

Rinnavähi personaalse preventsiiooni vajadus ja võimalused

Peeter Padrik^{1, 2}, Neeme Tõnisson^{3, 4, 5}

Rinnavähk on maailmas sagedasim pahaloomuline kasvaja ja kasvajatest tingitud surmapõhjus naistel. Rinnavähi suremust on võimalik vähendada lisaks tulemuslikumale ravile tõhusama ennetusega nii haigestumise vähendamise kui ka haiguse varase avastamise teel. Üheks ennetuse tõhustamise võimaluseks on personaalsete riskihinnangute kasutamine, kuna rinnavähi tekke riskid on isikuti erinevad. Geneetilist eelsoodumust saab hinnata monogeensete mutatsioonide testimise ja polügeensete riskiskooride rakendamise abil. Kombineerides tulemusi täiendavalt tervisekäitumuslike ja hormonaalsete riskiteguritega, saadaksegi personaalne riskihinnang, mis on aluseks naise ja arsti otsusele rinnavähi preventsiioniplaani rakendamisel.

Rinnavähk on maailmas sagedasim pahaloomuline kasvaja ja kasvajatest tingitud surmapõhjus naistel. Igal aastal diagnoositakse maailmas üle 2 miljoni esmase rinnavähi juhu ja üle 600 000 rinnavähist tingitud surma (1). Eestis registreeriti 2016. aastal 756 uut haigusjuhtu ja 238 rinnavähist tingitud surma (2, 3). Arenenud riikides on rinnavähi haigestumus kasvamas, kuid suremus vähenemas. Rinnavähi elulemuse näitajad Eestis ei ole paraku just parimate seas. Aastatel 2010–2014 diagnoositud juhtude analüüsis oli standarditud 5 aasta suhteline elulemus Eestis 76,6%, Soomes 88,5% ja Rootsis 88,8% (4). Ka Eestis on haigestumus kasvamas ja suremus mõnevõrra vähenemas (5, 6).

Rinnavähi suremuse edasiseks vähendamiseks on kindlasti vaja rakendada erinevaid meetmeid. Nendeks on ühelt poolt raviiviiside arendamine, teisalt aga primaarse ja sekundaarse preventsiiooni meetmete parendamine. Primaarne preventsiioon on haiguse tekke ärahoidmine, sekundaarne preventsiioon aga juba tekkinud haiguse peatamine selle varajase avastamise ja tõhusa raviga.

Artikli eesmärk on anda ülevaade rinnavähi riskiteguritest, rinnavähi ennetuse praegustest võimalustest ning vajalikest muutustest rinnavähi ennetuse käsitlemisel.

RINNAVÄHI RISKITEGURID

Rinnavähi teke on mitmeteguriline: rinnavähi tekkele viivad mitmed tegurid kombi-

neeritult. Teada olevad olulisemad rinnavähi riskitegurid on toodud tabelis 1. Rinnavähi risk suureneb vanusega, enamik juhte diagnoositakse pärast 50. eluaastat. Rinnavähk on naistel võrreldes meestega ligikaudu 100 korda sagedasem. Peamiste riskitegurite rühmadena saab tuua päriliku eelsoodumuse, vähieelsed seisundid, hormonaalsed, sh reproduktiivsed tegurid ja menopausi hormoonasendusravi, rinnanäärmete tiheduse, aga ka tervisekäitumuslikud tegurid (ülekaal, alkohol) (7, 8).

Rinnavähi risk erinevates populatsioonides

Rinnavähki haigestumus erinevates populatsioonides on erinev (9). Tabelis 2 on toodud rinnavähi kumulatiivse riski määrad 74. eluaastaks erinevates populatsioonides.

Haigestumus on suurem arenenud riikides (Põhja-Ameerika, Euroopa). Euroopas on haigestumus suurem Põhja- ja Lääne-Euroopas. Rinnavähi ennetust, sealhulgas söeluuringute programme planeerides peaks arvestama eri populatsioonide riskide erinevusi, mida aga olulisel määral rahvusvahelistes soovitusel seni tehtud pole. Lisaks ei ole võimalik ühes populatsioonis välja töötatud riski hindamise mudeleid rakendada automaatselt teises populatsioonis just populatsioonide riskide erinevuste tõttu. Näiteks kui Eestis on rinnavähi kumulatiivne risk naistel 74. eluaastaks 6,69%, siis Euroopa keskmine on 8,06%, sh Põhja-Euroopas 9,63% (vt tabel 2).

Eesti Arst 2020;
99(3):147–156

Saabunud toimetusse:
01.11.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
09.12.2019
Avaldatud internetis:
26.03.2020

¹ TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik,

² TÜ kliinilise meditsiini instituut,

³ TÜ genoomika instituudi Eesti geenivaramu,

⁴ TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus,

⁵ Tervisetehnoloogiade Arenduskeskus

Kirjavahetajaautor:
Peeter Padrik
peeter.padrik@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
rinnavähk, ennetus, söeluuring, geenitestid, polügeenne riskiskoor

Tabel 1. Rinnavähi riskitegurid (7, 8)

Riskitegur	Suhteline risk
Sugu (naised <i>versus</i> mehed)	100
Vanus (alla 50 <i>versus</i> üle 50)	6,7
Endokriinsed tegurid:	
• varane menarhe (alla 10)	1,4–1,9
• hiline esmasünnitus (üle 35)	1,7
• mittesünnitamine	1,4
• hiline menopausi teke (üle 55)	1,3
Atüüpiline hüperplaasia või <i>in situ</i> lobulaarkartsinoom	4,0–5,0
Geneetiline eelsoodumus:	
• rinnavähk esimese astme sugulasel	2,0–7,0
• BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonid	10–30
• P53 mutatsioonid (Li-Fraumeni sündroom)	1,5–6,0
• Cowdeni sündroom	2,0–4,0
• teised haigusrisi suurendavad geenivariandid	1,06–7,14
Rinnanäärme varasem kiiritamine	35
Hormoonasendusravi:	
• östrogeenravi	1,1–1,3
• östrogeeni ja progestageeni kombinatsioon	1,4–3,0
Rasvtõbi (kehamassi indeks üle 30)	1,5–2,0
Alkoholi regulaarne tarvitamine	1,1–2,2
Tihedad rinnad mammograafial	2,2–5,3

Tabel 2. Rinnavähi kumulatiivne risk naistel erinevates populatsioonides vanuseks 74 eluaastat (%) (9)

	Kumulatiivne risk vanuseks 74 (%)
Maailmas kokku	5,03
Piirkond:	
Põhja-Ameerika	9,32
Euroopa	8,06
Kesk- ja Ida-Euroopa	6,1
Lääne-Euroopa	9,9
Lõuna-Euroopa	8,51
Põhja-Euroopa	9,63
Riik:	
Eesti	6,69
Läti	6,96
Leedu	6,51
Soome	9,91
Rootsi	9,95
Norra	9,47
Taani	9,47
Suurbritannia	9,87
Saksamaa	9,09

Geneetiliste tegurite ja perekonna anamneesi mõju

Pärilikkuse mõju vähi tekkele on traditsiooniliselt püütud selgitada kaksikute kohortide uuringutes. Hiljutise suuremahulise põhjamaade kaksikute registri uuringu andmetel hinnati rinnavähi puhul pärliliku teguri osakaaluks kuni 31%, jagatud keskkonnategurite osakaal vähiriskis oli 16%. Eeldatavast pärlilikust riskist umbes 30% on kirjeldatav praeguseks teadaolevate geenilookustega. Perekondliku koguriski taset hinnati kaksikutel: kui üks kaksik oli haigestunud, siis oli teise kaksiku risk haigestuda ühemunakaksikutel 28,1% ja erimunakaksikutel 19,9% (10). Rinnavähi risk on ligikaudu kaks korda suurem naisel, kelle esimese astme sugulasel on esinenud rinnavähk (11). Risk on veel suurem, kui haigestunud on perekonnas rohkem või nende vanus haigestumisel on olnud alla 50 aasta.

Monogeensed mutatsioonid ja rinnavähi eelsoodumus

Pärlilikud mutatsioonid kindlates haigusriskiga seotud üksikgeenides tekitavad rahvastiku keskmisega võrreldes oluliselt suurema eelsoodumuse rinnavähi tekkeks. Selliseid nn monogeenseid mutatsioone uurib tavaliselt kas meditsiinigeneetik või onkoloog eelnevalt teada oleva suure perekondliku riskiga isikutel või rinnavähki haigestumisel teatud lisakriteeriumite puhul. Monogeensetest teguritest on kõige sagedasemad rinnavähi pärliliku eelsoodumust mõjutavad mutatsioonid BRCA1 ja BRCA2 geenides. Selliste muutuste esinemise korral võib naistel elupuhune rinnavähki haigestumise risk olla hinnanguliselt 45–80% (12). Hiljutine 9856 mutatsioonikandjat haaranud prospektiivne kohortuuring näitas rinnavähki haigestumise tasemeks 80. eluaastaks BRCA1 mutatsiooniga naistel 72% ja BRCA2 mutatsiooniga naistel 69%. Vähiriski määr varieerus sõltuvalt perekondlikust anamneesist ja mutatsioonide positsioonist geenis (13).

BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide kandlus rahvastikus ei ole sage, kuid erineb riigiti (14). Eestis on BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide (haigusseoseliste ja tõenäoliselt haigusseoseliste geenivariantide) sagedust hinnatud Tartu Ülikooli Eesti geenivaramu kohordis ligi 4800 isiku valimil, kus neid mutatsioone tuvastati ligikaudu 0,6%-l

uuritud geenidonoritest ehk sagedusega 1 juhtum 160 isiku kohta (15). Leide esines seni arvatust sagedamini, mis teisalt tõstatab küsimuse nende varieeruvast avaldumisest.

Mutatsioonid teistes geenides nagu CHEK2, PALB2, ATM, TP53, CDH1 ja STK11 suurendavad samuti erineval määral rinnavähi riski, kuid nad on harvemad (14). Kõigist rinnavähi juhtudest on hinnanguliselt 5–10% tingitud üksikutest mõõdukast või suurt haigusrisiki põhjustavatest pärilikest geenimutatsioonidest.

Polügeenne risk

Lisaks üksikutest geenidest tingitud pärilikule eelsoodumusele on viimase kümnendi jooksul ülegenoomsete assotsiatsiooni-uuringute (GWAS – *Genome-Wide Association Studies*) abil leitud sadu väikese efektiga üksiku nukleotiidi polümorfisme (SNP), mis igaüks eraldi tekitab vaid riski väga väikese suurenemise, kuid millel kombineerituna võib olla haigusriskile oluline toime (16). Selliseid leide koondavas andmebaasis GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) on rinnavähi ja rinnavähiga seotud tunnustega leitud statistiline seos enam kui 1600 SNP-l. SNP markeritega seotud kumulatiivsed riskid summeeruvad polügeensetes riskiskoorides (PRS), mis on edukalt näidanud oma võimet hinnata individuaalset rinnavähi riskitaset (17). Naised saab PRSi abil jaotada erinevate riskitasemetega rühmadesse, mille alusel saab anda erinevaid soovitusi näiteks söeluuringu alustamise kohta. Lisaks on tõenäoline, et polügeenne foon mõjutab ka monogeensete mutatsioonide avaldumist, mistõttu PRSi tuleks hakata tuleviku riskihinnangutes kasutama kombineeritult teiste riskiteguritega (18).

RINNAVÄHI ENNETUSE STRATEEGIAD

Rinnavähi ennetuse programmid on suunatud rinnavähi sageduse ja suremuse vähendamisele. Kuigi haiguse teket ei saa päris vältida, saab mõjutada haiguse teket soodustavaid tegureid ja vähendada suremust haiguse varase avastamise ja ravi abil.

Primaarne preventatsioon

Primaarse preventiooni meetmed on suunatud mõjutatavate riskitegurite korrigerimisele.

1. Tervisliku eluviisi toetamine

Kuivõrd mitmed tervisekäitumise tegurid mõjutavad rinnavähi tekke riski, on oluline neid teadvustada ja anda soovitusel tervislikumaks eluviisiks. Nendeks teguriteks on tervislik dieet, piisav kehaline aktiivsus ja alkoholi mittetarvitamine. Kohortuuringud on näidanud 25–30% vähem rinnavähki naistel, kes järgivad vähipreventsiooni soovitusi (tervislik kehakaal (kehamassiindeks 18,5–25 kg/m²), alkoholi piirang alla 1 doosi päevas ja regulaarne mõõdukas või tugev füüsiline aktiivsus), kui neil, kes neid soovitusi ei järgi (19, 20). Märkimisväärne hulk andmeid toetab kehalist aktiivsust kui rinnavähi riski vähendavat tegurit (20). Selle mõju bioloogiline mehhanism ei ole teada, kuid osa uuringuid toetab östrogeenide, insuliini sisalduse, insuliini resistentsuse ja lipiidide metabolismi vahelisi koosmõjusid (19). Teada on ka seosed alkoholi tarvitamise ja rinnavähi riski suurenemise vahel. Metanalüüsid on näidanud, et naistel, kes tarvitavad ühe ühiku alkoholi päevas, on risk rinnavähi tekkeks 5% suurem kui mittetarvitajatel (21).

2. Medikamentoosne preventatsioon

Selektiivne östrogeeni modulaator tamoksifeen on mitmes III faasi juhuslikustatud uuringus näidanud rinnavähi suurenenud riskiga naistel riski vähendavat mõju (16–49%) (22, 23). Sarnane efekt, kuid väiksemate kõrvaltoimetega on olnud raloksifeenil (24) ning mõlemad preparaadid on USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) heaks kiitnud rinnavähi preventiooniks (25). Aromataasi inhibiitorid eksemestaan ja anastrosool on samuti näidanud rinnavähi riski langetavat toimet menopausis naistel (26, 27). Samas on kõigil neil ravimitel erinevad kõrvaltoimed, mistõttu soovitakse Ameerika Ühendriikide Ennetustegevuste Töögrupp (*US Preventive Services Task Force*) kasutada tamoksifeeni, raloksifeeni ja aromataasi inhibiitoreid rinnavähi suurenenud riskiga ja kõrvaltoimete vähese riskiga naistel, kuid ei soovitata tavapärase riski korral (28). Eesti ravimiregistri andmetel neil ravimitel Euroopas vastavat näidustust pole registreeritud ja laiem kasutus sel eesmärgil praktikas Eestis seni puudub.

3. Riski vähendav bilateraalne mastektoomia

Rinnanäärme koe nahaalne eemaldamine vähendab oluliselt rinnavähi tekke riski,

kuid ei kõrvalda seda täielikult. Seda operatsiooni pakutakse tavaliselt ühe võimalusena BRCA1 või BRCA2 geenimutatsiooni kandjatele, kuivõrd suure riskiga rühmas on see näidanud rinnavähi suremuse vähenemist (29). Profülaktilisel mastektoomial ilma suure geneetilise riskita naistel ei ole rinnavähi suremusele vähendavat mõju olnud.

4. Riski vähendav salpingo-ooforektoomia
BRCA1 või BRCA2 mutatsiooni kandjatel on ka munasarja ja munajuhade vähi tekkerisk suur. Kuna nende kasvajate varaseks diagnoosimiseks tõendus põhiseid meetodeid ei ole, soovitatakse ennetava protseduurina kasutada salpingo-ooforektoomiat. Samas vähendab see protseduur ka rinnavähi tekke riski (riskisuhe 0,63 BRCA1 ja 0,36 BRCA2 mutatsiooni kandjatel) ja suremust (riskisuhe 0,44) naissuguhormoonide toime vähenemise kaudu (30, 31). Kümne uuringu metanalüüs on kinnitanud salpingo-ooforektoomia rinnavähi ja munasarjavähi riski vähendavat toimet suure populatsiooni andmetel (32).

5. Menopausi hormoonasendusravi piiramine

Östrogeeni ja progestageeni hormoonasendusravil on rinnavähi riski suurendav mõju. Hiljuti avaldatud uuring näitas nii hormoonide kombinatsiooni kui ka ainult östrogeenravi pikaajalise kasutamise selget rinnavähi riski suurendavat toimet (8). Nii suurenes rinnavähi risk juba 1–4aastase tarvitamise jooksul (östrogeeni-progestageeni puhul 1,6 ja östrogeenil üksi 1,17 korda), veel väljendunumalt aga 5–14 aasta jooksul preparaate kasutanutel (östrogeeni-progestageeni puhul 2,08 ja östrogeenil üksi 1,33 korda). Seega tuleb nende ravimite määramisel arvestada põhjalikult saadava kasu ja riskide suhet.

Sekundaarse preventsiiooni meetmed

Primaarse ennetuse meetmed, nagu tervisliku eluviisi propageerimine, on kindlasti olulised, kuid enamik rinnavähi kontrolli programme on siiski suunatud haiguse varasele avastamisele sõeluuringute abil, sest see võimaldab varasemat ja seeläbi efektiivsemat ravi.

1. Rindade enesekontroll ja arstlik kliiniline sõeluuring

Kui seni on naistele soovitatud regulaarset rindade palpatoorset enesekontrolli, siis

praegu Ameerika Vähiliit (ACS, *American Cancer Society*) ja Ameerika Sünnitusabi ja Günekoloogia Ühing (*American College of Obstetrics and Gynecology*) seda populatsiooni keskmise riskiga naistele enam ei soovita. Põhjuseks on tõendus põhise puudus selle efektiivsuse kohta, samuti kahjurisk valepositiivsete leidude tõttu (33). Küll peaks aga naistel olema rindade seisundist eneseteadlikkus, s.t muutuste korral tuleks pöörduda arsti konsultatsioonile. Samuti ei soovita ACS piisava tõendus põhise puudumise tõttu enam arstlikku kliinilist sõeluuringut rindade vaatluse ja palpatsioonina.

2. Mammograafiline sõeluuring

Enamik Euroopa riike on rinnavähi varase avastamise meetmena võtnud kasutusele mammograafilise sõeluuringu. Organiseeritud mammograafiline sõeluuring on ainus populatsioonipõhine ennetusmeetod, mis on näidanud rinnavähist tingitud suremuse vähenemist. Eri riikides on see mõnevõrra erinevalt korraldatud, s.o iga 1, 2 või 3 aasta järel ja vanuserühmadele alates 40–50 kuni 69–74 eluaastat. Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) soovitab Euroopas vanuserühmale 50–69 eluaastat organiseeritud mammograafilist sõeluuringut (6), mida on 2aastase intervalliga Eesti praegu ka rakendatud.

Sõeluuringu eesmärk on avastada haigus varem, et õigeaegse sekkumisega parandada haiguse prognoosi. Sõeluuringu efektiivsust hinnanud juhuslikustatud uuringute kokkuvõtted näitavad 20%-st rinnavähi suremuse riski vähenemist sõeluuringusse kaasatud naiste hulgas vanuses üle 50 eluaasta (34, 35). Riski vähenemine on vanuseti erinev, kõikides 8%-st 39 kuni 49 aasta vanuste rühmas kuni 33%-ni vanuses 60 kuni 69 aastat. Suurimat suremuse vähenemist on näidatud vanuserühmas 50–69 aastat. Sõeluuringu efektiivsuse tõendus põhise noorematel naistel on nõrgem. Sõeluuringu kasude ja võimalike kahjude suhe vanuserühmas 40–50 eluaastat on vastuoluline ja riikide praktika erineb. Nii on Euroopa Komisjoni rinnavähi algatusrühm välja toonud tõendus põhised soovitused mammograafiliseks sõeluuringuks, kus tõendus on tugevaim vanuserühmas 50–69 ning soovitus tinglikum sellest noorematele ja vanematele naistele (36). Arvestama peab ka haigusrisiki erinevusi eri populatsioonides.

Mammograafilise sõeluuringu peamiste probleemidena tuuakse välja valepositiivsus (3–14%) ja asjatud biopsiad, valenegatiivsus, aga samuti peamise terviseriskina ülediagnoosimine ja üleravi, s.t selliste vähijuhtude diagnostika ja ravi, mis muidu kliiniliselt ei väljenduks. Need asjaolud võivad tekitada uuritavatele täiendavaid põhjendamatuid kannatusi. Ülediagnoosimise määra kohta puuduvad lõplikult täpsed andmed, kuid juhuslikustatud uuringute andmed näitavad, et 10–19% mammograafial diagnoositud juhtudest võivad olla üle diagnoositud (35). Eelneva tõttu jätkub debatt mammograafilise sõeluuringu sobivaima korralduse üle. Peamine probleem on, et soovitusel rajanevad ainult vanusel ega arvesta naiste individuaalselt erinevaid riskitasemeid rinnavähi tekkeks. Osa naiste jaoks ei ole 2aastase intervalliga mammograafia tundlikkus optimaalne: 1–2 vähijuhtu iga 1000 uuritud naise kohta on nn intervallivähid, mis diagnoositakse sõltumata sõeluuringust mammograafiavahelisel perioodil (37, 38).

Mammograafiaga seonduvat kiiritusest tingitud kasvaja tekke riski hinnatakse väga väikseks.

3. Rinnanäärmete magnetresonants-tomograafia (MRT)

MRT on mammograafiast tundlikum, kuid vähem spetsiifiline. Andmeid juhuslikustatud uuringutest, et MRT oleks sõeluuringuna populatsiooni keskmise riskiga naistel mammograafiast parem, ei ole. Küll on aga MRT-uuring näidanud varase avastamise meetodina rinnavähist tingitud suremuse vähenemist päriliku vähi riskirühmas (BRCA1, BRCA2 jt geenimutatsioonide kandjatel) (39), mistõttu on MRTd neile naistele soovitatud sõeluuringu meetodina ka rahvusvahelistes juhendites (40).

PATSIENDI KAASAMINE SÕELUURINGU RAKENDAMISEL

Patsiendikeskne tervishoid eeldab hästi informeeritud patsiendi kaasamist oluliste otsuste langetamisse. See on protsess, milles patsient ja tema arst vahetavad infot haiguse, selle diagnoosimise ja raviviiside kohta ning lepivad koos kokku diagnoosimise ja ravi plaani. Sõeluuringus osalemine peaks olema samuti kaasatud otsustus, mis tugineb naisele antud adekvaatsele infotele uuringu kasu ja riskide kohta (36). Nii Ameerika Ühendriikide Ennetustegevuste

Töögrupp (*US Preventive Services Task Force*), Ameerika Vähiliit kui ka Ameerika Sünnitusabi ja Gynäkoloogia Ühing (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) soovivad oma juhendites rakendada kaasatud ja isikustatud otsustusprotsessi naise rinnavähi sõeluuringus osalemise kaalumisel. Praeguses sõeluuringu korralduses, kus naistele saadetakse vaid ühetaolised kutsed uuringule, seda ei toimu. Ideaalis peaksid arstid kasutama kõiki olemasolevaid andmeid ja hindama patsiendi järgneva 5 aasta rinnavähi tekke tõenäosust. Selles käsitluses on oluline ka elupuhune ennustatav kumulatiivne riskitase ning riskitaseme hindamine peakski olema esimeseks sammuks. Nii näiteks soovitab Ameerika Rinnanäärme Kirurgide Selts (*American Society of Breast Surgeons*) formaalset rinnavähi riski hindamist alates 25. eluaastast ning edasist sõeluuringut riskitasemest lähtudes (41).

Eeltoodust tulenevalt ei ole individuaalseid erisusi arvestades õige seada sõeluuringule ka ühtset ülemist vanusepiiri. Sõeluuring peaks jätkuma seni, kuni naise vanuse ja tervisliku seisundi alusel hinnatud oodatav elulemus on üle 5–7 aasta ja naise osalemine sõeluuringus on personaalse riskihinnangu alusel põhjendatud ning ta ise motiveeritud osalema, sh valmis vajadusel biopsiaks ja raviks rinnavähi diagnoosimisel (42).

Patsiendi ja sõeluuringu organisatsiooni otsus rakendada sõeluuringut peaks olema tehtud parima võimaliku tõendus põhise alusel. Sageli pole aga esmatasandi arstidel selleks aega ega piisavat erialalist ettevalmistust, mistõttu on üheks lahenduseks rakendada nii patsiendile kui ka arstile otsusetoad, mis võimaldaks anda nii individuaalseid riskihinnanguid kui ka infot sõeluuringu kasu ja ka riskide kohta.

RINNAVÄHI ENNETUSE ISIKUSTAMISE VAJADUS

Eelnevast tuleneb ka vajadus rinnavähi ennetuse isikustamiseks. Kõik naised ei ole selgelt samal riskitasemel rinnavähki haigestumise poolest. Arvestades rinnavähi erinevaid teadaolevaid riskitasemeid nii populatsiooni kui ka isiku tasemel, on vaja ka ennetuses neist lähtuda. Olemasolevaid andmeid modelleerides on näidatud, et riskidele stratifitseeritud sõeluuring oleks võrreldes ainult vanusele kohandatud sõeluuringuga odavam ja vähem ülediagnoosiv,

säilitades sealjuures sõeluuringu efektiivsuse (43). Suurema riskiga naistel on sõeluuring kasvajate avastamisel efektiivsem, ehkki sõeluuringuga seotud valepositiivsuse ja ülediagnoosimise probleemid ei pruugi väheneda. Sõeluuringute korraldamisel väiksema riskiga naistele suurema intervalliga peaks vähenema ülediagnoosimise ja valepositiivsusega seotud kahjud. Samas, väiksem risk ei tähenda riski puudumist ja ka neile naistele tuleb leida optimaalne mudel. Rinnavähi sõeluuringuid saab muuta täpsemaks individuaalsete riskide hindamise abil.

PERSONAALSE RISKI HINDAMISE VÕIMALUSED

Rinnanäärmete tihedus

Rinnanäärmete tihedust mõõdetakse rinnanäärme koe ilmestumisel mammograafial. Rindade suurem tihedus mammograafial on seotud rinnavähi kuni neli korda suurema riskiga (44). Seni puuduvad juhuslikustatud uuringute andmed sõeluuringu optimaalse intervalli kohta sõltuvalt rinnanäärmete tihedusest, kuid rindade tihedus on lisatud erinevatesse riskihindamismudelitesse, näiteks Tyreri-Cuziki või *Breast Cancer Surveillance Consortium*'i mudelisse (45). Olulisemad sõeluuringu juhendid ei sisalda siiski siiani mammograafilist rinnanäärme tihedust iseseisva tegurina sõeluuringu isikustamiseks.

Rinnavähi riski hindamise mudelid

Viimasel veerandsajal aastal on arendatud mitmeid rinnavähi matemaatilisi riskihindamise algoritme ja tööriistu, mis klassikaliselt arvestavad kas mittegeneetilisi riskitegureid (vanus, rass, reproduktiivanamnees, menopausaalne staatus, perekondlik anamnees, rindade biopsia leid või rindade tihedus mammograafial) või suure riskiga monogeensete muutuste (BRCA1 ja BRCA2) penetrantsust perekonnas.

Gaili mudel (ka BCRAT/NCI) rajaneb hormonaalsetel ja keskkonna riskiteguritel (46). Selle mudeli peamine puudus on ainult esimese ringi sugulaste arvestamine, mistõttu on alahinnatud isaliini pidi edasikanduva pärilikkusriski mõju.

Clausi mudeli on arendanud Yale'i ülikooli teadlased. Mudelit kasutatakse elu jooksul esineva rinnavähi riski hindamiseks naistel, kel vähemalt ühel esimese või teise

astme sugulasel on rinnavähk (47). Mudeli puuduseks on, et see rakendub vaid perekondliku vähianamneesiga naistele ja ei arvesta mittegeneetilisi tegureid.

QCANCERi mudel kasutab vanust, suitsetamise ja alkoholitarbimise infot, perekondlikku kasvajaanamneesi ja teiste krooniliste haiguste esinemist (48). See mudel on arendatud Suurbritannias ja mõeldud kasutamiseks seelses rahvastikus.

BRCAPro mudel arvestab patsiendi vanust, esimese ja teise astme sugulaste vanust nende vähi tekkel ning nende rinna- ja munasarjavähi staatuset koos BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide sageduse ja penetrantsusega, samuti patsiendi etnilist tausta ja salpingo-ooforektoomia staatuset (49). See mudel ei arvesta aga mittepärilikke riskitegureid.

BOADICEA mudel kalkuleerib geneetiliste mutatsioonide riski tõenäosust rinna- ja munasarjavähi aspektist perekonnaanamneesi põhjal (50). See mudel on mõeldud ainult teadusuuringuteks, kuid uuendusena on selles hakatud arvestama ka polügeenseid riskiskoore.

Tyreri-Cuzicki mudel arvestab patsiendi vanust, kehamassi indeksit, hormonaalseid tegureid, prekantseroose, esimese ja teise astme sugulaste anamneesi (51). Mudeli viimasesse versiooni on lisatud ka mammograafial mõõdetud rindade tiheduse näitaja. See mudel on välja töötatud Suurbritannia populatsiooni baasil.

Praegused riskihindamise mudelid on suunatud kas suure pärilikkusriski täpsustamisele või geneetilise testimise vajaduse täpsustamisele. Kirjeldatud mudelite puuduseks on riskihinnangute võimalik ebatäpsus erineva haigestumismääraga populatsioonides, samuti teeb nende kasutamise sõeluuringute jaoks keeruliseks kõigi vajalike sisendandmete puudumine või mitteametlikvaatus.

GEENIANDMETEL PÕHINEVAD RISKIHINNANGUD

Monogeensete haigust tekitavate geeni-muutuste rinnavähi riski suurendav mõju on üsna hästi teada (11, 13, 14) ja seda teadmist kasutatakse juba ka ulatuslikult primaarses ja sekundaarses rinnavähi preventsionis. Uued ja seni süsteemselt kasutamata võimalused on aga andnud polügeensete riskiskooride (PRS) rakendamine. Loodud on esimesed mudelid nende

Tabel 3. Võimalikud käsitlusmeetmed erinevate rinnavähi riskitasemete korral praeguste soovituslike juhendite ja tõenduspõhisuse alusel

Riskitase	Riskitaseme määr	Tervisekäitumise mõjutamine	Radioloogiline uuring	Riski vähendav ravim	Riski vähendav operatsioon
Keskmine	< 1,5 korda populatsiooni keskmisest riskist	Kõik naised	Mammograafia 2aastase intervalliga vanuses 50–74 a	Ei	Ei
Mõõdukalt tõusnud	1,5 kuni 3 korda populatsiooni keskmisest riskist	Kõik naised	Mammograafia igal aastal alates vanusest, kui kõrgenenud riskitase on saavutatud	Jah	Ei
Kõrge	> 3 korra populatsiooni keskmisest riskist	Kõik naised	Mammograafia ja MRT igal aastal	Jah	Jah

kasutamiseks ning käimas on ka esimesed uuringuprojektid PRSi põhineva ennetuse hindamiseks (52, 53). Mitmes mudelis on püütud kombineerida PRSi mittegeneetiliste riskiteguritega (54, 55). Mittegeneetilistel riskiteguritel ja PRSil on siiski ka sõltumatu ennustusvõime (55), samuti geneetilistel teguritel ja mammograafiliselt mõõdetud rinnatihedusel (54). See annab võimaluse rakendada geeninfot teiste tegurite info puudumise korral ka iseseisvalt.

Eestis on käigus rakendusuringuna rinnavähi personaalse ennetuse kliiniline juhtprojekt, mis kasutab Eesti geenivaramu olemasolevat geeninfot nii monogeensete mutatsioonide kui ka polügeense riski kohta, PRSina on kasutusel erinevaid riskikoore kombineeriv nn metaPRS (56). Selle skoori alusel eristuvad suurenenud riskiga naised. Viiel protsendil kõige suurema riskiga naistest on riskitase keskmiselt 2,7 korda suurem kui samas vanuses populatsioonis keskmiselt. PRSi pole veel rakendatud rutiinsetes rinnavähi sõeluuringu programmides, kuid simulatsiooniuuringud on näidanud, et geneetikal rajanevate otsustuste rakendamise sõeluuringutes võib anda suurema efektiivsuse ja kulutõhususe (43).

RINNAVÄHI KÕRGENENUD RISKITASEMED

Esimeseks sammuks riskitaseme määramisel on populatsiooni keskmise riski määramine mingis vanuses. Riskitasemed määratakse tavaliselt elu jooksul esineva tõenäosusena rinnavähi tekkeks või vähi tekke riskina teatud ajaperioodi jooksul (5 või 10 aastat). Näiteks on Maas kaasautoritega hinnatud populatsiooni keskmiseks rinnavähi kumulatiivseks riskiks 30aastasel valgest rassist naisel 80. eluaastaks USAs 11,3%, PRSi ja teisi riskitegureid sisaldava mudeliga jäid aga

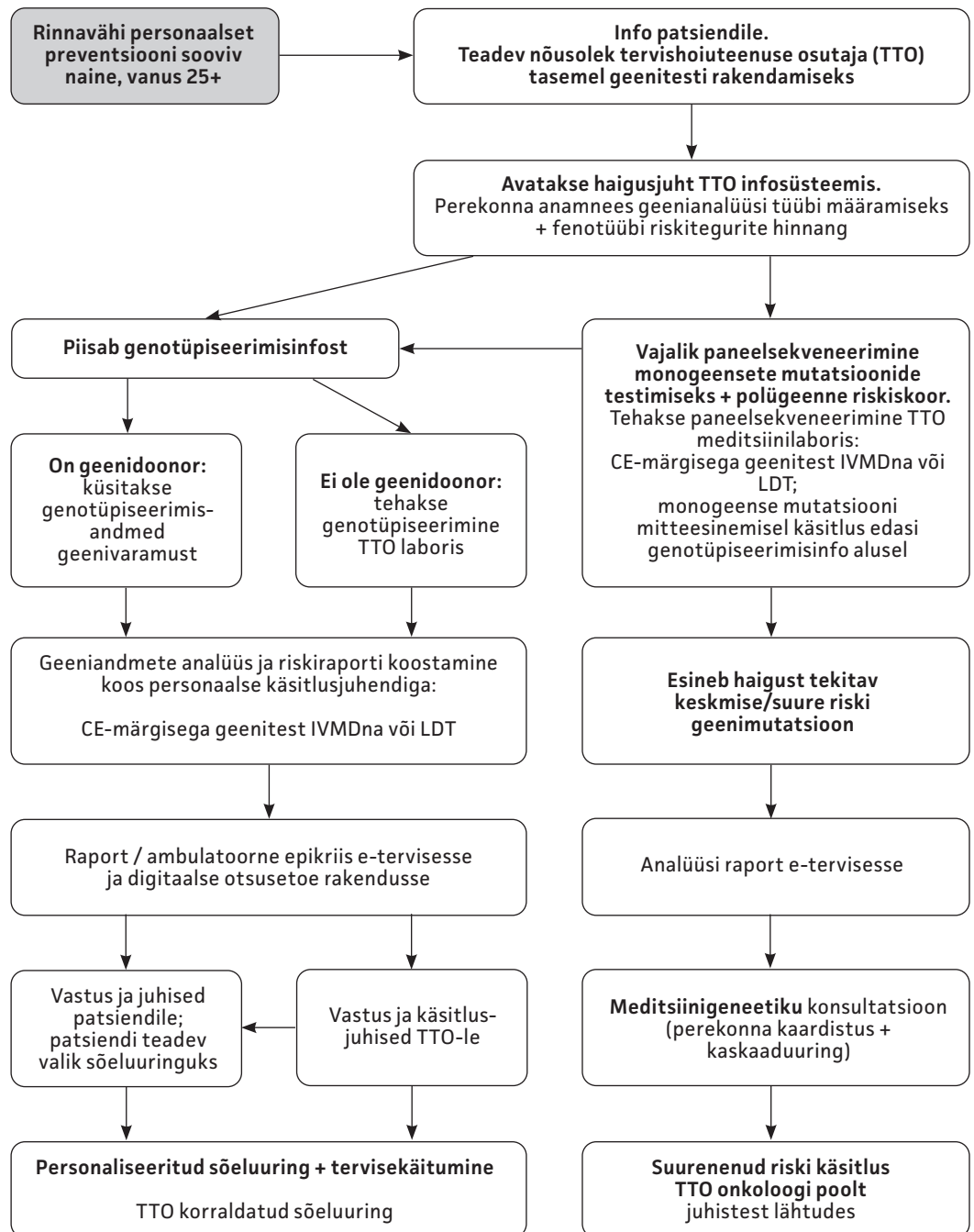
naiste isikustatud riskid vahemikku 4,4% kuni 23,5% (57). Viie aasta haigestumusriski määramist kasutatakse seetõttu, et see aitab hinnata sõeluuringu ja ennetuse mõju just lähiaja rinnavähi tekke riskile. Käimasolevas uuringus WISDOM soovitatakse naistele vanuses 40 kuni 49 aastat mammograafia sõeluuringut juhul, kui nende 5 aasta risk on sama või suurem kui üle 50aastastel (53). Eesti kliiniline juhtprojekt teavitab naisi nii 5 aasta kui ka elupuhusest kumulatiivsest riskist, lähtudes naise vanusest ja geneetilisest riskitasemest.

Riskikategooriate täpsete jaotuste kohta üldine konsensus puudub. Üheks võimaluseks on jagada populatsioon mõõduka riski (1,5–3 korda keskmisest riskist) ja suure riski (üle 3 korra keskmisest riskist) rühmadeks.

Meetmed rinnavähist tingitud enneaegsete surmade vältimiseks peavad kombineerima nii ennetust, varast avastamist kui ka paranenud ravi. Tabelis 3 on toodud võimalik soovituslike meetmete kogum, lähtudes rinnavähi riskitasemetest. Keskmise riskitaseme korral võiks järgida mammograafilise sõeluuringu standardseid soovitusi. Mõõdukalt tõusnud riskitaseme korral võiks mammograafilist sõeluuringut rakendada vastava riskitaseme vanuse saavutamisel igal aastal, lisaks võiks kaaluda patsiendiga kemopreventsiooni rakendamist. Kõrge riskitaseme korral oleks näidustatud iga-aastase MRT-uuring lisaks mammograafiale. Suure riskiga monogeensete mutatsioonide esinemisel on üheks võimaluseks ka riski vähendav operatsioon, seda samuti kaasatud otsuse alusel. Soovitus loobuda sõeluuringust Tõenduspõhiseid andmeid PRSi alusel väikse riskiga naistel sõeluuringutest loobumise ohutuse kohta ei ole, mistõttu seda ei saa ka soovitada.

Joonisel 1 on pakutud välja võimalik geeni-riskidel põhinev mudel rinnavähi personaalseks preventiooniks Eestis, arvestades genotüpiseerimise andmete olemasolu Eesti geenivaramus, aga ka vajadust monogeensete mutatsioonide testimiseks, mida geenivaramus kasutatav genotüpiseerimine

ei võimalda. Arvestama peab geenitestide ja geeniinfo käitlemisele rakenduvaid Euroopa Liidu õigusakte (58). Personaalse preventiooni meetmeid peavad nõuete kohaselt läbi viima tervishoiuteenuste osutajad (TTO) (perearstid, rinnakasvajate eriarstid, geneetilised nõustajad) ning oluline on ka



Joonis 1. Võimalik mudel geeni-riskidel põhinevaks rinnavähi personaalseks preventiooniks Eestis. Euroopa Liidu määruse 2017/746 alusel peavad inimesel rakendatavad geenitestid olema CE-märgisega *in vitro* meditsiiniseadmed (IVMD) või nende puudumisel nn laboris arendatud testid (LDT, *laboratory developed tests*) (58).

patsientide teadev nõusolek. Näidustuste olemasolul on vajalik lisaks PRSi hindamist võimaldavale genotüpiseerimise infole testida ka võimalike monogeensete mutatsioonide esinemise suhtes. Kui patsient on Eesti geenivaramu geenidoonor, on võimalik kasutada patsiendi nõusolekul geenivaramus olemas olevat infot. Kui patsient pole geenidoonor, on vajalik genotüpiseerimine TTO laboris. Monogeensete mutatsioonide esinemise korral toimub edasine käsitus ravijuhendite kohaselt ning vajalik on meditsiinigeneetikute konsultatsioon perekonna kaskaaduringuks. Geeniandmete analüüsi ja riskiraporti alusel peab kaasatud otsuse isikustatud ennetuseks tegema patsient ja tema raviarst.

KOKKUVÕTE

Rinnavähi suremust on võimalik vähendada lisaks paremale ravile tulemuslikuma ennetusega. Rinnavähi ennetuse parendamiseks on vajalik selle modifitseerimine personaalsete riskihinnangute põhjal, kuivõrd naiste riskid rinnavähi tekkeks on erinevad. Personaalsed riskihinnangud põhinevad geneetilise eelsoodumuse hinnangul, mis saadakse monogeensete mutatsioonide testimise ja polügeensete riskiskooride määramise abil ning mida täiendatakse tervisekäitumuslike ja hormonaalsete riskiteguritega. Personaalne riskihinnang peaks olema naise ja arsti kaasatud otsuse aluseks rinnavähi preventiooni rakendamisel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Peeter Padrik on polügeensete riskiskooride geenitestide arendava ettevõtte OÜ Antegenes asutaja.

SUMMARY

The need and possibilities for personalised breast cancer prevention

Peeter Padrik^{1,2}, Neeme Tõnisson^{3,4,5}

Breast cancer is the most common malignancy in women worldwide and the leading cause of death from malignancies. In addition to better therapies, it is possible to reduce breast cancer mortality using more effective primary and secondary prevention. One possibility to improve prevention is the modification of screening programmes as women's risks for developing breast cancer

are different. Implementation of personalised risk predictions is possible by using monogenic genetic testing and polygenic risk scores combined with lifestyle and hormonal risk factors. Personalised risk estimation could serve as the basis for the shared decision on implementation of breast cancer primary and secondary prevention.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144:1941–53.
2. Tervise Arengu Instituut, Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel PK10, 25.05.2019 seisuga [Internet].
3. Tervise Arengu Instituut. Surma põhjuste register, tabel ST21, 25.05.2019 seisuga [Internet].
4. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023–75.
5. Baburin A, Aareleid T, Rahu M, Reedik L, Innos K. Recent changes in breast cancer incidence and mortality in Estonia: Transition to the west. *Acta Oncol* 2016;55:728–33.
6. WHO Position Paper on Mammography Screening. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva, 2014.
7. ASCO-SEP Medical Oncology Self-Evaluation Program 2014.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, 2019.
9. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=4&ages_group%5B%5D=16&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1#collapse-group-0-4.
10. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. *JAMA* 2016;315:68–76.
11. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;71:800–9.
12. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25:1329–33.
13. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402–16.
14. Turnbull C, Rahman N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008;9:321–45.
15. Vaiküll K. Sekkumist võimaldavad geenivariandid TÜ Eesti Geenivaramu valimis – haigusseeliselise tuvastamine ja võimalik kasutamine geneetilises tagasisides. Tartu, 2018.
16. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. Doi: 10.1093/jnci/djv036.
17. Sieh W, Rothstein JH, McGuire V, Whittemore AS. The role of genome sequencing in personalized breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2322–7.
18. 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. *J Natl Cancer Inst* 2017;109. Doi: 10.1093/jnci/djw302.
19. Winzer BM, Whiteman DC, Reeves MM, Paratz JD. Physical activity and cancer prevention: a systematic review of clinical trials. *Cancer Causes Control* 2011;22:811–26.
20. Cummings SR, Tice JA, Bauer S, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:384–98.
21. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24:301–8.
22. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–88.
23. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National

¹ Haematology and Oncology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Estonia,
³ Institute of Genomics/ Gene Centre, University of Tartu, Estonia,
⁴ United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
⁵ The Competence Centre on Health Technologies, Tartu, Estonia

Correspondence to: Peeter Padrik peeter.padrik@kliinikum.ee

Keywords: breast cancer, prevention, screening, screen tests, polygenic risk score

- Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–62.
24. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727–41.
 25. Visvanathan K, Hurlley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013;31:2942–62.
 26. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *NEJM* 2011;364:2381–91.
 27. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:1041–8.
 28. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Medication use to reduce risk of breast cancer: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2019;322:857–67.
 29. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002748.
 30. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331–7.
 31. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967–75.
 32. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:80–7.
 33. Committee on Practice B-G. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstet Gynecol* 2017;130:e1–e16.
 34. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening: a systematic review. *JAMA* 2015;314:1615–34.
 35. Uk I, Cancer B. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet* 2012;380:1778–86.
 36. European Guidelines on Breast Cancer Screening and Diagnosis. Available from: <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>.
 37. Bennett RL, Sellars SJ, Moss SM. Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *Br J Cancer* 2011;104:571–7.
 38. Sankatsing VDV, Fracheboud J, de Munck L, et al. Detection and interval cancer rates during the transition from screen-film to digital mammography in population-based screening. *BMC Cancer* 2018;18:256.
 39. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol* 2010;28:5265–73.
 40. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol* 2016;27:v103–v10.
 41. SurgeonsASoB. Position Statement on Screening Mammography 2019 [Available from: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Position-Statement-on-Screening-Mammography.pdf>].
 42. Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol* 2010;7:18–27.
 43. 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 oncol* 2018;4:1504–10.
 44. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008;10:201.
 45. Tice JA, Bissell MCS, Miglioretti DL, et al. Validation of the breast cancer surveillance consortium model of breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:519–23.
 46. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, 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.
 47. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232–42.
 48. Hoppisley-Cox J, Coupland C. Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract* 2013;63:e11–21.
 49. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145–58.
 50. 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.
 51. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med* 2004;23:1111–30.
 52. Maas P, Barndahl M, Joshi AD, et al. Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA Oncol* 2016;2:1295–302.
 53. Shieh Y, Eklund M, Madlensky L, et al. Breast cancer screening in the precision medicine era: risk-based screening in a population-based trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
 54. Vachon CM, Pankratz VS, Scott CG, et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015;107.
 55. Cuzick J, Brentnall AR, Segal C, et al. Impact of a Panel of 88 single nucleotide polymorphisms on the risk of breast cancer in high-risk women: results from two randomized tamoxifen prevention trials. *J Clin Oncol* 2017;35:743–50.
 56. Läll K, Lepamets M, Palover M, et al. Polygenic prediction of breast cancer: comparison of genetic predictors and implications for risk stratification. *BMC Cancer* 2019;19:557.
 57. Maas P, Barndahl M, Joshi AD, et al. Breast cancer risk from modifiable and nonmodifiable risk factors among white women in the United States. *JAMA oncol* 2016;2:1295–302.
 58. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2017/746 in vitro diagnostikameditsiiniseadmete kohta 2017 [Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/et/TXT/?uri=CELEX:32017R0746..>].