Skóre polygenního rizika a jeho význam pro vznik nádorů

Polygenic risk score and its role in cancer susceptibility

Mišove A., Macháčková E., Nováková K., Svoboda M.

Centrum lékařské genetiky, MOÚ, Brno

Souhrn

Východiska: Skóre polygenního rizika (PRS) zpřesňuje stratifikaci vrozené predispozice k nádorům a jako doplněk monogenního testování může odhalit zvýšené genetické riziko i u osob bez známé patogenní varianty ve vysoce či středně penetrantních genech. Vychází přitom z aditivního působení velkého počtu nízce penetrantních variant napříč genomem a vyjadřuje kontinuum genetické predispozice s přibližně normálním rozložením. Klinicky nejvýraznější rozdíly se typicky pozorují u jedinců v horních a dolních percentilech distribuce PRS, přičemž velikost relativního efektu se liší napříč diagnózami a závisí na konkrétním modelu i zvolené referenční skupině. PRS totiž nepředstavuje jednotný test, nýbrž rodinu statistických modelů lišících se konstrukcí, predikční schopností a přenositelností napříč populacemi, což podtrhuje potřebu externí validace a kalibrace odhadovaného rizika v cílové populaci. Heterogenita modelů PRS, omezená přenositelnost a dosud nejednotná doporučení pro indikaci, reportování a klinické rozhodování patří mezi hlavní překážky širší implementace. V rámci Evropské unie je proto klinické využití převážně koncentrováno do pilotních studií a lokálních projektů. V klinicky orientovaných studiích se pak PRS nejčastěji uplatňuje dvěma způsoby, a to buď jako triážní nástroj pro indikaci intenzivnějšího diagnostického postupu nebo režimu sledování u osob ve zvýšeném riziku, nebo jako součást multifaktoriálních modelů absolutního rizika (např. BOADICEA/CanRisk), které integrují PRS s dalšími rizikovými faktory – např. s nosičstvím patogenní varianty ve středně penetrantním genu (např. *ATM* a *CHEK2*), rodinnou anamnézou či životním stylem. V rámci těchto modelů může PRS zpřesňovat odhad absolutního rizika a tím posouvat jednotlivce přes indikační prahy pro intenzivnější sledování a prevenci. ***Cíl:*** Následující přehled shrnuje princip PRS, hlavní zdroje variability mezi modely a možnosti jeho využití pro stratifikaci rizika a personalizaci screeningu nádorových onemocnění. Současně diskutuje limity přenositelnosti, nutnost kalibrace i dosud omezené důkazy o tom, zda přesnější stratifikace rizika povede ke zlepšení klinických výsledků.

Klíčová slova

polygenní rizikové skóre – multifaktoriální dědičnost – stratifikace rizika – genetická predispozice k nemoci – onkologická prevence – časná detekce nádoru

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Adéla Mišove, MSci
Centrum lékařské genetiky
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: adela.misove@mou.cz

Přijato/Accepted: 3. 3. 2026

doi: 10.48095/ccko2026S12

Summary

Background: Polygenic risk score (PRS) has the ability to stratify inherited susceptibility to cancer and, as a complement to monogenic testing, can identify individuals at increased genetic risk even when no pathogenic variant is detected in high- or moderate-penetrance genes. It reflects the combined additive effects of a large number of low-penetrance variants across the genome, and represents a continuum of genetic susceptibility with an approximately normal distribution. Clinically relevant differences are typically observed in individuals in the highest and lowest percentiles of the PRS distribution, while relative risk gradients depend on the cancer type, the specific PRS model, and the reference population used. PRS is not a single test but rather a family of statistical models that differ in their design, predictive performance, and transferability across populations, underscoring the need for external validation and population-specific calibration of absolute risk. Broader implementation is thus still held back by differences between individual PRS models, limited transferability, and the lack of harmonized guidance on indication, reporting, and clinical decision-making. Consequently, clinical use in the European Union remains largely confined to pilot studies and local projects. Within these initiatives, PRS is most commonly applied in two main ways – either as a triage tool for intensified diagnostics or screening in higher-risk groups, or as a component of multifactorial absolute-risk models (e. g. BOADICEA/CanRisk) that integrate PRS with other risk factors such as pathogenic variants in moderate-penetrance genes (e. g. *ATM* or *CHEK2*), family history, or lifestyle factors. By refining absolute-risk estimates, PRS may shift individuals across clinical decision thresholds for more intensive surveillance and preventive strategies. ***Aim:*** This review summarizes the principles of PRS, the main sources of variability between models, and its potential applications in risk stratification and personalized cancer screening. It also addresses limitations in transferability, the need for calibration, and the currently limited evidence for improvements in hard clinical outcomes.

Key words

polygenic risk score – multifactorial inheritance – risk stratification – genetic predisposition to disease – cancer prevention – early detection of cancer

Úvod

Vznik nádorových onemocnění je výsledkem komplexní interakce genetických a environmentálních faktorů, jejichž relativní podíl se liší napříč jednotlivými diagnózami. Epidemiologické studie dlouhodobě ukazují, že řada nádorů se v rodinách vyskytuje častěji, než by odpovídalo náhodě [1–3], přičemž studie na dvojčatech nám pomáhají odhadnout, jaký podíl variability rizika vzniku nádorů v populaci lze v daném prostředí a čase přičíst genetickým rozdílům mezi jedinci (box 1). Klíčovým příspěvkem v této oblasti byla rozsáhlá studie konsorcia NorTwinCan [4], která na základě dlouhodobého sledování > 200 000 skandinávských dvojčat odhadla celkovou dědivost nádorových onemocnění na ~33 %, a to při zohlednění sdílených environmentálních faktorů. Nejvyšší odhady dědivosti u solidních nádorů byly pak pozorovány u melanomu (58 %), karcinomu prostaty (57 %) a karcinomu vaječníků (39 %) [4].

Genetické mechanizmy vrozené predispozice k nádorům nejsou jednotné a na základě aktuálních poznatků je lze v kontextu klinické genetiky konceptuálně rozdělit do dvou základních kategorií:

- vzácné zárodečné varianty ve vysoce či středně penetrantních genech;
- polygenní složka tvořená aditivním efektem velkého počtu nízce penetrantních variant napříč genomem.

Celkové riziko onemocnění je pak v různé míře modifikované prostředím a životním stylem.

Monogenní a polygenní složky vrozené dispozice k nádorům

Tradičně se udává, že patogenní zárodečné varianty v nádorových predispozičních genech vysvětlují vznik 5–10 % nádorů [5]. Varianty ve středně (např. *ATM*, *CHEK2*) či vysoce (např. *BRCA1/2, TP53, MLH1*) penetrantních genech významně zvyšují celoživotní riziko jednotlivce [6,7], nicméně jejich nízká populační frekvence vysvětluje jen omezenou část pozorované dědivosti nádorových onemocnění na populační úrovni [8,9]. Tento nesoulad je historicky označován jako „problém chybějící dědivosti" (missing heritability problem) a vedl k hypotéze, že kumulativní efekt mnoha nízce penetrantních variant by mohl objasnit další část dědičné složky rizika [9,10].

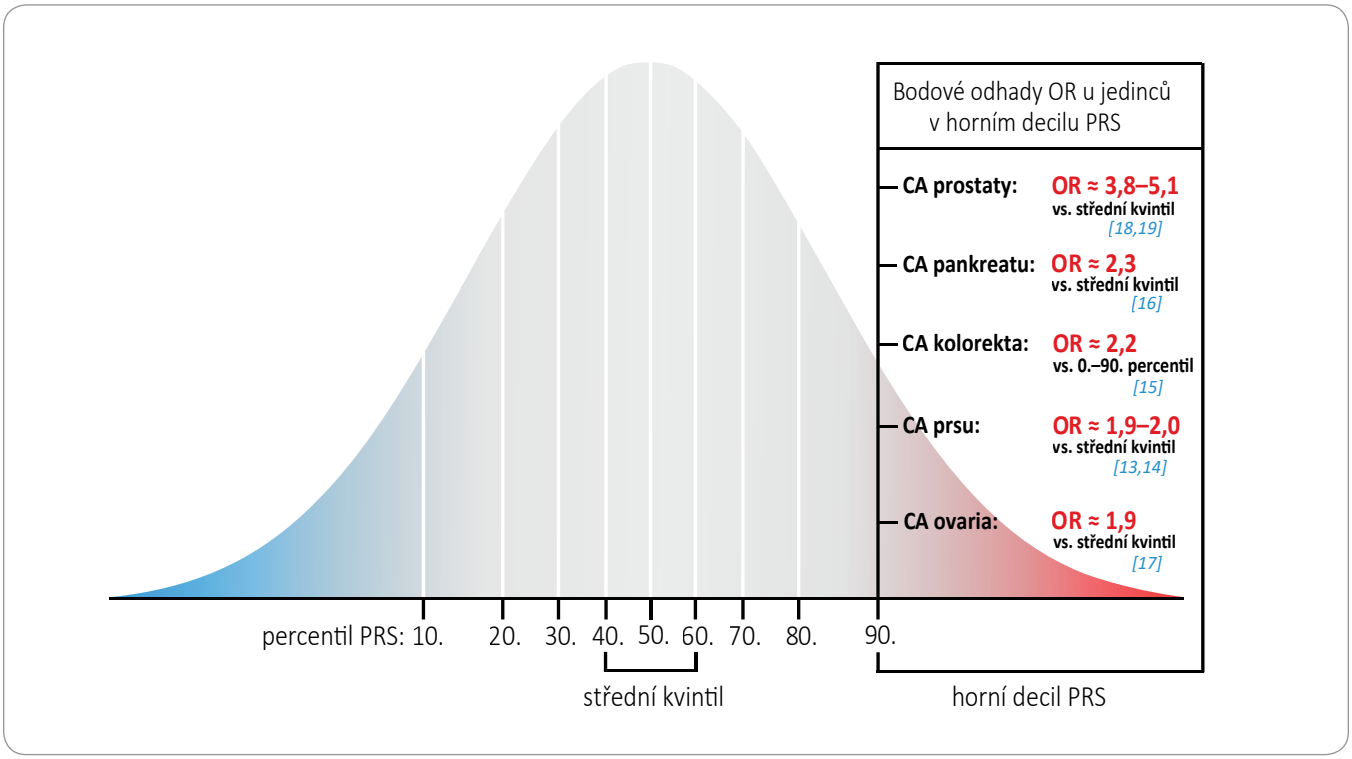
Průlom v tomto ohledu přinesly rozsáhlé celogenomové asociační studie, které systematickým porovnáváním frekvencí genetických variant mezi velkými soubory onkologických pacientů a zdravých kontrol identifikovaly tisíce běžných variant spojených s rizikem vzniku nádorů [11]. Zatímco každý jednonukleotidový polymorfizmus (single-nucleotide polymorphisms – SNP) má samostatně jen nepatrný vliv (OR (odds ratio) < 1,2), jejich kumulativní efekt, vyjádřený prostřednictvím PRS, může podstatně ovlivnit celoživotní riziko onemocnění [11,12].

Box 1. Dědičnost vs. dědivost – rozdíl mezi biologickým principem a populačním parametrem.

Zatímco dědičnost označuje schopnost živých tvorů předávat určité znaky mezi generacemi, dědivost (heritabilita) je statistický populační parametr. Vyjadřuje, jaký podíl variance určitého fenotypu v populaci lze v daném prostředí a čase vysvětlit genetickými rozdíly mezi jedinci. Jednou z klasických metod odhadu jsou studie na dvojčatech, kde se porovnává konkordance (tzn. současný výskyt daného znaku) mezi monozygotními a dizygotními dvojčaty. Čím větší je pak rozdíl v konkordanci mezi těmito skupinami, tím vyšší podíl fenotypové variance v dané populaci lze přičíst genetickým faktorům.

Princip PRS a heterogenita jednotlivých modelů

Na rozdíl od binární povahy vysoce penetrantních monogenních variant představuje PRS kontinuum rizika, které po standardizaci vykazuje přibližně normální rozložení v populaci. Klinicky nejvýraznější rozdíly se typicky pozorují na



Obr. 1. Distribuce polygenního rizikového skóre v evropské populaci a velikost asociace horního decilu s onemocněním napříč diagnózami vyjádřená poměrem šancí.
PRS vyjadřuje aditivní efekt mnoha nízce penetrantních variant a v populaci má přibližně normální rozložení. OR udává, o kolik je vyšší riziko onemocnění u osob v horním decilu PRS oproti uvedené referenční skupině. Uvedené bodové odhady OR spadají do odpovídajících 95% CI reportovaných v původních studiích.
CA – karcinom, CI – interval spolehlivosti, OR – poměr šancí, PRS – polygenní rizikové skóre

koncích distribuce, kdy jedinci v horním decilu (90.–100. percentil) mohou mít ve srovnání se středním kvintilem (40.–60. percentil) významně vyšší riziko onemocnění, přičemž velikost efektu se liší v rámci jednotlivých diagnóz (obr. 1). U karcinomu prsu je riziko onemocnění evropských žen v horním decilu PRS přibližně dvojnásobné (OR ≈ 2,0) [13,14]. Podobný efekt byl pozorován u karcinomu kolorekta (colorectal cancer – CRC) (OR ≈ 2,2) [15], slinivky (OR ≈ 2,3) [16] i ovaria (OR ≈ 1,9) [17], zatímco u karcinomu prostaty je efekt výraznější – evropští muži v horním decilu PRS vykazují OR v rozmezí 3,8–5,1 ve srovnání s muži ve středním kvintilu [18,19].

Tyto hodnoty je však nutné chápat v kontextu konkrétních modelů – PRS totiž nepředstavuje jednotný test, ale rodinu statistických modelů lišících se konstrukcí i predikční schopností. PRS se vždy kalibruje vůči konkrétní referenční populaci, přičemž jednotlivé modely nemusí být plně přenositelné do odlišných populací, zejména napříč etniky [20,21]. Zatímco některé modely zahrnují pouze desítky až stovky nejsilněji asociovaných SNP [14–16], jiné využívají tisíce až statisíce variant napříč celým genomem [17]. Prediktivní síla PRS přitom obvykle neroste lineárně s počtem zahrnutých variant a po určitém bodě přináší další rozšiřování modelu už jen marginální zisk, mnohdy za cenu vyššího statistického šumu a horší přenositelnosti napříč populacemi [21–23].

Klinický potenciál přesnější stratifikace rizika onemocnění

Skutečnost, že PRS umožňuje identifikovat jedince se zvýšenou vrozenou nádorovou dispozicí i v situaci, kdy je standardní testování vysoce a středně penetrantních genů negativní, představuje potenciálně významný přínos. Přesnější odhad individuálního absolutního rizika onemocnění otevírá prostor pro personalizaci preventivních postupů a screeningu z hlediska věku zahájení, frekvence i volby modality.

Tento princip dobře ilustruje prospektivní britská studie BARCODE 1 u karcinomu prostaty [24], kde PRS založené na 130 SNP sloužilo jako triážní nástroj pro nabídku intenzivnější diagnostické cesty nezávisle na hladině prostatického specifického antigenu (PSA). Mužům ve věku 55–69 let v horním decilu PRS byla nabídnuta multiparametrická magnetická rezonance (mpMRI) a transperineální biopsie. Karcinom prostaty byl pak detekován u 40 % vyšetřených (187 z 468), přičemž více než polovina zachycených nádorů (103 z 187; 55,1 %) spadala dle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kritérií (2024) do středně či vysoce rizikové kategorie. Autoři zároveň uvádějí, že standardní britská diagnostická cesta založená na PSA > 3 µg/l a pozitivní mpMRI by u této skupiny vedla k přehlédnutí 71,8 % (74 z 103) klinicky významných případů [24].

V kontextu českých screeningových programů lze analogicky uvažovat

o individualizaci věku zahájení a intervalů vyšetření u CRC. Vysoké PRS může posunout věk dosažení prahové kumulativní incidence o několik let a současně umožňuje stratifikovat reziduální riziko po negativní koloskopii na základě odhadu, že jedinci v horním decilu PRS mají ve srovnání s referenční skupinou (10.–90. percentil) přibližně dvojnásobné riziko postkoloskopického CRC [25]. U karcinomu plic bylo ukázáno, že po zohlednění klinických faktorů (zejména kouření a rodinné anamnézy) může PRS posunout věk indikačního prahu rizika pro nízkodávkové CT (v citované práci definovaný jako ≥ 1,5 % 5letého absolutního rizika) přibližně o 4–8 let [26].

Právě integrace PRS s dalšími rizikovými faktory je pak pro řadu diagnóz zásadní. Samotné PRS představuje pouze jednu složku nádorové etiologie a většinou má jen střední diskriminační schopnost, s plochou pod ROC (receiver operating characteristic) křivkou (area under the curve – AUC) typicky kolem 0,55–0,65 [14,17,27]. V klinické praxi je proto výhodnější PRS integrovat v rámci multifaktoriálních modelů absolutního rizika.

V onkogenetice je v současnosti nejrozšířenějším multifaktoriálním nástrojem model BOADICEA, který je v praxi většinou používán prostřednictvím webového rozhraní CanRisk. Jedná se o bezplatně dostupný nástroj, adaptovaný zejména v britském zdravotnictví, který byl validovaný na rozsáhlých kohortách pro predikci rizika karcinomu prsu [28], ovaria [29] a prostaty [30]. Vedle patogenních variant ve středně či vysoce penetrantních genech integruje řadu známých predikčních faktorů vč. rodinné anamnézy, PRS a mamografické denzity. Zařazení PRS do výpočtu BOADICEA/CanRisk může při použití prahových hodnot dle doporučení NCCN změnit doporučený postup přibližně u 1/4 žen se zatíženou rodinnou anamnézou a bez prokázané patogenní varianty [31]. Nejrozšířenější panel 313 SNP používaný k výpočtu PRS pro karcinom prsu [14] byl navíc již validován v české populaci [13,32]. PRS zároveň zpřesňuje odhad absolutního rizika u nositelek patogenních variant ve středně penetrantních genech (např. *ATM* a *CHEK2*), kde bez multifaktoriálního přístupu často pracujeme s širokými intervaly rizika. Integrace PRS pak může vést k reklasifikaci napříč indikačními prahy, což se může promítnout do intenzity sledování i do úvah o profylaktických operacích [31].

Limity a překážky implementace PRS

Navzdory narůstajícím důkazům, že PRS může zpřesnit stratifikaci populačního rizika, zůstává jeho zavádění do rutinní klinické praxe v rámci Evropské unie omezené převážně na pilotní implementace a lokální projekty. Klíčovou překážkou je metodická heterogenita jednotlivých modelů a potřeba externí validace a kalibrace absolutního rizika v cílové populaci. Aktuální debata se tak méně týká toho, zda PRS funguje v relativních ukazatelích (AUC, C-index), ale spíše se soustředí na to, jak se výsledky mění v závislosti na referenční populaci a při přenosu mimo tréninkovou kohortu. To je kritické zejména tam, kde klinické rozhodování stojí na absolutním riziku a prahových hodnotách, protože i relativně malé posuny v distribuci PRS mohou u některých osob změnit zařazení nad/pod klinicky významný práh [33].

Současně platí, že přesnější stratifikace sama o sobě nezaručuje výrazný pokles mortality, protože významná část nádorů vzniká mimo rizikovou část distribuce PRS [34]. Randomizovaná studie WISDOM [35] ukázala, že multifaktoriálně řízený, PRS-integrovaný přístup u žen ve věku 40–74 let byl při přibližně 5letém sledování karcinomu prsu non-inferiorní vůči každoroční mamografii z hlediska výskytu pokročilejších nádorů. Probíhající randomizované studie vč. MyPeBS [36] pak přinesou další poznatky o klinické účinnosti a bilanci nákladů/přínosů screeningu karcinomu prsu založeném na riziku.

Závěr

PRS zpřesňuje stratifikaci rizika, avšak jeho klinická hodnota závisí na kalibraci v cílové populaci. Nejedná se o samostatný test, nýbrž o jednu složku multifaktoriálního odhadu, která má největší klinický potenciál u osob, jejichž odhad absolutního rizika leží v blízkosti indikačních prahů. V rutinní praxi by proto mělo být PRS interpretováno společně s dalšími rizikovými faktory, zejména s výsledky testování patogenních variant ve vysoce či středně penetrantních genech, ideálně v rámci externě validovaných a pro danou populaci kalibrovaných modelů.

Dedikace

Podpořeno projektem SALVAGE (OP JAK; reg. č. CZ.02.01.01/00/22_008/0004644) – spolufinancováno Evropskou unií a státním rozpočtem České republiky.

Literatura

1. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA et al. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J Natl Cancer Inst 1994; 86(21): 1600–1608. doi: 10.1093/jnci/86.21.1600.
2. Hemminki K, Ji J, Brandt A et al. The Swedish family-cancer database 2009: prospects for histology-specific and immigrant studies. Int J Cancer 2010; 126(10): 2259–2267. doi: 10.1002/ijc.24795.
3. Albright F, Teerlink C, Werner TL et al. Significant evidence for a heritable contribution to cancer predisposition: a review of cancer familiality by site. BMC Cancer 2012; 12: 138. doi: 10.1186/1471-2407-12-138.
4. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR et al. Familial risk and heritability of cancer among twins in nordic countries. JAMA 2016; 315(1): 68–76. doi: 10.1001/jama.2015.17703.
5. Garber JE, Offit K. Hereditary cancer predisposition syndromes. J Clin Oncol 2005; 23(2): 276–292. doi: 10.1200/JCO.2005.10.042.
6. Kleiblová P, Novotný J, Cibula D et al. Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM a CHEK2 predisponujících ke vzniku dědičného karcinomu prsu, vaječníků, prostaty a pankreatu (4.2024). Klin Onkol 2024; 37(4): 292–299. doi: 10.48095/ccko2024292.
7. Novotný J, Cibula D, Curtisová V et al. Doporučené postupy klinické péče o nosiče zárodečných mutací v genech MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 a velkých delecí EPCAM predisponujících ke vzniku Lynchova syndromu (4.2024). Klin Onkol 2024; 37(5): 384–389. doi: 10.48095/ccko2024384.
8. van Hout CV, Tachmazidou I, Backman JD et al. Exome sequencing and characterization of 49,960 individuals in the UK biobank. Nature 2020; 586(7831): 749–756. doi: 10.1038/s41586-020-2853-0.
9. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al. Finding the missing heritability of complex diseases. Nature 2009; 461(7265): 747–753. doi: 10.1038/nature08494.
10. Goldstein DB. Common genetic variation and human traits. N Engl J Med 2009; 360(17): 1696–1698. doi: 10.1056/NEJMp0806284.
11. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q et al. 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. Am J Hum Genet 2017; 101(1): 5–22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
12. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. Nat Genet 2018; 50(9): 1219–1224. doi: 10.1038/s41588-018-0183-z.
13. Hovhannisyan M, Zemankova P, Nehasil P et al. Population-specific validation and comparison of the performance of 77- and 313-variant polygenic risk scores for breast cancer risk prediction. Cancer 2024; 130(17): 2978–2987. doi: 10.1002/cncr.35337.

14. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. Am J Hum Genet 2019; 104(1): 21–34. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.002.
15. Fernandez-Rozadilla C, Timofeeva M, Chen Z et al. Deciphering colorectal cancer genetics through multi-omic analysis of 100,204 cases and 154,587 controls of European and East Asian ancestries. Nat Genet 2023; 55(1): 89–99. doi: 10.1038/s41588-022-01222-9.
16. Bogumil D, Conti DV, Sheng X et al. Replication and genetic risk score analysis for pancreatic cancer in a diverse multiethnic population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020; 29(12): 2686–2692. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0963.
17. Dareng EO, Tyrer JP, Barnes DR et al. Polygenic risk modeling for prediction of epithelial ovarian cancer risk. Eur J Hum Genet 2022; 30(3): 349–362. doi: 10.1038/s41431-021-00987-7.
18. Conti DV, Darst BF, Moss LC et al. Trans-ancestry genome-wide association meta-analysis of prostate cancer identifies new susceptibility loci and informs genetic risk prediction. Nat Genet 2021; 53(1): 65–75. doi: 10.1038/s41588-020-00748-0.
19. Chen F, Darst BF, Madduri RK et al. Validation of a multi-ancestry polygenic risk score and age-specific risks of prostate cancer: a meta-analysis within diverse populations. Elife 2022; 11: e78304. doi: 10.7554/eLife.78304.
20. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. Nat Genet 2019; 51(4): 584–591. doi: 10.1038/s41588-019-0379-x.
21. Kachuri L, Chatterjee N, Hirbo J et al. Principles and methods for transferring polygenic risk scores across global populations. Nat Rev Genet 2024; 25(1): 8–25. doi: 10.1038/s41576-023-00637-2.
22. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. PLoS Genet 2013; 9(3): e1003348. doi: 10.1371/journal.pgen.1003348.
23. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. Nat Protoc 2020; 15(9): 2759–2772. doi: 10.1038/s41596-020-0353-1.
24. McHugh JK, Bancroft EK, Saunders E et al. Assessment of a polygenic risk score in screening for prostate cancer. N Engl J Med 2025; 392(14): 1406–1417. doi: 10.1056/NEJMoa2407934.
25. Tamlander M, Jermy B, Seppälä TT et al. Genome-wide polygenic risk scores for colorectal cancer have implications for risk-based screening. Br J Cancer 2024; 130(4): 651–659. doi: 10.1038/s41416-023-02536-z.
26. Hung RJ, Warkentin MT, Brhane Y et al. Assessing lung cancer absolute risk trajectory based on a polygenic risk model. Cancer Res 2021; 81(6): 1607–1615. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1237.
27. Ho PJ, Tan IB, Chong DQ et al. Polygenic risk scores for the prediction of common cancers in East Asians: a population-based prospective cohort study. Elife 2023; 12: e82608. doi: 10.7554/eLife.82608.
28. Petitjean C, Wilcox N, Ficorella L et al. Evaluating the performance of the breast and ovarian analysis of disease incidence algorithm model in predicting 10-year breast cancer risks in UK biobank. J Natl Cancer Inst 2025; 117(5): 948–958. doi: 10.1093/jnci/djae335.
29. Yang X, Wu Y, Ficorella L et al. Validation of the BOADICEA model for epithelial tubo-ovarian cancer risk prediction in UK biobank. Br J Cancer 2024; 131(9): 1473–1479. doi: 10.1038/s41416–024–02851-z.
30. Nyberg T, Brook MN, Ficorella L et al. Canrisk-prostate: a comprehensive, externally validated risk model for the prediction of future prostate cancer. J Clin Oncol 2023; 41(5): 1092–1104. doi: 10.1200/JCO.22.01453.
31. Lakeman IM, Rodríguez-Girondo MD, Lee A et al. Clinical applicability of the polygenic risk score for breast cancer risk prediction in familial cases. J Med Genet 2023; 60(4): 327–336. doi: 10.1136/jmg-2022-108502.
32. Hovhannisyan M, Kleiblová P, Nehasil P et al. Skóre polygenního rizika (PRS) a jeho potenciál pro stratifikaci rizika karcinomu prsu. Klin Onkol 2023; 36(3): 198–205. doi: 10.48095/ccko2023198.
33. Kullo IJ. Clinical use of polygenic risk scores: current status, barriers and future directions. Nat Rev Genet 2026; 27(3): 246–263. doi: 10.1038/s41576-025-00900-8.
34. Huntley C, Torr B, Sud A et al. Utility of polygenic risk scores in UK cancer screening: a modelling analysis. Lancet Oncol 2023; 24(6): 658–668. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00156-0.
35. Fergus KB, Heise RS, Madlensky L et al. Integrating breast cancer polygenic risk scores at scale in the WISDOM study: a national randomized personalized screening trial. Genome Med 2025; 17(1): 97. doi: 10.1186/s13073-025-01524-7.
36. Roux A, Cholerton R, Sicsic J et al. Study protocol comparing the ethical, psychological and socio-economic impact of personalised breast cancer screening to that of standard screening in the "my personal breast screening" (mypebs) randomised clinical trial. BMC Cancer 2022; 22(1): 507. doi: 10.1186/s12885-022-09484-6.