetření

1. Pozitivní výsledek genetické analýzy může ovlivnit pacienta i další členy rodiny v riziku.
2. Zjištění tzv. neočekávaných nálezů, které mohou mít pro pacienta a osoby s ním geneticky příbuzné závažný dopad (např. zjištění přenašečství některých genetických onemocnění nebo nepotvrzení otcovství).
3. Zjištění nálezů, které se odlišují od nálezů běžných, ale jejich konkrétní dopad na současný a/nebo budoucí zdravotní stav pacienta a geneticky příbuzné osoby nelze na základě současných znalostí stanovit.

PROHLÁŠENÍ LÉKAŘE A PACIENTA

A. Prohlášení lékaře

Prohlašuji, že jsem vyšetřované/mu (zákonnému zástupci vyšetřovaného) jasně a srozumitelně vysvětlil(a) účel, povahu, předpokládaný prospěch, následky i možná rizika výše uvedeného genetického laboratorního vyšetření. Seznámil(a) jsem vyšetřovanou osobu (zákonného zástupce) i s možnými riziky a důsledky v případě odmítnutí tohoto vyšetření. Výsledky laboratorního vyšetření budou důvěrné a nebudou bez souhlasu vyšetřované osoby/zákonného zástupce sdělovány třetí straně, pokud platné právní předpisy neurčují jinak.

Jméno a příjmení lékaře, který podal informaci	Podpis lékaře, který podal informaci	Datum	Hodina

B. Prohlášení pacienta/zákonného zástupce

Potvrzuji, že mi bylo poskytnuto genetické poradenství ke genetickému laboratornímu vyšetření za účelem jak uvedeno shora. Vše mi bylo sděleno a vysvětleno jasně a srozumitelně. Měl/a jsem možnost vše si řádně, v klidu a v dostatečně poskytnutém čase zvážit, měl(a) jsem možnost se lékaře zeptat na vše, co jsem považoval(a) za pro mne podstatné a potřebné vědět a probrat s ním vše, čemu jsem nerozuměl(a). Na tyto mé dotazy jsem dostal(a) jasnou a srozumitelnou odpověď.

B.1 Za účelem výše uvedeným souhlasím s následujícím:

pozn. Vaši odpověď zakroužkujte:

1. S odběrem vzorku biologického materiálu a s provedením genetického vyšetření.	ANO	NE
2. Se skladováním mého vzorku DNA v bance laboratoře pro další analýzy provedené k mému prospěchu, a to za předpokladu, že budu před dalším vyšetřením informován(a) a nově navrhovaná vyšetření budou provedena až s mým aktuálním informovaným souhlasem.	ANO	NE
3. S anonymním využitím DNA k lékařské vědě a výzkumu	ANO	NE
4. S využitím výsledků genetického laboratorního vyšetření a relevantních informací o mém zdravotním stavu, včetně fotodokumentace, k vědeckým a výukovým účelům za podmínky, že tyto údaje budou prezentovány a publikovány pouze <u>v anonymní formě</u> .	ANO	NE

B.2 Dále si přeji následující:

pozn. Vaši odpověď zakroužkujte:

Abych s výsledky genetického laboratorního vyšetření byl(a) seznámen(a)	ANO	NE
Abych s výsledky neočekávaných nálezů byl(a) seznámen(a)	ANO	NE
Aby o výsledku vyšetření a/nebo neočekávaných nálezech byly informovány následující osoby:		

SOUHLAS PACIENTA

Na základě těchto informací prohlašuji, že souhlasím s odběrem vzorku, uložením a s provedením genetického vyšetření s podmínkami uvedenými výše.

Jsem si vědom(a), že svůj souhlas mohu kdykoliv odvolat.

V Olomouci, datum	Hodina	Podpis pacienta (zákonného zástupce)
Vztah zákonného zástupce k pacientovi:		

Pokud se pacient/ka nemůže podepsat, uveďte důvody, pro které se pacient/ka nemohl(a) podepsat:

Jak pacient/ka projevil(a) svou vůli:

Jméno a příjmení zdravotnického pracovníka/svědka	Podpis zdravotnického pracovníka/svědka	Datum	Hodina

Příloha 3. Kritéria pro klasifikaci patogenních variant – převzato z Richards et al. (2015).

Evidence of pathogenicity	Category
Very strong	<p>PVS1 null variant (nonsense, frameshift, canonical ± 1 or 2 splice sites, initiation codon, single or multiexon deletion) in a gene where LOF is a known mechanism of disease</p> <p>Caveats:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beware of genes where LOF is not a known disease mechanism (e.g., <i>GFAP</i>, <i>MYH7</i>) • Use caution interpreting LOF variants at the extreme 3' end of a gene • Use caution with splice variants that are predicted to lead to exon skipping but leave the remainder of the protein intact • Use caution in the presence of multiple transcripts
Strong	<p>PS1 Same amino acid change as a previously established pathogenic variant regardless of nucleotide change</p> <p>Example: Val→Leu caused by either G>C or G>T in the same codon</p> <p>Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level</p> <p>PS2 De novo (both maternity and paternity confirmed) in a patient with the disease and no family history</p> <p>Note: Confirmation of paternity only is insufficient. Egg donation, surrogate motherhood, errors in embryo transfer, and so on, can contribute to nonmaternity.</p> <p>PS3 Well-established in vitro or in vivo functional studies supportive of a damaging effect on the gene or gene product</p> <p>Note: Functional studies that have been validated and shown to be reproducible and robust in a clinical diagnostic laboratory setting are considered the most well established.</p> <p>PS4 The prevalence of the variant in affected individuals is significantly increased compared with the prevalence in controls</p> <p>Note 1: Relative risk or OR, as obtained from case–control studies, is >5.0, and the confidence interval around the estimate of relative risk or OR does not include 1.0. See the article for detailed guidance.</p> <p>Note 2: In instances of very rare variants where case–control studies may not reach statistical significance, the prior observation of the variant in multiple unrelated patients with the same phenotype, and its absence in controls, may be used as moderate level of evidence.</p>
Moderate	<p>PM1 Located in a mutational hot spot and/or critical and well-established functional domain (e.g., active site of an enzyme) without benign variation</p> <p>PM2 Absent from controls (or at extremely low frequency if recessive) (Table 6) in Exome Sequencing Project, 1000 Genomes Project, or Exome Aggregation Consortium</p> <p>Caveat: Population data for insertions/deletions may be poorly called by next-generation sequencing.</p> <p>PM3 For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant</p> <p>Note: This requires testing of parents (or offspring) to determine phase.</p> <p>PM4 Protein length changes as a result of in-frame deletions/insertions in a nonrepeat region or stop-loss variants</p> <p>PM5 Novel missense change at an amino acid residue where a different missense change determined to be pathogenic has been seen before</p> <p>Example: Arg156His is pathogenic; now you observe Arg156Cys</p> <p>Caveat: Beware of changes that impact splicing rather than at the amino acid/protein level.</p> <p>PM6 Assumed de novo, but without confirmation of paternity and maternity</p>
Supporting	<p>PP1 Cosegregation with disease in multiple affected family members in a gene definitively known to cause the disease</p> <p>Note: May be used as stronger evidence with increasing segregation data</p> <p>PP2 Missense variant in a gene that has a low rate of benign missense variation and in which missense variants are a common mechanism of disease</p> <p>PP3 Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene or gene product (conservation, evolutionary, splicing impact, etc.)</p> <p>Caveat: Because many in silico algorithms use the same or very similar input for their predictions, each algorithm should not be counted as an independent criterion. PP3 can be used only once in any evaluation of a variant.</p> <p>PP4 Patient's phenotype or family history is highly specific for a disease with a single genetic etiology</p> <p>PP5 Reputable source recently reports variant as pathogenic, but the evidence is not available to the laboratory to perform an independent evaluation</p>

LOF, loss of function; OR, odds ratio.