

Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji

Development and implementation of personalised breast cancer risk evaluation tool for Slovenian population

Zadnik Vesna¹, Krajc Mateja¹

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca: izr. prof. dr. Vesna Zadnik, dr. med.

Epidemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

E-mail: vzadnik@onko-i.si

Poslano / Received: 13.8.2018

Sprejeto / Accepted: 4.9.2018

doi:10.25670/oi2018-016on

POVZETEK

Danes poznamo različne matematične modele za izračunavanje individualne ogroženosti za raka dojk. Trenutno je kot najbolj dosleden model razpoznan Tyrer-Cuzickov algoritem vključen v program IBIS. V Sloveniji smo v okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji, ki ga izvajamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, razvili program S-IBIS, ki je namenjen izračunavanju individualne ogroženosti za raka dojk slovenskih žensk. Gre za prilagoditev programa IBIS, kjer je v izračunih uporabljena slovenska generacijsko specifična populacijska ogroženost za raka dojk. Slovenski IBIS (S-IBIS) je pripravljen za uporabo v slovenskem zdravstvenem sistemu in omogoča z dokazi podprto razvrščanje asimptomatske posameznice v skupino splošno, zmerno in visoko ogroženih za raka dojk. Kot mejo za uvrstitev Slovenke stare 25 let med zmerno ogrožene za rakom dojk predlagamo vrednost doživljenjskega tveganja izračunanega s programom S-IBIS 16 ali več odstotkov, podane pa so tudi mejne vrednosti na podlagi deset-letne ogroženosti.

V primerjavi z današnjim sistemom, ko Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni opredeljuje bolj ogrožene ženske samo na podlagi nekaj zelo ohlapnih kvalitativnih kriterijev, je možno s programom S-IBIS asimptomatske ženske v skupine ogroženosti razvrstiti na podlagi individualnih numeričnih kriterijev. Pilotno preizkušanje programa v Centrih za bolezni dojk kaže spodbudne rezultate – verjamemo, da bi implementacija S-IBIS v slovenski zdravstveni sistem lahko zmanjšala število nepotrebnih preventivnih intervencij, hkrati pa bi se zmanjšale tudi čakalne dobe za upravičene preventivne preglede zmerno in visoko ogroženih žensk.

Ključne besede: rak dojk, računanje individualne ogroženosti, program S-IBIS, preventivna mamografija

ABSTRACT

Various mathematical models for calculating individual breast cancer risk are known nowadays. Currently, the Tyrer-Cuzick algorithm included in the IBIS program is recognized as the most consistent one. In Slovenia, the S-IBIS software was developed within the framework of the Targeted Research Project Development and Implementation of Personalised Breast Cancer Risk Evaluation Tool for Slovenian Population, which is being carried out at the Institute of Oncology Ljubljana. Slovenian IBIS (S-IBIS) is specifically designed to calculate the individual risk of breast cancer in Slovenian women. It is an adjustment of the IBIS software, where Slovenian generation specific population breast cancer risks are applied. S-IBIS is ready for use in the Slovene health system and allows an evidence-based assignment of an asymptomatic individual to a group of general, moderate and high breast cancer risk. As a cut-off for the moderate risk group the S-IBIS life-time risk of 16 percent or more is suggested for a Slovene women at age 25. The cut-offs for ten-years risk are offered as well.

Compared with today's system, where the Terms of the health prevention at the primary health care level classifies breast cancer high risk women applying very subjective qualitative criteria, it is today already possible to classify asymptomatic Slovenian women to a group of general, moderate and high breast cancer risk on the basis of individual numerical criteria using S-IBIS software. Pilot testing of the S-IBIS in the national Breast Disease Centers shows encouraging results - we believe that the implementation of S-IBIS in the Slovenian healthcare system could reduce the number of unnecessary preventive interventions, while also reducing the waiting time for justified preventive examinations of moderate and high risk women.

Key words: breast cancer, individual risk calculation, S-IBIS software, preventive mamography

UVOD

Rak dojk je v razvitem svetu najpogostejši rak pri ženskah. Ocenjujejo, da se je število novih primerov po svetu povečalo z 1.050.300 v letu 2000 na 1.670.000 v letu 2012 (1). Povprečna groba incidenčna stopnja v Sloveniji se je povečala od 37,2/100.000 žensk v obdobju 1968-1972 na 117,2/100.000 v obdobju 2008-2012. V Sloveniji je med leti 2011 in 2015 povprečno letno na novo zbolelo 1273 žensk (2). Breme raka dojk se povečuje zaradi večanja vpliva nevarnostnih dejavnikov (nižja starost ob menarhi, višja starost ob prvem porodu, idr.), in staranja prebivalstva.

Z rednimi in sistematičnimi preiskavami, z uporabo z dokazi podprtih presejalnih testov in z odkrivanjem raka v zgodnjih fazah, ki mu sledi ustrezno zdravljenje, se zmanjšuje umrljivost in izboljšuje kakovost življenja bolnikov. V Sloveniji poteka organizirano populacijsko presejanje za raka dojk za ženske, stare 50 do 69 let, na dve leti z mamografijo (program DORA). Pri vključevanju oseb upošteva samo starost žensk in predhodno diagnozo raka dojk kot izključitveno merilo. V okviru Programa DORA po Sloveniji deluje 20 presejalnih centrov, kjer radiološki inženirji opravljajo presejalne mamografije. Vsako leto je v okviru programa slikanih okoli 100.000 žensk (3,4).

Populacijsko presejanje prinaša koristi ne le za posameznika, ampak tudi za družbo kot celoto, saj se zmanjšuje ekonomsko in socialno breme raka. Posameznike, ki jih vabimo v presejalne programe danes, izbiramo na podlagi povprečnih populacijskih ogroženosti, predvidevamo pa, da bo v bodoče, tudi s pomočjo orodij, ki jih opisujemo v tem prispevku, mogoče določiti individualno ogroženost posameznika in na tej podlagi ustrezno ponuditi individualne preventivne ukrepe. Individualno prilagojena primarna in sekundarna preventiva bo posamezniku nudila preventivne ukrepe, ki bodo skladni ne samo z njegovo genetsko ogroženostjo, temveč tudi s trenutnim življenjskim okoljem ter starostjo.

IZRAČUNAVANJE INDIVIDUALNE OGROŽENOSTI ZA RAKA DOJK

Danes poznamo različne matematične modele za izračunavanje individualne ogroženosti za raka dojk (5). V slovenskem prostoru smo za izračun ogroženosti posamezne ženske za rakom dojk do nedavnega najpogosteje uporabljali zgodovinsko gledano najstarejša modela: Clausov in Gailov model. Modela imata mnogo omejitev, ki jih moramo pri uporabi in interpretaciji dosledno upoštevati. Pomembno je poudariti, da Gailov in Clausov model močno podcenita ogroženost za raka dojk pri ženskah, ki so iz družin, kjer je navzoč sindrom dednega raka dojk. Pri Gailovem modelu lahko ogroženost ženske za raka dojk podcenimo tudi pri ženskah z nizko ogroženostjo.. Zgodnje raziskave ocenjujejo, da je ogroženost precenjena v skupini mlajših žensk in podcenjena pri starejših ženskah. Kasneje so model nekoliko izpopolnili in se tako ognili tem pomanjkljivostim. V primerjavi s Clausovim modelom Gailov izračunava za iste ženske nekoliko višje ogroženosti, kar je treba vzeti v obzir med genetskim svetovanjem (6-11).

Matematični modeli, ki so jih razvili kasneje, na primer BOADICEA (12,13), pri izračunavanju ogroženosti za raka dojk vključujejo tako genetske kot ne-genetske nevarnostne dejavnike in imajo prav zato veliko večjo uporabno vrednost. Trenutno je kot najbolj dosleden model za ocenjevanje individualne ogroženosti za raka dojk v svetu razpoznan Tyrer-Cuzickov algoritem vključen v program IBIS (International Breast cancer Intervention Study). Gre za nadgradnjo najširše uporabljanega programa BOADICEA, ki v algoritme izračunavanja poleg družinskih rodovnikov ter podatkov o generacijsko specifičnih populacijskih ogroženostih za raka dojk vključuje tudi osebne

lastnosti žensk kot so starost, menarha, starost ob prvem porodu, rodnost, telesna teža in višina, starost ob menopavzi in jemanje nadomestne hormonske terapije za lajšanje menopavzalnih težav ter radiološko gostoto dojk. Program vključuje tudi izračun verjetnosti za prisotnost mutacije na genih BRCA1 in BRCA2 pri posameznici in pomaga pri odločitvah za nاپotitev na genetsko svetovanje in testiranje na terciarni nivo (14). Trenutno sta IBIS in BOADICEA dokazano najbolj validirana modela izračunavanja ogroženosti (12,14,15).

S-IBIS PROGRAM

V Sloveniji smo v okviru Ciljnega raziskovalnega projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji, ki ga izvajamo na Onkološkem inštitutu Ljubljana razvili program S-IBIS, ki je namenjen izračunavanju individualne ogroženosti za raka dojk slovenskih žensk (16). Gre za prilagoditev angleškega Tyrer-Cuzickovega programa IBIS, kjer so v izračunih uporabljene slovenske generacijsko specifične populacijske ogroženosti za raka dojk – vključili smo podatke o incidenci in umrljivosti za več generacij Slovenk kot jih vodi Register raka Republike Slovenije. Angleška različica programa namreč zaradi večjih populacijskih ogroženosti za raka dojk preceni ogroženost slovenskih žensk za do 10 %.

S-IBIS je pripravljen za uporabo v slovenskem zdravstvenem sistemu. Že pred časom smo ga uvedli v rutinsko delo Ambulante za genetsko svetovanje Onkološkega inštituta Ljubljana. Pilotno pa smo ga tudi že preskusili v štirih slovenskih centrih za boleznii dojk (CBD): v Domžalah, v Mariboru, v Novem mestu ter v Ljubljani na Onkološkem inštitutu. Vnosne maske (Slika 1) so prevedene v slovenščino. Med vnašanjem podatkov se na desni strani računalniškega ekrana izrisuje družinsko drevo. Izkušen uporabnik potrebuje za vnos podatkov ene osebe približno tri minute. Slika 2 prikazuje končna izračuna programa S-IBIS z izrisi družinskih dreves za nizko in visoko ogroženo posameznico. Program izriše tudi graf, ki primerja individualno ogroženost pacientke (rdeča linija) in ogroženost splošne populacije žensk (modra linija).

Untitled - IBIS Risk Evaluator

Datoteka Uredi Pogled Orodja Pomoc

Osebnih dejavniki

Star.: 46 Menarha: ? Visina (m): ? Teža (kg): ?

Nicroška: Brez proliferativne bolezni Premenopavzalna:
 Rodišča: Predhodna biopsija, rezultat ni znan Perimenopavzalna: Starost ob menopavzi:
 Neznano: Hiperplazija (brez atipij): Postmenopavzalna:
 Starost ob 1. porodu: Atipična hiperplazija: Ni podatkov:

Rak jajčnikov:

Mamografska gostota (starost 40+)

Neznano % Volpara® volumetrična gostota
 % VAS gostota BI-RADS® ATLAS Gostota*

Mati

Rak jajčnikov: Sestre: Rak jaj:
 Obojestr.: Stevilo: 0 Obojestr.:
 Rak dojg: Rak dojg:
 Star.: Star.:

Babica po očetovi strani

Rak jajčnikov: Rak dojg:
 Star.:

Babica po materini strani

Rak jajčnikov: Rak dojg:
 Star.:

Tete po očetovi strani

Stevilo: 0 Rak jajčnikov:
 Rak dojg:
 Star.:

Tete po materini strani

Stevilo: 0 Rak jajčnikov:
 Rak dojg:
 Star.:

Hcerke:

Stevilo: 0 Rak jajčnikov:
 Rak dojg:
 Star.:

Genetsko testiranje

Moski sorodniki

Pošestre

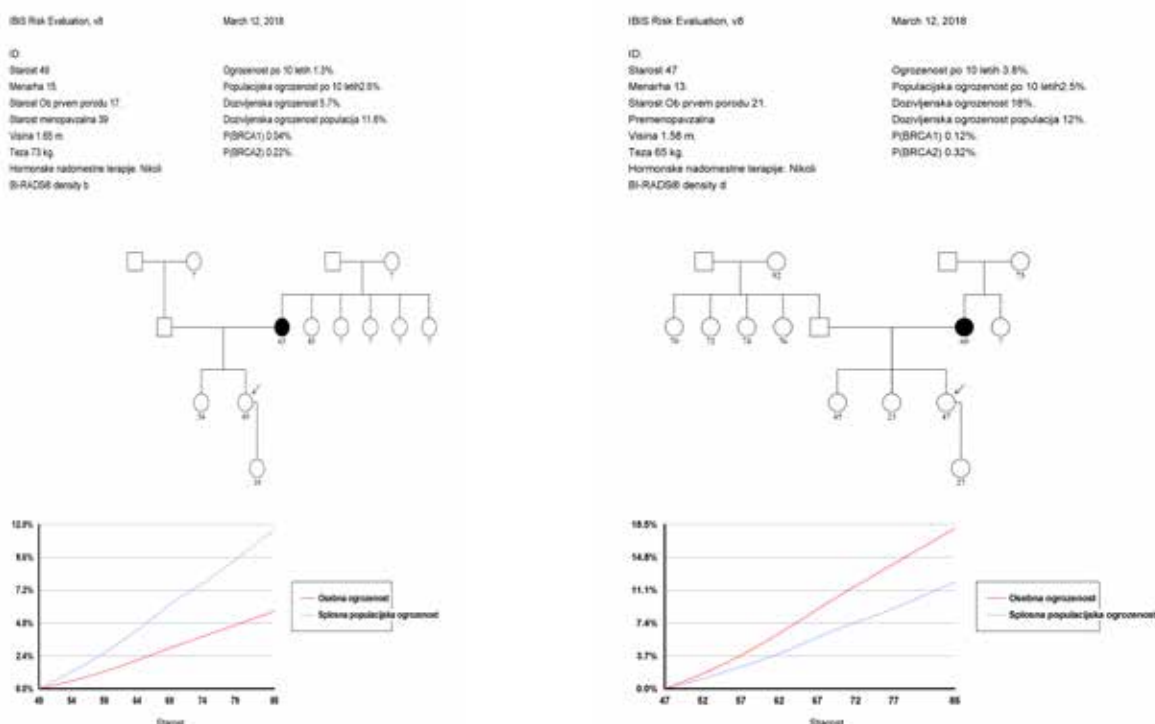
Zbolele sestricne

Zbolele necakine

Prkaz družinske anamneze

S-IBIS Risk Evaluator v8.0

Slika 1: Program S-IBIS, stran za vnos podatkov



Slika 2: Primer izračuna ogroženosti za raka dojg s programom S-IBIS. Levo: posameznica ima nižjo ogroženost v primerjavi s splošno populacijsko ogroženostjo. Desno: posameznica ima višjo ogroženost v primerjavi s splošno populacijsko ogroženostjo.

VLOGA IZRAČUNAVANJA INDIVIDUALNE OGROŽENOSTI ZA RAKA DOJK V PREVENTIVNEM ZDRAVSTVENEM VARSTVU

Programi, ki izračunavajo ogroženost za raka dojk in verjetnost prisotnosti mutacije na genih BRCA pri posameznici glede na osebne lastnosti, družinsko anamnezo in karakteristike posameznega raka pri družinskih članih, imajo svoje mesto pri načrtovanju preventivnih pregledov in posegov ter pri načrtovanju napotitev na onkološko genetsko svetovanje in testiranje. Angleške klinične smernice za obravnavo ogroženih za rakom dojke (17) predvidevajo razdelitev populacije v skupine glede na individualno ogroženost. Vsako od skupin (nizko, zmerno in visoko ogrožene) obravnavajo po ločenih algoritmih. Za izračun individualne ogroženosti svetujejo uporabo programa BOADICEA. Angleške NICE smernice za ženske, ki nimajo osebne anamneze raka dojk tako priporočajo:

- mamografija na 12 mesecev: za vse ženske od 40. do 49. leta starosti z zmerno ogroženostjo (> 17 % doživljenjsko tveganje) za raka dojk; za vse ženske v starosti od 40. do 59. leta starosti z visoko ogroženostjo za raka dojk in 30 % verjetnostjo, da so nosilke BRCA ali TP53 mutacije; za vse ženske v starosti od 40. do 59. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnost, da so nosilke BRCA okvare in ženske v starosti od 40. do 69. leta starosti z znano BRCA1 ali BRCA2 mutacijo.
- magnetna resonanca dojk na 12 mesecev: za vse ženske od 30. do 49. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnosti, da so nosilke BRCA okvare; za vse ženske od 30. do 49. leta starosti z znano BRCA1 ali BRCA2 mutacijo; za vse ženske od 20. do 49. leta starosti, ki niso imele genetskega testiranja, vendar imajo več kot 30 % verjetnosti, da so nosilke TP53 mutacije in za vse ženske od 20. do 49. leta starosti, ki imajo znano TP53 mutacijo.

Postopke za spremljanje žensk, ki niso vključene v državni presejalni program za raka dojk – DORA, na področju zgodnjega odkrivanja raka dojk v Sloveniji opredeljuje Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04,

31/05, 83/07, 22/09, 17/15 in 47/18). Pri ženskah med 20. in 50. letom starosti klinični pregled dojk na primarni ravni izvaja ginekolog enkrat na tri leta. Če ženska sodi v ogroženo skupino (ženska, ki ima mamo, sestro ali hčer zdravljeno zaradi raka dojk; ženska, ki je prvič rodila po 30. letu starosti; ženske z benignimi spremembami v dojki, ki večajo nevarnost raka dojk; ženske, ki so že bile zdravljene zaradi raka na eni dojki), nadaljuje s pregledi v CBD po 40. letu starosti vsakih 12 do 24 mesecev. V CBD se na podlagi pregleda zdravstvene dokumentacije, družinske, osebne ginekološke in porodniške anamneze, dejavnikov tveganja ter kliničnega pregleda zdravnik odloči za nadaljnjo obravnavo.

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni je v marsikateri točki zastarel, predvsem pa zelo ohlapen. Zaznavamo, da so mnoge ženske na mamografijo napotene po nepotrebnem in prepogosto, kar poleg odvečne obremenitve posameznice povzroča tudi nepotrebne stroške ter povečuje čakalne dobe v področjih CBD.

Do sedaj v Sloveniji še nismo imeli ustreznega orodja, ki bi omogočalo kvantitativno individualno oceno ogroženosti za posamezno žensko na podlagi njene družinske anamneze in drugih nevarnostnih dejavnikov. Program S-IBIS, ki smo ga razvili in pilotno že implementirali, omogoča z dokazi podprto razvrščanje asimptomatske posameznice v skupino splošno, zmerno in visoko ogroženih za rakom dojk. Ker je slovenska populacijska ogroženost za raka dojk manjša kot angleška, direktna preslikava mej za razvrščanje v skupine ogroženosti iz NICE smernic ni ustrezna. V okviru projekta Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti za rakom dojk v slovenski populaciji smo na podlagi podatkov o kumulativnih desetletnih in doživljenjskih ogroženostih za raka dojk iz Registra raka Republike Slovenije izračunali in predlagali za našo populacijo ustrezne meje za določitev splošno, zmerno in visoko ogroženih za rakom dojk. Tabela 1 prikazuje predlog razdelitve v skupine ogroženosti za raka dojk glede na desetletno ogroženost posameznice izračunane s programom S-IBIS. Kot mejo za uvrstitev slovenke stare 25 let med zmerno ogrožene za rakom dojk predlagamo vrednost doživljenjske ogroženosti izračunanega s programom S-IBIS 16 ali več odstotkov.

Tabela 1. Predlog razdelitve v skupine ogroženosti za raka dojk glede na desetletno ogroženost posameznice izračunano s programom S-IBIS.

	Pri starosti 40 let (%)	Pri starosti 50 let (%)	Pri starosti 60 let (%)
Nizko ogrožena	-	< 1,3	< 1,3
Splošno ogrožena	1,3 - 2,0	1,3 - 4,0	1,3 - 5,5
Zmerno ogrožena	2,0 - 6,5	4,0 - 6,5	5,5 - 6,5
Visoko ogrožena	> 6,5	> 6,5	> 6,5

ZAKLJUČEK

Obstoječi Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni opredeljuje bolj ogrožene ženske samo na podlagi nekaj zelo ohlapnih kvalitativnih kriterijev, medtem ko prenovljene nacionalne Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk (18) že predlagajo izračun ogroženosti za raka dojk s programom S-IBIS in presejanje asimptomatskih žensk glede na izračun.

Na podlagi v prispevku predstavljenih z dokazi podprtih strokovnih priporočil za zgodnje odkrivanje raka dojk pri slovenskih ženskah, ki še ne dosegajo starosti za vključitev v državni presejalni program za raka dojk – DORA, bomo lahko usmerjali asimptomatske ženske na preventivne mamografije oziroma na genetsko svetovanje na nacionalnem nivoju poenoteno. Število nepotrebnih preventivnih intervencij se bo zmanjšalo, hkrati pa se bodo zmanjšale tudi čakalne dobe za upravičene preventivne preglede zmerno in visoko ogroženih žensk. Več mlajših bolnic z rakom dojk bo odkritih v zgodnejši fazi bolezni, kar bo izboljšalo njihova in posledično tudi populacijska preživetja.

Zmanjšanje števila nepotrebnih mamografij in genetskih svetovanj pomeni samo po sebi ustrezen prihranek v zdravstveni blagajni. Ker pa je približno 10 do 15 % mamografij lažno pozitivnih, se prihranek poveča tudi zaradi vseh nadaljnjih posegov, s katerimi skušamo rezultate lažno pozitivne mamografije dodatno opredeliti. Pri ženskah, pri katerih smo s preventivno mamografijo odkrili raka, pa so tumorji praviloma manjši, kar zmanjša stroške zdravljenja in rehabilitacije.

Sposobnost nedvoumne opredelitve žensk, ki so zmerno ogrožene za raka dojk in bi jim bilo potrebno omogočiti obdobje preventivne mamografije pred 50. letom, predstavlja izhodišče za presojo o smiselnosti širše opredelitve ciljne populacije, ki jo zajema Državni presejalni program za raka dojk - DORA. Trenutno je DORA namenjena ženskam med 50. in 69. letom starosti. Celotni program je eden kompleksnejših in bolje organiziranih sistemov v slovenskem preventivnem zdravstvenem varstvu. Poteka skladno z vsemi mednarodnimi smernicami in dogovorjenimi protokoli za zagotavljanje kakovosti. Spremljanje zmerno ogroženih mlajših žensk v okviru programa DORA bi omogočalo koriščenje vseh že vzpostavljenih visokokakovostnih storitev širši populaciji. Tako se lahko v prihodnje na podlagi rezultatov tega projekta vzpostavi individualno presejanje v okviru državnega presejalnega programa DORA, kar je prihajajoči trend tudi v drugih državah EU.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Zadnik V, Primic-Žakelj M, Lokar K, Ivanuš U, Žagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51: 47–55.
3. Državni presejalni program za raka dojk DORA [spletne stran na Internetu]. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <https://dora.onko-i.si>.
4. Kraje M. Državni presejalni program za raka dojk – DORA: specialistična naloga s področja javnega zdravja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
5. Amir E, Freedman OC, Seruga B, Evans DG. Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 680–91.
6. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 1994; 73: 643–51.
7. Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 28: 115–20.
8. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879–86.
9. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, Hertzmark E. Validation of the Gail et al. model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 600–7.
10. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail et al. model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 358–66.
11. Tice JA, Cummings SR, Ziv E, Kerlikowske K. Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 115–22.
12. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer* 2008; 98: 1457–66.
13. Antoniou AC, Pharoah PP, Smith P, Easton DF. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1580–90.
14. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004; 23: 1111–30.
15. Lee AJ, Cunningham AP, Kuchenbaecker KB, Mavaddat N, Easton DF, Antoniou AC, Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2, Breast Cancer Association Consortium. BOADICEA breast cancer risk prediction model: updates to cancer incidences, tumour pathology and web interface. *Br J Cancer* 2014; 110: 535–45.
16. Ciljni raziskovalni projekt Razvoj in implementacija orodja za določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <https://www.onko-i.si/dejavnosti/raziskovalna-in-izobrazevalna-dejavnost/programi-projekti-in-studije/programi-in-projekti/razvoj-in-implementacija-orodja-za-dolocanje-individualne-ogrozenosti-z-rakom-dojk-v-slovenski-populaciji-crp/>.
17. National institute of health and clinical excellence (NICE) (2013). Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risk in people with a family history of breast cancer, str. 167–78. Pridobljeno 13.8.2018 s spletne strani: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg164/evidence/full-guideline-190130941>.
18. Blatnik A, Perhavec A, Gazić B, Vidergar-Kralj B, Matos E, Ratoša I et al. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2018.