



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The path to individualised breast cancer screening

Lakeman, I.M.M.

Citation

Lakeman, I. M. M. (2022, June 14). *The path to individualised breast cancer screening*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3420638>

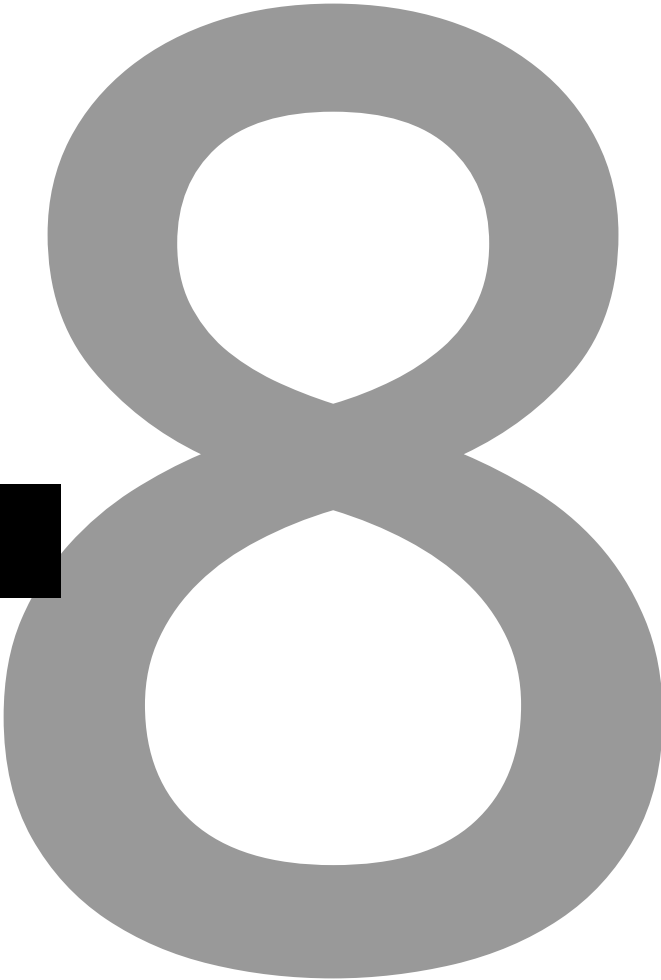
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3420638>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

CHAPTER 8



Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Achtergrond

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende kanker bij vrouwen¹. In Nederland hebben vrouwen gemiddeld een risico van 13% om gedurende het leven borstkanker te ontwikkelen². De hoge incidentie zorgde in 1990 voor de start van het bevolkingsonderzoek, waarbij vrouwen boven de 50 jaar elke twee jaar uitgenodigd worden voor screening middels een mammografie. Sinds de invoering van het bevolkingsonderzoek is het sterftecijfer voor borstkanker gedaald, mogelijk mede door verbetering van de behandel mogelijkheden^{3, 4}. Daartegenover staat het twee keer zoveel vinden van borstkanker⁵, deels tumoren die anders nooit klinisch relevant waren geworden (over-diagnose)^{6, 7}. Daarnaast blijkt een mammogram soms fout-positief te zijn na het verrichten van een biopsie^{8, 9}. Op dit moment is de keuze voor de start van screening voor vrouwen alleen op leeftijd gebaseerd. Vanaf 50 jaar is het risico hoog genoeg om screening kosteneffectief te maken¹⁰. Door rekening te houden met andere relevante risicofactoren naast leeftijd, wordt er mogelijk een meer optimale verhouding verkregen tussen de voor- en nadelen van screening¹¹.

Een van de belangrijkste risicofactoren voor borstkanker is het hebben van een positieve familiegeschiedenis voor borstkanker¹². Een vrouw die minstens één eerstegraads familielid heeft met borstkanker, heeft zelf ongeveer een twee keer zo hoog risico om borstkanker te ontwikkelen ten opzichte van een vrouw die dit niet heeft. Dit relatieve risico van ~2 wordt het familiair relatief risico genoemd en wordt deels verklaard (~25%) door pathogene (ziekte-veroorzakende) varianten in borstkankergenen (*BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM* en *CHEK2*). Draggers van pathogene varianten in het *BRCA1/2* of *PALB2* gen hebben een hoog risico (45-80%) en dragers van pathogene varianten in het *ATM* of *CHEK2* gen hebben een matig verhoogd risico (20-45%) om gedurende het leven borstkanker te ontwikkelen.

Een ander belangrijk deel van het familiair relatief risico (~18%) wordt verklaard door veel voorkomende varianten (risico-allelen) die geassocieerd zijn met een laag risico voor borstkanker^{13, 14}. De verwachting is dat een nog groter percentage, in totaal ~40%, van het risico verklaard zou kunnen worden door deze risico-allelen¹⁴. Naar schatting gaat het om enkele honderden, misschien wel duizenden van dergelijke allelen. Dit hoge aantal veel voorkomende varianten en de normaal verdeling in de populatie, maakt dat alle personen drager zijn van een bepaalde hoeveelheid van deze varianten, in tegenstelling tot pathogene varianten in de bovengenoemde borstkanker genen. De meeste mensen in de populatie zijn drager van een gemiddeld aantal risico-allelen waardoor het risico op borstkanker gelijk zal zijn aan het gemiddeld risico in de populatie, namelijk ~13%. Een deel van de mensen in de populatie zal echter drager zijn van minder risico-allelen

en een deel van meer risico-allelen, leidend tot een lager en hoger risico respectievelijk in vergelijking met het populatie risico. Individueel geven deze risico-allelen maar een kleine toename van het risico op borstkanker, maar hun gezamenlijke effect kan aanzienlijk hoger zijn¹⁵. De zogenaamde Polygene Risico Score (PRS) is een samenvattende risico score van al deze allelen en het allel-specifieke risico samen. In eerdere studies is gebleken dat de PRS bruikbaar kan zijn voor het verdelen van vrouwen in verschillende risicocategorieën¹⁴⁻¹⁹. Dit biedt de mogelijkheid om het risico en screeningsadvies te personaliseren voor vrouwen uit borstkankerfamilies. Daarnaast kan de PRS nuttig zijn bij het verfijnen van het risico voor vrouwen die drager zijn van een pathogene variant in een van de borstkankergenen²⁰⁻²³.

In de huidige klinisch genetische praktijk wordt nog geen gebruik gemaakt van de PRS. Bij vrouwen die op jonge leeftijd borstkanker hebben ontwikkeld of meerdere familieleden hebben met borstkanker, wordt DNA onderzoek verricht naar tenminste de vijf borstkankergenen *BRCA1/2*, *PALB2*, *ATM* en *CHEK2*. In het merendeel van de borstkankerfamilies wordt geen pathogene variant aangetoond. Om wel een passend screeningsadvies te geven aan gezonde vrouwen in deze families, wordt het borstkankerrisico bepaald op basis van de aangedane en gezonde vrouwen in de familie. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van verschillende risicopredictie modellen²⁴, zoals de Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA)²⁵. In de huidige Nederlandse richtlijn bestaan drie risicocategorieën waarop het screeningsadvies bepaald wordt (laag, gemiddeld en hoog risico (hoofdstuk 1, tabel 2)).

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is het onderzoeken van de klinische bruikbaarheid van de PRS voor individuele voorspelling van het risico op borstkanker. Dit hebben we gedaan door kennis te genereren over de PRS in de Nederlandse algemene bevolking, in borstkankerfamilies en in een groot internationaal cohort van vrouwelijke dragers van een pathogene variant in het *BRCA1* of *BRCA2* gen. Met de resultaten uit dit onderzoek hopen we de implementatie van de PRS in de kliniek te ondersteunen zodat vrouwen beter geïnformeerde keuzes kunnen maken over de mogelijkheden voor borstkanker preventie.

Resultaten

In **hoofdstukken 2 en 3** onderzochten we de klinische toepasbaarheid van de PRS voor risicovoorspelling voor vrouwen uit borstkankerfamilies. De vrouwen geïncludeerd in deze studies zijn bij een van de klinisch genetische centra in Nederland geweest voor counseling waarbij met DNA-diagnostiek geen pathogene variant in *BRCA1* of *BRCA2* is gevonden.

In **hoofdstuk 2** zijn zowel aangedane als gezonde vrouwen uit 101 sterk belaste families geïnccludeerd. De PRS in deze studie was gebaseerd op 161 borstkanker risico-allelen. Binnen dit cohort hadden vrouwen met borstkanker gemiddeld een hogere PRS in vergelijking met hun gezonde vrouwelijke familieleden. Binnen deze families hebben we een associatie bevestigd tussen het voorkomen van borstkanker en een hogere PRS. Het toevoegen van de PRS aan het borstkankerrisico op basis van de familiegeschiedenis, wat in de huidige klinische praktijk gebruikt wordt, zorgde in 20% van zowel de aangedane als de niet-aangedane vrouwen voor verandering van risicocategorie. Met deze verandering zouden ze een ander screeningsadvies hebben gekregen op basis van de Nederlandse richtlijn borstkankerscreening²⁶.

In **hoofdstuk 3** zijn 3,918 vrouwen met borstkanker geïnccludeerd uit 3,501 borstkanker families. Deze groep was meer representatief voor de borstkankerfamilies die in de huidige klinisch genetische praktijk gezien worden. Daarnaast werd deze groep nu vergeleken met gezonde controles uit de algemene populatie in plaats van gezonde familieleden. De PRS werd berekend op basis van 313 risico-allelen (PRS₃₁₃). Met de informatie uit de stambomen (aangedane en gezonde vrouwen), werd met het BOADICEA model een score berekend op basis van de familiegeschiedenis. Zoals ook aangetoond in **hoofdstuk 2** en beschreven in de literatuur^{19, 27}, was er slechts een zeer zwakke positieve correlatie tussen de PRS en deze score. In families waar meer dan één familielid was geïnccludeerd, kon 13% van de variantie in de PRS₃₁₃ worden verklaard door de PRS₃₁₃ van diegene met de jongste borstkanker diagnose. Deze resultaten benadrukken de toegevoegde waarde van het bepalen van de PRS voor elk individu in de familie: de PRS kan immers nauwelijks afgeleid of geschat worden aan de hand van de informatie over de familiegeschiedenis. Net als in **hoofdstuk 2**, hebben we ook bij deze groep vrouwen met borstkanker uit borstkankerfamilies de associatie bevestigd tussen het voorkomen van borstkanker en een hogere PRS. De associatie was hoger voor invasief borstkanker ten opzichte van in situ borstkanker (voorstadium). Voor de meerderheid werd DNA onderzoek verricht naar de genen *CHEK2*, *ATM* en *PALB2*. In totaal was 1,8% van de controles en 8,4% van de aangedane vrouwen drager van een pathogene variant in een van deze genen, het meest frequent in *CHEK2*. Met behulp van BOADICEA versie 5, waarin de PRS₃₁₃ kan worden toegevoegd²⁵, werden borstkankerrisico's berekend met en zonder de PRS₃₁₃. Het toevoegen van de PRS₃₁₃ aan het borstkankerrisico op basis van de familiegeschiedenis en uitslag van het genen panel zorgde voor een verschuiving van risicocategorie voor maximaal 34% van de aangedane vrouwen zonder pathogene variant in een van de genen. Het had eveneens een grote impact op de verschuiving van risicocategorie voor dragers van een *ATM*- en *CHEK2* pathogene variant, wat overeenkomt met het gesuggereerde polygene effect van deze genen. Er werd geen verandering gevonden voor dragers van een *PALB2* pathogene variant, die allemaal in de hoog risico categorie bleven. Variaties in risicoscores voor

deze dragers zouden echter wel van invloed kunnen zijn op keuzes met betrekking tot profylactische chirurgie.

In **hoofdstuk 4** werd gebruik gemaakt van een groot bestaand prospectief cohort van vrouwen uit de Nederlandse populatie. Deze vrouwen waren 45 jaar of ouder met uitgebreide follow-up gegevens tot 25 jaar na inclusie. In deze studie onderzochten we de bruikbaarheid van BOADICEA en de associatie van borstkanker met de PRS₃₁₃ voor de algemene Nederlandse bevolking. Vrouwen die borstkanker ontwikkelden, hadden gemiddeld een hogere PRS₃₁₃ in vergelijking met niet-aangedane vrouwen. Verder, zoals eerder gevonden in **hoofdstuk 3**, hadden vrouwen die een invasieve borsttumor ontwikkelden gemiddeld een hogere PRS₃₁₃ dan vrouwen met een in situ borsttumor. Een hogere PRS₃₁₃ was geassocieerd met het ontwikkelen van borstkanker, met een vergelijkbare effectgrootte als in een eerdere prospectieve studie van Europese vrouwen¹⁴. Dit resultaat toont de robuustheid van het effect van de PRS en potentiële toepassing op de Nederlandse bevolking aan. De PRS₃₁₃ bleek tevens specifiek geassocieerd te zijn met borstkanker en niet met andere tumoren. Met behulp van het BOADICEA model werden cumulatieve 10-jaars borstkankerrisico scores berekend met behulp van leeftijd, risicofactoren en de PRS₃₁₃. Het onderscheidt tussen aangedane en niet-aangedane vrouwen was het beste te maken met behulp van de PRS zoals ook in eerder onderzoek is aangetoond^{25,28}. Het kon slechts marginaal verder worden verbeterd door het toevoegen van risicofactoren (levensstijl, reproductieve factoren en antropometrische gegevens). BOADICEA onderschatte wel het waargenomen 10-jaars borstkankerrisico van 4,4% in de totale groep vrouwen, vooral in de hoogste risicocategorieën. Deze onderschatting was mogelijk te wijten aan het ontbreken van gegevens over familiegeschiedenis, mammadensiteit en informatie over pathogene varianten in BRCA1/2. Over het algemeen lijkt het onderscheidende vermogen van het BOADICEA model geschikt voor implementatie in preventieprogramma's voor borstkanker, maar voor nauwkeurig gebruik kan het belangrijk zijn om informatie over de familiegeschiedenis en dragerschap van pathogene varianten in borstkankergenen toe te voegen.

In zowel de familiestudies beschreven in de **hoofdstukken 2 en 3** als de populatiestudies in de **hoofdstukken 2 en 4** was de PRS gemiddeld hoger voor vrouwen die een tweede primaire borsttumor ontwikkelden in vergelijking met vrouwen die een enkele borsttumor ontwikkelden. Deze bevindingen suggereren een associatie van een hogere PRS met de ontwikkeling van een tweede borsttumor zoals ook in de literatuur is beschreven^{17,29,30}.

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat een hogere PRS ook geassocieerd is met het ontwikkelen van borstkanker bij vrouwen die drager zijn van een pathogene variant in het *BRCA1* of *BRCA2* gen^{20,31}. De grootte van deze associatie was wel lager in vergelijking met de associatie in de populatie^{14,31}. Of de PRS ook geassocieerd is met het ontwikkelen van

een tweede primaire tumor in de andere borst (contralateraal) voor *BRCA1/2* pathogene variant dragers was niet eerder onderzocht. In **hoofdstuk 5** hebben we Europese vrouwelijke dragers van een pathogene variant in het *BRCA1* of *BRCA2* gen geïncorporeerd uit het Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1/2* (CIMBA) cohort³². De geïncorporeerde vrouwen in onze studie hadden eerder een invasieve borsttumor ontwikkeld. Voor zowel dragers van een pathogene variant in het *BRCA1* als *BRCA2* gen werd een associatie aangetoond tussen het voorkomen van contralateraal borstkanker en een hogere PRS₃₁₃. Echter, zoals ook gezien voor vrouwen uit de algemene populatie³⁰, was de associatie kleiner dan eerder gerapporteerd voor de eerste borsttumor³¹. Hoewel de associatie relatief bescheiden was, kunnen verschillen in de PRS₃₁₃ nog steeds een belangrijke invloed hebben op het absolute risico, dat hoog is bij dragers van pathogene *BRCA1/2*-varianten. Daarom zou de PRS₃₁₃ gebruikt kunnen worden om het risico op contralateraal borstkanker bij deze vrouwen te verfijnen.

In **hoofdstuk 6** hebben we de resultaten van een pilot studie beschreven waarin we het risico op borstkanker hebben berekend en gecommuniceerd via een web consult aan 38 gezonde vrouwen. Deze vrouwen zijn eerstegraads familieleden van vrouwen met borstkanker die bekend zijn bij de klinische genetica en bij wie eerder geen pathogene variant in een van de borstkankergenen werd aangetoond. Het doel was om de klinische en emotionele impact te bepalen van het gebruik en de communicatie van uitgebreide risicovoorspelling (CRP, comprehensive risk prediction) met behulp van de familiegeschiedenis, PRS en risicofactoren (leefstijl-/hormonale factoren). Om de psychosociale impact te beoordelen, werd de deelnemers gevraagd vragenlijsten in te vullen voor en na risicocommunicatie. Bijna de helft van de vrouwen (47%) verschoof naar een andere risicocategorie en kreeg op basis van hun CRP een ander screeningadvies vergeleken met het eerder gegeven advies op basis van de familiegeschiedenis alleen. De deelnemers waren over het algemeen positief over het ontvangen van hun CRP, de uitleg daarbij en de manier van communiceren, namelijk online via een web consult.

Conclusie

In het onderzoek beschreven in dit proefschrift hebben we de associatie van de PRS met borstkanker voor vrouwen in zowel de Nederlandse algemene bevolking als in borstkankerfamilies gevalideerd. Toevoeging van de PRS maakt een beter onderscheid mogelijk tussen vrouwen met en zonder borstkanker. Hoewel de nauwkeurigheid van dit onderscheid nog bescheiden is, lijkt dit wel een verbetering ten opzichte van de huidige risicovoorspelling. Verder heeft het toevoegen van de PRS aan familiegeschiedenis gebaseerde risicoschatting een grote impact op screeningsadviezen voor zowel niet-dragers en dragers van een pathogene variant in het *ATM* of *CHEK2* gen. Ten slotte is er een gevalideerd risicopredictie model beschikbaar, BOADICEA, welke is geïmplementeerd in de gebruiksvriendelijke CanRisk-tool (www.canrisk.org)³³, waarmee het risico op

borstkanker berekend kan worden op basis van zowel genetische en niet-genetische risicofactoren. Deze resultaten suggereren dat we klaar zijn voor implementatie van de PRS. Echter, voordat implementatie mogelijk is zijn er nog veel (logistieke) uitdagingen aan te gaan zoals bepalen of het effect van de PRS hetzelfde is voor vrouwen van niet-Europese afkomst en het onderzoeken van de psychosociale effecten van een uitgebreide individuele risicovoorspelling indien zussen bijvoorbeeld een ander screeningsadvies zouden krijgen. Hopelijk dragen de studies beschreven in dit proefschrift bij aan de implementatie van uitgebreide risicovoorspelling voor borstkanker: zowel voor vrouwen uit borstkanker families, als voor vrouwen uit de algemene populatie.

Referenties

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Nov 2018;103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
2. Kennisinstituut van Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn Borstkanker. . Accessed October 13, 2021. <https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/algemeen.html>
3. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet (London, England)*. Apr 26 2003;361(9367):1411-7. doi:10.1016/s0140-6736(03)13132-7
4. Tabár L, Dean PB, Chen TH, et al. The incidence of fatal breast cancer measures the increased effectiveness of therapy in women participating in mammography screening. *Cancer*. Feb 15 2019;125(4):515-523. doi:10.1002/cncr.31840
5. IKNL. Cijfers over kanker, Nederlandse kankerregistratie. Accessed October 12, 2021. <http://www.cijfersoverkanker.nl>
6. Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, de Koning HJ, van Ravesteyn NT, Broeders MJ. Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in The Netherlands. *International journal of cancer*. Aug 15 2015;137(4):921-9. doi:10.1002/ijc.29452
7. Welch HG, Prorok PC, O'Malley AJ, Kramer BS. Breast-Cancer Tumor Size, Overdiagnosis, and Mammography Screening Effectiveness. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1438-1447. doi:10.1056/NEJMoa1600249
8. Bleyer A. Screening mammography: update and review of publications since our report in the New England Journal of Medicine on the magnitude of the problem in the United States. *Academic radiology*. Aug 2015;22(8):949-60. doi:10.1016/j.acra.2015.03.003
9. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *Jama*. Oct 20 2015;314(15):1615-34. doi:10.1001/jama.2015.13183
10. van der Waal D, Verbeek AL, den Heeten GJ, Ripping TM, Tjan-Heijnen VC, Broeders MJ. Breast cancer diagnosis and death in the Netherlands: a changing burden. *European journal of public health*. Apr 2015;25(2):320-4. doi:10.1093/eurpub/cku088
11. Pashayan N, Morris S, Gilbert FJ, Pharoah PDP. Cost-effectiveness and Benefit-to-Harm Ratio of Risk-Stratified Screening for Breast Cancer: A Life-Table Model. *JAMA oncology*. Nov 1 2018;4(11):1504-1510. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1901
12. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet (London, England)*. Oct 27 2001;358(9291):1389-99. doi:10.1016/s0140-6736(01)06524-2
13. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. Oct 23 2017;doi:10.1038/nature24284
14. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *American journal of human genetics*. Jan 3 2019;104(1):21-34. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.002

15. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst.* 5/2015 2015;107(5)Not in File. doi:djv036 [pii];10.1093/jnci/djv036 [doi]
16. Lakeman IMM, Hilbers FS, Rodriguez-Girondo M, et al. Addition of a 161-SNP polygenic risk score to family history-based risk prediction: impact on clinical management in non-BRCA1/2 breast cancer families. *Journal of medical genetics.* Sep 2019;56(9):581-589. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106072
17. Sawyer S, Mitchell G, McKinley J, et al. A role for common genomic variants in the assessment of familial breast cancer. *J Clin Oncol.* 12/10/2012 2012;30(35):4330-4336. Not in File. doi:JCO.2012.41.7469 [pii];10.1200/JCO.2012.41.7469 [doi]
18. Li H, Feng B, Miron A, et al. Breast cancer risk prediction using a polygenic risk score in the familial setting: a prospective study from the Breast Cancer Family Registry and kConFab. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* May 12 2016;doi:10.1038/gim.2016.43
19. Muranen TA, Mavaddat N, Khan S, et al. Polygenic risk score is associated with increased disease risk in 52 Finnish breast cancer families. *Breast cancer research and treatment.* Aug 2016;158(3):463-9. doi:10.1007/s10549-016-3897-6
20. Kuchenbaecker KB, McGuffog L, Barrowdale D, et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute.* Jul 01 2017;109(7)doi:10.1093/jnci/djw302
21. Barnes D, Rookus MA, McGuffog L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genetics in Medicine.* 2020;accepted for publication
22. Gao C, Polley EC, Hart SN, et al. Risk of Breast Cancer Among Carriers of Pathogenic Variants in Breast Cancer Predisposition Genes Varies by Polygenic Risk Score. *Journal of Clinical Oncology.* 0(0):JCO.20.01992. doi:10.1200/jco.20.01992
23. Gallagher S, Hughes E, Wagner S, et al. Association of a Polygenic Risk Score With Breast Cancer Among Women Carriers of High- and Moderate-Risk Breast Cancer Genes. *JAMA Network Open.* 2020;3(7):e208501-e208501. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8501
24. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D, Blackford AL, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast cancer research and treatment.* Jul 2017;164(2):263-284. doi:10.1007/s10549-017-4247-z
25. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* Jan 15 2019;21(8):1708-1718. doi:10.1038/s41436-018-0406-9
26. IKNL. Richtlijn Borstkanker - Screening buiten het bevolkingsonderzoek. Accessed 03-12-2021, https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/borstkanker/screening/screening_buiten_het_bob/screening_buiten_het_bevolkingsonderzoek.html

27. Dite GS, MacInnis RJ, Bickerstaffe A, et al. 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 EpidemiolBiomarkers Prev.* 12/16/2015 2015;Not in File. doi:1055-9965.EPI-15-0838 [pii];10.1158/1055-9965.EPI-15-0838 [doi]
28. Maas P, Barrdahl M, Joshi AD, et al. Breast Cancer Risk From Modifiable and Nonmodifiable Risk Factors Among White Women in the United States. *JAMA oncology.* Oct 1 2016;2(10):1295-1302. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1025
29. Robson ME, Reiner AS, Brooks JD, et al. Association of Common Genetic Variants With Contralateral Breast Cancer Risk in the WECARE Study. *Journal of the National Cancer Institute.* Oct 1 2017;109(10)doi:10.1093/jnci/djx051
30. Kramer I, Hooning MJ, Mavaddat N, et al. Breast Cancer Polygenic Risk Score and Contralateral Breast Cancer Risk. *American journal of human genetics.* Nov 5 2020;107(5):837-848. doi:10.1016/j.ajhg.2020.09.001
31. Barnes DR, Rookus MA, McGuffog L, et al. Polygenic risk scores and breast and epithelial ovarian cancer risks for carriers of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* Oct 2020;22(10):1653-1666. doi:10.1038/s41436-020-0862-x
32. Chenevix-Trench G, Milne RL, Antoniou AC, Couch FJ, Easton DF, Goldgar DE. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast cancer research : BCR.* 2007;9(2):104. doi:10.1186/bcr1670
33. Carver T, Hartley S, Lee A, et al. CanRisk Tool—A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 2021;30(3):469-473. doi:10.1158/1055-9965.Epi-20-1319