

# Abstrakt

Karcinom pankreatu (PDAC) patří mezi nádorová onemocnění s jednou z nejhorších prognóz. Karcinom endometria (EC) je nejčastějším gynekologickým nádorovým onemocněním. Genetické pozadí u nádorových onemocnění je vysoce heterogenní a liší se mezi populacemi.

Vyšetřili jsme DNA 226 pacientů s PDAC a 527 pacientek s EC pomocí panelového sekvenování nové generace. Cílové geny jsme rozdělili na hlavní predispoziční geny (11 pro PDAC, 19 pro EC) a ostatní kandidátní geny. Pacientky s EC byly rozděleny do skupin na základě splnění indikačních kritérií k zárodečnému genetickému testování. Použili jsme dvě skupiny populačně specifických kontrol (kontroly bez nádorového onemocnění a populační kontroly).

Zárodečné patogenní varianty (PV) v hlavních predispozičních genech byly nalezeny u 18 (8,0 %) pacientů s PDAC. Nejčastěji mutovaným genem byl *BRCA2* (50 % nosičů). Signifikantně zvýšené riziko vzniku PDAC bylo u nosičů mutací v genech *BRCA1* (OR = 10,4;  $p = 0,04$ ), *BRCA2* (OR = 6,4;  $p = 0,0009$ ) a *CHEK2* (OR = 17,5;  $p = 0,003$ ). Přítomnost mutace v genech podílejících se na procesech homologní rekombinace byla spojena s lepší dobou přežití pacientů. U pacientek s EC byly zárodečné PV v hlavních predispozičních genech nalezeny v 60 (11,4 %) případech. Nosičky mutací v genech Lynchova syndromu (LS) měly významně zvýšené riziko EC (OR = 22,4;  $p = 1,8 \times 10^{-17}$ ). Další geny asociované se zvýšeným rizikem vzniku EC byly *BRCA1* (OR = 3,9;  $p = 0,001$ ), *BRCA2* (OR = 7,4;  $p = 0,002$ ) a *CHEK2* (OR = 3,2;  $p = 0,04$ ). Nosičky mutací v LS genech měly nižší věk diagnózy EC než pacientky bez mutace (51,0 vs. 61,4 let,  $p = 0,01$ ). 28,3 % nosiček PV v klinicky relevantních genech nebylo zachyceno současnými indikačními kritérii ke genetickému testování.

Výsledky této práce ukazují význam genetického testování pacientů s nádorovými onemocněními.

**Klíčová slova:** hereditární nádorová predispozice, duktální adenokarcinom pankreatu, karcinom endometria, sekvenování nové generace, panelové sekvenování, zárodečné mutace