

УДК 618.19-006:575.224.2

**Л.А. Рыбченко,
Г.М. Бичкова,
Г.В. Скибан,
С.В. Клименко**

ПОРІВНЯННЯ МОДЕЛЕЙ ОЦІНКИ РИЗИКУ НОСІЙСТВА МУТАЦІЇ BRCA1 ТА BRCA2 У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини
Національної академії медичних наук України»
вул. Мельникова, 53, Київ, 04050, Україна
SI «National Scientific Center of Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»
Melnikova st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine
e-mail: rybchenkol@i.ua

Ключові слова: оцінка ризику, BOADICEA, Манчестерська бальна система, BRCA1, BRCA2

Key words: risk assessment, BOADICEA, Manchester scoring system, BRCA1, BRCA2

Реферат. Сравнение моделей оценки риска носительства мутации BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы. Рыбченко Л.А., Бичкова А.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. Проведен анализ ефективності використання алгоритма BOADICEA і Манчестерської бальної системи для прогнозування носительства мутацій BRCA1 і BRCA2 у пацієнтів з раком молочної залози, проживаючих на території України. Матеріалом дослідження служили результати клінічного, імуногістологічного, патогістологічного, генеалогічного, молекулярно-генетичного дослідження 146 пацієнтів з раком молочної залози. Розрахунок ризику мутацій проводився з використанням алгоритма BOADICEA і Манчестерської бальної системи. Площа під кривою в загальній групі хворих при прогнозуванні BRCA1 мутацій алгоритмом BOADICEA склала 0,86, Манчестерської бальної системою – 0,84, а при розрахунок комбінованого ризику BRCA мутацій – 0,83 і 0,84 відповідно. Однак статистичної різниці між площами алгоритмів не було встановлено ($p > 0,05$), що свідчить про однакову дискримінуючу потужність досліджуваних моделей. Кращу чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного і негативного результатів алгоритма BOADICEA було досягнуто при 6% ймовірності BRCA1 і 8% порозі BRCA1/2 мутацій. Манчестерська бальна система показала кращі операційні характеристики при 6-ти і 13-ти бальної ймовірності мутацій BRCA1 і BRCA1/2 відповідно. Пацієнтам з ймовірністю мутацій з такими порозами можна пропонувати молекулярне дослідження патогенних алелів.

Abstract. Comparison of risk assessment models of BRCA1 and BRCA2 mutation carrier in patients with breast cancer. Rybchenko L.A., Bychkova A.M., Skyban G.V., Klymenko S.V. Analysis of efficiency of the algorithm BOADICEA using and Manchester scoring system to predict the carrier of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ukrainian patients with breast cancer was performed. Materials for this study were the results of clinical, immunohistological, pathohistological, genealogical, molecular genetic researches of 146 patients with breast cancer. Calculations of mutations risk were performed using BOADICEA algorithm and Manchester scoring system. In the total group of patients the area under the curve while predicting BRCA1 mutations with algorithm BOADICEA was 0.86, with Manchester scoring system - 0.84, and in calculation of the combined risk of BRCA mutations - 0.83 and 0.84, respectively. However, statistical difference between the areas of algorithms has not been established ($p > 0.05$), it indicates to the same discriminatory power of the test models. Better sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of results of BOADICEA algorithm was reached in 6% of BRCA1 probability and in 8% threshold of BRCA1/2 mutations. The Manchester scoring system has showed the best operating characteristics with 6 and 13-point probability of BRCA1 and BRCA1/2 mutations respectively. Patients with probability of mutations with such thresholds may be offered molecular study of pathogenic alleles.

Ідентифікація мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 стає важливою частиною клінічної практики. Вони призводять до збільшення ризику раку молочної залози (РМЗ) і раку яєчників (РЯ) та становлять 5-10% і 10-15% випадків відповідно [7, 5, 12]. Мутації BRCA1 частіше зустрічаються в сім'ях з білатеральним РМЗ та РЯ і рідше в сім'ях з раком грудної залози у чоловіків, де переважають BRCA2 мутації [6, 16]. Однак виявлення таких мутацій, враховуючи їх розмір

та спектр молекулярних варіантів, є витратним і трудомістким завданням. Проведення повного секвенування генів для виключення всіх патогенних алелів BRCA1 і BRCA2 – дорога процедура не тільки для України, але й інших країн. Ціна одного такого дослідження в США сягає 3 тис. доларів. Якщо взяти до уваги відносно низьку поширеність мутацій у загальній популяції – від 1:400 до 1:800 [4], стає очевидним, що проводити таке генетичне дослідження на наявність

мутацій спадкового раку всім жінкам неможливо. Тому, перш ніж його здійснювати, необхідно оцінити ймовірність носійства мутацій.

Для оцінки ймовірності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* у клінічній практиці за кордоном 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 [10, 14, 15]. В Україні досліджень з оцінки доцільності проведення медико-генетичного консультування з використанням алгоритмів, що передують генетичному тестуванню, не проводилося, не досліджувалась ефективність алгоритмів визначення ризику носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* для українських жінок.

Метою нашого дослідження є визначення ефективності використання алгоритму BOADICEA та Манчестерської бальної системи для прогнозування носійства мутацій *BRCA1* та *BRCA2* у пацієнтів з РМЗ, що проживають на території України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для дослідження слугували результати клінічного, імуногістохімічного, патогістологічного дослідження, зразки периферичної крові та/або зразки тканини пухлин 146 хворих на РМЗ жінок, які проходили лікування в Київській міській онкологічній лікарні, Національному інституті раку, Київському обласному онкологічному диспансері та відділенні радіоіндукованих онкологічних захворювань Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (ННЦРМ НАМНУ) з 1992 по 2013 рік. Хворі, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (n=73), склали основну групу. Контрольна група сформована з 73 хворих без радіаційного анамнезу. Пацієнти були відібрані для дослідження відповідно до принципів Гельсінської декларації після затвердження дослідження Комітетом з етики ННЦРМ НАМНУ.

Для кожної пацієнтки складали родовід, виходячи з даних про 3-4 покоління, включаючи відомості про батьків, дітей, сибсів та прабабків.

Геномна ДНК екстрагувалась із зразків периферичної крові з використанням набору Nucleospin DNA Mini-Kit (Duren, Німеччина) та із фіксованих формаліном і залитих парафіном зразків тканини пухлини з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Micro Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина) відповідно до інс-

трукцій виробників. Визначення мутантних алелей 5382ins і 185delAG гена *BRCA1* та 6174delT гена *BRCA2* проводили за допомогою алель-специфічної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням умов ампліфікації ДНК і послідовності праймерів для ідентифікації цих мутацій, опублікованих Chan зі співавторами [17]. Ампліфікацію ДНК здійснювали за допомогою термоциклера Gene-Amp PCR 2400 (Applied Biosystems, США) та реагентів GoTaq Green PCR Master Mix (Promega, США). Продукти ПЛР для візуалізації розділяли відповідно до молекулярної ваги за допомогою електрофорезу у 2,5% агарозному гелі із забарвленням бромистим етидієм. Мутантні зразки підтверджені автоматичним ферментативним секвенуванням за Сенгером на базі відділу геноміки Інституту молекулярної біології та генетики НАН України.

Визначення серед жінок найбільш ймовірних носіїв мутацій *BRCA1* і *BRCA2* проводили за допомогою алгоритму BOADICEA (версія 3) [3] і Манчестерської бальної системи (версія 2009 року) [2].

Аналіз ефективності алгоритмів прогнозування ймовірності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* проводили шляхом визначення операційних характеристик методики - чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату (ПЦПР) і прогностичної цінності негативного результату (ПЦНР) [18].

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 з 95% довірчим інтервалом. Чим ближче площа під кривою до 1, тим вище ефективність роботи досліджуваного алгоритму. Якщо AUC алгоритмів дорівнює 1, це означає, що дані моделі є ідеально точними, тоді як 0,5 та менше – вказує на відсутність дискримінаційних здібностей. ROC-криві були побудовані за допомогою пакета SPSS 17. Порівняльний аналіз ROC-кривих для моделей проводили за допомогою тесту Делонга [9].

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих на час маніфестації захворювання в основній групі з радіаційно-асоційованим РМЗ становив $48,7 \pm 6,7$ року, наймолодшій пацієнтці було 31 рік, найстаршій – 59 років. Вікова характеристика групи контролю представлена таким чином: середній вік відповідав $48,8 \pm 6,8$ року, наймолодшій та найстаршій хворій було 33 та 59 років відповідно.

При проведенні генеалогічного дослідження виявлено обтяжений сімейний анамнез щодо РМЗ (2 та більше випадків РМЗ у родоводі) у 15 з 67 осіб (22,4%) основної групи: по 2 випадки РМЗ було в 11 родинах, по 3 випадки – в 4 сім'ях. Крім того, 3 жінки з основної групи без обтяженого сімейного анамнезу мали білатеральний РМЗ. Обтяжений сімейний анамнез серед пацієнтів контрольної групи знайдено в

родоводах у 17 з 70 (24,3%) жінок: по 2 випадки РМЗ в 12 родинах, по 3 – в 4, а в 1 родині було 4 такі випадки.

При молекулярно-генетичному дослідженні генів *BRCA* виявлено 5,7% (4 з 70) мутації в чорнобильській групі. У однієї жінки виявлена мутація 185delAG у гені *BRCA1*, у трьох жінок – мутація 5382insC у гені *BRCA1*. У хворих контрольної групи виявлено 8,4% (6 з 71) мутацій, усі випадки представлені аallelним варіантом 5382insC у гені *BRCA1*. Загалом частота мутацій у хворих обох груп в цілому становила 7,1% (10 з 141), значущої різниці по частоті мутацій між групами хворих на радіаційно-асоційований та спонтанний РМЗ виявлено не було ($p=0,53$). Залежність статусу генів *BRCA* від генеалогії наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

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

Особиста історія	Сімейний анамнез	Чорнобильська група (n=73)		Контрольна група (n=73)	
		<i>BRCA+</i>	<i>BRCA-</i>	<i>BRCA+</i>	<i>BRCA-</i>
РМЗ у віці ≤ 40 років	без РМЗ та РЯ	0	7	0	8
РМЗ у віці 41-50 років	без РМЗ та РЯ	0	16	0	25
РМЗ у віці ≤ 50 років	1 РМЗ у віці ≤ 50 р. та/або РЯ в будь-якому віці	2	1	2	3
РМЗ у віці ≤ 50 років	≥ 1 РМЗ у віці за 50 років	1	2	1	1
РМЗ у віці 51-60 років	без РМЗ та РЯ	0	24	1	17
РМЗ у віці 51-60 років	1 РМЗ або РЯ в будь-якому віці	0	7	0	7
РМЗ в будь-якому віці	не відомо	0	6	0	3
РМЗ в будь-якому віці	≥ 2 РМЗ та/або ≥ 1 РЯ в будь-якому віці	0	2	1	2
РМЗ в будь-якому віці	рак грудної залози у чоловіків	0	1	0	0
РМЗ в будь-якому віці	білатеральний РМЗ	0	1	1	1
Білатеральний РМЗ	будь-який	1	2	0	0

Примітки: *BRCA+* – *BRCA*-позитивні, *BRCA-* – *BRCA*-негативні особи

Середній вік постановки діагнозу РМЗ для *BRCA*-позитивних осіб становив $46,1 \pm 6,8$ (від 33 до 58 років), для *BRCA*-негативних – $47,9 \pm 6,8$ (від 31 до 59 років). За клінічними характеристиками пухлин у 90% (9 з 10) хворих з мутацією *BRCA* виявлений інфільтративний протоковий рак. При вивченні ступеня злоякісності достовірно значущою виявилася різниця по частоті низькодиференційованих пухлин, зумовлених мутаціями, порівняно з *BRCA*-негативними раками в чорнобильській та контрольній групах ($p=0,045$ та $p=0,0001$ відповідно). У загальній

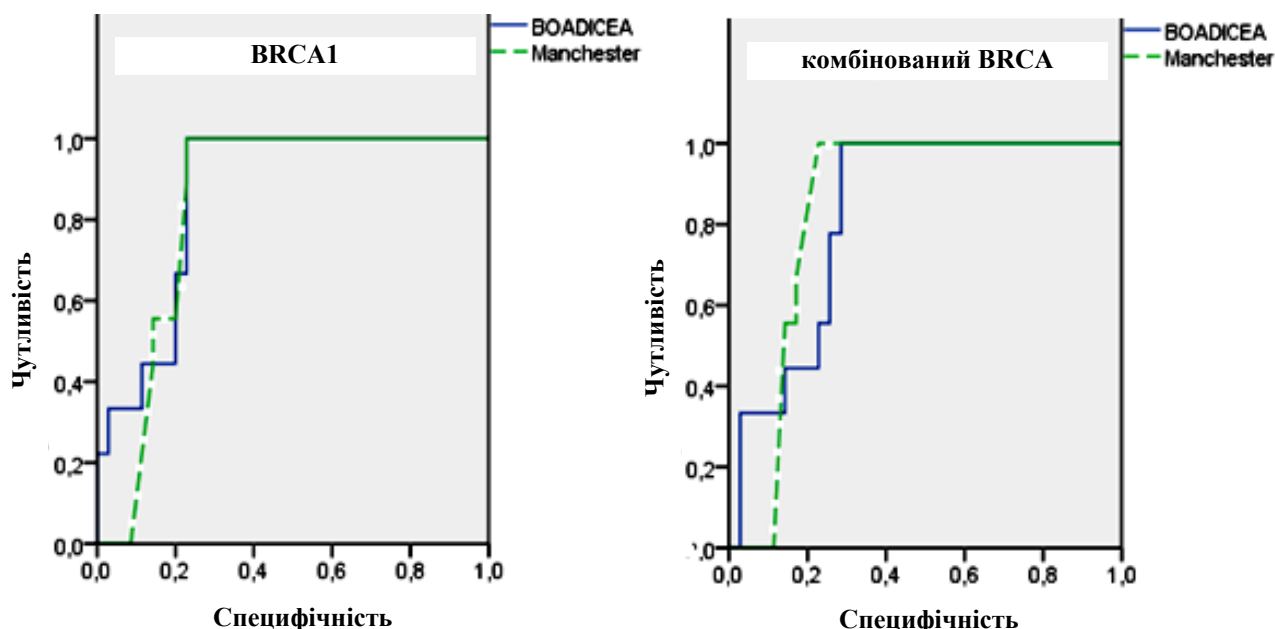
групі жінок з РМЗ виявлена статистична значущість по відсутності рецепторів естрогену (РЕ) та прогестерону (РП) у хворих з *BRCA*-позитивним статусом ($p < 0,0001$ та $p = 0,0001$ відповідно), що, в свою чергу, знижує ефективність гормонотерапії у цих пацієнтів. Залежності від наявності або відсутності рецепторів HER2/neu між *BRCA*-асоційованими та *BRCA*-негативними пухлинами не виявлено ($p > 0,05$). Проте в групі *BRCA*-позитивних осіб виявлено статистичну залежність від потрійного негативного статусу рецепторів РЕ, РП та HER2/neu ($p = 0,0003$). Ці

результати співпадають з даними інших дослідників [1, 8].

Для оцінки алгоритмів BOADICEA та Манчестерської бальної системи були включені пацієнти з маніфестацією РМЗ у віці ≤ 40 років, пробанди з білатеральним РМЗ, жінки зі встановленим діагнозом РМЗ до 50 років включно при наявності в родині принаймні ще одного випадку РМЗ до 50 років та/або РЯ в будь-якому віці, пацієнти з проявом хвороби в будь-якому віці при наявності у родичів білатерального РМЗ, злоякісних пухлин грудних залоз у чоловіків, ≥ 2 випадків РМЗ та/або ≥ 1 РЯ в будь-якому віці.

Розрахунки ризику носійства мутацій оцінювалися окремо для гена *BRCA1* та *BRCA2* і

комбіновано для обох генів. Для оцінки здатності алгоритмів вірогідності носійства мутацій *BRCA1* і *BRCA2* на індивідуальному рівні відрізняти пацієнтів з мутацією та осіб без мутантних алелей були використані ROC-криві, які показані на малюнку 1. Площі під кривими з 95% довірчими інтервалами наведені в таблиці 2. Визначення чутливості, специфічності, ПЦПР та ПЦНР алгоритмів при різних порогах вірогідності наведено в таблиці 3. Оскільки мутацій у гені *BRCA2* не виявлено, на рисунку, в таблиці 2 і таблиці 3 представлені операційні характеристики досліджуваних алгоритмів щодо прогнозу мутаційного статусу *BRCA1* та комбінованого *BRCA*.



ROC-криві досліджуваних алгоритмів з передбаченням *BRCA1* та *BRCA* (комбінованої оцінки) мутацій у загальній групі хворих

Судячи з проведених розрахунків, не визначено різниці між площами під кривими дослід-

жуваних алгоритмів ($p > 0,05$), що вказує на однакову дискримінуючу їх потужність.

Таблиця 2

Площі під кривими з 95% довірчими інтервалами

	Чорнобильська група	p	Контрольна група	p	Загальна група	p
BRCA1-статус						
BOADICEA	0,92 (0,79-1,00)	0,18	0,81 (0,63-1,00)	0,58	0,86 (0,75-0,97)	0,61
МБС	0,81 (0,63-0,99)		0,86 (0,70-1,00)		0,84 (0,72-0,95)	
BRCA-статус						
BOADICEA	0,85 (0,67-1,00)	0,78	0,80 (0,61-0,99)	0,48	0,83 (0,70-0,95)	0,80
МБС	0,83 (0,65-1,00)		0,86 (0,70-1,00)		0,84 (0,73-0,96)	

Примітки: МБС – Манчестерська бальна система

Для оцінки ефективності алгоритмів Американське товариство клінічних онкологів рекомендує молекулярно-генетичне визначення мутаційного статусу генів *BRCA1* та *BRCA2* проводити жінкам із ризиком носійства мутацій 10% та більше [13]. Розробники Манчестерської бальної

системи для розрахунку комбінованого ризику *BRCA* мутацій пропонують за 10% поріг ймовірності приймати 15 балів [2]. Ефективність алгоритмів при 10% та інших порогах ймовірності мутацій нашого дослідження можемо спостерігати в таблиці 3.

Таблиця 3

Чутливість, специфічність, ПЦПР та ПЦНР алгоритмів при різних порогах вірогідності в загальній групі хворих

	Вірогідність	Ч (%)	С (%)	ПЦПР (%)	ПЦНР (%)
BRCA1-статус BOADICEA	≥6%	100	74.3	50.0	100
	≥7%		77.1	42.8	90.0
	≥10%	44.4	82.8	40.0	85.3
Манчестерська бальна система	≥6 балів	100.0	77.1	52.9	100
	≥7 балів	88.9	77.1	50.0	96.4
	≥9 балів	55.5	85.7	50.0	88.2
	≥10 балів	44.4	85.7	44.4	85.7
BRCA-статус BOADICEA	≥8%	100	68.6	45.0	100
	≥9%	88.9	71.4	44.4	96.1
	≥10%	77.8	74.3	43.7	92.8
	≥11%	66.7	77.1	42.8	90.0
	≥14%	44.4	77.1	33.3	84.4
	≥15%	33.3	85.7	37.5	83.3
	≥20%	33.3	94.3	60.0	84.6
Манчестерська бальна система	≥13 балів	100	77.1	52.9	100
	≥14 балів	66.7	82.8	50.0	90.6
	≥15 балів	55.5	82.8	45.4	87.9
	≥16 балів	55.5	85.7	50.0	88.2

При аналізі порогів алгоритму BOADICEA найкращі операційні характеристики в чорнобильській групі досягнуто за 6% вірогідністю мутацій *BRCA1* (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%) та 8% ймовірністю *BRCA* (Ч – 100%, С – 72,2%, ПЦПР – 44,4%, ПЦНР – 100%). У контрольній групі найкращі значення досягнуто за 6% ймовірністю *BRCA1* та 9% порогом *BRCA* мутацій (Ч – 100%, С – 70,6%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%).

При дослідженні прогнозу мутацій Манчестерською бальною системою однаково найкращі показники для Чорнобильської когорти хворих встановлені за 6- і 7-бальним порогом вірогідності для *BRCA1*-носіїв (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%) та 13-бальною ймовірністю мутацій *BRCA* (Ч – 100%, С – 77,8%, ПЦПР – 50%, ПЦНР – 100%). Для контрольної групи – за 6-бальним та 13-бальним порогами відповідно до мутаційного статусу *BRCA1* та *BRCA1/2* генів (Ч – 100%, С – 76,5%, ПЦПР – 55,5%, ПЦНР – 100%).

При порівнянні різних порогів прогнозу Манчестерської бальної системи з 10- та 15-бальним

порогом для розрахунку ймовірності *BRCA1* та комбінованої оцінки *BRCA1/2* мутацій відповідно статистично кращим по чутливості визначено поріг за 6-бальною вірогідністю *BRCA1* (p=0,008) та за 13-бальною ймовірністю *BRCA1/2* мутацій (p=0,023). При зіставленні 10% порогів ймовірності з порогами, що мають найліпші показники характеристик алгоритму BOADICEA, статистично кращим по чутливості визначено поріг за 6% вірогідністю *BRCA1* (p=0,008), однак для *BRCA1/2* різниці між 10% та 8% порогами досягнуто не було (p=0,13). За показниками специфічності 10% порогів та порогів з найкращими значеннями операційних характеристик BOADICEA та Манчестерської бальної системи статистичних відмінностей не виявлено (p>0,05).

У результатах дослідження шведських вчених за підрахунками BOADICEA було рекомендовано направляти на генетичне тестування пацієнтів з 4% порогом ймовірності *BRCA1* та *BRCA2* мутацій, спостерігаючи при цьому 98,3% чутливість та 34,0% специфічність [11]. У нашому дослідженні за 6% вірогідністю *BRCA1* ми спостерігали більшу чутливість і специфічність – 100% і

74,3% відповідно. Як наслідок, для української популяції ми пропонуємо скеровувати на молекулярно-генетичне дослідження *BRCA1* статусу осіб з ймовірністю мутацій не менше 6%. При визначенні вірогідності мутацій *BRCA1* та *BRCA1/2* за Манчестерською бальною системою на молекулярне визначення патогенних алелей слід направляти пацієнтів з вірогідністю мутацій в 6 та 13 балів відповідно.

ПІДСУМОК

Алгоритм BOADICEA та Манчестерська бальна система мають однакову дискримінуючу

потужність. Найкращу чутливість, специфічність, прогностичну цінність позитивного та негативного результатів алгоритму BOADICEA встановлено за 6% ймовірністю *BRCA1* мутацій та 8% вірогідністю *BRCA1/2* мутацій. Манчестерська бальна система найкращі операційні характеристики має за 6-ти та 13-ти бальною вірогідністю мутацій *BRCA1* та *BRCA1/2* відповідно. На молекулярне дослідження патогенних алелей слід направляти пацієнтів, які мають ймовірність мутацій саме за цих порогів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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.
2. 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. – P. 811–817.
3. A Beta version of the new BOADICEA Web program (BWA v3) [Electronic resource]. – Mode of access: - <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>.
4. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations practice guidelines. / J. Balmaña, O. Díez, M. Rubio, M. Castiglione // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. 20–22.
5. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia / A.O. Rodríguez, M. Llacuachqui, G. G. Pardo [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2012. – Vol. 124. – P. 236–243.
6. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy / L. Ottini, P. Rizzolo, I. Zanna [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2009. – Vol. 116. – P. 577–586.
7. 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, N 1. – P. 31–42.
8. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer (in Russian) / D.P. Atchley, C.T. Albarracin, A. Lopez [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 4282–4288.
9. 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, N. 23. – P. 2577–2587.
10. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer / J. Simard, M. Dumont, A. Moisan [et al.] // J. Med. Genet. – 2007. – Vol. 44. – P. 107–121.
11. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer / A.K. Ståhlbom, H. Johansson, A. Liljegren [et al.] // Fam. Cancer. – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 33–40.
12. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer / S. Zhang, R. Royer, S. Li [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2011. – Vol. 121. – P. 353–357.
13. 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 // Clinical guideline 14. – London: NICE, 2008.
14. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods / P.A. James, R. Doherty, M. Harris [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 707–715.
15. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics / A.C. Antoniou, R. Hardy, L. Walker [et al.] // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45, No. 7. – P. 425–431.
16. Shah P. Clinicopathological study of male breast carcinoma: 24 years of experience / P. Shah, I. Robbani, O. Shah // Ann. Saudi Med. – 2009. – Vol. 29. – P. 288–293.
17. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR / P. C. Chan, B. Y. Wong, H. Ozcelik, D. E. Cole // Clin. Chemistry. – 1999. – Vol. 45, N 8. – P. 1285–1287.
18. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values / R. Parikh, A. Mathai, S. Parikh [et al.] // Indian J. Ophthalmol. – 2008. – Vol. 56. – P. 45–50.

REFERENCES

1. Liubchenko L, Portnoy M, Bryuzgin V. Clinical and molecular aspects of hereditary breast cancer (in Russian). Molecular Medicine. 2007;1:8-15.
2. Evans DGR, Lalloo F, Cramer 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;46:811-7.

3. <https://pluto.srl.cam.ac.uk/cgi-bin/bd3/v3beta1/bd.cgi>.

4. Balmaña J, Díez O, Rubio M, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2010;21(5):20-2.

5. Rodríguez AO, Llacuachaqui M. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. Gynecol Oncol. 2012;124:236-43.

6. Ottini L, Rizzolo P, Zanna I. BRCA1/BRCA2 mutation status and clinical-pathologic features of 108 male breast cancer cases from Tuscany: a population-based study in central Italy. Breast Cancer Res Treat. 2009;116: 577-86.

7. Campeau PM, Foulkes WD, Tischkowitz MD. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. Human Genetics. 2008;124(1):31-42.

8. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A. Clinical and morphological characteristics of the BRCA-positive and BRCA-negative patients with breast cancer (in Russian). Journal of Clinical Oncology. 2008;26:312-8.

9. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RS. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. Stat Med. 2012;31(23):2577-87.

10. Simard J, Dumont M, Moisan A. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. J Med Genet. 2007;44:107-21.

11. Ståhlbom AK, Johansson H, Liljegren A. Evaluation of the BOADICEA risk assessment model in women with a family history of breast cancer. Fam Cancer. 2012;11(1):33-40.

12. Zhang S, Royer R, Li S. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2011;121:353-7.

13. 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.

14. James PA, Doherty R, Harris M. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. J Clin Oncol. 2006;24:707-15.

15. Antoniou AC, Hardy R, Walker L. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. J Med Genet. 2008;45(7):425-31.

16. Shah P, Robbani I, Shah O. Clinicopathological study of male breast carcinoma: 24 years of experience. Ann Saudi Med. 2009;29:288-93.

17. Chan PC, Wong BY, Ozcelik H, Cole DE. Simple and Rapid Detection of BRCA1 and BRCA2 Mutations by Multiplex Mutagenically Separated PCR. Clinical Chemistry. 1999;45(8):1285-7.

18. Parikh R, Mathai A, Parikh S. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian J. Ophthalmol. 2008;56:45-50.



УДК 616.36-002-07:616.381-072.1:519.25

**А.А. Кипшидзе,
П.С. Бейнер*,
Н.В. Бейнер***

БИОСТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АБСЦЕССОВ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ И ОТКРЫТЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Севастопольское КЗ «Городская больница №4»

*Севастопольский национальный университет ядерной энергии и промышленности**

Севастополь, 99015, Украина

Sevastopol CE "City Hospital № 4"

*Sevastopol National University of Nuclear Energy and industry**

Sevastopol, 99015, Ukraine

e-mail: beyner@list.ru

Ключевые слова: абсцесс печени, малоинвазивные методы, статистический анализ

Key words: liver abscess, minimally invasive methods, statistical review

Реферат. Біостатистичний аналіз результатів лікування бактеріальних абсцесів печінки з використанням малоінвазивних методів і відкритих хірургічних втручань. Кіпшидзе А.А., Бейнер П.С., Бейнер Н.В. На сьогоднішній день бактеріальні абсцеси залишаються одними з найтяжчих ускладнень у хірургічній гепатології, для лікування яких використовують як традиційні методи лікування, так і малоінвазивні методики.