CZECANCA: směrem ke standardizaci analýzy nádorové predispozice a péče o osoby s geneticky podmíněným rizikem onkologických onemocnění v České republice.

Z. Kleibl[1], M. Janatová[1], P. Kleiblová[1], J. Soukupová[1]

[1] *Laboratoř onkogenetiky, Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze, Praha*

Úvod

Nádorová onemocnění jsou nejčastějšími genetickými poruchami. Vznikají na základě mutací genomové DNA v oblastech genů, které kódují proteiny řídící regeneraci tkání buněk nebo kódují proteiny podílející se na stabilitě genomu a opravách genomové DNA. Za vznik většiny (90-95 %) onkologických onemocnění zodpovídají somatické mutace, vznikající v průběhu našeho života. Onkogenní změny způsobují aktivaci produktů onkogenů pozitivně působících na růst buněk či inhibujících jejich zánik. K podobnému výsledku přispívají inaktivační mutace produktů opačně působících nádorových supresorů, mezi které můžeme zařadit i DNA reparační bílkoviny. Malou část onkologických pacientů (5-10 %) tvoří osoby, u kterých je vznik onkologického onemocnění podmíněn přítomností dědičné (zárodečné) mutace přítomné v některém z řady nádorových predispozičních genů. V naprosté většině se nádorové predispoziční geny rekrutují ze skupiny tumor supresorových genů v čele s geny kódujícími DNA reparační proteiny.

Třebaže dědičná nádorová onemocnění nepoznáme na první pohled od sporadických forem, můžeme u nich vysledovat typické klinicko-patologické charakteristiky. Mezi ně patří zvýšená incidence onkologických onemocnění v nižších věkových kategoriích, sklon k mnohočetnému výskytu, nápadné postižení řady příbuzných v rodinách, nebo zvýšený výskyt vzácnějších či zcela vzácných histopatologických forem malignit [1].

Přítomnost dědičné mutace neznamená pro svého nosiče (až na výjimky) jistotu vzniku onkologického onemocnění. Na základě celoživotní míry rizika můžeme příčinné alterace v nádorových predispozičních genech dělit na alterace s vysokou, střední a nízkou penetrancí. Alterace s vysokou penetrancí zvyšují pro nosiče častých nádorových onemocnění riziko více než 4× v porovnání s populačním rizikem. Vysoká celoživotní rizika způsobují např. mutace v genech BRCA1 a BRCA2 (spojené s 50–80% celoživotním rizikem vzniku karcinomu prsu u žen). Středně penetrantní varianty zvyšují riziko onkologického onemocnění více než 2×. Za typické představitele genů se střední penetrancí lze považovat CHEK2 a ATM (s mírou celoživotního rizika vzniku karcinomu prsu kolem 20–30 %) [2, 3]. Varianty s nízkou penetrancí se v diagnostice dědičných nádorových onemocnění samostatně nevyužívají, ale mohou sloužit ke stanovení skóre polygenního rizika (PRS) sumarizujícího účinek mnoha lokusů asociovaných samostatně s nízkým rizikem.

Zlatou érou poznání příčinných mutací pro vznik dědičných nádorových onemocnění byla poslední dekáda minulého století, kdy se podařilo identifikovat geny zodpovědné za nejčastější dědičné nádorové syndromy, včetně dědičných karcinomů prsu a ovarií (BRCA1 – 1994 a BRCA2 – 1995), familiární střevní polypózy (APC – 1991) nebo genů Lynchova syndromu (MSH2 – 1993, MLH1 a PMS2 – 1994). Nicméně, i následující období přineslo odhalení důležitých predispozičních genů (PALB2 – 2006) nebo zjištění souvislosti již známých genů se vznikem nádorové predispozice (RAD51C a RAD51D s tumory ovarií – 2010 a 2011) [4].

Klinické výzkumy z přelomu milénia zahrnovaly ozřejmění klinicko-patologických charakteristik pacientů s dědičnými nádory a první analýzy rozsáhlejších souborů nosičů patogenních variant, které umožnily zlepšení odhadu rizika vzniku onemocnění a hlubší poznání biologie dědičných forem onkologických onemocnění. Zatímco u některých typů nádorů je přítomnost dědičných mutací poměrně častá (kolem 20 % všech pacientek s karcinomy ovaria nebo více než třetina mladých pacientek s „triple-negativním“ karcinomem prsu), u jiných diagnóz je vzácná (např. u karcinomů plic).

Klinicky závažná míra rizika spojená s nosičstvím patogenních variant v nádorových predispozičních genech odůvodňuje nejen testování osob v riziku, ale především následnou cílenou klinickou péči o nosiče příčinných variant. Ta, v závislosti na typu patogenní varianty a preferenci nosiče, může zahrnovat řadu modalit od intenzivního sledování směřovaného na rizikové orgány a tkáně, chirurgickou prevenci (v případě nosičství mutací ve vysoce penetrantních genech) nebo preimplantační genovou diagnostiku. Pouze cílená klinická péče je racionální strategií nádorové prevence významně snižující mortalitu a morbiditu u nosičů patogenních variant.

Počátky analýzy nádorové predispozice v ČR

Ačkoliv genetické analýzy zárodečné DNA se prováděly v ČR u vzácných vysoce penetrantních nádorových syndromů od poloviny 90. let (prof. Ing. Zdeněk Sedláček, DrSc; diagnostika Li-Fraumeni syndromu ve FN Motol, nebo doc. MUDr. Václav Jirásek, CSc., diagnostika familiární polypózy ve VFN v Praze), největší katalytický účinek na zavedení časné diagnostiky dědičných nádorových syndromů nejen v ČR měla bezesporu identifikace hlav-

ních predispozičních genů pro dědičné formy karcinomu prsu a ovarií BRCA1 a BRCA2. Mutace v obou genech jsou totiž zdaleka nejčastějšími vysoce penetrantními, příčinnými alteracemi v nádorových predispozičních genech (v ČR s populační prevalencí patogenních variant kolem 0,3 %) a samotný karcinom prsu je nejčastějším onkologickým onemocněním u žen ve vyspělých zemích (v ČR diagnostikován každoročně u více než 8000 žen). Pilotní pokusy o analýzu nádorové predispozice u pacientek s karcinomem prsu započaly u nás záhy po objevu obou hlavních predispozičních genů – v roce 1997 v Praze (doc. MUDr. Petr Pohlreich, CSc.; Laboratoř onkogenetiky 1.LF UK) a v Brně (doc. MUDr. Lenka Foretová, Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů MOÚ) [5-7]. Počáteční dekáda byla však spíše pionýrskou dobou, ve které se pracoviště zmíněných protagonistů zasloužila o metodickou standardizaci (včetně pravidelného testování kvality; www.emqn.org) a především kultivaci hereditární nádorové diagnostiky se vznikem prvních národních doporučení pro testování rizikových osob a dispenzarizaci nosičů mutací [8]. Na sklonku prvního desetiletí byla analýza nádorové predispozice zavedena v řadě diagnostických laboratoří napříč ČR a pravidelné aktualizace začaly být připravované v součinnosti s hlavními lékařských společnostmi ČLS JEP, Společností lékařské genetiky (www.slg.cz) a České onkologické společnosti (www.linkos.cz). Třebaže vyšetření přítomnosti patogenních germinálních variant se provádělo u pečlivě vybraných vysoce rizikových pacientů splňujících kritéria pro testování, patogenní varianty v hlavních predispozičních genech pro karcinom prsu (BRCA1 a BRCA2) nebo kolorekta (APC, geny Lynchova syndromu) se nacházely pouze u menší části z vyšetřovaných osob. Vzácnost nosičství patogenních variant v ostatních predispozičních genech a technická, ekonomická, ale i instrumentální a časová náročnost prakticky znemožňovaly plošné analýzy dalších nádorových predispozičních genů, které se v ČR omezovaly spíše na výzkumné frekvenční studie vybraných predispozičních variant [9, 10] či malých populací pacientů [11-13]. Tento stav však dramatickým způsobem změnilo zavedení sekvenování nové generace (NGS) do klinické genetické diagnostiky na počátku druhé dekády 21. století [14, 15].

Vznik CZECANCA panelu

Zavedení NGS umožnilo rychle a za předvídatelných nákladů analyzovat rozsáhlé kolekce (panely) predispozičních genů paralelně u celých sad individuálních vzorků. Došlo tak k naprosto zásadnímu zkrácení vyšetření, na nějž se čekací doby z více než roku snížily na období několik týdnů za současného rozšíření spektra analyzovaných genů. Aplikace NGS však přinesla nové výzvy, především v bioinformatickém zpracování sekvenačních dat, klasifikaci nalezených germinálních alterací a v exponenciálním zvýšení záchytu variant nejasného významu (VUS), diskordantních a neočekávaných nálezů [16].

Záhy se ukázalo, že bez unifikace analýzy nádorové predispozice na národní úrovni bychom se mohli dostat do situace, kdy každá diagnostická laboratoř bude analyzovat jiný set predispozičních genů a stejné genotypy budou interpretovány (a tudíž reportovány) odlišně z různých laboratoří. Abychom předešli těmto problémům, uvedli jsme v roce 2015 šířeji koncipovaný vyšetřovací NGS panel CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application), který umožňuje analýzu širokého spektra nádorových syndromů [17, 18]. CZECANCA panel slouží pro selektivní nabohacení cílových sekvencí (sequence capture) 226 genů pomocí technologie KAPA HyperChoice (Roche). Sekvenování bylo realizováno zpočátku na platformě SOLiD (Applied Biosystems) s pomocí a vynikajícím technologickým dohledem kolegů z Ústavu dědičných metabolických poruch 1.LF UK a VFN v Praze (prof. Ing. Stanislav Kmoch, CSc., Mgr. Viktor Stránecký, Ph.D.).

Analyzované geny, vztahující se primárně k nádorové predispozici k solidním nádorům především dospělého věku, byly na základě jejich významu rozděleny do tří skupin, zahrnujících: geny se známou mírou rizika onkologického onemocnění a existujícími doporučeními pro nosiče patogenních germinálních variant (skupina A), geny asociované s nádorovou predispozicí ale s nejasným rizikem (skupina B) a kandidátní geny s předpokládaným, avšak nejasným vztahem k riziku vzniku dědičných nádorů (skupina C). Pouze geny skupiny A a B byly zamýšleny pro reportování variant třídy 5 (patogenní varianty), 4 (pravděpodobně patogenní varianty) a 3 (varianty nejasného významu - VUS) dle IARC klasifikace [18]. Naším cílem bylo vytvořit robustní analytickou platformu pro spolehlivou detekci germinálních variant včetně rozsáhlejších intragenových přestaveb (CNV - copy number variation).

V roce 2015 bylo klinické využití NGS v diagnostice nádorové predispozice novou (a tudíž nikoliv obecně vřele přijímanou) technologickou inovací. Pro sjednocení přístupu k analýze nádorové predispozice v ČR pomocí NGS jsme proto nabídli každému zájemci z řad diagnostických laboratoří analyzujících dědičnou nádorovou predispozici technologii analýz pomocí CZECANCA panelu. Všem spolupracujícím laboratořím byl umožněn nejen plný přístup k využití sekvenačního panelu CZECANCA, ale rovněž všechny byly vybaveny validovaným protokolem pro přípravu sekvenačních knihoven pro sekvenování na platformě Illumina (MiSeq/NextSeq). Celý postup přípravy si mohli pracovníci participujících laboratoří osvojit v rámci bezplatných školení pořádaných v naší laboratoři (pod vedením RNDr. Markéty Janatové, Ph.D. a RNDr. Jany Soukupové, Ph.D.).

Konsorcium CZECANCA a Pracovní skupina onkogenetiky

Využití jednotné analytické platformy zájemci z řad genetických laboratoří se stalo základem pro vznik CZECA-

NCA konsorcia. Spolupráce v rámci konsorcia je zcela dobrovolná po plnění několika podmínek spolupráce. Tyto zahrnují sdílení anonymizovaných sekvenačních dat pro účely jednotného bioinformatického zpracování sloužícího pro tvorbu anonymizované frekvenční databáze vznikající v naší laboratoři (původně pod dohledem Mgr. Petry Zemánkové, Ph.D., následně pod vedením Ing. Petra Nehasila). Jednotné zpracování omezuje nebo alespoň standardizuje vznik analytických chyb při vyhodnocování genotypů. Od spolupracujících laboratoří rovněž požadujeme poskytnutí základních, anonymizovaných klinicko-patologických údajů od analyzovaných pacientů s onkologickým onemocněním, aby bylo možné asociovat identifikované germinální varianty s typem onkologického onemocnění ve frekvenční databázi. Aktualizovaná forma databáze je k dispozici všem partnerům, kteří se podílejí na její tvorbě. V současné době (VII/2025) obsahuje agregované údaje o genetických variantách více než 26 tisíc onkologických pacientů analyzovaných v rámci CZECANCA konsorcia.

Záhy po vzniku konsorcia se ukázalo, že pro komunikaci se spolupracujícími laboratořemi bude s výhodou zavést platformu, na které se budou moci diskutovat aktuální problémy všech zainteresovaných pracovišť, čímž v roce 2016 započala série pravidelných pracovních setkání (www.czecanca.cz/konsorcium.html). V průběhu následujících let (kdy technologické otázky ustoupily do pozadí, protože metodika NGS se stala metodou první volby pro rutinní analýzu genetické predispozice) vykrystalizovaly další programové úkoly. Mezi hlavní patří konsenzuální klasifikace identifikovaných germinálních variant na základě obecných a genově specifických klasifikací ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology) a ve spolupráci s mezinárodními konsorcii (ENIGMA, CIMBA, BCAC, OCAC, ECAC). Pro tyto účely vznikla klasifikační skupina (vedená triumvirátem RNDr. Markéta Janatová, Ph.D. – 1. LF UK; RNDr. Eva Macháčková, Ph.D. – MOÚ, a Mgr. Štěpán Chvojka – GENNET), která zavedla rigorózní pravidla pro konsensuální klasifikaci variant v rámci CZECANCA konsorcia [19]. Klasifikace VUS zahrnuje rovněž analýzu transkriptů (panelové/WES NGS RNA), ale i unikátní postupy funkčních in vitro analýz vybraných nádorových predispozičních a kandidátních genů prováděných díky dlouhodobé spolupráci s ÚMG AVČR (laboratoř MUDr. Libora Macůrka, Ph.D.). Společné výstupy konsorcia pomáhají zmapovat spektrum patogenních variant u různých onkologických onemocnění v ČR.

Samostatnými kapitolami překračujícími rámec CZECANCA konsorcia se staly sjednocení seznamu reportovaných patogenních variant v košatícím se soupisu nádorových predispozičních genů (pod vedením RNDr. Jany Soukupové, Ph.D.) a aktualizace doporučení klinické péče o nosiče patogenních variant v jednotlivých genech (připravované doc. MUDr. Petrou Kleiblovou, Ph.D. ve spolupráci se zainteresovanými odbornými společnostmi ČLS JEP i pacientskými organizacemi), která byla systematicky zpracována monografií Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi vydané v roce 2022 širokým autorským kolektivem pod vedením doc. MUDr. Lenky Foretové, Ph.D. [20-22]. Řešení výše uvedených otázek vyžaduje konsenzuální spolupráci řady lékařských odborností (včetně genetiků, onkologů, patologů, gynekologů, gastroenterologů, urologů a dalších specialistů), odborných společností, pracovníků diagnostických provozů a klinických výzkumníků (molekulárních genetiků a biologů, bioinformatiků a bioanalytiků). Proto vznikla v roce 2021 Pracovní skupina (PS) onkogenetiky (www.onkogenetika.cz) SLG ČLS JEP, platforma sdružující pracovně pestré uskupení zájemců o řešení systémových otázek nastavení diagnostiky a péče o osoby s dědičnou nádorovou predispozicí v realitě českého zdravotnictví. Výsledkem práce PS onkogenetiky je postupná aktualizace kritérií pro testování nádorové predispozice v ČR, aktualizace doporučení péče o nosiče mutací v konkrétních predispozičních genech na základě nových poznatků klinického výzkumu a ve spolupráci s mezinárodními konsorcii, aktualizace katalogu reportovaných predispozičních genů, a standardizace reportování neočekávaných nálezů.

Budoucnost genetického testování v ČR

Incidence nádorových onemocnění celosvětově narůstá. V posledních desetiletích jsme svědky zvyšujícího se podílu onkologických chorob na celkové úmrtnosti; především proto, že se dařilo snižovat mortalitu na nemoci oběhové soustavy, které celkové úmrtnosti ve vyspělých zemích kralují dlouhodobě. Nádorová onemocnění tak znamenají stále významnější zdravotní, ale také socioekonomický problém, protože již tak vysoké finanční náklady na farmakologickou intervenci u onkologických pacientů rostou s postupným zvyšováním podílu ekonomicky náročné biologické léčby. Ani do budoucna nejsou perspektivy onkologie v ekonomické oblasti příliš pozitivní. Pokud se naplní očekávání biologické léčby v prodloužení života onkologicky nemocných, bude zapotřebí pravděpodobně akceptovat ještě vyšší náklady na farmakoterapeutickou intervenci. Proto se zlepšení prevence vzniku nádorových onemocnění jeví jako racionální strategie, do které je investováno mnoho prostředků i úsilí. V současné době se plošná prevence v ČR soustřeďuje na diagnostiku časných stádií karcinomu prsu (od roku 2002), kolorekta (2000), děložního čípku (2008), plic (2022) a prostaty (2024). Významná část preventivních programů se zaměřuje rovněž na snížení známých rizikových faktorů vzniku onkologických onemocnění. Strategie boje proti nádorovým onemocněním, včetně prevence vzniku onkologických onemocnění, byla v ČR nově (re)definována Národním onkologickým plánem České republiky 2030 (MZČR: https://www.mzcr.cz/tiskove-centrum-mz/vlada-schvalila-narodni-onkologicky-plan-ceske-repub-

liky-2030/). Přesto, že si uvedený více než 70 stránkový dokument klade vysoké cíle s ohledem na prevenci a časnou diagnostiku onkologických onemocnění, zmínka o dědičných onkologických onemocněních se smrskla na lakonické konstatování, že: „V České republice zatím není standardizovaná preventivní péče o občany s geneticky podmíněným zvýšeným rizikem vzniku malignit (tzv. hereditární nádorové syndromy). Tato preventivní péče probíhá pouze v několika onkologických centrech, a to vysloveně na základě entuziasmu konkrétních lékařů. (str. 22 a 25)". Zmíněný entuziasmus tak nahrazuje absenci systémové podpory péče o nosiče patogenních variant v nádorových predispozičních genech, kteří odhadem tvoří ročně kolem 2 500 nových onkologických pacientů v ČR. V řadě případů významně mladších pacientů, než je tomu u sporadických tumorů, čímž socioekonomický dopad dědičných nádorových syndromů výrazně převyšuje jejich prostý numerický podíl na celkovém počtu onkologicky nemocných pacientů, kterým nebude dán čas čekat na zařazení do příštích onkologických plánů.

Doslov

V roce 2014 se Mary-Claire Kingová, objevitelka lokusu genu BRCA1, lakonicky vyjádřila na téma nádorové prevence, že „identifikace [příčinné] mutace [v genech BRCA1 nebo BRCA2] u ženy s již vyvinutým nádorovým onemocněním je jednoznačným selháním nádorové prevence [23]. Jsme vděčni entuziasmu našich klinických lékařů, kteří se obětavě starají o nosičky a nosiče patogenních variant i jejich zatím zdravé příbuzné a přejme si, aby tito zdraví zůstali. Alespoň do dalšího onkologického plánu, který by snad mohl podpořit systémovou péči o osoby s geneticky podmíněným rizikem vzniku malignit a názor Mary-Claire Kingové přiblížit klinické realitě u nás.

Poděkování

Autoři děkují za vynikající, trpělivou a dlouhodobou spolupráci všem členům konsorcia CZECANCA, jmenovitě Lence Foretové, Evě Macháčkové z MOÚ v Brně, Spirosovi Tavandzisovi a Věře Krutílkové z AGELu, Monice Koudové, Leoně Černé, Štěpánu Chvojkovi z GENNETu, Renátě Michalovské, Lucii Hruškové a Zdeňce Vlčkové z GHC, Ivanu Šubrtovi a Monice Černé z FN v Plzni, Marcele Kosařové z Pronatalu, Márii Janíkové a Václavě Curtisové z FN v Olomouci, Ondřeji Scheinostovi a Petře Duškové z Nemocnice v Českých Budějovicích, kolegům z PRENETu, FN Ostrava, Genetiky Plzeň a dalším spolupracovníkům z výše uvedených pracovišť. Za skvělou dlouhodobou expertní spolupráci na funkčních analýzách děkujeme Liboru Macůrkovi a jeho kolegům z ÚMG AVČR. Neocenitelné pomoci se nám dostává od našich kolegů z 1.LF a VFN, zejména od Michala Vočky, Ondřeje Havránka, Honzy Novotného, Viktora Stráneckého, Standy Kmocha, Petra Nehasila a hlavně od našich báječných postgraduálních studentů. Za nesmírně přínosnou považujeme spolupráci s kolegy z mezinárodních konsorcií v čele se členy ENIGMA. Jsme hluboce vděčni všem ošetřujícím lékařům, jejich pacientům a rodinným příslušníkům za laskavou spolupráci a porozumění. Rovněž děkujeme mnoha aktivním přispěvatelům PS onkogenetiky, klinickým lékařům z řady odborných společností za vstřícné řešení péče o nosiče patogenních variant. V neposlední řadě děkujeme i kolegům z diagnostické divize firmy Roche Česká republika, především Nikol Hudečkové, Jardovi Vohánkovi, Jirkovi Ševčíkovi, a Janu Berkovi, za dlouhodobou podporu CZECANCA konsorcia a cennou expertní pomoc a Jirkovi Vašákovi z firmy KRD za jeho trpělivou technickou pomoc.

Práce CZECANCA konsorcia by byla nemyslitelná bez dlouhodobé finanční podpory z prostředků IGA MZČR, grantů MŠMT, Univerzity Karlovy, AVČR, GAČR, za kterou jsme vděčni.

Literatura

1. **Kleibl, Z. and V.N. Kristensen**, Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast*, 2016. 28: p. 136-44.
2. **Breast Cancer Association, C., et al.,** Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. N Engl *J Med,* 2021. 384(5): p. 428-439.
3. **Hu, C., et al.,** A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. N Engl *J Med,* 2021. 384(5): p. 440-451.
4. **Rahman, N.,** Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*, 2014. 505(7483): p. 302-8.
5. **Pohlreich, P., et al.,** Mutations of the BRCA1 gene in hereditary breast and ovarian cancer in the Czech Republic. *Med Princ Pract,* 2003. 12(1): p. 23-9.
6. **Machackova, E., et al.,** Novel germline BRCA1 and BRCA2 mutations in breast and breast/ovarian cancer families from the Czech Republic. *Hum Mutat,* 2001. 18(6): p. 545.
7. **Foretova, L., et al.,** Genetic and Preventive Services for Hereditary Breast and Ovarian Cancer in the Czech Republic. *Hereditary Cancer in Clinical Practice,* 2006. 4(1): p. 3-6.
8. **Bartonkova, H., et al.,** Recommendations for care of patients with breast and ovarian cancer and healthy individuals with germline mutations in BRCA1 or BRCA2. *Klin Onkol,* 2003. 16(1).
9. **Kleibl, Z., et al.,** The CHEK2 c.1100delC germline mutation rarely contributes to breast cancer development in the Czech Republic. *Breast Cancer Res Treat,* 2005. 90(2): p. 165-7.

10. **Foretova, L., et al.,** Genetic testing and prevention of hereditary cancer at the MMCI–over 10 years of experience. *Klin.Onkol.,* 2010. 23(6): p. 388-400.

11. **Soukupova, J., et al.,** Contribution of mutations in ATM to breast cancer development in the Czech population. *Oncology Reports,* 2008. 19(6): p. 1505-1510.

12. **Janatova, M., et al.,** A High Prevalence of PALB2 Mutations Among Familial Breast Cancer Patients in the Czech Republic. *European Journal of Cancer,* 2012. 48: p. S278.

13. **Sulova, M., et al.,** Mutation analysis of the MYH gene in unrelated Czech APC mutation-negative polyposis patients. *European Journal of Cancer,* 2007. 43(10): p. 1617-1621.

14. **Kleibl, Z.,** Sekvenování nové generace – nová generace diagnostiky dědičných nádorových syndromů. *Labor Aktuell,* 2016. 20(2): p. 4.

15. **Lhota, F., et al.,** Hereditary truncating mutations of DNA repair and other genes in BRCA1/BRCA2/PALB-2-negatively tested breast cancer patients. *Clin Genet,* 2016. 90(4): p. 324-33.

16. **Soukupova, J.,** Úskalí interpretace sekvenačních dat v diagnostice dědičných nádorových syndromů. *Labor Aktuell,* 2016. 20(4): p. 4.

17. **Soukupova, J., et al.,** Validation of CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One,* 2018. 13(4): p. e0195761.

18. **Soukupova, J., et al.,** [CZECANCA: 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: p. S46-54.

19. **Janatova, M., et al.,** Classification of germline variants identified in cancer predisposition genetic testing - consensus of the CZECANCA consortium. *Klin Onkol,* 2023. 37(6): p. 431-439.

20. **Foretová, L., E. Macháčková, and R. Gaillyová,** Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi. 2022, CZ: *Grada Publishing.*

21. **Kleiblova, P., et al.,** Národní doporučení klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2 a PALB2 predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječníků, prostaty a pankreatu (2.2024). *Klin Onkol,* 2024. submitted.

22. **Novotny, J., et al.,** Národní doporučení klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech MLH1, MSH2 a EPCAM, MSH6, PMS2, APC a MUTYH predisponujících ke vzniku Lynchova syndrome a dědičného karcinomu kolorekta (4.2024). *Klin Onkol,* 2024. in submission.

23. **King, M.C., E. Levy-Lahad, and A. Lahad,** Population--based screening for BRCA1 and BRCA2: 2014 *Lasker Award*. JAMA, 2014. 312(11): p. 1091-2.