Příloha č. 3

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Podíl individuálních genotypů na vzniku germinálních forem solidních nádorů dospělého věku

The role of individual genotypes in the development of germinal forms of solid tumors in adulthood

Mgr. Milena Hovhannisyan

2024

Příloha č. 3

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Molekulární a buněčná biologie, genetika a virologie

Předseda oborové rady: doc. RNDr. Dana Holá, Ph.D.

Školicí pracoviště: Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, LF1 UK

Školitel: RNDr. Markéta Janatová, Ph.D.

Konzultant: MUDr. Petra Kleiblová, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Teoretický úvod 6

Cíle práce 8

Metody 9

Výsledky 11

Skóre polygenního rizika u karcinomu prsu 11

Skóre polygenního rizika u karcinomu ovarií 12

Diskuze 13

Karcinom prsu 13

Karcinom ovaria 18

Závěr 20

Karcinom prsu 20

Karcinom ovaria 20

Souhrn 21

Seznam použité literatury 22

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání: 34

Abstrakt

Karcinom prsu je nejčastější závažné nádorové onemocnění žen v ČR s rostoucí incidencí. Karcinom ovaria je sice vzácnější ale vykazuje výrazně vyšší úmrtnost kvůli jeho obtížné diagnostice v raných stadiích. Tato práce se zaměřuje na identifikaci žen se zvýšeným rizikem těchto onemocnění na základě polygenní dědičnosti nízce penetrantních variant vyjádřené ve formě skóre polygenního rizika (PRS) pomocí panelového NGS.

V rámci studie pro karcinom prsu bylo vyšetřeno 1 329 pacientek (věk diagnózy 20–80) a 1 324 zdravých žen (věk 20–80) bez patogenních variant v predispozičních genech. Vyšetření bylo provedeno na dvou PRS setech, PRS77 a PRS313. Oba sety stratifikovaly ženy podle rizika onemocnění. Ženy v horním decilu PRS měly významně vyšší riziko onemocnění oproti střednímu kvintilu (PRS77: OR = 1,55; $p < 0,001$; PRS313: OR = 1,87; $p < 0,001$). V horních 2,5 % PRS313 měly ženy riziko trojnásobné (OR = 3,05; $p < 0,001$). V rámci kontinuálního rizika PRS313 identifikoval pacientky spolehlivěji ($HR_{\text{per SD}} = 1,64$; $p < 0,001$) než PRS77 ($HR_{\text{per SD}} = 1,40$; $p < 0,001$). Totéž bylo pozorováno u kontinuálního rizika v čase (PRS77: $p = 0,15$; PRS313: $p = 0,01$).

V rámci studie pro karcinom ovaria bylo vyšetřeno 122 pacientek s časným nástupem onemocnění (věk diagnózy 15–31), 85 pacientek se srovnatelnou histologií (věk 40–86) a 78 pacientek s pozdním nástupem onemocnění (věk 33–79). Kontrolní soubor byl totožný se studií pro karcinom prsu. Ženy byly testované na ovariálních PRS setech a PRS313. Ovariální sety rozlišovaly pouze pacienty s pozdním nástupem onemocnění ($p < 0,05$). U žen s časným nástupem se průměry lišily pouze v setu PRS313 ($p < 0,05$).

Set PRS313 vychází jako spolehlivější ukazatel rizika jak u karcinomu prsu, tak u karcinomu ovaria s časným nástupem. Do budoucna lze o tomto setu uvažovat jako o možném screeningovém nástroji pro identifikaci žen, pro které by bylo přínosné dřívější nasazení preventivní péče.

Klíčová slova: skóre polygenního rizika, PRS, polygenní dědičnost, karcinom prsu, karcinom ovaria

Abstract

Breast cancer is the most common serious cancer in women in the Czech Republic, with increasing incidence. Ovarian cancer, although rarer, has a significantly higher mortality rate due to the difficulty of diagnosis in the early stages. This study focuses on the identification of women at risk of these diseases based on the polygenic inheritance of low-penetrant SNP, expressed as polygenic risk score (PRS) using panel NGS.

In the breast cancer study, 1 329 patients (age at diagnosis 20–80) and 1 324 healthy women (age 20–80) without pathogenic variants in the predisposing genes were examined. The examination was performed using two PRS sets, PRS77 and PRS313. Both sets stratified women according to their disease risk. Women in the top decile had significantly higher risk of disease when compared to the middle quintile (PRS77: OR = 1.55; $p < 0.001$; PRS313: OR = 1.87, $p < 0.001$). Women in the top 2.5% of PRS313 had threefold risk (OR = 3.05, $p < 0.001$). Regarding continuous risk, PRS313 identified female patients more reliably ($HR_{\text{per SD}} = 1.64$; $p < 0.001$) than PRS77 ($HR_{\text{per SD}} = 1.40$; $p < 0.001$). The same was observed for continuous risk over time (PRS77: $p = 0.15$; PRS313: $p = 0.01$).

In the ovarian cancer study, 122 patients with early-onset disease (age at diagnosis 15–31), 85 stage- and histology-matched patients (age 40–86), and 78 patients with late-onset disease (age 33–79) were examined. The control group was identical to that of the breast cancer study. Women were examined using ovarian PRS sets and the PRS313 set. Ovarian sets discriminated only the late-onset patients ($p < 0.05$). Early-onset patients were discriminated only in PRS313 ($p < 0.05$).

The PRS313 set was identified as the more reliable risk indicator for both breast and early-onset ovarian cancer. In the future, this set can be considered as a possible screening tool to identify women who would benefit from an earlier initiation of preventive care.

Keywords: polygenic risk score, PRS, polygenic inheritance, breast carcinoma, ovarian carcinoma

Teoretický úvod

Nádorem (tumorem) se rozumí abnormální masa buněk s deregulací růstu či dělení, vedoucí k narušení architektury postižené tkáně. Nádory postihující epitely se označují jako karcinomy. Epitely se vyznačují rychlou výměnou buněk vyžadující neustálou mitotickou aktivitu. Tato vlastnost je příčinou skutečnosti, že karcinomy jako skupina jsou nejčetnějším nádorovým onemocněním (Weinberg, 2014).

V průběhu života buňky dochází k aberacím DNA vlivem různých mutagenů. Naprostá většina **somatických** mutací je neutrální. V případě mutace některého z řídících genů je buď rapidně zvýšena proliferace zasažené buňky, nebo se snižuje její schopnost opravovat chyby v genetické informaci (Novotný et al., 2019, Foretová et al., 2022).

Obecně se lze rozdělit nádorová onemocnění podle původu mutací na **sporadická** a **hereditární** nádorová onemocnění**.** U sporadických nádorů je typicky vyšší věk diagnózy a rodinná anamnéza odpovídá populačnímu průměru. U hereditárních nádorových onemocnění je známá *germinální* patogenní varianta v nádorových predispozičních genech. Pro hereditární nádorová onemocnění jsou typické rekurentní a multifokální nádory, opakovaný výskyt nádorů v rodinné anamnéze a výskyt nádorů v mladším věku. V naprosté většině případů se u pacientů jedná o sporadická onemocnění. Hereditární formy typicky představují 5–10 %. Zastoupení ale závisí na konkrétní nádorové diagnóze (Foretová et al., 2022, Lichtenstein et al., 2000).

Karcinom prsu i ovarií je v naprosté většině případů sporadickým onemocněním typicky se vyskytující u postmenopauzálních žen. Nicméně, pozitivní rodinná anamnéza onemocnění zvyšuje riziko rozvoje u příbuzných. S nástupem metod molekulární biologie byla doposud pro syndrom dědičného karcinomu prsu a ovarií (dříve HBOC, nověji HBOPC, *hereditary breast, ovarian, and pancreatic cancer syndrome*) identifikována řada kauzálních genů. Jako hlavní geny spojené s rozvojem těchto nádorů byly v 90. letech objeveny geny *BRCA1* (Miki et al., 1994) a *BRCA2* (Wooster et al., 1995). Další geny identifikované jako kauzální pro HBOPC jsou *ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11* a *TP53* (Novotný et al., 2019).

Germinální varianty v těchto genech nacházíme u cca 10 % všech pacientek s karcinomem prsu a u 25 % pacientek s karcinomem ovarií (Achatz et al., 2020, Kleibl

and Kristensen, 2016). Navzdory očekávání, pouze u třetiny žen s pozitivní rodinnou anamnézou byly nalezeny mutace v HBOPC genech (Gracia-Aznarez et al., 2013, Ford et al., 1998). Z tohoto důvodu se rozlišuje mezi dědičným karcinomem prsu a ovaria, kdy je známá příčinná mutace, a familiárním karcinomem, kdy se onemocnění v rodině vyskytuje, ale testování nenalezlo genetickou příčinu.

HBOPC geny lze roztřídit podle četnosti výskytu a rizika onemocnění. Pro vysoce penetrantní geny (např. *BRCA1)* je stanovené relativní riziko karcinomu nejméně 4× vyšší než u normální populace. Mutace ve středně penetrantních genech, jako je např. *BRIP1*, je riziko 2 až 4× vyšší. Tyto dvě skupiny genů se považují za klinicky relevantní a jsou součástí genetického vyšetření u pacientů suspektních pro HBOPC.

Po zmapování výskytu vysoce a středně penetrantních variant a potvrzení jejich relativní vzácnosti v populaci v porovnání s vysokým výskytem karcinomu prsu (Mateju et al., 2010, Kleibl and Kristensen, 2016) se pro jeho významnou heritabilitu začalo uvažovat o polygenní dědičnosti (Pharoah et al., 2002).

Rizikové lokusy (většinou jednonukleotidové polymorfismy, SNP) identifikované pomocí celogenomových studií (GWAS) jsou rozptýlené po celém genomu (Michailidou et al., 2017). Vztah mezi identifikovanou variantou a onemocněním není vždy zcela jasný. Jako vysvětlení se nabízí buď její vliv na regulaci exprese, nebo je varianta ve vazbě s velmi vzácnou neznámou variantou s vyšší penetrancí a síla efektu alely vyjádřená pomocí OR pak odpovídá těsnosti vazby (Wainschtein et al., 2022). Mezi identifikovanými variantami se vyskytují rizikové (OR > 1) i ochranné (OR < 1) alely (Michailidou et al., 2017). Tato data získaná z GWAS tvoří základ pro konstrukci setů SNP pro výpočet skóre polygenního rizika (PRS – *polygenic risk score*).

PRS vyjadřuje souhrnný aditivní efekt jednotlivých alel SNP v genomu jedince na rozvoj fenotypu (Choi et al., 2020). Většina studií používá tento jednoduchý vzorec pro výpočet PRS jednotlivce (Mavaddat et al., 2015):

$$PRS = \sum_{j=1}^{N} lnOR_i \times počet\ alel\ (0, 1, 2)$$

Populační kontext zásadním způsobem ovlivňuje interpretaci PRS. Vlivem historických migrací a genetického driftu se frekvence alel mohou lišit napříč populacemi, a tudíž se může lišit i průměrné skóre. To ostatně potvrzuje studie, která

porovnala průměrná PRS v několika evropských zemích, kdy průměrné PRS v Irsku (PRS_{STD} = -0,12) bylo výrazně nižší oproti evropskému průměru, zatímco průměrné PRS v Řecku dosahovalo vyšších hodnot (PRS_{STD} = 0,23) (Yiangou et al., 2024).

Výchozí myšlenkou pro další interpretaci je fakt, že průměrné PRS v rámci populace vyjadřuje průměrné riziko právě pro tuto populaci a PRS jedince vyjadřuje, kolikrát vyšší je jeho riziko, než je riziko průměru (Choi et al., 2020). Zařazení PRS do populačního kontextu je tudíž klíčovým krokem pro vyhodnocení rizika asociovaného s konkrétní hodnotou.

Při vhodném výběru SNP asociovaných s konkrétním onemocněním pro PRS a po kalibraci PRS na danou populaci lze genotypizací vybraného setu polymorfizmů stanovit pro každého jedince jeho individuální PRS. Účelem takového vyšetření je pak identifikace jedinců nesoucích zvýšené riziko onemocnění asociované s vysokými hodnotami PRS. V případě karcinomu prsu a ovaria to umožňuje zefektivnění sledování a péče, kdy u extrémních hodnot PRS lze očekávat riziko odpovídající riziku spojenému s přítomností středně či vysoce penetrantních patogenních variant.

Cíle práce

Tato práce se zaměřila na stanovení efektivity predikce rizika vzniku vybraných nádorových onemocnění na základě analýzy PRS pomocí následujících dílčích úkolů:

1. Genotypizace setu SNP identifikovaných v předchozích GWAS studiích pomocí NGS sekvenování v české populaci souborech pacientek s karcinomem prsu a/nebo ovaria a nenádorových kontrol.
2. Vypočet rizika vzniku karcinomu prsu u pacientek bez patogenních variant v predispozičních genech dle zařazení do percentilové kategorie OR.
3. Výpočet kontinuálního rizika v časovém horizontu u stejného souboru pacientek.
4. Určení rozdílu PRS hodnot mezi pacientkami s karcinomem ovaria a nenádorovými kontrolami.

Metody

Soubor pacientek s karcinomem prsu se skládal celkem z 1 698 pacientek (věk diagnózy 20–80). Dále bylo vyšetřeno 285 žen s karcinomem ovaria ve třech kategoriích: 123 pacientek s časným nástupem onemocnění s různými histologickými typy nádorů (věk diagnózy 15–31 let), 85 pacientek se srovnatelnou histologií a stadiem nádoru jako v předchozí skupině a s pozdním nástupem onemocnění (věk diagnózy 40–86 let) a 78 pacientek s HGS karcinomem s pozdním nástupem onemocnění (věk diagnózy 33–79 let), bez patogenních variant v HBOPC genech.

Kontrolní soubor obsahoval celkem z 1459 žen bez nádorových diagnóz (věk odběru: 20–80 let).

Všechny pacientky i kontroly byly Češky evropského původu. Od všech zúčastněných žen byl získán písemný informovaný souhlas. Studie byly schváleny etickou komisí VFN v Praze.

Všechny probandky byly testované pomocí panelového NGS (*New Generation Sequencing*). Knihovny byly připravené pomocí komerčních kitů KAPA HyperPlus a Kapa EvoPlus (Roche). Hybridizace s panely (CZECANCA a PRSMAN) byla provedena pomocí KAPA HyperCapture Reagent kit (Roche).

Panel CZECANCA v1.2.2 o velikosti 744 kb pokrývá kódující a přilehlé intronové oblasti 226 genů asociovaných s nádorovými onemocněními (Soukupova et al., 2016, Soukupova et al., 2018). Panel PRSMAN o velikosti 102 kb cílil na 844 SNP (Hovhannisyan et al., 2024). Sekvenování bylo provedeno na přístroji NextSeq 500 (Illumina). Po bioinformatickém zpracování byly nalezené patogenní varianty konfirmované pomocí Sangerova sekvenování a MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*; MRC Holland) na přístroji ABI Prism 3500 (Applied Biosystems).

Pro karcinom prsu byly použity sety PRS77 (Mavaddat et al., 2015) a PRS313 (Mavaddat et al., 2019). Pro karcinom ovarií byly použity sety *PRS2* (Bolton et al., 2010), *PRS3* (Pharoah et al., 2013), *PRS4a* (Permuth-Wey et al., 2013), *PRS4b* (Goode et al., 2010), PRS11 (Jervis et al., 2014), PRS17 (Kuchenbaecker et al., 2017), PRS12 (Phelan et al., 2017), PRS15 (Yang et al., 2018), *PRS36* (Dareng et al., 2022), PRS31 (Jia et al., 2020) a PRS313. Číslo za PRS udává počet lokusů k setu. Pro analýzu PRS byly použity

hodnoty OR publikované ve sjednoceném formátu k jednotlivým publikacím dostupných na webových stránkách PGS Catalog (https://www.pgscatalog.org/).

Bioinformatické zpracování dat pro PRS filtrovalo kontroly kvality. Probandky s méně než 95 % genotypovanými SNP byly vyřazeny ze souboru. SNP genotypované u méně než 95 % probandek byly vyřazeny ze souboru také. Další kontrolou byla kvalita sekvenace a HWE.

PRS77 byl genotypován kompletně. PRS313 byl zastoupen v PRSMAN 293 SNP, přičemž počet SNP zahrnutých do statistické analýzy byl z různých důvodů snížen o 52 SNP.

Ze setu PRS17 nebyl do panelu zařazen 1 SNP. PRS36 byl navržen později než PRSMAN a do designu nebyl zahrnut. Panel tak obsahoval pouze 10 SNP z 36. Sety PRS11 a PRS31 byly genotypovány kompletně.

Pro statistickou analýzu byl používán R v4.2.0 (https://cran.r-project.org/). Pro výpočty korelací u nosiček *BRCA1:*c.5266dupC byl použit program jamovi v.2.3.28 (https://jamovi.org).

Po standardizaci PRS (PRS_{STD}) byly rozdíly mezi hodnotami PRS_{STD} kontrol a pacientek stanoveny pomocí dvoustranného t-testu, kdy $p < 0{,}05$ bylo považované za signifikantní. Tato analýza se použila jak u pacientek s karcinomem prsu, tak s karcinomem ovaria. Ostatní statistické analýzy (výpočet kategorického a kontinuálního rizika) se týkají pouze karcinomu prsu.

Kategorické PRS pro kvintily a decily bylo počítáno pomocí kontingenční tabulky v jednotlivých kategoriích vzhledem k referenčnímu střednímu kvintilu (40–60 % PRS SD) s výstupem ve formě OR pro každou kategorii. Základním předpokladem je, že průměrnému PRS odpovídá průměrné riziko onemocnění v populaci (Michailidou et al., 2017).

Pomocí Coxovy regrese byla testována asociace PRS s karcinomem věku jak v rámci kontinuálního PRS (HR per SD), tak i v závislosti na věku (Zhang et al., 2018) jako odhad proporcionálního rizika ve věkově stratifikovaných Coxových regresních modelech Korelace mezi PRS a věkem onemocnění u nosiček *BRCA1:*c.5266dupC byla stanovena pomocí Pearsonova korelačního koeficientu (Hawkins, 2019).

Výsledky

Skóre polygenního rizika u karcinomu prsu

Vyšetřovaný soubor obsahoval 1 698 pacientek s karcinomem prsu a 1 459 nenádorových kontrol. Celkem bylo identifikováno 311 (18,3 %) pacientek a 55 (3,8 %) kontrol **s** patogenními variantami v HBOPC genech.

Pro porovnatelnost mezi PRS sety jsme další analýzy prováděli pouze na ženách, které prošly kontrolou kvality u obou setů: 1 329 pacientek a 1 324 kontrol bez patogenních variant. Nosičky mutace v *BRCA1*:c.5266dupC (123 pacientek) byly vyčleněny do samostatné analýzy.

Set PRS313 byl v panelu zastoupen 293 SNP Po vícestupňové kontrole kvality se pro další analýzy PRS313 používal soubor 241 SNP. Ze setu PRS77 nebyl vyloučen žádný SNP.

Posun v rozpětí i v průměru byl pozorován u obou setů. U PRS77 se rozpětí standardizovaného skóre pohybovalo mezi -2,56 až 4,35 u pacientek ($\mu = 0{,}34$) a -2,80 a 3,75 u kontrol ($\mu \approx 0{,}00$). U PRS313 se standardní skóre kontrol pohybovalo mezi -2,85 až 3,72 u pacientek ($\mu = 0{,}48$) a -3,34 a 3,13 u kontrol ($\mu \approx 0{,}00$). U obou setů byly rozdíly průměrů signifikantní ($p < 2{,}20\times10^{-16}$ pro PRS77 i PRS313).

V rámci kategorického rizika, PRS313 lépe rozlišoval riziko u odlehlých kvantilů. U osob s hodnotou PRS313 v horních 2,5 % dosahuje riziko vzniku onemocnění OR = 3,05 (95% CI = 1,66–5,89, $p = 1{,}76\times10^{-4}$). U PRS77 ve stejné percentilové kategorii riziko OR = 1,55 (95% CI = 0,89–2,71, $p = 0{,}13$) neukazuje na signifikantní nárůst rizika vzhledem k hornímu decilu

Asociace mezi kontinuálním PRS a karcinomem prsu byla opět vyšší u PRS313 ($HR_{\text{per SD}} = 1{,}64$; 95% CI = 1,49-1,81; $p < 2{,}0\times10^{-16}$) než u PRS77 ($HR_{\text{per SD}} = 1{,}40$; 95% CI = 1,28-1,53; $p = 3{,}9\times10^{-15}$).

V rámci celoživotního rizika, je u žen v 95. percentilu PRS hodnot riziko zvýšeno 2× (PRS77) a 2,3× (PRS313), avšak pouze set PRS313 je schopný rozlišit riziko relativně spolehlivě a napříč věkovými kategoriemi.

Oba sety PRS77 a PRS313 obsahují různé lokusy. Pouze 15 SNP je společných mezi PRS77 (15/77; 19,5 %) a PRS313 (15/313; 4,8 %). Zařazení probandů do percentilových kategorií PRS ovlivňuje odhad výše jejich rizika vzniku onemocnění a s tím spojenou případnou klinickou péči. Provedli jsme srovnání výsledků obou setů u jednotlivých probandů. Porovnání zařazení do decilů u všech testovaných žen ukázalo, že pouze 502 (18,9 %) z nich bylo zařazeno do stejných decilů. Rozdíl přes 5 decilů byl pozorován u 248 (9,3 %) žen**.**

V souboru pacientek jsme celkem identifikovali 123 nosiček patogenní varianty *BRCA1:*c.5266dupC. Call Rate filtrace vyřadila 7 pacientek z analýzy PRS77 a 8 pacientek z analýzy PRS313. Nepozorovali jsme žádnou korelaci mezi věkem diagnózy a PRS (Pearsonův koeficient r = 0,01, $p = 0,90$ pro PRS77 a r = -0,03, $p = 0,72$ pro PRS313).

Skóre polygenního rizika u karcinomu ovarií

Pro relativně malý počet pacientek s karcinomem ovaria bylo provedeno porovnání distribuce standardizovaného PRS mezi kontrolami a třemi skupinami pacientek – A.) pacientky s časným nástupem onemocnění (123 žen), B.) pacientky s pozdním nástupem karcinomu ovaria se srovnatelnou histologií a stadiem (85 žen) a C.) pacientky s pozdním nástupem s HGS karcinomem ovaria (78 žen). U všech pacientek byly zároveň vyšetřeny hlavní HBOPC predispoziční geny. U jedné z pacientek s časným nástupem onemocnění nebylo možné stanovit PRS.

Pro analýzu PRS byl použit stejný soubor 1 403 kontrol. Proces filtrace probíhal podle téhož procesu. Ke každému PRS setu bylo vypočítáno průměrné PRS skóre a směrodatné odchylky z kontrol, které prošly Call Rate filtrací.

Rozdíl v distribuci standardizovaného PRS byl stanoven dvoustranným Welchovým t-testem. Při použití PRS setů navržených pro karcinom ovaria nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi pacientkami a kontrolami, a to pro dvě skupiny pacientek: ženy s časným nástupem onemocnění a ženy se srovnatelnou histologií a stadiem tumoru, s výjimkou setu dle Bolton et al., který obsahuje pouze dva SNP. U žen s pozdním nástupem HGS karcinomu byl zaznamenán významný rozdíl v porovnání s kontrolami za použití setu PRS17 ($p = 0,046$), PRS11 ($p = 0,017$), PRS31 ($p = 0,02$), PRS36 ($p = 0,002$). Při použití setu PRS313, který byl vytvořen pro výpočet rizika karcinomu

prsu a nikoli ovaria, byl nalezen rozdíl mezi pacientkami s časným nástupem onemocnění a kontrolami (p = 0,03) a také mezi spojenými skupinami pacientek s časným nástupem + pacientek se srovnatelnou histologií/stadiem a kontrolami (p = 0,009). U žen s pozdním nástupem HGS karcinomu, který byl ve skupině pacientek A a B zastoupen minimálně, žádný významný rozdíl pozorován nebyl(Horackova et al., 2023).

Diskuze

Karcinom prsu

Vzhledem k rostoucí prevalenci karcinomu prsu, jsou správně načasovaná preventivní opatření důležitá pro další redukci mortality. Plošné snížení věkové hranice pro mamografická vyšetření, která jsou doposud nejvýznamnějším faktorem včasné diagnózy, by však bylo příliš nákladné vzhledem k relativně nízkému počtu žen diagnostikovaných před 45. rokem věku a takový postup by zbytečně vystavoval ženy vysokým dávkám ionizujícího záření. Identifikace žen, u kterých je vysoké riziko rozvoje onemocnění před stanovenou hranicí pro plošné testování, by tedy umožnila adekvátní úpravu prevence v podobě dřívějšího či případně častějšího nasazení mamografických vyšetření.

Dosavadní modely rizika (tabulky Clausové, Tyrer-Cuzick model, Gailův model a další) (Claus et al., 1990, Tyrer et al., 2004, Gail et al., 1989) vycházejí mimo jiné z anamnestických údajů žen, pro které jsou tyto modely koncipovány (výskyt nádorového onemocnění v rodině, věk menarche, počet gravidit, délka kojení, menopauza). Nicméně, tyto modely nepracují s konkrétními genetickými předpoklady pro rozvoj onemocnění.

Navzdory výrazné dědivosti u karcinomu prsu, patogenní varianty ve vysoko a středně penetrantních genech jsou nalezeny u méně než čtvrtiny pacientek (Kleibl and Kristensen, 2016, Achatz et al., 2020). Odhaduje se, že polygenní dědičnost představuje až 18 % doposud nevysvětleného familiárního rizika (Michailidou et al., 2017).

PRS77 byl jedním z prvních setů sestavených na základě velkých GWAS studií (Mavaddat et al., 2015). Tato původní studie vyhodnotila data získaná pomocí iCOGS mikročipů z 33 673 pacientek a 33 381 zdravých žen evropského původu nasbíraných v rámci BCAC studií. Kritéria pro výběr pacientek a kontrol byla velice různorodá jak z hlediska věku, rodinné anamnézy, malignity nádoru či etnicity (do souboru byly

zahrnuty i Finky). Predispoziční geny byly vyšetřeny jen u části žen zahrnutých do analýzy.

PRS313 byl sestaven v rámci stejného konsorcia jako PRS77 (Mavaddat et al., 2019). Vychází z rozšířených GWAS dat za použití iCOGS a Oncoarray mikročipů, pomocí kterých bylo genotypováno 94 075 pacientek a 75 017 zdravých žen v prospektivní části studie. PRS313 byl dále validován na nezávislém souboru 11 428 pacientek a 18 323 zdravých žen a znovu evaluován na souboru 190 040 žen evropského původu bez onkologické diagnózy (Mavaddat et al., 2019). Mezi probandy v obou studiích byl výrazný překryv (Mavaddat et al., 2015, Rudolph et al., 2018, Mavaddat et al., 2019). Přesto, oba sety obsahovaly ve výsledku pouze 15 společných SNP.

Genotypizace SNP

Výchozí studie využívaly genotypizaci pomocí mikročipů přímo určených pro PRS (iCOGS a Oncoarray mikročipy) a mohly tak zahrnovat homopolymerní oblasti, což byl případ zejména PRS313. V současné době je však vyšetření rutinně prováděno pomocí NGS pro možnost spojení s vyšetřením monogenní predispozice. Při použití NGS však tyto oblasti není možné dostatečně kvalitně sekvenovat. U dalších lokusů jsme pozorovali vychýlení od Hardyho-Weinbergovy rovnováhy, což ukazovalo na nedostatky v genotypizaci daného úseku, nejčastěji kvůli lokalizaci v homopolymerních či repetitivních sekvencích. Tuto skutečnost popisuje nedávná studie, která porovnala pozorované alely a jejich frekvence mezi jejich souborem vyšetřeným pomocí NGS a databází gnomAD (Baumann et al., 2024). Studie reportovala až 23 SNP s významně odlišnou alelickou frekvencí mezi daty získanými z NGS a daty z gnomAD, jejichž genotyp měl dopad na výsledné skóre. V naší práci jsme ze stejných důvodů byli ve výsledku schopni úspěšně genotypovat pouze 241 z původních 313 SNP. Menší počet vyšetřených lokusů ze setu PRS313 je popisován i v dalších publikacích (Jia et al., 2020, Tasa et al., 2020).

Nestejná kvalita vstupních data pro výpočet PRS tak může být slabinou celého přístupu a naznačuje nezbytnost důsledné kontroly kvality, sjednocení finálního setu použitého v praxi a sjednocení způsobu výpočtu chybějících genotypů.

Rizika dle kategorického PRS77

Podle původní studie, set PRS77 stratifikoval riziko karcinomu prsu podle PRS, kdy u 95.-99. percentilu nejvyšších hodnot PRS bylo riziko onemocnění více než dvojnásobné (OR = 2,35; 95% CI = 2,28–2,42) a u horního 1 % u PRS bylo riziko až trojnásobné než u žen v referenčním středním kvintilu (OR = 3,36; 95% CI = 2,95–3,83) (Mavaddat et al., 2015).

Tento set byl později validován na souboru 28 239 pacientek a 30445 kontrol, který se do velké míry překrýval se souborem z roku 2015 (Rudolph et al., 2018). Stejně jako v předchozí studii, 95.-99. percentil nejvyšších hodnot PRS byl spojen s více než dvojnásobným rizikem vzhledem k referenčnímu střednímu kvintilu (OR = 2,63; 95% CI = 2,38–2,90). V horním 1 % probandek bylo riziko velmi podobné jako v předchozí publikaci (OR = 3,18; 95% CI = 2,63–3,86).

Další z navazujících studií porovnávala PRS77 a denzitu prsní tkáně jako dva možné na sobě nezávislé faktory rozvoje karcinomu prsu (Vachon et al., 2019). Soubor obsahující 3 628 pacientek a 5 126 kontrol tvořily ženy evropského původu s převahou žen v postmenopauzálním věku. Ženy v horním kvintilu měly vyšší riziko karcinomu než ženy ve středním kvintilu (OR = 1,65; 95% CI = 1,45–1,90). Zohlednění rodinné anamnézy a adjustace na parametry prsní denzity výsledky neovlivnily a každý z faktorů sloužil jako samostatný stratifikační parametr.

Porovnání našich výsledků v tomto kontextu je obtížné z hlediska odlišných použitých intervalů PRS percentilů pro výpočet kategorických rizik. Vzhledem k výrazně nižšímu počtu nebylo možné jedince spolehlivě rozdělit do užších kategorií PRS. V našem souboru horní decil dosahoval OR = 1,55 (95% CI = 1,14–2,12), horní kvintil OR = 1,57 (95% CI = 1,22–2,02) a pro horních 2,5 % bylo OR = 1,55 (95% CI = 0,89–2,71). V porovnání s výše uvedenými studiemi, PRS77 stratifikuje v naší populaci ženy s menší rozlišovací schopností, kdy nepozorujeme žádný významný nárůst rizika mezi horním decilem a horními 2,5 % hodnot PRS. Riziko v podobě OR zároveň pokleslo mezi 7. a 8. decilem a mezi 9. a 10. decilem, tedy PRS77 nedokáže spolehlivě rozlišovat rizika u odlehlých hodnot PRS.

Rizika dle kategorického PRS313

Původní studie PRS313 uvádí riziko karcinomu prsu u intervalu 95.-99. percentilu více než dvojnásobné (OR = 2,47; 95% CI = 2,20–2,77). Horní 1 % PRS bylo spojeno s až čtyřnásobným riziko rizikem než u žen ve střednímu kvintilu (OR = 4,04; 95% CI = 3,34–4,89) (Mavaddat et al., 2019). Set PRS313 asocioval s karcinomem prsu výrazně lépe než set PRS77.

Britská kohortová studie z roku 2020 testovala PRS313 na souboru 4 340 pacientek s karcinomem prsu a 210 096 kontrol, přičemž celá skupina byla nashromážděna v rámci UK Biobanky. Riziko karcinomu prsu bylo pro ženy v horním kvintilu PRS dvojnásobné oproti ženám ve středním kvintilu (HR = 2,0; 95% CI = 1,83-2,18) (Jia et al., 2020).

V naší studii na českých pacientkách set PRS313 stratifikoval ženy do hladin rizika s obdobnou účinností. U žen v horním kvintilu bylo riziko onemocnění téměř dvojnásobné (OR = 1,74; 95% CI = 1,35–2,24). Podobný výsledek byl pozorován v horním decilu (OR = 1,87; 95% CI = 1,37–2,58). Ženy v horních 2,5 % PRS313 nesly riziko více než trojnásobné oproti referenčnímu střednímu kvintilu (OR = 3,05; 95% CI = 1,66–5,89).

Rizika dle kontinuálního PRS77

V původní studii PRS77 pozorovali nárůst pravděpodobnosti onemocnění o polovinu s každou SD ($OR_{per\ SD}$ = 1,55; 95% CI = 1,52–1,58) (Mavaddat et al., 2015). Nicméně na rozšířenějším souboru se výrazně snížila míra rizika ($OR_{per\ SD}$ = 1,49; 95% CI = 1,44–1,56) (Mavaddat et al., 2019). Australská studie provedená na souboru 750 pacientek a 405 kontrol reportovala obdobné kontinuální riziko ($OR_{per\ SD}$ = 1,46; 95% CI = 1,29–1,64) (Dite et al., 2016).

V porovnání s uvedenými BCAC studiemi, výsledky naší studie nevybočují z řady ($HR_{per\ SD}$ = 1,40; 95% CI = 1,28–1,53).

Rizika dle kontinuálního PRS313

Pro PRS313 původní studie uvádí asociaci s onemocněním $OR_{per\ SD}$ = 1,65 (95% CI = 1,59-1,72) (Mavaddat et al., 2019), což ve srovnání s prvním setem ukazuje na lepší prediktivitu setu.

Nedávná nizozemská studie provedená na 3 918 pacientkách bez patogenních variant genech *BRCA1* a *BRCA2* a 3 474 populačních kontrolách uvedla téměř dvojnásobný nárůst rizika ($OR_{per\ SD}$ = 1,97; 95% CI = 1,84–2,11) (Lakeman et al., 2023).

Podobný nárůst asociace zaznamenala i studie provedená na francouzských ženách nasbíraných v rámci podstudií (*CECILE* – 1 015 pacientek a 996 populačních kontrol; *GENESIS* – 1 721 pacientek bez patogenních variant v *BRCA1/2,* jejichž sestry onemocněly karcinomem prsu a 1 419 nepříbuzných kontrol) (Jiao et al., 2023). U CECILE i GENESIS studie reportovala silnou asociaci s karcinomem prsu (CECILE: $OR_{per\ SD}$ = 1,71; 95% CI = 1,57–1,86; GENESIS: $OR_{per\ SD}$ = 1,84; 95% CI = 1,70–1,99). V porovnání s PRS77, který v rámci této studie testovali na týchž probandech, PRS313 asocioval s onemocněním výrazně lépe (CECILE: $OR_{per\ SD}$ = 1,67; GENESIS: $OR_{per\ SD}$ = 1,71).

U našich probandek PRS313 výrazně asocioval s onemocněním ($HR_{per\ SD}$ = 1,64; 95% CI = 1,49–1,81), přičemž nárůst míry rizika per SD byl srovnatelný se zahraničními studiemi. Naše výsledky také u PRS313 potvrzují lepší schopnost stratifikace pacientek dle rizika vzniku karcinomu prsu na kategorické a kontinuální úrovni, a i při porovnání kumulativního rizika v čase. To lze částečně vysvětlit větším množstvím SNP začleněnými do výpočtu rizika, což teoreticky zpřesňuje analýzu (Mavaddat et al., 2023), což ostatně pozorovaly i ostatní studie, které na stejných probandkách porovnávaly tyto dva sety (Kramer et al., 2020, Tasa et al., 2020, Jiao et al., 2023).

Srovnání setů PRS77 a PRS313

Přestože oba sety pozitivně asociovaly s onemocněním a mají schopnost stratifikovat pacientky dle rizika, pozorovali jsme diskrepanci v zařazení podle percentilových kategorií mezi jednotlivými probandy a nesignifikantní asociací s rozvojem karcinomu v čase (p = 0,15) u PRS77.

Částečně lze vysvětlit tuto nesourodost faktem, že mezi sety existuje pouze malý překryv, a to 15 SNP. Dalším problémem je skutečnost, že první set nebyl validován na nezávislém souboru, což vysvětluje horší prediktivní schopnost setu v porovnání s původní studií jak u naší studie, tak i u studie Vachon et al (2019) (Vachon et al., 2019). Tento problém upozorňuje na nedostatečnou evaluaci setů před jejich nasazením do klinické praxe, kdy různé sety mohou podávat protichůdné informace. Pokud měla žena s diskrepancí 9 decilových kategorií převahu ochranných alel ve zbývajících 62 SNP

v PRS77 a převahu rizikových alel ve zbývajících SNP v PRS313, potom mohla být snadno zařazena do zcela odlišných kategorií rizika. Doposud jsme nenašli žádnou další studii, která by takto vzájemně porovnávala sety na individuální úrovni.

Výsledky naší studie ukazují možné použití PRS pro stratifikaci rizika v rámci populace a identifikaci vývoje rizika v průběhu života jedince. Nicméně, pro spolehlivé a pro jedince relevantní stanovení rizika nelze opomíjet přítomnost klinicky významných patogenních variant. Jak je patrné na našem malém vzorku nosiček *BRCA1:*c.5266dupC a jak se ukazuje na výsledcích francouzské studie (Jiao et al., 2023), přínos PRS je minimální u nosiček patogenních variant ve vysokopenetrantních genech, jejichž efekt zcela převáží efekt nízkého PRS (Barnes et al., 2020). Existují sice PRS sety, jako je např. set o 88 SNP z roku 2017 (Kuchenbaecker et al., 2017), které byly koncipované přímo pro skupinu *BRCA1/2* nosiček, s reportovaným HR $_{\text{per SD}}$ 1,27 pro *BRCA1* a 1,22 pro *BRCA2* nosičky, ale z klinického hlediska je takový nárůst v porovnání s rizikem asociovaným se vysokopenetrantní mutací zanedbatelný.

Nicméně u nosiček středněpenetrantních patogenních variant lze uvažovat PRS jako možnou úpravu rizika a s ním spojeným dřívějším nasazením preventivních opatření (Borde et al., 2021). Přestože u obecné neselektované populace PRS efektivně stratifikuje ženy, bez dalšího genetického testování může být výsledek analýzy pro individuální ženu zavádějící, a před vlastní implementací do praxe je nutné nasbírat dostatečně velký referenční soubor.

Karcinom ovaria

Karcinom ovaria patří mezi onkologická onemocnění s jednou z nejhorších prognóz zapříčiněnou obtížnou diagnostikou a absencí jasně identifikovatelných příznaků u nižších stadií. Vyšší heritabilita tohoto onemocnění vzhledem k ostatním nádorovým onemocněním naznačuje vyšší zastoupení patogenních variant v predispozičních HBOPC genech. Na rozdíl od karcinomu prsu ale nebylo doposud pozorováno zvýšené zastoupení patogenních variantu pacientek diagnostikovaných před 30. rokem věku (Stratton et al., 1999, Flaum et al., 2023). Různorodost karcinomu ovaria na buněčné i molekulární úrovni v kombinaci s jeho relativně vzácným výskytem dále komplikuje identifikaci kauzálních faktorů. Jako o jednom z možných vysvětlení vysoké dědivosti tohoto typu

karcinomu ovaria u žen bez identifikovaných kauzálních variant se uvažuje o polygenní dědičnosti.

V naší práci bylo otestováno deset setů vytvořených přímo pro karcinom ovaria a set PRS313 navržený pro karcinom prsu (Mavaddat et al., 2019). Pouze u čtyř ovariálních SNP setů byl nalezen signifikantní rozdíl v distribuci PRS, a překvapivě u PRS313.

Každý ze SNP setů byl sestaven pro odlišné skupiny pacientek. Sety Kuchenbaecker (PRS17) i Jervis (PRS11) byly vytvořeny pro nosičky patogenních variant v *BRCA1/2* bez ohledu na histologický typ nádoru (Kuchenbaecker et al., 2017, Jervis et al., 2015). PRS31 se zakládal na datech 17 152 pacientek z UK Biobanky a zaměřoval se na epiteliální karcinom ovaria bez ohledu na další subtypy, ale nezohledňoval přítomnost patogenní varianty (Jia et al., 2020). Podobně byl koncipován PRS10 na ne-mucinózních epiteliálních karcinomech ovaria u 23 564 pacientek (Dareng et al., 2022).

Srovnání takto velkých souborů s relativně malým vzorkem pacientek v naší studii je samozřejmě komplikované, nicméně námi nasbíraný počet probandek byl dostačující k stanovené rozdílů v distribuci PRS. Věk onemocnění naznačuje možné odlišné genetické pozadí. Zatímco ovariální sety rozlišovaly mezi staršími pacientkami s high-grade serózním karcinomem ovaria a kontrolami, u žen s časným nástupem onemocnění tyto sety zcela selhávaly. Tato skutečnost není překvapivá vzhledem k faktu, že HGS karcinom je nejčastějším subtypem epiteliálních karcinomů, na kterých byly SNP sety koncipované, a tyto sety měly překryv v SNP.

Zcela mimo očekávání byl výsledek PRS313 u mladých pacientek, kdy jako jediný SNP set rozlišoval mezi ženami s časným nástupem onemocnění a zdravými kontrolami, zatímco u postmenopauzálních žen nikoliv. Jak bylo patrné na našich výsledcích u pacientek s karcinomem prsu, PRS313 poměrně spolehlivě rozlišoval pacientky napříč věkovými kategoriemi, ale hůře u žen nad 70 let, což ostatně pozorovaly i jiné studie (Lakeman et al., 2020). Pokud je tedy HGS karcinom typický u žen vyššího věku, kde podstatnou úlohu mají somatické mutace, a ostatní ovariální karcinomy jsou typické u mladších žen, u kterých je onemocnění spíše způsobené germinálními patogenními variantami (Qing et al., 2020), kumulované nízkopenetrantní varianty v PRS313 asociují s nádorovými onemocněními obecně a zvyšují tak riziko rozvoje onemocnění v dřívějším

věku, kdy je tkáň pravidelně vystavovaná vysokým dávkám estrogenů a progesteronu (Hosoda et al., 2014).

Závěr

Karcinom prsu

Úspěšně jsme genotypovali pomocí NGS panelu PRSMAN 1 329 pacientek s karcinomem prsu a 1 324 nenádorových kontrol bez patogenních variant v HBOPC genech a na základě získaných dat jsme vypočítali hrubá PRS skóre pro dva různé nejčastěji používané sety SNP PRS77 a PRS313. Po převedení na standardizovaná skóre jsme analyzovali riziko vzniku karcinomu prsu na základě distribuce do percentilových kategorií a kontinuálně dle nárůstu v rámci SD. Dále jsme porovnali kumulativní riziko v čase vzhledem k PRS.

Na základě našich výsledků set PRS313 lépe stratifikuje jedince než set PRS77 dle míry asociace s onemocněním v rámci kategorického rizika i v rámci kontinuálního rizika. Dále PRS313 lépe predikovalo riziko onemocnění v průběhu času. Riziko vzniku karcinomu prsu u pacientek v nejvyšším decilu hodnot PRS je téměř dvojnásobné, u pacientek s hodnotami PRS v nejvyšších 2,5 % je zvýšeno třikrát. Celoživotní riziko karcinomu prsu u žen v 95. percentilu bylo více než dvojnásobné vzhledem k obecné populaci, což odpovídá riziku nosiček patogenních variant ve středně penetrantních genech.

Karcinom ovaria

Na souboru 285 pacientek s karcinomem ovaria, z toho 122 pacientek s časným nástupem, 85 pacientek s pozdním nástupem a se srovnatelnou histologií/stadiem a 78 pacientek s pozdním HGS karcinomem, jsme otestovali celkem 10 ovariálních PRS setů a PRS313 navržený pro karcinom prsu. Ovariální sety vykazovaly odlišnou distribuci pouze u žen s pozdním nástupem HGS karcinomu ovaria. Naopak, PRS313 fungoval pouze u pacientek s časným nástupem onemocnění. Náš nález naznačuje mladé pacientky s karcinomem ovaria jako vhodné kandidátky pro další vyšetření PRS. Nicméně, přesnější zhodnocení významu vyšetření PRS u pacientek s karcinomem ovaria vyžaduje další analýzy na rozšířeném souboru pacientek a kontrol.

Souhrn

Výsledky této práce naznačují možnost využití analýzy PRS pro stanovení individuálního rizika pro karcinom prsu. Před vlastním zavedením do klinické praxe je však nutné důkladně přehodnotit vybraný set variant pro výpočet PRS tak, aby co nejlépe stratifikoval pacientky dle rizika vzniku onemocnění v naší populaci. Protože výsledky mohou být ovlivněny bioinformatickým zpracováním, bude nezbytná standardizace celého vyšetření ve všech zúčastněných pracovištích. Dalším kritickým bodem bude nastavení hraničních hodnot PRS a jejich interpretace z hlediska souvisejících rizik pro probanda.

I v případě naplnění těchto kritérií, nelze přistupovat k PRS vyšetření jako k samostatnému diagnostickému testu bez vyšetření pro patogenní varianty v hlavních predispozičních genech a bez vyhodnocení dalších faktorů ovlivňujících riziko onemocnění.

Seznam použité literatury

ACHATZ, M. I., CALEFFI, M., GUINDALINI, R., MARQUES, R. M., NOGUEIRA-RODRIGUES, A. & ASHTON-PROLLA, P. 2020. Recommendations for Advancing the Diagnosis and Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol,* 6**,** 439-452.

ARCHER, S., BABB DE VILLIERS, C., SCHEIBL, F., CARVER, T., HARTLEY, S., LEE, A., CUNNINGHAM, A. P., EASTON, D. F., MCINTOSH, J. G., EMERY, J., TISCHKOWITZ, M., ANTONIOU, A. C. & WALTER, F. M. 2020. Evaluating clinician acceptability of the prototype CanRisk tool for predicting risk of breast and ovarian cancer: A multi-methods study. *PLoS One,* 15**,** e0229999.

BARNES, D. R., ROOKUS, M. A., MCGUFFOG, L., LESLIE, G., MOOIJ, T. M., DENNIS, J., MAVADDAT, N., ADLARD, J., AHMED, M., AITTOMAKI, K., ANDRIEU, N., ANDRULIS, I. L., ARNOLD, N., ARUN, B. K., AZZOLLINI, J., BALMANA, J., BARKARDOTTIR, R. B., BARROWDALE, D., BENITEZ, J., BERTHET, P., BIALKOWSKA, K., BLANCO, A. M., BLOK, M. J., BONANNI, B., BOONEN, S. E., BORG, A., BOZSIK, A., BRADBURY, A. R., BRENNAN, P., BREWER, C., BRUNET, J., BUYS, S. S., CALDES, T., CALIGO, M. A., CAMPBELL, I., CHRISTENSEN, L. L., CHUNG, W. K., CLAES, K. B. M., COLAS, C., COLLABORATORS, G. S., COLLABORATORS, E., COLLONGE-RAME, M. A., COOK, J., DALY, M. B., DAVIDSON, R., DE LA HOYA, M., DE PUTTER, R., DELNATTE, C., DEVILEE, P., DIEZ, O., DING, Y. C., DOMCHEK, S. M., DORFLING, C. M., DUMONT, M., EELES, R., EJLERTSEN, B., ENGEL, C., EVANS, D. G., FAIVRE, L., FORETOVA, L., FOSTIRA, F., FRIEDLANDER, M., FRIEDMAN, E., FROST, D., GANZ, P. A., GARBER, J., GEHRIG, A., GERDES, A. M., GESTA, P., GIRAUD, S., GLENDON, G., GODWIN, A. K., GOLDGAR, D. E., GONZALEZ-NEIRA, A., GREENE, M. H., GSCHWANTLER-KAULICH, D., HAHNEN, E., HAMANN, U., HANSON, H., HENTSCHEL, J., HOGERVORST, F. B. L., HOONING, M. J., HORVATH, J., HU, C., HULICK, P. J., IMYANITOV, E. N., KCONFAB, I., INVESTIGATORS, H., INVESTIGATORS, G., ISAACS, C., IZATT, L., IZQUIERDO, A., JAKUBOWSKA, A., JAMES, P. A., JANAVICIUS, R., JOHN, E. M., JOSEPH, V., KARLAN, B. Y., KAST, K., KOUDIJS, M., et al. 2020. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genet Med,* 22**,** 1653-1666.

BAUMANN, A., RUCKERT, C., MEIER, C., HUTSCHENREITER, T., REMY, R., SCHNUR, B., DOBEL, M., FANKEP, R. C. N., SKOWRONEK, D., KUTZ, O., ARNOLD, N., KATZKE, A. L., FORSTER, M., KOBIELA, A. L., THIEDIG, K., ZIMMER, A., RITTER, J., WEBER, B. H. F., HONISCH, E., HACKMANN, K., BIOINFORMATICS WORKING GROUP OF THE GERMAN CONSORTIUM FOR HEREDITARY, B., OVARIAN, C., SCHMIDT, G., STURM, M. & ERNST, C. 2024. Limitations in next-generation sequencing-based genotyping of breast cancer polygenic risk score loci. *Eur J Hum Genet,* 32**,** 987-997.

BOLTON, K. L., TYRER, J., SONG, H., RAMUS, S. J., NOTARIDOU, M., JONES, C., SHER, T., GENTRY-MAHARAJ, A., WOZNIAK, E., TSAI, Y. Y., WEIDHAAS, J., PAIK, D., VAN DEN BERG, D. J., STRAM, D. O., PEARCE, C. L., WU, A. H., BREWSTER, W., ANTON-CULVER, H., ZIOGAS, A.,

NAROD, S. A., LEVINE, D. A., KAYE, S. B., BROWN, R., PAUL, J., FLANAGAN, J., SIEH, W., MCGUIRE, V., WHITTEMORE, A. S., CAMPBELL, I., GORE, M. E., LISSOWSKA, J., YANG, H. P., MEDREK, K., GRONWALD, J., LUBINSKI, J., JAKUBOWSKA, A., LE, N. D., COOK, L. S., KELEMEN, L. E., BROOKS-WILSON, A., MASSUGER, L. F., KIEMENEY, L. A., ABEN, K. K., VAN ALTENA, A. M., HOULSTON, R., TOMLINSON, I., PALMIERI, R. T., MOORMAN, P. G., SCHILDKRAUT, J., IVERSEN, E. S., PHELAN, C., VIERKANT, R. A., CUNNINGHAM, J. M., GOODE, E. L., FRIDLEY, B. L., KRUGER-KJAER, S., BLAEKER, J., HOGDALL, E., HOGDALL, C., GROSS, J., KARLAN, B. Y., NESS, R. B., EDWARDS, R. P., ODUNSI, K., MOYISCH, K. B., BAKER, J. A., MODUGNO, F., HEIKKINENEN, T., BUTZOW, R., NEVANLINNA, H., LEMINEN, A., BOGDANOVA, N., ANTONENKOVA, N., DOERK, T., HILLEMANNS, P., DURST, M., RUNNEBAUM, I., THOMPSON, P. J., CARNEY, M. E., GOODMAN, M. T., LURIE, G., WANG-GOHRKE, S., HEIN, R., CHANG-CLAUDE, J., ROSSING, M. A., CUSHING-HAUGEN, K. L., DOHERTY, J., CHEN, C., RAFNAR, T., BESENBACHER, S., SULEM, P., STEFANSSON, K., BIRRER, M. J., TERRY, K. L., HERNANDEZ, D., CRAMER, D. W., VERGOTE, I., AMANT, F., LAMBRECHTS, D., DESPIERRE, E., et al. 2010. Common variants at 19p13 are associated with susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet,* 42**,** 880-4.

BORDE, J., ERNST, C., WAPPENSCHMIDT, B., NIEDERACHER, D., WEBER-LASSALLE, K., SCHMIDT, G., HAUKE, J., QUANTE, A. S., WEBER-LASSALLE, N., HORVATH, J., POHL-RESCIGNO, E., ARNOLD, N., RUMP, A., GEHRIG, A., HENTSCHEL, J., FAUST, U., DUTRANNOY, V., MEINDL, A., KUZYAKOVA, M., WANG-GOHRKE, S., WEBER, B. H. F., SUTTER, C., VOLK, A. E., GIANNAKOPOULOU, O., LEE, A., ENGEL, C., SCHMIDT, M. K., ANTONIOU, A. C., SCHMUTZLER, R. K., KUCHENBAECKER, K. & HAHNEN, E. 2021. Performance of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in 760 Female CHEK2 Germline Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst,* 113**,** 893-899.

CARVER, T., HARTLEY, S., LEE, A., CUNNINGHAM, A. P., ARCHER, S., BABB DE VILLIERS, C., ROBERTS, J., RUSTON, R., WALTER, F. M., TISCHKOWITZ, M., EASTON, D. F. & ANTONIOU, A. C. 2021. CanRisk Tool-A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 30**,** 469-473.

CLAUS, E. B., RISCH, N. J. & THOMPSON, W. D. 1990. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol,* 131**,** 961-72.

DARENG, E. O., TYRER, J. P., BARNES, D. R., JONES, M. R., YANG, X., ABEN, K. K. H., ADANK, M. A., AGATA, S., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N. N., ARAVANTINOS, G., ARUN, B. K., AUGUSTINSSON, A., BALMANA, J., BANDERA, E. V., BARKARDOTTIR, R. B., BARROWDALE, D., BECKMANN, M. W., BEEGHLY-FADIEL, A., BENITEZ, J., BERMISHEVA, M., BERNARDINI, M. Q., BJORGE, L., BLACK, A., BOGDANOVA, N. V., BONANNI, B., BORG, A., BRENTON, J. D., BUDZILOWSKA, A., BUTZOW, R., BUYS, S. S., CAI, H., CALIGO, M. A., CAMPBELL, I., CANNIOTO, R., CASSINGHAM, H., CHANG-CLAUDE, J., CHANOCK, S. J., CHEN, K., CHIEW, Y. E., CHUNG, W. K., CLAES, K. B. M., COLONNA, S., COLLABORATORS, G. S., COLLABORATORS, G.-H. S., COLLABORATORS, E., COOK, L. S., COUCH, F. J., DALY, M. B., DAO, F.,

DAVIES, E., DE LA HOYA, M., DE PUTTER, R., DENNIS, J., DEPERSIA, A., DEVILEE, P., DIEZ, O., DING, Y. C., DOHERTY, J. A., DOMCHEK, S. M., DORK, T., DU BOIS, A., DURST, M., ECCLES, D. M., ELIASSEN, H. A., ENGEL, C., EVANS, G. D., FASCHING, P. A., FLANAGAN, J. M., FORTNER, R. T., MACHACKOVA, E., FRIEDMAN, E., GANZ, P. A., GARBER, J., GENSINI, F., GILES, G. G., GLENDON, G., GODWIN, A. K., GOODMAN, M. T., GREENE, M. H., GRONWALD, J., GROUP, O. S., GROUP, A., HAHNEN, E., HAIMAN, C. A., HAKANSSON, N., HAMANN, U., HANSEN, T. V. O., HARRIS, H. R., HARTMAN, M., HEITZ, F., HILDEBRANDT, M. A. T., HOGDALL, E., HOGDALL, C. K., HOPPER, J. L., HUANG, R. Y., HUFF, C., HULICK, P. J., HUNTSMAN, D. G., et al. 2022. Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk. *Eur J Hum Genet,* 30**,** 349-362.

DITE, G. S., MACINNIS, R. J., BICKERSTAFFE, A., DOWTY, J. G., ALLMAN, R., APICELLA, C., MILNE, R. L., TSIMIKLIS, H., PHILLIPS, K. A., GILES, G. G., TERRY, M. B., SOUTHEY, M. C. & HOPPER, J. L. 2016. Breast Cancer Risk Prediction Using Clinical Models and 77 Independent Risk-Associated SNPs for Women Aged Under 50 Years: Australian Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 25**,** 359-65.

FERLAY, J. E., M.; LAM, F.; LAVERSANNE, M.;COLOMBET, M.;MERY, L.;PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. 2024. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* [Online]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available: https://gco.iarc.who.int/today [Accessed 1.8.2024 2024].

FLAUM, N., CROSBIE, E. J., WOODWARD, E. R., LALLOO, F., MORGAN, R., RYAN, N. & EVANS, D. G. 2023. MSH2 is the very young onset ovarian cancer predisposition gene, not BRCA1. *J Med Genet,* 60**,** 576-577.

FORD, D., EASTON, D. F., STRATTON, M., NAROD, S., GOLDGAR, D., DEVILEE, P., BISHOP, D. T., WEBER, B., LENOIR, G., CHANG-CLAUDE, J., SOBOL, H., TEARE, M. D., STRUEWING, J., ARASON, A., SCHERNECK, S., PETO, J., REBBECK, T. R., TONIN, P., NEUHAUSEN, S., BARKARDOTTIR, R., EYFJORD, J., LYNCH, H., PONDER, B. A., GAYTHER, S. A., ZELADA-HEDMAN, M. & ET AL. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet,* 62**,** 676-89.

FORETOVÁ, L., MACHÁČKOVÁ, E. & GAILLYOVÁ, R. 2022. *Hereditární nádorová onemocnění v klinické praxi,* Praha, Grada Publishing.

GAIL, M. H., BRINTON, L. A., BYAR, D. P., CORLE, D. K., GREEN, S. B., SCHAIRER, C. & MULVIHILL, J. J. 1989. PROJECTING INDIVIDUALIZED PROBABILITIES OF DEVELOPING BREAST-CANCER FOR WHITE FEMALES WHO ARE BEING EXAMINED ANNUALLY. *Jnci-Journal of the National Cancer Institute,* 81**,** 1879-1886.

GOODE, E. L., CHENEVIX-TRENCH, G., SONG, H., RAMUS, S. J., NOTARIDOU, M., LAWRENSON, K., WIDSCHWENDTER, M., VIERKANT, R. A., LARSON, M. C., KJAER, S. K., BIRRER, M. J., BERCHUCK, A., SCHILDKRAUT, J., TOMLINSON, I., KIEMENEY, L. A., COOK, L. S., GRONWALD, J., GARCIA-CLOSAS, M., GORE, M. E., CAMPBELL, I., WHITTEMORE, A. S., SUTPHEN, R., PHELAN, C., ANTON-CULVER, H., PEARCE, C. L., LAMBRECHTS, D., ROSSING, M. A., CHANG-CLAUDE, J., MOYSICH, K. B., GOODMAN, M. T., DORK, T., NEVANLINNA, H., NESS, R. B., RAFNAR, T., HOGDALL, C., HOGDALL, E., FRIDLEY, B. L.,

CUNNINGHAM, J. M., SIEH, W., MCGUIRE, V., GODWIN, A. K., CRAMER, D. W., HERNANDEZ, D., LEVINE, D., LU, K., IVERSEN, E. S., PALMIERI, R. T., HOULSTON, R., VAN ALTENA, A. M., ABEN, K. K., MASSUGER, L. F., BROOKS-WILSON, A., KELEMEN, L. E., LE, N. D., JAKUBOWSKA, A., LUBINSKI, J., MEDREK, K., STAFFORD, A., EASTON, D. F., TYRER, J., BOLTON, K. L., HARRINGTON, P., ECCLES, D., CHEN, A., MOLINA, A. N., DAVILA, B. N., ARANGO, H., TSAI, Y. Y., CHEN, Z., RISCH, H. A., MCLAUGHLIN, J., NAROD, S. A., ZIOGAS, A., BREWSTER, W., GENTRY-MAHARAJ, A., MENON, U., WU, A. H., STRAM, D. O., PIKE, M. C., WELLCOME TRUST CASE-CONTROL, C., BEESLEY, J., WEBB, P. M., AUSTRALIAN CANCER, S., AUSTRALIAN OVARIAN CANCER STUDY, G., OVARIAN CANCER ASSOCIATION, C., CHEN, X., EKICI, A. B., THIEL, F. C., BECKMANN, M. W., YANG, H., WENTZENSEN, N., LISSOWSKA, J., FASCHING, P. A., DESPIERRE, E., AMANT, F., VERGOTE, I., DOHERTY, J., HEIN, R., WANG-GOHRKE, S., LURIE, G., et al. 2010. A genome-wide association study identifies susceptibility loci for ovarian cancer at 2q31 and 8q24. *Nat Genet,* 42**,** 874-9.

GRACIA-AZNAREZ, F. J., FERNANDEZ, V., PITA, G., PETERLONGO, P., DOMINGUEZ, O., DE LA HOYA, M., DURAN, M., OSORIO, A., MORENO, L., GONZALEZ-NEIRA, A., ROSA-ROSA, J. M., SINILNIKOVA, O., MAZOYER, S., HOPPER, J., LAZARO, C., SOUTHEY, M., ODEFREY, F., MANOUKIAN, S., CATUCCI, I., CALDES, T., LYNCH, H. T., HILBERS, F. S., VAN ASPEREN, C. J., VASEN, H. F., GOLDGAR, D., RADICE, P., DEVILEE, P. & BENITEZ, J. 2013. Whole exome sequencing suggests much of non-BRCA1/BRCA2 familial breast cancer is due to moderate and low penetrance susceptibility alleles. *PLoS One,* 8**,** e55681.

HAWKINS, D. M. 2019. *Biomeasurement : a student's guide to biological statistics*, Oxford University Press.

HORACKOVA, K., JANATOVA, M., KLEIBLOVA, P., KLEIBL, Z. & SOUKUPOVA, J. 2023. Early-Onset Ovarian Cancer <30 Years: What Do We Know about Its Genetic Predisposition? *International Journal of Molecular Sciences,* 24**,** 17020.

HOSODA, M., YAMAMOTO, M., NAKANO, K., HATANAKA, K. C., TAKAKUWA, E., HATANAKA, Y., MATSUNO, Y. & YAMASHITA, H. 2014. Differential expression of progesterone receptor, FOXA1, GATA3, and p53 between pre- and postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat,* 144**,** 249-61.

HOVHANNISYAN, M., ZEMANKOVA, P., NEHASIL, P., MATEJKOVA, K., BORECKA, M., CERNA, M., DOLEZALOVA, T., DVORAKOVA, L., FORETOVA, L., HORACKOVA, K., JELINKOVA, S., JUST, P., KALOUSOVA, M., KRAL, J., MACHACKOVA, E., NEMCOVA, B., SAFARIKOVA, M., SPRINGER, D., STASTNA, B., TAVANDZIS, S., VOCKA, M., ZIMA, T., SOUKUPOVA, J., KLEIBLOVA, P., ERNST, C., KLEIBL, Z. & JANATOVA, M. 2024. Population-specific validation and comparison of the performance of 77-and 313-variant polygenic risk scores for breast cancer risk prediction. *Cancer,* 130**,** 2978-2987.

CHOI, S. W., MAK, T. S. & O'REILLY, P. F. 2020. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc,* 15**,** 2759-2772.

JERVIS, S., SONG, H., LEE, A., DICKS, E., HARRINGTON, P., BAYNES, C., MANCHANDA, R., EASTON, D. F., JACOBS, I., PHAROAH, P. P. & ANTONIOU, A. C. 2015. A risk prediction algorithm for ovarian cancer

incorporating BRCA1, BRCA2, common alleles and other familial effects. *J Med Genet,* 52**,** 465-75.

JERVIS, S., SONG, H., LEE, A., DICKS, E., TYRER, J., HARRINGTON, P., EASTON, D. F., JACOBS, I. J., PHAROAH, P. P. & ANTONIOU, A. C. 2014. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet,* 51**,** 108-13.

JIA, G., LU, Y., WEN, W., LONG, J., LIU, Y., TAO, R., LI, B., DENNY, J. C., SHU, X. O. & ZHENG, W. 2020. Evaluating the Utility of Polygenic Risk Scores in Identifying High-Risk Individuals for Eight Common Cancers. *JNCI Cancer Spectr,* 4**,** pkaa021.

JIAO, Y., TRUONG, T., EON-MARCHAIS, S., MEBIROUK, N., CAPUTO, S. M., DONDON, M. G., KARIMI, M., LE GAL, D., BEAUVALLET, J., LE FLOCH, E., DANDINE-ROULLAND, C., BACQ-DAIAN, D., OLASO, R., ALBUISSON, J., AUDEBERT-BELLANGER, S., BERTHET, P., BONADONA, V., BUECHER, B., CARON, O., CAVAILLE, M., CHIESA, J., COLAS, C., COLLONGE-RAME, M. A., COUPIER, I., DELNATTE, C., DE PAUW, A., DREYFUS, H., FERT-FERRER, S., GAUTHIER-VILLARS, M., GESTA, P., GIRAUD, S., GLADIEFF, L., GOLMARD, L., LASSET, C., LEJEUNE-DUMOULIN, S., LEONE, M., LIMACHER, J. M., LORTHOLARY, A., LUPORSI, E., MARI, V., MAUGARD, C. M., MORTEMOUSQUE, I., MOURET-FOURME, E., NAMBOT, S., NOGUES, C., POPOVICI, C., PRIEUR, F., PUJOL, P., SEVENET, N., SOBOL, H., TOULAS, C., UHRHAMMER, N., VAUR, D., VENAT, L., BOLAND-AUGE, A., GUENEL, P., DELEUZE, J. F., STOPPA-LYONNET, D., ANDRIEU, N. & LESUEUR, F. 2023. Association and performance of polygenic risk scores for breast cancer among French women presenting or not a familial predisposition to the disease. *Eur J Cancer,* 179**,** 76-86.

KLEIBL, Z. & KRISTENSEN, V. N. 2016. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast,* 28**,** 136-44.

KRAMER, I., HOONING, M. J., MAVADDAT, N., HAUPTMANN, M., KEEMAN, R., STEYERBERG, E. W., GIARDIELLO, D., ANTONIOU, A. C., PHAROAH, P. D. P., CANISIUS, S., ABU-FUL, Z., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., ARONSON, K. J., AUGUSTINSSON, A., BECHER, H., BECKMANN, M. W., BEHRENS, S., BENITEZ, J., BERMISHEVA, M., BOGDANOVA, N. V., BOJESEN, S. E., BOLLA, M. K., BONANNI, B., BRAUCH, H., BREMER, M., BRUCKER, S. Y., BURWINKEL, B., CASTELAO, J. E., CHAN, T. L., CHANG-CLAUDE, J., CHANOCK, S. J., CHENEVIX-TRENCH, G., CHOI, J. Y., CLARKE, C. L., COLLABORATORS, N., COLLEE, J. M., COUCH, F. J., COX, A., CROSS, S. S., CZENE, K., DALY, M. B., DEVILEE, P., DORK, T., DOS-SANTOS-SILVA, I., DUNNING, A. M., DWEK, M., ECCLES, D. M., EVANS, D. G., FASCHING, P. A., FLYGER, H., GAGO-DOMINGUEZ, M., GARCIA-CLOSAS, M., GARCIA-SAENZ, J. A., GILES, G. G., GOLDGAR, D. E., GONZALEZ-NEIRA, A., HAIMAN, C. A., HAKANSSON, N., HAMANN, U., HARTMAN, M., HEEMSKERK-GERRITSEN, B. A. M., HOLLESTELLE, A., HOPPER, J. L., HOU, M. F., HOWELL, A., INVESTIGATORS, A., KCONFAB, I., ITO, H., JAKIMOVSKA, M., JAKUBOWSKA, A., JANNI, W., JOHN, E. M., JUNG, A., KANG, D., KETS, C. M., KHUSNUTDINOVA, E., KO, Y. D., KRISTENSEN, V. N., KURIAN, A. W., KWONG, A., LAMBRECHTS, D., LE MARCHAND, L., LI, J., LINDBLOM, A., LUBINSKI,

J., MANNERMAA, A., MANOOCHEHRI, M., MARGOLIN, S., MATSUO, K., MAVROUDIS, D., MEINDL, A., MILNE, R. L., MULLIGAN, A. M., MURANEN, T. A., NEUHAUSEN, S. L., NEVANLINNA, H., NEWMAN, W. G., OLSHAN, A. F., OLSON, J. E., et al. 2020. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. *Am J Hum Genet,* 107**,** 837-848.

KUCHENBAECKER, K. B., MCGUFFOG, L., BARROWDALE, D., LEE, A., SOUCY, P., DENNIS, J., DOMCHEK, S. M., ROBSON, M., SPURDLE, A. B., RAMUS, S. J., MAVADDAT, N., TERRY, M. B., NEUHAUSEN, S. L., SCHMUTZLER, R. K., SIMARD, J., PHAROAH, P. D. P., OFFIT, K., COUCH, F. J., CHENEVIX-TRENCH, G., EASTON, D. F. & ANTONIOU, A. C. 2017. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Natl Cancer Inst,* 109.

LAKEMAN, I. M. M., RODRIGUEZ-GIRONDO, M., LEE, A., RUITER, R., STRICKER, B. H., WIJNANT, S. R. A., KAVOUSI, M., ANTONIOU, A. C., SCHMIDT, M. K., UITTERLINDEN, A. G., VAN ROOIJ, J. & DEVILEE, P. 2020. Validation of the BOADICEA model and a 313-variant polygenic risk score for breast cancer risk prediction in a Dutch prospective cohort. *Genet Med,* 22**,** 1803-1811.

LAKEMAN, I. M. M., RODRIGUEZ-GIRONDO, M. D. M., LEE, A., CELOSSE, N., BRASPENNING, M. E., VAN ENGELEN, K., VAN DE BEEK, I., VAN DER HOUT, A. H., GOMEZ GARCIA, E. B., MENSENKAMP, A. R., AUSEMS, M., HOONING, M. J., ADANK, M. A., HOLLESTELLE, A., SCHMIDT, M. K., VAN ASPEREN, C. J. & DEVILEE, P. 2023. Clinical applicability of the Polygenic Risk Score for breast cancer risk prediction in familial cases. *J Med Genet,* 60**,** 327-336.

LEE, A., MAVADDAT, N., WILCOX, A. N., CUNNINGHAM, A. P., CARVER, T., HARTLEY, S., BABB DE VILLIERS, C., IZQUIERDO, A., SIMARD, J., SCHMIDT, M. K., WALTER, F. M., CHATTERJEE, N., GARCIA-CLOSAS, M., TISCHKOWITZ, M., PHAROAH, P., EASTON, D. F. & ANTONIOU, A. C. 2019. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med,* 21**,** 1708-1718.

LICHTENSTEIN, P., HOLM, N. V., VERKASALO, P. K., ILIADOU, A., KAPRIO, J., KOSKENVUO, M., PUKKALA, E., SKYTTHE, A. & HEMMINKI, K. 2000. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med,* 343**,** 78-85.

MATEJU, M., STRIBRNA, J., ZIKAN, M., KLEIBL, Z., JANATOVA, M., KORMUNDA, S., NOVOTNY, J., SOUCEK, P., PETRUZELKA, L. & POHLREICH, P. 2010. Population-based study of BRCA1/2 mutations: family history based criteria identify minority of mutation carriers. *Neoplasma,* 57**,** 280-5.

MAVADDAT, N., FICORELLA, L., CARVER, T., LEE, A., CUNNINGHAM, A. P., LUSH, M., DENNIS, J., TISCHKOWITZ, M., DOWNES, K., HU, D., HAHNEN, E., SCHMUTZLER, R. K., STOCKLEY, T. L., DOWNS, G. S., ZHANG, T., CHIARELLI, A. M., BOJESEN, S. E., LIU, C., CHUNG, W. K., PARDO, M., FELIUBADALO, L., BALMANA, J., SIMARD, J., ANTONIOU, A. C. & EASTON, D. F. 2023. Incorporating Alternative Polygenic Risk Scores into the BOADICEA Breast Cancer Risk Prediction Model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* 32**,** 422-427.

MAVADDAT, N., MICHAILIDOU, K., DENNIS, J., LUSH, M., FACHAL, L., LEE, A., TYRER, J. P., CHEN, T. H., WANG, Q., BOLLA, M. K., YANG, X.,

ADANK, M. A., AHEARN, T., AITTOMAKI, K., ALLEN, J., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N. N., ARNDT, V., ARONSON, K. J., AUER, P. L., AUVINEN, P., BARRDAHL, M., BEANE FREEMAN, L. E., BECKMANN, M. W., BEHRENS, S., BENITEZ, J., BERMISHEVA, M., BERNSTEIN, L., BLOMQVIST, C., BOGDANOVA, N. V., BOJESEN, S. E., BONANNI, B., BORRESEN-DALE, A. L., BRAUCH, H., BREMER, M., BRENNER, H., BRENTNALL, A., BROCK, I. W., BROOKS-WILSON, A., BRUCKER, S. Y., BRUNING, T., BURWINKEL, B., CAMPA, D., CARTER, B. D., CASTELAO, J. E., CHANOCK, S. J., CHLEBOWSKI, R., CHRISTIANSEN, H., CLARKE, C. L., COLLEE, J. M., CORDINA-DUVERGER, E., CORNELISSEN, S., COUCH, F. J., COX, A., CROSS, S. S., CZENE, K., DALY, M. B., DEVILEE, P., DORK, T., DOS-SANTOS-SILVA, I., DUMONT, M., DURCAN, L., DWEK, M., ECCLES, D. M., EKICI, A. B., ELIASSEN, A. H., ELLBERG, C., ENGEL, C., ERIKSSON, M., EVANS, D. G., FASCHING, P. A., FIGUEROA, J., FLETCHER, O., FLYGER, H., FORSTI, A., FRITSCHI, L., GABRIELSON, M., GAGO-DOMINGUEZ, M., GAPSTUR, S. M., GARCIA-SAENZ, J. A., GAUDET, M. M., GEORGOULIAS, V., GILES, G. G., GILYAZOVA, I. R., GLENDON, G., GOLDBERG, M. S., GOLDGAR, D. E., GONZALEZ-NEIRA, A., GRENAKER ALNAES, G. I., GRIP, M., GRONWALD, J., GRUNDY, A., GUENEL, P., HAEBERLE, L., HAHNEN, E., HAIMAN, C. A., HAKANSSON, N., HAMANN, U., HANKINSON, S. E., et al. 2019. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am J Hum Genet,* 104**,** 21-34.

MAVADDAT, N., PHAROAH, P. D., MICHAILIDOU, K., TYRER, J., BROOK, M. N., BOLLA, M. K., WANG, Q., DENNIS, J., DUNNING, A. M., SHAH, M., LUBEN, R., BROWN, J., BOJESEN, S. E., NORDESTGAARD, B. G., NIELSEN, S. F., FLYGER, H., CZENE, K., DARABI, H., ERIKSSON, M., PETO, J., DOS-SANTOS-SILVA, I., DUDBRIDGE, F., JOHNSON, N., SCHMIDT, M. K., BROEKS, A., VERHOEF, S., RUTGERS, E. J., SWERDLOW, A., ASHWORTH, A., ORR, N., SCHOEMAKER, M. J., FIGUEROA, J., CHANOCK, S. J., BRINTON, L., LISSOWSKA, J., COUCH, F. J., OLSON, J. E., VACHON, C., PANKRATZ, V. S., LAMBRECHTS, D., WILDIERS, H., VAN ONGEVAL, C., VAN LIMBERGEN, E., KRISTENSEN, V., GRENAKER ALNAES, G., NORD, S., BORRESEN-DALE, A. L., NEVANLINNA, H., MURANEN, T. A., AITTOMAKI, K., BLOMQVIST, C., CHANG-CLAUDE, J., RUDOLPH, A., SEIBOLD, P., FLESCH-JANYS, D., FASCHING, P. A., HAEBERLE, L., EKICI, A. B., BECKMANN, M. W., BURWINKEL, B., MARME, F., SCHNEEWEISS, A., SOHN, C., TRENTHAM-DIETZ, A., NEWCOMB, P., TITUS, L., EGAN, K. M., HUNTER, D. J., LINDSTROM, S., TAMIMI, R. M., KRAFT, P., RAHMAN, N., TURNBULL, C., RENWICK, A., SEAL, S., LI, J., LIU, J., HUMPHREYS, K., BENITEZ, J., PILAR ZAMORA, M., ARIAS PEREZ, J. I., MENENDEZ, P., JAKUBOWSKA, A., LUBINSKI, J., JAWORSKA-BIENIEK, K., DURDA, K., BOGDANOVA, N. V., ANTONENKOVA, N. N., DORK, T., ANTON-CULVER, H., NEUHAUSEN, S. L., ZIOGAS, A., BERNSTEIN, L., DEVILEE, P., TOLLENAAR, R. A., SEYNAEVE, C., VAN ASPEREN, C. J., COX, A., CROSS, S. S., REED, M. W., et al. 2015. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst,* 107.

MICHAILIDOU, K., LINDSTROM, S., DENNIS, J., BEESLEY, J., HUI, S., KAR, S., LEMACON, A., SOUCY, P., GLUBB, D., ROSTAMIANFAR, A., BOLLA, M.

K., WANG, Q., TYRER, J., DICKS, E., LEE, A., WANG, Z., ALLEN, J., KEEMAN, R., EILBER, U., FRENCH, J. D., QING CHEN, X., FACHAL, L., MCCUE, K., MCCART REED, A. E., GHOUSSAINI, M., CARROLL, J. S., JIANG, X., FINUCANE, H., ADAMS, M., ADANK, M. A., AHSAN, H., AITTOMAKI, K., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N. N., ARNDT, V., ARONSON, K. J., ARUN, B., AUER, P. L., BACOT, F., BARRDAHL, M., BAYNES, C., BECKMANN, M. W., BEHRENS, S., BENITEZ, J., BERMISHEVA, M., BERNSTEIN, L., BLOMQVIST, C., BOGDANOVA, N. V., BOJESEN, S. E., BONANNI, B., BORRESEN-DALE, A. L., BRAND, J. S., BRAUCH, H., BRENNAN, P., BRENNER, H., BRINTON, L., BROBERG, P., BROCK, I. W., BROEKS, A., BROOKS-WILSON, A., BRUCKER, S. Y., BRUNING, T., BURWINKEL, B., BUTTERBACH, K., CAI, Q., CAI, H., CALDES, T., CANZIAN, F., CARRACEDO, A., CARTER, B. D., CASTELAO, J. E., CHAN, T. L., DAVID CHENG, T. Y., SENG CHIA, K., CHOI, J. Y., CHRISTIANSEN, H., CLARKE, C. L., COLLABORATORS, N., COLLEE, M., CONROY, D. M., CORDINA-DUVERGER, E., CORNELISSEN, S., COX, D. G., COX, A., CROSS, S. S., CUNNINGHAM, J. M., CZENE, K., DALY, M. B., DEVILEE, P., DOHENY, K. F., DORK, T., DOS-SANTOS-SILVA, I., DUMONT, M., DURCAN, L., DWEK, M., ECCLES, D. M., EKICI, A. B., ELIASSEN, A. H., ELLBERG, C., ELVIRA, M., et al. 2017. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature,* 551**,** 92-94.

MIKI, Y., SWENSEN, J., SHATTUCK-EIDENS, D., FUTREAL, P. A., HARSHMAN, K., TAVTIGIAN, S., LIU, Q., COCHRAN, C., BENNETT, L. M., DING, W. & ET AL. 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science,* 266**,** 66-71.

NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P. & KLEIBL, Z. 2019. *Onkologie v klinické praxi : standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů,* Praha, Mladá fronta.

PERMUTH-WEY, J., LAWRENSON, K., SHEN, H. C., VELKOVA, A., TYRER, J. P., CHEN, Z., LIN, H. Y., CHEN, Y. A., TSAI, Y. Y., QU, X., RAMUS, S. J., KAREVAN, R., LEE, J., LEE, N., LARSON, M. C., ABEN, K. K., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N., ANTONIOU, A. C., ARMASU, S. M., AUSTRALIAN CANCER, S., AUSTRALIAN OVARIAN CANCER, S., BACOT, F., BAGLIETTO, L., BANDERA, E. V., BARNHOLTZ-SLOAN, J., BECKMANN, M. W., BIRRER, M. J., BLOOM, G., BOGDANOVA, N., BRINTON, L. A., BROOKS-WILSON, A., BROWN, R., BUTZOW, R., CAI, Q., CAMPBELL, I., CHANG-CLAUDE, J., CHANOCK, S., CHENEVIX-TRENCH, G., CHENG, J. Q., CICEK, M. S., COETZEE, G. A., CONSORTIUM OF INVESTIGATORS OF MODIFIERS OF, B., COOK, L. S., COUCH, F. J., CRAMER, D. W., CUNNINGHAM, J. M., DANSONKA-MIESZKOWSKA, A., DESPIERRE, E., DOHERTY, J. A., DORK, T., DU BOIS, A., DURST, M., EASTON, D. F., ECCLES, D., EDWARDS, R., EKICI, A. B., FASCHING, P. A., FENSTERMACHER, D. A., FLANAGAN, J. M., GARCIA-CLOSAS, M., GENTRY-MAHARAJ, A., GILES, G. G., GLASSPOOL, R. M., GONZALEZ-BOSQUET, J., GOODMAN, M. T., GORE, M., GORSKI, B., GRONWALD, J., HALL, P., HALLE, M. K., HARTER, P., HEITZ, F., HILLEMANNS, P., HOATLIN, M., HOGDALL, C. K., HOGDALL, E., HOSONO, S., JAKUBOWSKA, A., JENSEN, A., JIM, H., KALLI, K. R., KARLAN, B. Y., KAYE, S. B., KELEMEN, L. E., KIEMENEY, L. A., KIKKAWA, F., KONECNY, G. E., KRAKSTAD, C., KJAER, S. K., KUPRYJANCZYK, J., LAMBRECHTS, D., LAMBRECHTS, S., LANCASTER, J. M., LE, N. D.,

LEMINEN, A., LEVINE, D. A., LIANG, D., LIM, B. K., LIN, J., et al. 2013. Identification and molecular characterization of a new ovarian cancer susceptibility locus at 17q21.31. *Nat Commun,* 4**,** 1627.

PHAROAH, P. D., ANTONIOU, A., BOBROW, M., ZIMMERN, R. L., EASTON, D. F. & PONDER, B. A. 2002. Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet,* 31**,** 33-6.

PHAROAH, P. D., TSAI, Y. Y., RAMUS, S. J., PHELAN, C. M., GOODE, E. L., LAWRENSON, K., BUCKLEY, M., FRIDLEY, B. L., TYRER, J. P., SHEN, H., WEBER, R., KAREVAN, R., LARSON, M. C., SONG, H., TESSIER, D. C., BACOT, F., VINCENT, D., CUNNINGHAM, J. M., DENNIS, J., DICKS, E., AUSTRALIAN CANCER, S., AUSTRALIAN OVARIAN CANCER STUDY, G., ABEN, K. K., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N., ARMASU, S. M., BAGLIETTO, L., BANDERA, E. V., BECKMANN, M. W., BIRRER, M. J., BLOOM, G., BOGDANOVA, N., BRENTON, J. D., BRINTON, L. A., BROOKS-WILSON, A., BROWN, R., BUTZOW, R., CAMPBELL, I., CARNEY, M. E., CARVALHO, R. S., CHANG-CLAUDE, J., CHEN, Y. A., CHEN, Z., CHOW, W. H., CICEK, M. S., COETZEE, G., COOK, L. S., CRAMER, D. W., CYBULSKI, C., DANSONKA-MIESZKOWSKA, A., DESPIERRE, E., DOHERTY, J. A., DORK, T., DU BOIS, A., DURST, M., ECCLES, D., EDWARDS, R., EKICI, A. B., FASCHING, P. A., FENSTERMACHER, D., FLANAGAN, J., GAO, Y. T., GARCIA-CLOSAS, M., GENTRY-MAHARAJ, A., GILES, G., GJYSHI, A., GORE, M., GRONWALD, J., GUO, Q., HALLE, M. K., HARTER, P., HEIN, A., HEITZ, F., HILLEMANNS, P., HOATLIN, M., HOGDALL, E., HOGDALL, C. K., HOSONO, S., JAKUBOWSKA, A., JENSEN, A., KALLI, K. R., KARLAN, B. Y., KELEMEN, L. E., KIEMENEY, L. A., KJAER, S. K., KONECNY, G. E., KRAKSTAD, C., KUPRYJANCZYK, J., LAMBRECHTS, D., LAMBRECHTS, S., LE, N. D., LEE, N., LEE, J., LEMINEN, A., LIM, B. K., LISSOWSKA, J., LUBINSKI, J., LUNDVALL, L., LURIE, G., MASSUGER, L. F., et al. 2013. GWAS meta-analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet,* 45**,** 362-70, 370e1-2.

PHELAN, C. M., KUCHENBAECKER, K. B., TYRER, J. P., KAR, S. P., LAWRENSON, K., WINHAM, S. J., DENNIS, J., PIRIE, A., RIGGAN, M. J., CHORNOKUR, G., EARP, M. A., LYRA, P. C., JR., LEE, J. M., COETZEE, S., BEESLEY, J., MCGUFFOG, L., SOUCY, P., DICKS, E., LEE, A., BARROWDALE, D., LECARPENTIER, J., LESLIE, G., AALFS, C. M., ABEN, K. K. H., ADAMS, M., ADLARD, J., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N., GROUP, A. S., ARAVANTINOS, G., ARNOLD, N., ARUN, B. K., ARVER, B., AZZOLLINI, J., BALMANA, J., BANERJEE, S. N., BARJHOUX, L., BARKARDOTTIR, R. B., BEAN, Y., BECKMANN, M. W., BEEGHLY-FADIEL, A., BENITEZ, J., BERMISHEVA, M., BERNARDINI, M. Q., BIRRER, M. J., BJORGE, L., BLACK, A., BLANKSTEIN, K., BLOK, M. J., BODELON, C., BOGDANOVA, N., BOJESEN, A., BONANNI, B., BORG, A., BRADBURY, A. R., BRENTON, J. D., BREWER, C., BRINTON, L., BROBERG, P., BROOKS-WILSON, A., BRUINSMA, F., BRUNET, J., BUECHER, B., BUTZOW, R., BUYS, S. S., CALDES, T., CALIGO, M. A., CAMPBELL, I., CANNIOTO, R., CARNEY, M. E., CESCON, T., CHAN, S. B., CHANG-CLAUDE, J., CHANOCK, S., CHEN, X. Q., CHIEW, Y. E., CHIQUETTE, J., CHUNG, W. K., CLAES, K. B. M., CONNER, T., COOK, L. S., COOK, J., CRAMER, D. W., CUNNINGHAM, J. M., D'ALOISIO, A. A.,

DALY, M. B., DAMIOLA, F., DAMIROVNA, S. D., DANSONKA-MIESZKOWSKA, A., DAO, F., DAVIDSON, R., DEFAZIO, A., DELNATTE, C., DOHENY, K. F., DIEZ, O., DING, Y. C., DOHERTY, J. A., DOMCHEK, S. M., DORFLING, C. M., et al. 2017. Identification of 12 new susceptibility loci for different histotypes of epithelial ovarian cancer. *Nat Genet,* 49**,** 680-691.

QING, T., MOHSEN, H., MARCZYK, M., YE, Y., O'MEARA, T., ZHAO, H., TOWNSEND, J. P., GERSTEIN, M., HATZIS, C., KLUGER, Y. & PUSZTAI, L. 2020. Germline variant burden in cancer genes correlates with age at diagnosis and somatic mutation burden. *Nat Commun,* 11**,** 2438.

RUDOLPH, A., SONG, M., BROOK, M. N., MILNE, R. L., MAVADDAT, N., MICHAILIDOU, K., BOLLA, M. K., WANG, Q., DENNIS, J., WILCOX, A. N., HOPPER, J. L., SOUTHEY, M. C., KEEMAN, R., FASCHING, P. A., BECKMANN, M. W., GAGO-DOMINGUEZ, M., CASTELAO, J. E., GUENEL, P., TRUONG, T., BOJESEN, S. E., FLYGER, H., BRENNER, H., ARNDT, V., BRAUCH, H., BRUNING, T., MANNERMAA, A., KOSMA, V. M., LAMBRECHTS, D., KEUPERS, M., COUCH, F. J., VACHON, C., GILES, G. G., MACINNIS, R. J., FIGUEROA, J., BRINTON, L., CZENE, K., BRAND, J. S., GABRIELSON, M., HUMPHREYS, K., COX, A., CROSS, S. S., DUNNING, A. M., ORR, N., SWERDLOW, A., HALL, P., PHAROAH, P. D. P., SCHMIDT, M. K., EASTON, D. F., CHATTERJEE, N., CHANG-CLAUDE, J. & GARCIA-CLOSAS, M. 2018. Joint associations of a polygenic risk score and environmental risk factors for breast cancer in the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Epidemiol,* 47**,** 526-536.

SOUKUPOVA, J., ZEMANKOVA, P., KLEIBLOVA, P., JANATOVA, M. & KLEIBL, Z. 2016. [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,* 29 Suppl 1**,** S46-54.

SOUKUPOVA, J., ZEMANKOVA, P., LHOTOVA, K., JANATOVA, M., BORECKA, M., STOLAROVA, L., LHOTA, F., FORETOVA, L., MACHACKOVA, E., STRANECKY, V., TAVANDZIS, S., KLEIBLOVA, P., VOCKA, M., HARTMANNOVA, H., HODANOVA, K., KMOCH, S. & KLEIBL, Z. 2018. Validation of CZECANCA (CZEch CAncer paNel for Clinical Application) for targeted NGS-based analysis of hereditary cancer syndromes. *PLoS One,* 13**,** e0195761.

STRATTON, J. F., THOMPSON, D., BOBROW, L., DALAL, N., GORE, M., BISHOP, D. T., SCOTT, I., EVANS, G., DALY, P., EASTON, D. F. & PONDER, B. A. 1999. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Am J Hum Genet,* 65**,** 1725-32.

TASA, T., PUUSTUSMAA, M., TÕNISSON, N., KOLK, B. & PADRIK, P. 2020. Precision Breast Cancer Screening with a Polygenic Risk Score. *medRxiv***,** 2020.08.17.20176263.

TYRER, J., DUFFY, S. W. & CUZICK, J. 2004. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med,* 23**,** 1111-30.

VACHON, C. M., SCOTT, C. G., TAMIMI, R. M., THOMPSON, D. J., FASCHING, P. A., STONE, J., SOUTHEY, M. C., WINHAM, S., LINDSTROM, S., LILYQUIST, J., GILES, G. G., MILNE, R. L., MACINNIS, R. J., BAGLIETTO, L., LI, J., CZENE, K., BOLLA, M. K., WANG, Q., DENNIS, J., HAEBERLE, L., ERIKSSON, M., KRAFT, P., LUBEN, R., WAREHAM, N., OLSON, J. E., NORMAN, A., POLLEY, E. C., MASKARINEC, G., LE MARCHAND, L.,

HAIMAN, C. A., HOPPER, J. L., COUCH, F. J., EASTON, D. F., HALL, P., CHATTERJEE, N. & GARCIA-CLOSAS, M. 2019. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res,* 21**,** 68.

WAINSCHTEIN, P., JAIN, D., ZHENG, Z., ASLIBEKYAN, S., BECKER, D., BI, W., BRODY, J., CARLSON, J. C., CORREA, A., DU, M. M., FERNANDEZ-RHODES, L., FERRIER, K. R., GRAFF, M., GUO, X., HE, J., HEARD-COSTA, N. L., HIGHLAND, H. M., HIRSCHHORN, J. N., HOWARD-CLAUDIO, C. M., ISASI, C. R., JACKSON, R., JIANG, J., JOEHANES, R., JUSTICE, A. E., KALYANI, R. R., KARDIA, S., LANGE, E., LEBOFF, M., LEE, S., LI, X., LI, Z., LIM, E., LIN, D., LIN, X., LIU, S., LU, Y., MANSON, J., MARTIN, L., MCHUGH, C., MIKULLA, J., MUSANI, S. K., NG, M., NICKERSON, D., PALMER, N., PERRY, J., PETERS, U., PREUSS, M., QI, Q., RAFFIELD, L., RASMUSSEN-TORVIK, L., REINER, A., RUSSELL, E. M., SITLANI, C., SMITH, J., SPRACKLEN, C. N., WANG, T., WANG, Z., WESSEL, J., XU, H., YASER, M., YONEYAMA, S., YOUNG, K. A., ZHANG, J., ZHANG, X., ZHOU, H., ZHU, X., ZOELLNER, S., ABE, N., ABECASIS, G., AGUET, F., ALMASY, L., ALONSO, A., AMENT, S., ANDERSON, P., ANUGU, P., APPLEBAUM-BOWDEN, D., ARDLIE, K., ARKING, D., ASHLEY-KOCH, A., ASSIMES, T., AUER, P., AVRAMOPOULOS, D., AYAS, N., BALASUBRAMANIAN, A., BARNARD, J., BARNES, K., BARR, R. G., BARRON-CASELLA, E., BARWICK, L., BEATY, T., BECK, G., BECKER, L., BEER, R., BEITELSHEES, A., BENJAMIN, E., BENOS, T., BEZERRA, M., BIELAK, L., BIS, J., BLACKWELL, T., et al. 2022. Assessing the contribution of rare variants to complex trait heritability from whole-genome sequence data. *Nature Genetics,* 54**,** 263-273.

WEINBERG, R. A. 2014. *The biology of cancer,* New York, Garland Science.

WOOSTER, R., BIGNELL, G., LANCASTER, J., SWIFT, S., SEAL, S., MANGION, J., COLLINS, N., GREGORY, S., GUMBS, C. & MICKLEM, G. 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature,* 378**,** 789-92.

YANG, X., LESLIE, G., GENTRY-MAHARAJ, A., RYAN, A., INTERMAGGIO, M., LEE, A., KALSI, J. K., TYRER, J., GABA, F., MANCHANDA, R., PHAROAH, P. D. P., GAYTHER, S. A., RAMUS, S. J., JACOBS, I., MENON, U. & ANTONIOU, A. C. 2018. Evaluation of polygenic risk scores for ovarian cancer risk prediction in a prospective cohort study. *J Med Genet,* 55**,** 546-554.

YIANGOU, K., MAVADDAT, N., DENNIS, J., ZANTI, M., WANG, Q., BOLLA, M. K., ABUBAKAR, M., AHEARN, T. U., ANDRULIS, I. L., ANTON-CULVER, H., ANTONENKOVA, N. N., ARNDT, V., ARONSON, K. J., AUGUSTINSSON, A., BATEN, A., BEHRENS, S., BERMISHEVA, M., GONZALEZ, A. B. D., BIAŁKOWSKA, K., BODDICKER, N., BODELON, C., BOGDANOVA, N. V., BOJESEN, S. E., BRANTLEY, K. D., BRAUCH, H., BRENNER, H., CAMP, N. J., CANZIAN, F., CASTELAO, J. E., CESSNA, M. H., CHANG-CLAUDE, J., CHENEVIX-TRENCH, G., CHUNG, W. K., COLLABORATORS, N., COLONNA, S. V., COUCH, F. J., COX, A., CROSS, S. S., CZENE, K., DALY, M. B., DEVILEE, P., DÖRK, T., DUNNING, A. M., ECCLES, D. M., ELIASSEN, A. H., ENGEL, C., ERIKSSON, M., EVANS, D. G., FASCHING, P. A., FLETCHER, O., FLYGER, H., FRITSCHI, L., GAGO-DOMINGUEZ, M., GENTRY-MAHARAJ, A., GONZÁLEZ-NEIRA, A., GUÉNEL, P., HAHNEN, E., HAIMAN, C. A., HAMANN, U., HARTIKAINEN,

J. M., HO, V., HODGE, J., HOLLESTELLE, A., HONISCH, E., HOONING, M. J., HOPPE, R., HOPPER, J. L., HOWELL, S., HOWELL, A., INVESTIGATORS, A., INVESTIGATORS, K., JAKOVCHEVSKA, S., JAKUBOWSKA, A., JERNSTRÖM, H., JOHNSON, N., KAAKS, R., KHUSNUTDINOVA, E. K., KITAHARA, C. M., KOUTROS, S., KRISTENSEN, V. N., LACEY, J. V., LAMBRECHTS, D., LEJBKOWICZ, F., LINDBLOM, A., LUSH, M., MANNERMAA, A., MAVROUDIS, D., MENON, U., MURPHY, R. A., NEVANLINNA, H., OBI, N., OFFIT, K., PARK-SIMON, T.-W., PATEL, A. V., PENG, C., PETERLONGO, P., PITA, G., PLASESKA-KARANFILSKA, D., PYLKÄS, K., RADICE, P., et al. 2024. Differences in polygenic score distributions in European ancestry populations: implications for breast cancer risk prediction. *medRxiv***,** 2024.02.12.24302043.

ZHANG, Z., REINIKAINEN, J., ADELEKE, K. A., PIETERSE, M. E. & GROOTHUIS-OUDSHOORN, C. G. M. 2018. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med,* 6**,** 121.

Seznam publikací doktoranda v tomto uspořádání:

1. publikace *in extenso,* které jsou podkladem disertace

a) s impact factorem (uvést hodnotu IF)

HOVHANNISYAN, M., ZEMANKOVA, P., NEHASIL, P., MATEJKOVA, K., BORECKA, M., CERNA, M., DOLEZALOVA, T., DVORAKOVA, L., FORETOVA, L., HORACKOVA, K., JELINKOVA, S., JUST, P., KALOUSOVA, M., KRAL, J., MACHACKOVA, E., NEMCOVA, B., SAFARIKOVA, M., SPRINGER, D., STASTNA, B., TAVANDZIS, S., VOCKA, M., ZIMA, T., SOUKUPOVA, J., KLEIBLOVA, P., ERNST, C., KLEIBL, Z. & JANATOVA, M. 2024. **Population-specific validation and comparison of the performance of 77- and 313-variant polygenic risk scores for breast cancer risk prediction.** *Cancer,* 130, 2978-2987. **IF_{2023} = 6,1**

HORACKOVA, K., ZEMANKOVA, P., NEHASIL, P., VOCKA, M., **HOVHANNISYAN, M.**, MATEJKOVA, K., JANATOVA, M., CERNA, M., KLEIBLOVA, P., JELINKOVA, S., STASTNA, B., JUST, P., DOLEZALOVA, T., NEMCOVA, B., URBANOVA, M., KOUDOVA, M., HAZOVA, J., MACHACKOVA, E., FORETOVA, L., STRANECKY, V., ZIKAN, M., KLEIBL, Z. & SOUKUPOVA, J. 2024. A comprehensive analysis of germline predisposition to early-onset ovarian cancer. *Sci Rep*, 14, 16183. IF_{2023} = 3,8

b) bez IF

HOVHANNISYAN, M., KLEIBLOVÁ, P, NEHASIL, P, SOUKUPOVÁ, J, ZEMÁNKOVÁ, P., KLEIBL. Z, JANATOVÁ, M. 2023. **Skóre polygenního rizika (PRS) a jeho potenciál pro stratifikaci rizika karcinomu prsu.** *Klin Onkol,* 36, 198-205.

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF (uvést hodnotu IF)

KRAL, J., JELINKOVA, S., ZEMANKOVA, P., VOCKA, M., BORECKA, M., CERNA, L., CERNA, M., DOSTALEK, L., DUSKOVA, P., FORETOVA, L., HAVRANEK, O., HORACKOVA, K., **HOVHANNISYAN, M**., CHVOJKA, S., KALOUSOVA, M., KOSAROVA, M., KOUDOVA, M., KRUTILKOVA, V., MACHACKOVA, E., NEHASIL, P., NOVOTNY, J., OTAHALOVA, B., PUCHMAJEROVA, A., SAFARIKOVA, M., SLAMA, J., STRANECKY, V., SUBRT, I., TAVANDZIS, S., ZIKAN, M., ZIMA, T., SOUKUPOVA, J., KLEIBLOVA, P., KLEIBL, Z., JANATOVA, M. 2023. **Germline multigene panel testing of patients with endometrial cancer.** *Oncol Lett,* 25(6), 216, **IF_{2023} = 2,5**

HORACKOVA, K.**,** FRANKOVA, S., ZEMANKOVA, P., NEHASIL, P., CERNA, M., NEROLDOVA, M., OTAHALOVA, B., KRAL, J., **HOVHANNISYAN, M.**, STRANECKY, V., ZIMA, T., SAFARIKOVA, M., KALOUSOVA, M., CZECANCA CONSORTIUM, NOVOTNY, J., SPERL, J., BORECKA, M., JELINKOVA, S., VOCKA, M., JANATOVA, M., KLEIBLOVA, P., KLEIBL, Z., JIRSA, M. & SOUKUPOVA, J. 2022. Low Frequency of Cancer-Predisposition Gene Mutations in Liver Transplant Candidates with Hepatocellular Carcinoma. *Cancers,* 15(1):201. IF_{2022} = 5,2

ZEMANKOVA, P., CERNA, M., HORACKOVA, K., ERNST, C., SOUKUPOVA, J., BORECKA, M., BLÜMCKE, B., CERNA, L., CERNA, M., CURTISOVA, V., DOLEZALOVA, T., DUSKOVA, P., DVORAKOVA, L., FORETOVA, L., HAVRANEK, O., HAUKE, J., HAHNEN, E., HODULOVA, M., **HOVHANNISYAN M.**, HRUSKOVA, L., JANATOVA, M., JANIKOVA, M., JELINKOVA, S., JUST, P., KOSAROVA, M., KOUDOVA, M., KRUTILKOVA, V., MACHACKOVA, E., MATEJKOVA, K., MICHALOVSKA, R., MISOVE, A., NEHASIL, P., NEMCOVA, B., NOVOTNY, J., PANCZAK, A., PESEK, P., SCHEINOST, O., SPRINGER, D., STASTNA, B., STRANECKY, V., SUBRT, I., TAVANDZIS, S., TURECKOVA, E., VESELA, K., VLCKOVA, Z., VOCKA, M., WAPPENSCHMIDT, B., ZIMA, T., KLEIBL, Z., KLEIBLOVA, P. 2024. **A deep intronic recurrent CHEK2 variant c.1009-118_1009-87delinsC affects pre-mRNA splicing and contributes to hereditary breast cancer predisposition.** *Breast*, 75, 103721. **IF_{2023} = 5,7**

SOUKUPOVA, J., STASTNA, B., KANWAL, M., HOJNY, J., ZEMANKOVA, P., BORECKA, M., CERNA, L., CERNA, M., CERNA, M., CURTISOVA, V., DOLEZALOVA, T., DUSKOVA, P., FORETOVA, L., HAVRANEK, O., HORACKOVA, K., **HOVHANNISYAN, M.**, HRUSKOVA, L., CHVOJKA, S., JANATOVA, M., JANIKOVA, M., JELINKOVA, S., JUST, P., KALOUSOVA, M., KLEIBLOVA, P., KOSAROVA, M., KOUDOVA, M., KRAL, J., KRAUSOVA, M., KRUTILKOVA, V., MACHACKOVA, E., MATEJKOVA, K., MICHALOVSKA, R., NEHASIL, P., NEMCOVA, B., NOVOTNY, J., PALEK, M., PESEK, P., SAFARIKOVA, M., SCHEINOST, O., SPRINGER, D., STOLAROVA, L., STRANECKY, V., SUBRT, I., TAVANDZIS, S., TURECKOVA, E., VESELA, K., VLCKOVA, Z., VOCKA, M., ZIMA, T., MACUREK, L., KLEIBL, Z. & CZECANCA Consortium. 2024. **A comprehensive study evaluating germline FANCG variants in predisposition to breast and ovarian cancer.** *Cancer Med*, 13, e70103. **IF$_{2023}$ = 2,9**