

УДК 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

Л. А. Рибченко✉, Г. М. Бичкова, Г. В. Скибан, С. В. Клименко

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ПРОГНОЗУВАННЯ ВІРОГІДНОСТІ НОСІЙСТВА МУТАЦІЙ *BRCA1* ТА *BRCA2* У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ СІМЕЙНИМ АНАМНЕЗОМ ЩОДО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА/АБО РАКУ ЯЄЧНИКІВ

Обтяженість сімейного анамнезу щодо раку молочної залози та/або раку яєчників може свідчити про носійство мутації в *BRCA1* та *BRCA2* генах.

Мета: оцінити та порівняти можливості Манчестерської бальної системи, алгоритму Penn II та Myriad на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією *BRCA1/2* та осіб без мутантних алелей серед українських жінок з раннім розвитком раку молочної залози та/або обтяженим сімейним анамнезом щодо раку молочної залози та/або раку яєчників.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом дослідження слугували результати генеалогічного, молекулярно-генетичного та клініко-морфологічного обстеження 44 осіб, хворих на рак молочної залози, з раннім розвитком захворювання або з обтяженим сімейним анамнезом щодо онкологічної патології молочної залози та/або яєчників. Визначення найбільш імовірних носіїв мутацій *BRCA1* і *BRCA2* серед обстежених жінок проводили за допомогою трьох вищезгаданих алгоритмів.

Результати та висновки. Манчестерська бальна система має кращу здатність на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей. Площа під кривою Манчестерської бальної системи складає 0,84, Penn II – 0,66, Myriad – 0,68.

Ключові слова: Манчестерська бальна система, Penn II, Myriad, *BRCA1*, *BRCA2*.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2013. Вип. 18. С. 253–260.

L. A. Rybchenko✉, A. M. Bychkova, G. V. Skyban, S. V. Klymenko

State Institution “National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, 04050, Ukraine

Prognosis of probability of *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriage in women with compromised family history of breast and/or ovarian cancer

Burdened family history of breast and/or ovarian cancer may indicate the mutations carriage in the *BRCA1* and *BRCA2* genes.

Objective. Estimation and compare of the Manchester Scoring system, Penn II and Myriad algorithm in an ability to distinguish the cases with *BRCA1/2* mutation those and no mutant alleles at the individual level among the Ukrainian women with early onset of a breast cancer and/or compromised family history with breast cancer and/or ovarian cancer.

Material and methods. Results of genealogy, molecular genetic and morphological study from 44 females with breast cancer, with early development of the disease or family history of a breast cancer and/or ovarian cancer were the material of research. Determination of carriers *BRCA1* and *BRCA2* mutations among women was performed by Manchester Scoring system and Penn II and Myriad algorithm.

✉ Рибченко Людмила Анатоліївна, e-mail: ribchenkol@i.ua

© Рибченко Л. А., Бичкова Г. М., Скибан Г. В., Клименко С. В., 2013

Results and conclusions. Manchester Scoring system has better capacity to distinguish patients with and without mutant alleles at the individual level. The area under the curve of Manchester Scoring system is 0.84, Penn II – 0.66, Myriad – 0.68.

Key words: Manchester scoring system, Penn II, Myriad, BRCA1, BRCA2.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2013;18:253–260.

Рак молочної залози (PMЗ) займає перше місце серед злоякісних новоутворень у жінок як в Україні, так і в більшості країн світу. Ризик виникнення PMЗ впродовж життя становить 8–12 % [1]. Однак для жінок з мутаціями *BRCA1* та *BRCA2* ризик PMЗ значно вищий – від 40 до 80 % [2]. Мутації в генах *BRCA1/2* у загальній популяції зустрічаються з частотою від 1:400 до 1:800 [3] та складають 5–10 % всіх випадків PMЗ [4]. Враховуючи низьку поширеність, розмір генів *BRCA1/2* та спектр їх молекулярних варіантів, стає очевидним, що проводити генетичне дослідження на наявність мутацій спадкового раку всім жінкам неможливо. Тому, перш ніж його здійснювати, необхідно оцінити ймовірність носійства мутацій. За кордоном у клінічній практиці для визначення ризику носійства мутаційних алелей застосовують алгоритми розрахунку прогнозу *BRCA1/2* мутацій, що дозволяє з найменшими витратами забезпечувати обстеження значних популяцій людей. Найбільш поширеними є модель BOADICEA, Манчестерська бальна система, Myriad, IBIS, Penn II тощо [5–9]. В Україні досліджень з оцінки доцільності проведення медико-генетичного консультування з використанням алгоритмів, що передують генетичному тестуванню, не проводилося.

МЕТА

Оцінити та порівняти можливості Манчестерської бальної системи, алгоритму Penn II та Myriad на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією *BRCA1/2* та осіб без мутантних алелей серед українських жінок з раннім розвитком PMЗ та/або обтяженим сімейним анамнезом щодо PMЗ та/або раку яєчників (РЯ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження включені результати генеалогічного, молекулярно-генетичного та клініко-морфологічного обстеження 44 осіб, хворих на PMЗ з раннім розвитком захворювання (до 40 років включно) або з обтяженим сімейним анамнезом щодо PMЗ та/або РЯ (2 та більше випадків у родоводі). Основну групу дослідження склали жінки, які брали участь у ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС (n=22), серед яких 4 особи були *BRCA1*-позитивні (одна – з мутацією 185delAG та три з мутацією 5382insC). Конт-

Breast cancer (BC) takes first place among malignant neoplasms in women both in Ukraine and worldwide. The lifetime risk of BC is 8–12% [1]. However, for women with *BRCA1* and *BRCA2* mutations the cancer risk is significantly higher – from 40 to 80% [2]. Mutations in genes *BRCA1/2* in general population are found with frequency from 1:400 to 1:800 [3] and constitute 5–10% of all BC cases [4]. Taking into account a low prevalence, size of *BRCA1/2* genes and spectrum of their molecular variants, the impossibility of carrying out a genetic study for the presence of mutations of hereditary cancer in all women becomes obvious. Therefore, before carrying out the study it is necessary to evaluate the probability of carriage of mutations. In the foreign clinical practice to determine the risk of mutated alleles carriage the algorithms of calculation of *BRCA1/2* mutations prognosis are used that allows to examine the significant population with minor expenses. The most widespread are BOADICEA model, Manchester scoring model, Myriad, IBIS, Penn II, and BRCAPRO [5–9]. There are no studies conducted in Ukraine for evaluation of appropriateness of carrying out a genetic consultation with use of algorithms, which precede genetic test.

OBJECTIVE

Estimation and compare of the Manchester Scoring system, Penn II and Myriad algorithm in an ability to distinguish the cases with *BRCA1/2* mutation those and no mutant alleles at the individual level among the Ukrainian women with early onset of a breast cancer and/or compromised family history with breast cancer and/or ovarian cancer (OC).

MATERIALS AND METHODS

Results of genealogical, molecular-genetic and clinic-morphological tests of 44 females with BC in early onset of disease (≤ 40 years old) or with compromised family history of BC and/or OC (≥ 2 cases in pedigree) have been included in the study. The main group of study have been constituted by women, who participated in a clean-up of the Chernobyl NPP accident consequences (n=22), among them 4 individuals were *BRCA1*-positive (one – with 185delAG mutation and three – with 5382insC mutation).

рольна група сформована з 22 осіб без радіаційного анамнезу: 5 хворих з *BRCA1*-залежним РМЗ (у всіх випадках 5382insC) та 17 з *BRCA*-негативним РМЗ. Пацієнти були відібрані для дослідження відповідно до принципів Гельсінкської декларації після затвердження дослідження Комітетом з медичної етики ННЦРМ.

Критеріями включення у розрахунок досліджуваних алгоритмів слугували: наявність у пробанд РМЗ з маніфестацією захворювання ≤ 40 років; 2 та більше випадків РМЗ в сім'ї, принаймні один з яких діагностований у віці ≤ 50 років та/ або РЯ у будь-якому віці, наявність у родоводі білатерального РМЗ, злоякісних пухлин грудних залоз у чоловіків. Були включені випадки РМЗ та/ або РЯ серед родичів першого або другого рівнів споріднення.

Визначення трьох найбільш поширених мутантних алелей 5382ins і 185delAG гена *BRCA1* та 6174delT гена *BRCA2* здійснювали за допомогою алель-специфічної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції на базі лабораторії мутагенезу та антимутагенезу. Наявність мутації, визначеної за допомогою алель-специфічної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції, підтверджували автоматичним ферментативним секвенуванням за Сенгером на базі відділу геноміки Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

Визначення серед жінок найбільш імовірних носіїв мутацій *BRCA1* і *BRCA2* проводили за допомогою Манчестерської бальної системи [6], алгоритму Penn II [9] та Myriad [7].

Манчестерська бальна система являє собою ручний підрахунок балів за допомогою таблиць, включає в себе дані про наявність або відсутність у пробанд та його родичів I, II і III ступенів споріднення РМЗ, РЯ, раку передміхурової залози та раку підшлункової залози із зазначенням віку маніфестації онкологічної патології в досліджуваній сім'ї. Манчестерська система розрахунку (версія 2009 року) включає клініко-морфологічні дані пухлин молочної залози, зокрема, ступінь диференціювання, імуногістологічний статус тощо [6].

Модель Penn II включає наступні відомості про родичів пацієнтки у трьох поколіннях: кількість жінок в родині з діагнозом РМЗ та РЯ, окремі випадки РЯ або раку фаллопієвих труб за відсутності РМЗ, кількість випадків РМЗ у віці 50 років, наявність злоякісної пухлини молочної залози у матері та доньки, наявність білатерального РМЗ, чоловічого РМЗ, а також випадки раку підшлункової залози та передміхурової залози в родині [9].

Control group has been formed out of 22 individuals without radiation exposure in a history: 5 patients with *BRCA1*-dependent BC (5382insC in all cases) and 17 with *BRCA*-negative BC. Patients have been selected for the study according to the principles of Declaration of Helsinki after approval of study by the Committee of Ethics of NRCRM.

There were following criteria of inclusion in calculation of studied algorithms: BC in proband with manifestation of disease at the age of ≤ 40 ; 2 and more cases of BC in family, at least one of which was diagnosed at the age of ≤ 50 and/or OC in any age, bilateral BC in pedigree, malignant tumors of mammary glands in men. Cases of BC and/or OC among relatives of the first or second relation degree have been included.

Determination of the three mostly widespread mutagen alleles 5382ins and 185delAG of gene *BRCA1* and 6174delT of gene *BRCA2* was conducted by means of an allele-specific multiplex polymerase chain reaction on the basis of laboratory of mutagenesis and antimutagenesis. Presence of mutation determined by means of allele-specific multiplex polymerase chain reaction has been confirmed by automatic enzyme Sanger sequencing on the basis of department of genomics of Institute of Molecular Biology and Genetics of NAS of Ukraine.

Determination of the most probable carrier of *BRCA1* and *BRCA2* mutations among women has been carried with application of the Manchester scoring system [5], Penn II algorithm [6] and Myriad [7].

The Manchester scoring system represents a manual calculation of scores with the help of tables, includes data of presence or absence of BC, OC, prostate gland cancer and pancreatic cancer in proband and his relatives of I, II and III relation degree with indication of age of oncological disease manifestation in studied family. The Manchester system of calculation (version 2009) includes the clinic-morphological data of mammary gland tumors, in particular the grade of differentiation, immunohistological status, etc. [6].

Penn II model includes the following information about relatives of patient in three generations: quantity of women in the family with BC and OC diagnosis, single cases of OC or Fallopian tubes cancer without BC, quantity of BC cases in the age of 50, malignant tumor of mammary gland in mother and daughter, bilateral BC, male BC as well as cases of pancreas cancer and prostate gland cancer in the family [6].

Алгоритм Myriad для проведення розрахунку враховує наступні параметри: наявність або відсутність РМЗ у пацієнта і/або у родичів першого або другого рівня споріднення, вік маніфестації захворювання (≤ 50 або ≥ 50 років), наявність або відсутність РЯ у пацієнта і/або у родичів першого або другого рівня споріднення та факт етнічної приналежності пацієнта до євреїв-ашкеназі [7].

За Манчестерською бальною системою та алгоритмом Penn II розрахунки ризику носійства мутацій проводяться окремо для гена *BRCA1* і для гена *BRCA2*, а для Myriad – комбінованого носійства *BRCA* мутацій.

Для оцінки здатності алгоритмів вірогідності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей були використані ROC-криві (receiver operating curves) з 95 % довірчим інтервалом [10]. Ефективність роботи досліджуваних моделей оцінювали за величинами площ під кривими (ППК). Чим ближче ППК до 1, тим вище ефективність роботи алгоритму. Якщо ППК алгоритмів дорівнює 1, це означає, що дані моделі є ідеально точними, тоді як 0,5 та менше – вказують на відсутність дискримінаційної здатності алгоритму. За допомогою тесту Делонга [11] визначали статистичну різницю між алгоритмами. Визначення та порівняльний аналіз ППК, побудову ROC-кривих проводили в R-пакеті.

Параметричні показники порівнювали за допомогою t-тесту в двобічному варіанті. Непараметричні дані оцінювали з використанням точного тесту Фішера у двобічному варіанті. Статистичні розрахунки виконували за допомогою програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, США). Твердження про наявність істотних розбіжностей припускали за вірогідності помилки менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих на час маніфестації захворювання в основній групі з радіаційно-асоційованим РМЗ склав $(43,3 \pm 6,1)$ років, наймолодший пацієнтці був 31 рік, найстарший – 56 років. Вікова характеристика групи контролю представлена наступним чином: середній вік відповідав $(44,6 \pm 7,5)$ років, наймолодший та найстарший хворим було 33 та 57 років, відповідно. Розподіл хворих за віком на момент верифікації діагнозу в залежності від *BRCA*-статусу та деякі морфологічні показники пухлин наведено в таблиці 1.

За клінічними характеристиками пухлин у 88 % (8 з 9) хворих у загальній групі (основна та контрольна

Myriad algorithm for carrying out the calculation takes into account the following parameters: presence or absence of BC in patient and/or in relatives of first and second relation degree, age of disease manifestation (≤ 50 or ≥ 50), presence or absence of ovarian cancer (OC) in patient and/or in relatives of first or second second relation degree and fact of patient's Ashkenazi Jew ethnicity [7].

According to Manchester scoring system and Penn II algorithm the risk calculation of carriage of mutations is being conducted separately for gene *BRCA1* and *BRCA2*, and in Myriad a combined carriage of *BRCA* mutations was calculated.

In order to evaluate the capacity of algorithms to estimate the of probability of *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriage at an individual level to distinguish the patients with mutation and individuals without mutagen alleles the ROC-curves (receiver operating curves) have been used with 95% confidence interval [10]. Effectiveness of studied models has been evaluated using areas under curve (AUC). The closer AUC is to 1 the higher effectiveness of algorithm work is. If AUC of algorithms equals 1 then it means that data of model are ideally precise, while value 0.5 and less indicates the absence of discriminating capacities. With the help of Delong test [11] a statistical difference between algorithms was identified. The determination and comparative analysis of AUC, both with ROC-curves plotting were held in the R package.

Parametric indexes have been compared with the help of t-criterion in two-sided variant. Non-parametric data have been evaluated with the use of precise Fisher test in two-sided variant. Statistical calculations have been performed with the help of program package Statistica 10 (StatSoft, USA). The statement concerning presence of essential differences has been assumed at probability of error less than 0,05.

RESULTS AND DISCUSSION

Mean age of patients at the moment of disease manifestation in the main group with radiation-associated BC was 43.3 ± 6.1 . The youngest patient was 31, the oldest – 56. Age characteristics of control group are represented as the following: the mean age was 44.6 ± 7.5 , the youngest and the oldest patients were 33 and 57 correspondently. The distribution of patients by age at the moment of diagnosis verification depending on *BRCA*-status and some morphological indexes of tumors are represented in Table 1.

Accordingly to the clinical characteristics of tumors the infiltrative duct cancer was revealed in

Таблиця 1

Вік пацієнтів на час діагностування РМЗ та морфологічні показники пухлин в обстежених групах в залежності від статусу мутацій *BRCA*

Table 1

Age of patients at the moment of BC diagnostics with morphological indexes of tumors in studied groups dependently on status of *BRCA* mutations

Параметр Parameter	Основна група Main group			Контрольна група Control group		
	<i>BRCA</i> - (n=18)	<i>BRCA</i> + (n=4)	<i>P</i>	<i>BRCA</i> - (n=17)	<i>BRCA</i> + (n=5)	<i>P</i>
Вік (середній, 95 % ДІ), років Age (mean, 95% CI)	43,2 (39,9–46,5)	44,0 (37,4–50,6)		44,4 (40,4–48,4)	45,4 (36,7–54,1)	
Вік (медіана, мін.–макс.), років Age (median, min.–max.)	42,0 (31,0–56,0)	44,0 (39,0–49,0)		43,0 (34,0–57,0)	48,0 (33,0–50,0)	
Вік на момент діагнозу (<50/≥50 років) Age at diagnosis (<50/≥50)	15/3	4/0	0,38	12/5	4/1	0,68
Гістологічний ступінь / histologic grade (G1+G2/G3)	2+12/4	0+2/2	0,26	1+13/3	0+2/3	0,06
Імуногістохімія / immunohistochemistry						
РЕ (позитивний/негативний) RE (positive / negative)	13/5	0/4	0,008	9/8	0/5	0,03
РП (позитивний/негативний) RP (positive / negative)	12/6	0/4	0,01	11/6	0/5	0,01
HER2/neu (позитивний/негативний) HER2/neu (positive / negative)	1/17	0/4	0,63	3/14	2/3	0,29
Потрійний негативний РМЗ(так/ні) Triple-negative BC (yes/no)	3/15	4/0	0,001	4/13	3/2	0,12

Примітка. ДІ – довірчий інтервал, *BRCA*- – особи без мутацій *BRCA*, *BRCA*+ – з *BRCA*-позитивним мутаційним статусом, РЕ – рецептор естрогену, РП – рецептор прогестерону.
Note. *BRCA*- – persons without *BRCA* mutations, *BRCA*+ – with *BRCA*-positive mutation status, RE – estrogen receptor, RP – progesterone receptor

групи разом) з *BRCA*-позитивним мутаційним статусом виявлений інфільтративний протоковий рак. При вивченні ступеня злоякісності в контрольній групі осіб спостерігається тенденція по частоті низькодиференційованих *BRCA*-позитивних пухлин, порівняно з *BRCA*-негативними раками ($p=0,06$), яка чітко спостерігається в загальній когорті хворих ($p=0,03$). У загальній групі жінок з РМЗ виявлена статистична значущість по відсутності рецепторів естрогену та прогестерону у хворих з мутаціями *BRCA* ($p=0,0008$ та $p=0,0004$, відповідно), що в свою чергу знижує ефективність гормонотерапії у цих пацієнтів. Залежності між наявністю або відсутністю рецепторів HER2/neu та *BRCA*-асоційованими і *BRCA*-негативними пухлинами не виявлено ($p=0,4$). Проте, в групі *BRCA*-позитивних осіб основної та загальної групи виявлено статистично значущу кореляцію з потрійним негативним статусом рецепторів РЕ, РП та HER2/neu ($p=0,001$ та $p=0,0009$). Ці результати співпадають з даними інших дослідників [12, 13].

88% of patients (8 out of 9) in general group with *BRCA*-positive mutation status. A tendency in frequency of low-differentiated *BRCA*-positive tumors compared with *BRCA*-negative cancers ($p=0.06$) was found within assay of a malignancy grade in control group of patients, which is clearly observed in the general group of patients ($p=0.03$). A statistical significance of absence of estrogen and progesterone receptors in patients with *BRCA* mutations ($p=0,0008$ and $p=0,0004$ correspondently) has been determined in the general group of women with BC that in turn is the reason of a decreases efficacy of hormone therapy in these patients. Correlation between presence or absence of HER2/neu receptors and *BRCA*-associated and *BRCA*-negative tumors has not been detected ($p=0.4$). However, in a group of *BRCA*-positive individuals of the main and general groups a statistically significant correlation has been detected with a triple-negative status of ER, PR and HER2/neu ($p=0,001$ та $p=0,0009$). These results coincide with data of other researchers [12, 13].

Таблиця 2

Розподіл мутацій в досліджуваних групах в залежності від історії РМЗ та/або РЯ в родоводі

Table 2

Distribution of mutations in the studied groups depending on BC and/or OC in the personal or family history

Особиста історія РМЗ Personal history BC	Сімейний анамнез щодо РМЗ та/або РЯ Family history of BC and/or OC	Основна група Main group		Контрольна група Control group	
		<i>BRCA+</i> (n=4)	<i>BRCA-</i> (n=18)	<i>BRCA+</i> (n=5)	<i>BRCA-</i> (n=17)
РМЗ у віці ≤40 років BC ≤40 years	Без РМЗ та РЯ Without BC and OC	0	7	0	8
РМЗ у віці ≤50 років BC ≤50 years	≥1 РМЗ та/або РЯ у віці ≤50 років ≥ BC and/or OC at age ≤50	2	2	3	4
РМЗ у віці ≤50 років BC ≤50 years	≥1 РМЗ та/або РЯ у віці >50 років ≥1 BC and/or OC at age >50	1	3	0	2
РМЗ >50 років BC >50 years	≥1 РМЗ та/або РЯ у віці ≤50 років ≥1 BC and/or OC at age ≤50	0	2	1	2
РМЗ в будь-якому віці BC at any age	Рак грудної залози у чоловіків Male breast cancer	0	1	0	0
РМЗ в будь-якому віці BC at any age	Білатеральний РМЗ Bilateral BC	0	1	1	1
Білатеральний РМЗ Bilateral BC	Будь-який Any	1	2	0	0

Примітка. *BRCA+* – *BRCA*-позитивні, *BRCA-* – *BRCA*-негативні особи.
Note. *BRCA+* – *BRCA*-positive, *BRCA-* – *BRCA*-negative persons

Генеалогічна характеристика досліджуваних груп хворих в залежності від мутаційного статусу генів *BRCA* представлена в таблиці 2.

Розрахунок ризику носійства мутацій оцінювали окремо для гена *BRCA1* та *BRCA2* і комбіновано для обох генів. Для оцінки здатності алгоритмів вірогідності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей будували ROC-криві (рис. 1). Площі під кривими (ППК) з 95 % довірчими інтервалами наведені в таблиці 3.

Як бачимо, ROC-криві та ППК вищі для Манчестерської бальної системи, що може свідчити про більшу дискримінуючу потужність моделі по відношенню до алгоритмів Penn II та Myriad. При порівнянні ППК Манчестерської системи розрахунку по відношенню до алгоритму Penn II спостерігається тенденція до статистично значущої різниці ППК цього алгоритму для передбачення носіїв *BRCA1* мутацій (p=0,07) та статистично краща ППК для прогнозу *BRCA*-комбінованого мутаційного статусу (p=0,01). Однак, для визначення вірогідності носійства мутацій *BRCA* між Манчестерською системою розрахунку та алгоритмом Myriad і моделями

Genealogic characterization of the studied groups of patients depending on mutation status of *BRCA* genes is represented in Table 2.

Mutation carriage risk has been separately calculated for *BRCA1* and *BRCA2* genes and a combined value for both. In order to evaluate the capacity of algorithms to assay the probability of *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriage at the individual level to differentiate the patients with mutation and individuals with no mutant alleles the ROC-curves were plotted (Fig. 1). Area under curve (AUC) values with 95% confidence intervals are represented in Table 3.

As is evident from the foregoing the ROC-curves and AUC are higher in Manchester scoring system that may be an evidence of more discriminating power of the model in respect to the Penn II and Myriad algorithms. Tendency to the statistically better AUC of this algorithm for prognosis of *BRCA1* mutation carriers (p=0.07) and statistically significant difference for prognosis of *BRCA*-combined mutation status (p=0.01) is obvious at comparison of AUC by the Manchester system of calculation in respect to the Penn II algorithm. However, no difference between AUC was found (p=0.14 and p=0.86 correspondently) under the determination of proba-

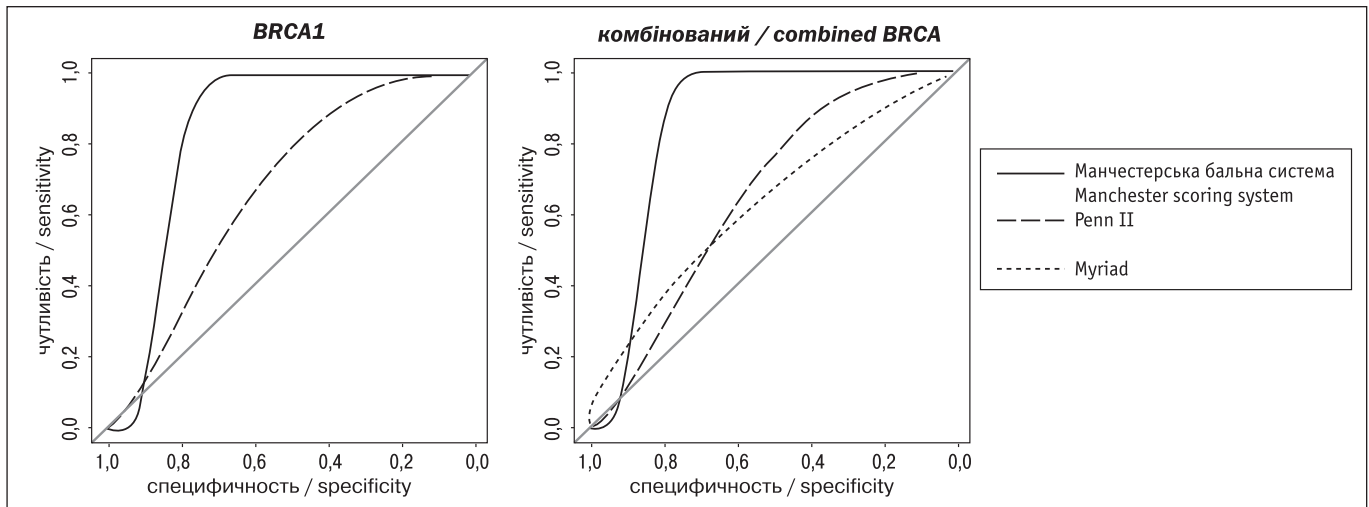


Рисунок 1. ROC-криві алгоритмів з передбаченням *BRCA1* та комбінованої оцінки *BRCA* мутацій у загальній групі хворих.

Figure 1. The ROC-curves of algorithms with *BRCA1* mutation prognosis and combined evaluation of *BRCA* mutations in the general group of patients.

Таблиця 3

Площі під кривими з 95 % довірчими інтервалами

Table 3

Areas under curves with 95% confidence intervals

Алгоритми Algorithms	Основна група Main group	Контрольна група Control group	Загальна група General group
<i>BRCA1</i>-статус / <i>BRCA1</i>-status			
Манчестерська бальна система / the Manchester scoring system	0,81 (0,63–0,99)	0,86 (0,70–1,00)	0,84 (0,72–0,95)
Penn II	0,57 (0,31–0,83)	0,78 (0,55–1,00)	0,67 (0,49–0,85)
<i>BRCA</i>-статус / <i>BRCA</i>-status			
Манчестерська бальна система / the Manchester scoring system	0,83 (0,65–1,00)	0,86 (0,70–1,00)	0,84 (0,73–0,96)
Penn II	0,59 (0,34–0,83)	0,73 (0,46–1,00)	0,66 (0,48–0,84)
Myriad	0,62 (0,35–0,90)	0,7 (0,34–1,00)	0,68 (0,46–0,89)

Penn II та Myriad різниці між ППК не знайдено ($p=0,14$ і $p=0,86$ відповідно). Також відсутня різниця у ППК по кожному з алгоритмів між основною та контрольною групами досліджень для прогнозування *BRCA1* мутацій та *BRCA* комбінованого ризику ($p>0,05$).

ВИСНОВКИ

Манчестерська бальна система має кращу здатність на індивідуальному рівні відрізнити пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей. Площа під кривою Манчестерської бальної системи складає 0,84, Penn II – 0,66, Myriad – 0,68. В подальшому необхідно провести визначення порогів алгоритмів з більшою дискримінуючою потужністю для розробки рекомендацій щодо молекулярно-генетичного тестування генів *BRCA1* та *BRCA2*.

ability of *BRCA* mutations carriage via application of the Manchester calculation system and Myriad algorithm and Penn II and Myriad models. There is also no difference in AUC under each algorithm between the main and control groups for the prognosis of *BRCA1* mutations and *BRCA* combined risk ($p>0.05$).

CONCLUSIONS

Manchester score system has better capacity of differentiation of patients with mutations and individuals without mutagen alleles at the individual level. Area under curve of Manchester scoring system is 0.84, of Penn II is 0.66, and of Myriad is 0.68. It is necessary to carry out the determination of a threshold of algorithms with higher discriminating capacity in order to develop the recommendations for a molecular-genetic testing of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Ukrainian population.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Laycock K. M. A critique of the breast cancer prevention and risk assessment clinic / K. M. Laycock // BCMJ. – 2009. – Vol. 54, No. 8. – P. 414–416.
2. Chen S. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance / S. Chen, G. Parmigiani // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25, No. 11. – P. 1329–1333.
3. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations practice guidelines. / J. Balmana, O. Diez, M. Rubio, M. Castiglione // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, suppl. 5. – P. 20–22.
4. Campeau P. M. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues / P. M. Campeau, W. D. Foulkes, M. D. Tischkowitz // Human Genetics. – 2008. – Vol. 124, No. 1. – P. 31–42.
5. A Beta version of the new BOADICEA Web program (BWA v3) [Electronic resource]. – Available from : <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>
6. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing / D. G. R. Evans, F. Lalloo, A. Cramer [et al.] // J. Med. Genet. – 2009. – Vol. 46, no. 12. – P. 811–817.
7. BRCA Risk Calculator [Electronic resource]. – Available from : <http://www.myriadtests.com/provider/bcr-mutation-prevalence.htm>
8. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [Electronic resource]. – Available from : <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>
9. The Penn II BRCA1 and BRCA2 mutation risk evaluation model [Electronic resource]. – Available from : <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2>
10. Krzanowski W. J. ROC Curves for Continuous Data / W. J. Krzanowski, D. J. Hand. – Boca Raton : CRC Press, Taylor & Francis Group, 2009. – 232 p. [Series: Chapman & Hall / CRC Monographs on Statistics & Applied Probability Series, vol. 111].
11. Demler O. V. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models / O. V. Demler , M. J. Pencina , R. S. D'Agostino // Stat. Med. – 2012. – Vol. 31, No. 23. – P. 2577–2587.
12. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы / Л. Н. Любченко, С. М. Портной, В. В. Брюзгин [и др.] // Молекулярная медицина. – 2007. – № 1. – С. 8–15.
13. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer / D. P. Atchley, C. T. Albarracin, A. Lopez [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 4282–4288.

REFERENCES

1. Laycock KM. A critique of the breast cancer prevention and risk assessment clinic. BCMJ. 2009;54(8):414–6.
2. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol. 2007;25(11):1329–33.
3. Balmana J, Diez O, Rubio M, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations practice guidelines. Ann Oncol. 2010;21(5):20–2.
4. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. Human Genetics. 2008;124(1):31–42.
5. A Beta version of the new BOADICEA Web program (BWA v3) [Internet]. Available from: <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>.
6. Evans DGR, Lalloo F, Cramer A, Jones EA, Knox F, Amir E, Howell A. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing. J Med Genet. 2009 Dec; 46(12):811–7.
7. BRCA Risk Calculator [Internet]. Available from: <http://www.myriadtests.com/provider/bcr-mutation-prevalence.htm>.
8. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [Internet]. Available from: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>.
9. The Penn II BRCA1 and BRCA2 mutation risk evaluation model [Internet]. Available from: <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2>.
10. Krzanowski WJ, Hand DJ. ROC Curves for Continuous Data. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2009. 232 p. [Series: Chapman & Hall / CRC Monographs on Statistics & Applied Probability Series, vol. 111].
11. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RS. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. Stat Med. 2012;31(23): 2577–87.
12. Lubchenko LN, Portnoi SM, Bruzgin VV, et al. Clinical-molecular aspects of hereditary breast cancer. Molekularnaya Medicina. 2007;1:8-15. Russian.
13. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26:4282–8.

Стаття надійшла до редакції 30.08.2013

Received: 30.08.2013