

Genetické testování u karcinomu ovaria

Jana Soukupová

Laboratoř onkogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, 1. LF UK a VFN v Praze

Karcinom ovaria je onemocnění s významnou dědičnou komponentou. Dědičnou mutaci v klinicky relevantních genech nacházíme v naší populaci u každé čtvrté pacientky. Proto je ke genetickému vyšetření zárodečných mutací indikována každá pacientka s tímto onemocněním (epiteliální zhoubný nádor vaječníku, vejcovodu nebo peritonea), bez ohledu na histopatologický typ tumoru ovaria či věk v době diagnózy. Genetické vyšetření má pro samotnou pacientku význam prognostický i prediktivní. U téměř každé páté nemocné (až 20 % všech patientek s karcinomem ovaria) diagnostikujeme přítomnost patogenní zárodečné mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2*. Nosičky mutací v genech *BRCA1* a *BRCA2* zpravidla lépe odpovídají na léčbu platinovými deriváty, a tato léčba může být uplatněna i ve vyšších liniích. Genetické vyšetření zárodečných mutací navíc umožňuje cílené genetické poradenství v rodině pacientky, identifikaci osob v riziku a odpovídající dispenzarizaci nosičů mutace s cílem prevence / časné diagnostiky souvisejících nádorových onemocnění. Zárodečná, ale i somatická mutace genů *BRCA1* a *BRCA2* může také hrát roli v rozvaze o indikaci konkrétního inhibitoru poly-ADP-ribózapolymerázy (PARPi). Somatické mutace v *BRCA1* a *BRCA2* nacházíme u dalších 5–9 % žen s touto diagnózou. Souběžné vyšetření zárodečných a somatických mutací umožní zefektivnit identifikaci patientek, které jsou potenciálními kandidátkami pro jeden z typů udržovací léčby PARPi, a zároveň odhalit zdravé příbuzné ve vysokém riziku vzniku především karcinomu prsu a ovaria.

Klíčová slova: karcinom ovaria, zárodečná mutace, somatická mutace, predispoziční geny, genetické vyšetření, indikace.

Genetic testing in ovarian cancer

Ovarian cancer is a disease with a significant hereditary component. Hereditary mutations in clinically relevant genes (including *BRCA1* and *BRCA2*) are found in one in four patients in our population. Therefore, genetic testing for germline mutations is indicated for every patient with this disease (epithelial ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer), regardless of the histopathological type of ovarian tumour or age at diagnosis. Nearly one in five patients (up to 20% of all patients with ovarian cancer) carries a pathogenic germline mutation in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. Genetic testing has prognostic and predictive value for the patient herself. Carriers of mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes generally respond better to treatment with platinum derivatives, and this treatment can be applied in higher lineages. In addition, genetic testing of germline mutations allows targeted genetic counselling in the patient's family, identification of individuals at risk and appropriate surveillance management of the patient and her positively tested healthy relatives. Germline as well as somatic mutations in *BRCA1* and *BRCA2* genes may also play a role in the consideration of the indication of a specific poly-ADP-ribose polymerase inhibitor (PARPi). Somatic mutations in *BRCA1* and *BRCA2* are found in an additional 5–9% of women with ovarian cancer. Simultaneous testing for germline and somatic mutations will allow for more efficient identification of patients who are potential candidates for one type of PARPi maintenance therapy, while also detecting healthy relatives at high risk of developing breast and ovarian cancer in particular.

Key words: ovarian cancer, germline mutation, somatic mutation, predisposition genes, genetic testing, indication.

Úvod

Karcinom ovaria patří mezi nejzávažnější gynekologické malignity. Jeho incidence v datech ÚZIS jeví v posledních letech mírný pokles (www.svod.cz). Otázkou je, zda za tímto poklesem stojí skutečný úbytek incidence ovariálních

ho karcinomu (např. v důsledku užívání hormonální kontracepce nebo programů identifikace jedinců v genetickém riziku) či pokles hlásivosti do Národního onkologického registru, neboť obecně ve vyspělých zemích jeho incidence spíše mírně stoupá. Česká republika patří spolu

s dalšími státy střední a východní Evropy mezi země s nejvyšším výskytem tohoto onemocnění na světě (<http://gco.iarc.fr>). Každý rok je v ČR karcinom ovaria diagnostikován přibližně u 1 000 žen. U více než dvou třetin z nich je diagnóza stanovena v pokročilém a obtížně

léčitelném stadiu onemocnění (FIGO III–IV), což vysvětluje jeho nepříznivou prognózu s vysokou mortalitou. Ačkoliv je karcinom ovaria až devátým nejčastějším nádorem u evropských žen (představuje přibližně 3,4 % nádorů u žen), co do mortality mu mezi malignitami patří pátá příčka (je zodpovědný za úmrtí 5,3 % žen s nádorovými onemocněními; <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>). Příčinou pozdní diagnózy je zejména absence specifických symptomů a limity vyšetřovacích metod pro detekci časných stadií onemocnění. Systémový celoplošný screening ovariálního karcinomu neexistuje, u vysoce rizikových žen je sledování založeno na klasických vyšetřovacích metodách (fyzikální vyšetření, expertní ultrazvuk, nádorové markery).

Nádorová onemocnění jsou obecně ve většině případů považována za sporadická onemocnění vznikající na základě kumulace genetických (somatických mutací) a epigenetických změn, které jsou indukovány endogenními procesy a exogenními faktory. Významně méně časté jsou dědičné tumory vznikající v důsledku zárodečných mutací v nádorových predispozičních genech. Dědičná forma onemocnění v průměru představuje 5–10 % případů. V případě karcinomu ovaria je však zastoupení dědičných forem neobvykle vysoké, jak dokumentuje 3 až 4násobně zvýšené riziko vzniku onemocnění u žen s příbuznou prvního stupně se stejnou diagnózou (1). **V naší populaci nacházíme zárodečnou mutaci v některém ze známých tumorsupresorových genů spojených s predispozicí ke karcinomu ovaria u více než 25 % pacientek** (2); data CZECAKCA konsorcia).

Karcinom ovaria představuje morfologicky a geneticky velmi heterogenní onemocnění. Podle prognózy můžeme ovariální karcinomy rozdělit do skupiny prognosticky příznivější (low grade serózní, endometroidní, mucinózní, světlóbněčné) a častější, prognosticky nepříznivé (high grade serózní, nediferencované, karcinosarkomy), které představují přibližně 75 % všech ovariálních karcinomů a které jsou zodpovědné za 90 % úmrtí na tuto diagnózu (3). Třebaže se frekvence zárodečných mutací mezi histologickými typy liší, u všech forem epiteliálních ovariálních tumorů převyšuje záchyt mutací v ovariálních predispozičních genech 10 %, což je hranice, na kterou jsou obecně optimalizována kritéria pro indikaci pacientů/

pacientek ke genetickému vyšetření. Od roku 2016 je proto **ke genetickému vyšetření indikována každá pacientka s karcinomem ovaria**, bez ohledu na věk v době diagnózy, rodinnou anamnézu či histologický typ onemocnění (4). Plošné testování všech pacientek s epiteliálním karcinomem ovaria podporují rovněž socioekonomické studie (5). Do budoucna lze navíc u dosud zdravých pozitivně testovaných příbuzných očekávat další snížení mortality díky pečlivé dispenzarizaci, možnosti profylaktických chirurgických zákroků a dostupné preimplantační genetické diagnostice.

Z údajů CZECAKCA konsorcia můžeme odhadnout, že v roce 2021 bylo v ČR vyšetřeno přibližně 50 % pacientek s karcinomem ovaria. Pro porovnání, protestovanost u pacientek s karcinomem ovaria v USA při stejných indikačních kritériích nedosahovala 40 % (6, 7). Publikované práce poukázaly na přímou závislost míry protestovanosti na socioekonomickém postavení pacientek, avšak uvedená specifika zdravotního systému USA jsou obtížně přenositelná na situaci u nás.

Geny predisponující ke vzniku dědičné formy karcinomu ovaria a vyšetření zárodečných mutací

Zatímco celoživotní riziko vzniku karcinomu ovaria se v obecné populaci pohybuje

okolo 1,5 %, u nosiček zárodečných mutací v predispozičních genech je významně vyšší. Za klinicky významné považujeme mutace v genech středního (OR 2–5) a vysokého (OR > 5) rizika. V případě zvýšení celoživotního rizika vzniku ovariálního karcinomu nad 4–5 % je (i vzhledem k omezeným možnostem časně detekce onemocnění a s tím související nepříznivou prognózou) doporučována vhodně načasovaná riziko redukující salpingo-ooforektomie (RRSO) (8). Vyšetření zárodečných (dědičných) mutací v nádorových predispozičních genech **indikuje klinický genetik** a provádí se z DNA získané ze vzorku nenádorové tkáně (obvykle **z leukocytů periferní nesrážlivé krve**). Identifikace zárodečné mutace v některém z nádorových predispozičních genů má pro pacientku prediktivní a prognostický význam, a umožňuje dispenzarizaci s cílem prevence a časného záchytu dalších nádorových onemocnění asociovaných s nalezenou mutací. Například nejčastěji identifikované mutace v genech *BRCA1* a *BRCA2* jsou vedle karcinomu ovaria spojeny především s enormně vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (Tabulka 1). **Identifikace zárodečné mutace** u pacientky umožňuje také **genetické poradenství** v rodině, **preventivní opatření** u pozitivně testovaných zdravých příbuzných s cílem prevence vzniku (vhodně načasovaná

Tab. 1. Geny středního a vysokého rizika vzniku karcinomu ovaria

Gen	riziko karcinomu ovaria*	RRSO	další nádory (riziko)*
<i>BRCA1</i>	39–58 %	35–40 let*	karcinom prsu (> 60 %) karcinom pankreatu (≤ 5 %) karcinom prostaty (> 20 %)
<i>BRCA2</i>	13–29 %	40–45 let*	karcinom prsu (> 60 %) karcinom pankreatu (5–10 %) karcinom prostaty (> 25 %)
<i>BRIP1</i>	> 10 %	45–50 let*	karcinom prsu (10–20 %)
<i>MLH1</i>	> 10 %	40–50 let**	karcinom kolorekta (46–61 %) karcinom endometria (34–54 %) karcinom pankreatu (5–10 %) karcinom žaludku (5–7 %)
<i>MSH2/EPCAM**</i>	> 10 %	40–50 let**	karcinom kolorekta (33–52 %) karcinom endometria (21–57 %)
<i>MSH6</i>	≤ 13 %	40–50 let**	karcinom kolorekta (10–44 %) karcinom endometria (16–49 %)
<i>PALB2</i>	3–5 %	ne	karcinom prsu (40–60 %) karcinom pankreatu (5–10 %)
<i>RAD51C</i>	> 10 %	45–50 let*	karcinom prsu (~ 20 %)
<i>RAD51D</i>	> 10 %	45–50 let*	karcinom prsu (~ 20 %)

* případně dříve (5–10 let před nejčasnějším výskytem v rodině)

† dle NCCN guidelines: High-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, v1. 2022; Colorectal, v1. 2021; (12)

je doporučena RRSO spolu s hysterektomií, pokud nebyla provedena dříve; pro nosičky mutací v *PMS2*, dalším genu Lynchova syndromu s rizikem vzniku karcinomu ovaria < 3 %, lze RRSO zvážit postmenopauzálně, zejména v případě výskytu tohoto onemocnění v rodině

EPCAM – jen mutace vedoucí k umlčení exprese *MSH2* (typicky delece zasahující poslední exon)

INZERCE

chirurgická profylaxe; Tabulka 1) či **časné detekce nádorů** (zařazení do specializovaných center onkologické prevence) charakteristických pro zachycené mutace, eventuálně preimplantační genetickou diagnostiku v případě mutací ve vysoce rizikových genech.

Pro vyšetření nádorové predispozice je nejčastěji používáno panelové sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS). Běžně používaným diagnostickým panelem v ČR je CZE CANCA (CZEch CAncer panel for Clinical Application) (9, 10). V aktuální verzi (www.czecanca.cz) umožňuje vyšetřit 226 známých a kandidátních nádorových predispozičních a DNA reparačních genů, jejichž mutace jsou spojeny se zvýšeným či vysokým rizikem vzniku nejčastějších typů zhoubných nádorů v ČR, včetně karcinomu ovaria.

Mezi geny vysokého a středního rizika vzniku karcinomu ovaria jsou v současné době řazeny *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, geny Lynchova syndromu (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a delece postihující 3' konec genu *EPCAM* způsobující umlčení *MSH2*), *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* a hraničně i *PALB2* (NCCN guidelines: High-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, v.1.2022; Tabulka 1). Mutaci v některém z těchto genů zachytíme v naší populaci přibližně u každé čtvrté pacientky s karcinomem ovaria.

Zdaleka nejčastěji se v české populaci jedná o mutace v genu ***BRCA1*** (16 % pacientek), méně často v genu ***BRCA2*** (7 % pacientek). Přes 10 % všech patogenních zárodečných mutací v genu *BRCA1* tvoří v naší populaci rozsáhlé delece a duplikace (tzv. CNV, copy number variation), postihující různé oblasti genu *BRCA1* nebo i jeho okolí v rozsahu jednotek až stovek kilobází.

S výrazným odstupem ve frekvenci nosičů germinálních mutací u pacientek s karcinomem ovaria následují geny *RAD51C*, *RAD51D*, *BRIP1* (každý u téměř 1 % pacientek) následované geny Lynchova syndromu (*MLH1*, *MSH2*/*EPCAM*, *MSH6*; celkem 0,7 % pacientek) (2); nepublikovaná data CZE CANCA konsorcia). Extrémně raritně postihují mutace genu *STK11* a způsobují tak vznik Peutz-Jeghersova syndromu, mezi jehož symptomy patří i neepiteliální tumory ovaria (11).

Ovariální predispoziční geny kódují především proteiny regulující odpověď na poškození DNA a samotnou opravu geno-

mové DNA. Nejčastěji mutované geny *BRCA1* a *BRCA2* kódují proteiny, které se podílí na udržení genomové stability pomocí oprav dvouřetězcových zlomů DNA mechanismem homologní rekombinace.

Přítomnost mutace v genech *BRCA1*/*BRCA2* predikuje odpověď na léčbu a ovlivňuje volbu protinádorové terapie. Pacientky s mutacemi (zárodečnými i somatickými) v genech *BRCA1* a *BRCA2* se vyznačují vyšší senzitivitou na léčbu deriváty platiny a mohou být indikovány k podání olaparibu, inhibitoru poly-ADP-ribózapolymerázy (PARPi) (13).

V současné době je podání PARPi jako udržovací léčby indikováno na základě doporučení Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) u všech pacientek s karcinomem ovaria, jejichž nádor odpoví na léčbu platinovým derivátem v první linii (<https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations>). V České republice jsou aktuálně užívány dva PARPi, a to olaparib a niraparib. Olaparib je indikován u pacientek s pokročilým ovariálním karcinomem, který odpověděl na léčbu platinovým derivátem v první nebo druhé linii za podmínky přítomnosti zárodečné nebo somatické mutace genů *BRCA1* nebo *BRCA2*. Niraparib je poté indikován v udržovací léčbě v první linii při odpovědi na chemoterapii s platinovým derivátem bez ohledu na mutační statut pacientky. Jakkoliv je úloha olaparibu ve významném prodloužení období dogrese onemocnění jednoznačně u nosiček mutací prokázána, je význam niraparibu u žen bez detekované mutace v současnosti diskutován (14, 15). Znalost mutačního statutu genů *BRCA1* a *BRCA2* tak může být důležitá pro volbu adekvátního preparátu, je-li pacientka indikována k udržovací léčbě PARPi. Nezbytná je pak tato znalost pro možnost použití udržovací léčby při odpovědi na platinový derivát ve druhé linii.

Vyšetření somatických mutací predispozičních genů

Vyšetření somatických (tedy nedědičných) mutací se provádí **ze vzorku nádorové tkáně** pomocí NGS. Vyšetření **indikuje onkolog či onkogynolog** u skupiny pacientek splňu-

jících v případě positivity mutace indikační omezení léčivého přípravku – PARPi (16). Zatímco zárodečné mutace v *BRCA1* a *BRCA2* jsou přítomny u téměř 25 % pacientek v ČR, výskyt somatických mutací je popisován u dalších 5–9 % nemocných s ovariálním karcinomem (17). Vyšetření z nádorové tkáně může zachytit jak somatické, tak i zárodečné mutace *BRCA1* a *BRCA2*, avšak detekce zmiňovaných rozsáhlých delecí a duplikací (CNV) je stále problematická. Úspěšnost detekce mutací somatickým vyšetřením závisí především na kvalitě DNA a zastoupení nádorových buněk v analyzovaném vzorku tumoru. Uvádí se, že somatickým vyšetřením není zachyceno 10–20 % zárodečných mutací (17, 18). Rovněž ne všechny geny asociované s významně zvýšeným rizikem vzniku karcinomu ovaria jsou v nádorové tkáni standardně vyšetřovány.

V ideálním případě by **vyšetření zárodečné i somatické informace u pacientek s karcinomem ovaria mělo probíhat souběžně**. Paralelní analýza germinálních i somatických variant umožňuje identifikovat pacientky potenciálně kandidátní pro udržovací léčbu olaparibem, a zároveň poskytuje prostor pro genetické poradenství všem příbuzným v riziku. Výhody a nevýhody testovacích algoritmů shrnuje Tabulka 2. Jestliže je genetické testování zahájeno somatickým vyšetřením, je dle společného stanoviska VZP ČR, ČOS ČLS JEP a SČP ČLS JEP z 11. 5. 2022 v případě pozitivního i negativního výsledku somatického testování nutné vyšetření klinickým genetikem a testování zárodečných variant v ovariálních predispozičních genech. Je třeba mít na zřeteli, že zárodečné mutace v *BRCA1* a *BRCA2* jsou vedle karcinomu ovaria spojeny především s velmi vysokým rizikem vzniku karcinomu prsu (Tabulka 1) a dalších nádorových onemocnění (19). O těchto rizicích je nezbytné pacientky i zdravé nosičky mutací náležitě informovat, včetně možnosti preimplantační genetické diagnostiky, a doporučit dispenzarizaci dle aktuálně platných doporučení (20). Stále platí, že klinicky nejefektivnějším důvodem genetického testování je možnost preventivních zásahů u zdravých nosiček, což ilustruje snížená mortalita u nosiček mutací v *BRCA1* a *BRCA2*, které podstoupily preventivní chirurgický výkon, a rovněž podporují i socioekonomické studie (5, 21).

Závěr

Karcinom ovaria je onemocnění s významnou dědičnou komponentou. Zárodečnou (dědičnou) mutaci v klinicky významných genech (včetně genů *BRCA1* a *BRCA2*) nacházíme v naší populaci u přibližně 25 % pacientek. U dalších 5–9 % pacientek je nalezena somatická mutace v genu *BRCA1* nebo *BRCA2*.

Genetické vyšetření zárodečných i somatických mutací *BRCA1* a *BRCA2* má pro pacientku zásadní prognostický a prediktivní význam, vyšetření zárodečných mutací navíc umožňuje cílené genetické poradenství v rodině. Nosičky mutací v *BRCA1* a *BRCA2* lépe odpovídají na léčbu platinovými deriváty a mohou být kandidátkami pro léčbu PARPi olaparibem. Jednotlivé testovací algoritmy mají své výhody a nevýhody, nicméně dle společného stanoviska odborných společností a plátců je nutné vždy provést vyšetření zárodečných mutací u každé pacientky s karcinomem ovaria. Pro efek-

Tab. 2. Výhody a nevýhody testovacích algoritmů

Zahájení vyšetření somatickým testováním z nádorové DNA
Výhody
<ul style="list-style-type: none"> Identifikace všech pacientek s mutací v <i>BRCA1/BRCA2</i> potenciálně kandidátních pro udržovací léčbu olaparibem (nutno potvrdit somatický/zárodečný původ mutace) Kratší doba odezvy (bez nutnosti genetické konzultace a ověření nálezu z nezávislého vzorku)
Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> ~10% negativně testovaných pacientek ve skutečnosti má zárodečnou mutaci v <i>BRCA1/BRCA2</i> (18) <ul style="list-style-type: none"> technické limity (kvalita DNA z FFPE; zastoupení nádorových buněk) – u významné části pacientek obtížně vyšetřitelná nádorová DNA (17, 22) a falešná negativita v případě některých CNV rozdíl v doporučeních pro interpretaci zárodečných a somatických variant (23, 24) Vyšší náklady analýzy (nutnost vyššího sekvenčního pokrytí) Nejsou vždy vyšetřeny všechny známé klinicky relevantní geny spojené s nádorovou predispozicí
Zahájení vyšetření zárodečným testováním z DNA získané z periferní krve
Výhody
<ul style="list-style-type: none"> Robustní metoda – analýza včetně CNV Vyšetření všech známých klinicky relevantních genů spojených s nádorovou predispozicí Prevence sekundárních nádorů a vyšetření příbuzných pozitivně testovaných pacientek
Nevýhody
<ul style="list-style-type: none"> Neidentifikuje pacientky se somatickou mutací v <i>BRCA1/BRCA2</i> (5–9 % pacientek s karcinomem ovaria) Delší doba odezvy (nutnost genetické konzultace a ověření mutace z nezávislého vzorku DNA)

tivní identifikaci maxima pacientek kandidátních pro případnou léčbu olaparibem a pro identifikaci zdravých příbuzných ve vysokém riziku vzniku nádorového onemocnění by v současné době bylo optimální provádět

vyšetření zárodečných a somatických mutací paralelně.

Podpořeno granty AZV NV18–03–00024
a AZV NU20–03–00016.

LITERATURA

- Ramus SJ, Harrington PA, Pye C, et al. Contribution of BRCA1 and BRCA2 mutations to inherited ovarian cancer. *Hum Mutat.* 2007;28(12):1207-1215.
- Lhotova K, Stolarova L, Zemankova P, et al. Multigene Panel Germline Testing of 1333 Czech Patients with Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(4). doi: 10.3390/cancers12040956. PubMed PMID: 32295079; PubMed Central PMCID: PMC7226062.
- Kurman RJ, Shih Ie M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *The American journal of pathology.* 2016;186(4):733-747.
- Foretova L, Machackova E, Palacova M, et al. Recommended Extension of Indication Criteria for Genetic Testing of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Klin Onkol.* 2016;29 Suppl 1:S9-13.
- Eccleston A, Bentley A, Dyer M, et al. A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer. *Value Health.* 2017;20(4):567-576.
- Frey MK, Finch A, Kulkarni A, et al. Genetic Testing for All: Overcoming Disparities in Ovarian Cancer Genetic Testing. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2022;42(1):1-12.
- Kurian AW, Ward KC, Howlander N, et al. Genetic Testing and Results in a Population-Based Cohort of Breast Cancer Patients and Ovarian Cancer Patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(15):1305-1315.
- Manchanda R, Menon U. Setting the Threshold for Surgical Prevention in Women at Increased Risk of Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2018;28(1):34-42.
- Soukupova J, Zemankova P, Lhotova K, et al. Validation of CZECA (Czech Cancer panel for Clinical Application) for

- targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS one.* 2018;13(4):e0195761.
- Soukupova J, Zemankova P, Kleiblova P, et al. CZECA: CZEch Cancer panel for Clinical Application- Design and Optimization of the Targeted Sequencing Panel for the Identification of Cancer Susceptibility in High-risk Individuals from the Czech Republic. *Klin Onkol.* 2016;29 Suppl 1:S46-54.
- Zikan M. Doporučení genetické testace u pacientek s gynekologickým zhoubným nádorem. *Česká gynekologie.* 2015;80(2):97-103.
- Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020;77(1):24-35.
- Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA.* 2012;307(4):382-390.
- Matulonis U, Herrstedt J, Oza A, et al. Long-term safety and secondary efficacy endpoints in the ENGOT-OV16/NOVA phase III trial of niraparib in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic oncology.* 2021;162:S24-S5.
- Akay M, Funingana IG, Patel G, et al. An In-Depth Review of Niraparib in Ovarian Cancer: Mechanism of Action, Clinical Efficacy and Future Directions. *Oncology and Therapy.* 2021;9(2):347-364.
- Dundr P, Ryška A, Prausová J, et al. Možnosti molekulárního testování somatických aberací v nádorové tkáni metodou NGS v rutinní praxi – aktuální situace v České republice. *Česko-slovenská patologie.* 2021;57(3):147-149.
- Chandrasekaran D, Sobocan M, Blyuss O, et al. Implementation of Multigene Germline and Parallel Somatic Genetic Testing in Epithelial Ovarian Cancer: SIGNPOST Study. *Cancers (Basel).* 2021;13(17).

- Lincoln SE, Nussbaum RL, Kurian AW, et al. Yield and Utility of Germline Testing Following Tumor Sequencing in Patients With Cancer. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2019452.
- Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast.* 2016;28:136-144.
- Zikan M. Gynecological Care and Prevention of Gynecological Malignancies in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Klin Onkol.* 2016;29 Suppl 1:S22-30.
- Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *The Lancet Oncology.* 2006;7(3):223-229.
- Lincoln SE, Hambuch T, Zook JM, et al. One in seven pathogenic variants can be challenging to detect by NGS: an analysis of 450,000 patients with implications for clinical sensitivity and genetic test implementation. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* 2021;23(9):1673-1680.
- Li MM, Datto M, Duncavage EJ, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* 2015;17(5):405-424.