

symptoms. These radiological measurements (research) evidence of the presence in the tissues of incorporated radionuclides and radiation dominated part of so-called "Chernobyl factor" - all for the benefit of the definition of "radiation".

Conclusion. Consequently, there are methodological basis for determining pathomorphosis diseases as systemic radiation syndrome.

Key words: pathomorphosis diseases, victims of the Chernobyl disaster, the systemic radiation syndrome.

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2013

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

ОЦІНКА ВІРОГІДНОСТІ НОСІЙСТВА МУТАЦІЇ ГЕНІВ BRCA1/2 ЗА ДОПОМОГОЮ МАНЧЕСТЕРСЬКОЇ БАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТА АЛГОРИТМУ BOADICEA

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України»

Вступ. Для забезпечення економічно ефективного та клінічно обґрунтованого медико-генетичного консультування, визначення мутаційного статусу має бути орієнтоване на осіб, які найбільш ймовірно є носіями патогенних алелей BRCA1 і BRCA2. За кордоном для визначення таких осіб використовують алгоритми розрахунку вірогідності носійства мутацій.

Мета. Оцінити ефективність використання алгоритму BOADICEA та Манчестерської бальної системи для прогнозування носійства мутацій BRCA1 та BRCA2 у жінок, які проживають на території України.

Методи. Розрахунки ризику мутацій проводилися із застосуванням алгоритма BOADICEA та Манчестерської бальної системи серед 8 жінок з мутацією BRCA1 та 230 жінок без патологічних алелей шляхом визначення операційних характеристик моделей.

Результати. Визначено чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного результату та прогностичну цінність негативного результату досліджуваних моделей. Так, для алгоритма BOADICEA за 10% порогом ймовірності носійства мутацій вони складають 50%, 99%, 67%, 98% відповідно. Для Манчестерської бальної системи за 10-бальним порогом – 75%, 95%, 35%, 99%; за 15-бальним порогом – 50%, 100%, 100%, 98%. Встановлено статистично значущу різницю по специфічності алгоритмів ($p < 0,05$).

Висновки. Серед досліджених алгоритмів за показниками чутливості, специфічності, прогностичної значущості щодо визначення ризику носійства мутацій BRCA1 і BRCA2 найкращою визначено Манчестерську бальну систему за 15-бальним порогом позитивності. Манчестерська система розрахунку є простішою та більш зручною для застосування у клінічній практиці, порівняно з алгоритмом BOADICEA.

Ключові слова: чутливість, специфічність, прогностична цінність, алгоритми розрахунку, вірогідність мутації BRCA1 та BRCA2.

ВСТУП

В Україні, як і в більшості країн світу, рак молочної залози (PM3) займає лідируюче місце в структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями у жінок. Мутації пухлинних генів-супресорів BRCA1 і BRCA2 відповідають за більшість

РАДІАЦІЙНА МЕДИЦИНА

випадків спадкового РМЗ. Існує безліч методів ідентифікації мутацій, але найбільш інформативним з них є секвенування. Однак, враховуючи розмір генів та вартість методу, проведення масового тестування жінок є не виправданим. Для забезпечення економічно ефективного та клінічно обґрунтованого медико-генетичного консультування, визначення мутаційного статусу має бути орієнтоване на тих осіб, які найбільш ймовірно є носіями патогенних алелей BRCA1 і BRCA2. За кордоном у клінічній практиці для визначення таких осіб використовують алгоритми розрахунку ймовірності носійства мутацій, що дозволяє з найменшими витратами забезпечувати обстеження значних популяцій людей. Найбільш поширеними є модель BRCAPRO, Манчестерська бальна система, Myriad, IBIS, Penn II, BOADICEA. В Україні досліджень з оцінки доцільності проведення медико-генетичного консультування, що передують генетичному тестуванню, не проводилося, не досліджувалась ефективність алгоритмів визначення ризику носійства мутацій BRCA1 і BRCA2 для українських жінок.

Мета. Оцінити ефективність використання алгоритму BOADICEA та Манчестерської бальної системи для прогнозування носійства мутацій BRCA1 та BRCA2 у жінок, які проживають на території України.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для дослідження були результати генеалогічного, клінічного та молекулярно-генетичного дослідження 238 пацієток (107 жінок, хворих на РМЗ і 131 осіб без злоякісної пухлини молочної залози). Група дослідження включала 8 жінок з мутацією BRCA1 і 230 жінок без мутаційних алелей. Характеристика груп пацієток наведена в таблиці 1

Таблиця 1

Характеристика груп жінок, відібраних для оцінки алгоритмів

Групи	Жінки з РМЗ (n=107)	Жінки без РМЗ (n=131)	Всього (n=238)
Пацієнтки з мутацією BRCA1	6	2	8
Пацієнтки без мутацій BRCA	101	129	230

Аналіз ефективності алгоритмів, які прогнозують ймовірність носійства мутацій BRCA1 і BRCA2, проводився шляхом визначення операційних характеристик методики - чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР) і прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР) [1].

Під чутливістю тесту розуміли частку спостережень, в якій визначена доцільність молекулярно-генетичного тестування мутаційних алелей BRCA1 і BRCA2, а під специфічність - частину спостережень, в яких визначена низька ймовірність носійства мутацій. Під ПЦПР розуміли прогнозування наявності мутації при високій ймовірності носійства мутацій за даними розрахунку алгоритмів, а під ПЦНР - прогноз відсутності мутації при низькій її вірогідності.

Визначення серед жінок найбільш ймовірних носіїв мутацій BRCA1 і BRCA2 проводилося за допомогою алгоритму BOADICEA [2] і Манчестерської системи

розрахунку [3]. Обидві моделі застосовують для всіх осіб, незалежно від статі і наявності РМЗ, включають дані про наявність або відсутність у пробанда та його родичів I, II і III ступенів споріднення РМЗ, раку яєчників (РЯ), раку передміхурової залози і раку підшлункової залози з зазначенням віку маніфестації онкологічної патології в досліджуваній сім'ї. Розрахунок ризику носійства мутацій проводиться окремо для гена BRCA1 і для гена BRCA2.

Алгоритм BOADICEA - комп'ютерна програма, яка крім розрахунку ймовірності носійства мутацій визначає ризик розвитку РМЗ і РЯ у здорових осіб протягом усього життя, вимагає введення віку на момент консультування або смерті, року народження, інформацію відносно білатерального РМЗ для всіх членів сім'ї; включає результати генетичного тестування мутацій BRCA1 і BRCA2, якщо воно проводилося. Нова версія BOADICEA 2013 включає інформацію про результати гістохімічного дослідження клітин пухлини молочної залози, зокрема щодо рецепторів естрогену та прогестерону, HER-2/неу, цитокератину 14 та 5/6 [2]. Манчестерська бальна система на відміну від BOADICEA не вимагає наявності комп'ютера та інтернету, потребує менше часу для розрахунку. Порівняльний аналіз моделей, використаних у дослідженні, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз моделей оцінки ризику носійства мутацій генів BRCA1 і BRCA2

Модель	Метод підрахунку	Включена онкопатологія	Застосовність	Сімейний анамнез	Час для введення та підрахунку даних
BOADICEA	on-line	білатеральний РМЗ, жіночий та чоловічий РМЗ, РЯ, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози	для усіх осіб незалежно від статі та онкостатусу	включає родичів I, II та III рівнів споріднення	20 хвилин
Манчестерська бальна система	ручний підрахунок балів	жіночий та чоловічий РМЗ, РЯ, рак передміхурової залози, рак підшлункової залози	за виключенням євреїв-ашкеназі	включає родичів I, II та III рівнів споріднення	5 хвилин

Статистичні розрахунки проводились за допомогою програмного пакету Statistica 10 (StatSoft, США). Непараметричні дані оцінювали з використанням двобічного тесту Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки алгоритмів використані рекомендації Американського товариства клінічних онкологів, згідно з якими, молекулярно-генетичне визначення мутаційного

статусу генів BRCA1/2 необхідно проводити жінкам із ризиком носійства мутацій 10 % та більше [4].

Манчестерська бальна система за 10-бальним порогом ймовірності носійства мутацій показала більш високу чутливість на відміну від BOADICEA. Однак, різниця не досягла рівня статистичної значущості ($p=0,3$). Серед 8 жінок з мутацією 6 випадків Манчестерська система віднесла до групи ризику, що склало 75% виявлення мутацій. Згідно з розрахунком, програма BOADICEA передбачила 4 з 8 спостережень носійства патогенної алелі BRCA1 - у 50% випадків.

Обидві математичні моделі мають високу специфічність, що пов'язано з доброю здатністю визначати пацієнтів без мутацій (таблиця 3).

Манчестерська система віднесла до групи ризику 11 жінок, у яких не було генетично підтвердженого мутаційного статусу, а система BOADICEA дала 2 хибнопозитивні результати. Таким чином, вірогідність прогнозу позитивних результатів тесту на 35% і 67% відповідно підтверджують наявність мутацій. Різниця між специфічністю алгоритмів досягла рівня статистичної значущості ($p=0,01$).

ПЦНР дуже висока для досліджуваних алгоритмів розрахунку, що свідчить про велику ймовірність того, що негативні результати тесту з 99% вірогідністю для Манчестерської бальної системи і 98% вірогідністю для BOADICEA виключають наявність мутації. Алгоритми досить точно прогнозують відсутність патогенних алелей у пацієнтів з негативними результатами молекулярно-генетичного дослідження.

При використанні 15-бального порогу встановлення високого ризику носійства мутацій BRCA1 та BRCA2 Манчестерська система має кращі результати ніж при використанні 10-бального порогу. Чутливість при цьому складає 50%, специфічність – 100%, ПЦПР – 100%, ПЦНР – 98%. Виявлено 4 позитивні результати, 130 негативні, 4 хибнонегативні та жодного хибнопозитивного. Визначено статистично значущу різницю ($p=0,0004$) по специфічності між 10 та 15-бальними порогоми Манчестерської системи.

Результати визначення чутливості, специфічності, ПЦПР і ПЦНР алгоритмів наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Аналіз ефективності використання моделей, що прогнозують ризик носійства мутацій BRCA1 і BRCA2

Алгоритми розрахунку вірогідності мутації	Чутливість	Специфічність	ПЦПР	ПЦНР
BOADICEA за 10% порогом ймовірності	50%	99%	67%	98%
Манчестерська бальна система за 10 бальним порогом позитивності	75%	95%	35%	99%
Манчестерська бальна система за 15 бальним порогом позитивності	50%	100%	100%	98%

Необхідно відзначити, що обидва алгоритми розрахунку ризику BRCA1 і BRCA2 мутацій не віднесли до групи підвищеного ризику 2 жінок з позитивним мутаційним

статусом без обтяженого сімейного анамнезу РМЗ і РЯ. В одному випадку це може бути пов'язано з малочисленною сім'єю, де не можливо було відслідкувати прояв наявності мутантних алелей в поколіннях, у другому - малоінформативністю родоводу.

Найбільш трудомісткою виявилася система BOADICEA, введення даних займало 20 хвилин на кожному пацієнтку. Недоліком цієї моделі є й те, що її застосування вимагає наявності комп'ютера та інтернету. Однак, крім визначення ймовірності носійства мутацій в генах BRCA1 і BRCA2, ця модель прогнозує ризик виникнення РМЗ і РЯ протягом всього життя пацієнтів. Так, для 2 жінок без злоякісних новоутворень у молочній залозі з наявністю мутацій в гені BRCA1 ризик розвитку РМЗ до 80 років становить 36,9% для однієї та 61,8% для іншої; ризик розвитку РЯ - 29,2% та 46,2 %, що слід врахувати для прийняття заходів по профілактиці розвитку даної патології.

Прогноз ризику носійства мутацій за використання Манчестерської системи найкраще визначати за 15-бальним порогом позитивності.

ВИСНОВКИ

За показниками чутливості, специфічності, прогностичної значущості щодо визначення ризику носійства мутацій BRCA1 і BRCA2 серед досліджених алгоритмів найкращою визначено Манчестерську бальну систему за 15-бальним порогом позитивності. Манчестерська система розрахунку є простішою та більш зручною для застосування у клінічній практиці, порівняно з алгоритмом BOADICEA.

Література

1. R. Parikh, A. Mathai, S. Parikh, G. C. Sekhar, R. Thomas Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian J. Ophthalmol. 2008, 56: 45-50.
2. A Beta version of the new BOADICEA Web program (BWA v3) 2013 [Electronic resource]. Mode of access : <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>
3. D. G. R. Evans, F. Laloo, A. Cramer, E. A. Jones, F. Knox, E. Amir, A. Howell. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing. J. Med. Genet. 2009, 46: 811-817.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Familial breast cancer: The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. London: NICE. 2008.

Л.А. Рыбченко, А.М. Бычкова, Г.В. Скибан,
А.Н. Тимшина, С.В. Клименко

Оценка вероятности носительства мутации генов BRCA1/2 с помощью манчестерской бальной системы и алгоритма BOADICEA

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН
Украины»

Вступление. Для обеспечения экономически эффективного и клинически обоснованного медико-генетического консультирования, определение мутационного статуса должно быть

ориентировано на лиц, которые наиболее вероятно являются носителями патогенных аллелей BRCA1 и BRCA2. За рубежом для определения таких лиц используют алгоритмы расчета вероятности носительства мутаций.

Цель. Оценить эффективность использования алгоритма BOADICEA и Манчестерской балльной системы для прогнозирования носительства мутаций BRCA1 и BRCA2 у женщин, проживающих на территории Украины.

Методы. Расчеты риска мутаций проводились с применением алгоритма BOADICEA и Манчестерской балльной системы среди 8 женщин с мутацией BRCA1 и 230 женщин без патологических аллелей путем определения операционных характеристик моделей.

Результаты. Определены чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата исследуемых моделей. Так, для алгоритма BOADICEA по 10% порогу вероятности носительства мутаций они составляют 50%, 99%, 67%, 98% соответственно. Для Манчестерской балльной системы по 10-бальному порогу - 75%, 95%, 35%, 99%, по 15-бальному порогу - 50%, 100%, 100%, 98%. Установлено статистически значимую разницу по специфичности алгоритмов ($p < 0,05$).

Выводы. Среди исследованных алгоритмов по показателям чувствительности, специфичности, прогностической значимости относительно определения риска носительства мутаций BRCA1 и BRCA2 лучшей определено Манчестерскую балльную систему по 15-бальному порогу позитивности. Манчестерская система расчета является простой и более удобной для применения в клинической практике, по сравнению с алгоритмом BOADICEA.

Ключевые слова: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность, алгоритмы расчета, вероятность мутации BRCA1 и BRCA2.

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

Assessment of the probability of the BRCA1/2 mutation carrier with help of the manchester scoring system and the BOADICEA algorithm

SI "The National Scientific Center of Radiation Medicine"

Introduction. To provide cost-effective and clinically substantiated genetic counseling, determination of mutation status should be focused on those, who are the most likely carriers of BRCA1 and BRCA2 alleles. Foreign geneticists are using probability calculation algorithms of mutations carrier to identify these individuals.

Objective. To evaluate the effectiveness of the algorithm BOADICEA and Manchester scoring system for predicting BRCA1 and BRCA2 mutations in women who live in Ukraine.

Methods. The risk calculations were performed out using BOADICEA mutation algorithm and Manchester scoring system among eight women with BRCA1 mutations and 230 women without pathological alleles by determining the operating characteristics of these models.

Results. It was determined the sensitivity, specificity, predictive value of a positive outcome and predictive value of a negative result of the studied models. Thus, for the BOADICEA algorithm with 10% mutation probability scale they are 50%, 99%, 67% and 98% respectively. For the

Manchester scoring system using 10-point operating characteristic were 75%, 95%, 35%, 99%, 15-point scale - 50%, 100%, 100%, 98%. It was established a statistically significant difference in specificity of algorithms ($p < 0,05$).

Conclusion. The article focuses on research data effectiveness of predicting the probability of BRCA1 and BRCA2 mutations in women living in Ukraine with the Manchester scoring system and the BOADICEA algorithm. The Manchester point system for 15-magnitude threshold of mutation probability is recognized most effective in terms of sensitivity, specificity, predictive relevance algorithms, and it is easy to use in clinical practice.

Key words: sensitivity, specificity, predictive value, calculation algorithms, the probability of mutation of BRCA1 and BRCA2.