

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 61.618.19
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510>

Поступила в редакцію 10.11.17
Received 10.11.17

Т. В. Пятчанина, А. Н. Огородник

*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии имени Р. Е. Кавецкого
НАН Украины, Киев, Украина*

МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аннотация. В настоящем обзоре изучен ряд моделей для определения вероятных путей течения опухолевого процесса, выживаемости пациентов и прогнозирования риска развития рака молочной железы. Данные модели учитывают такие факторы, как образ жизни, выявляемость мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, семейная история, а также предикативные и прогностические факторы (клинические, молекулярно-биологические).

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические модели риска развития рака молочной железы, факторы риска, семейная история, репродуктивные факторы

Для цитирования: Пятчанина, Т. В. Модели риска развития рака молочной железы / Т. В. Пятчанина, А. Н. Огородник // Вест. Нац. акад. наук Білорусі. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 503–510. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510>

T. V. Pyatchanina, A. N. Ohorodnyk

*R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine*

RISK MODELS FOR BREAST CANCER

Abstract. Scientific evidence indicates the stabilization of indicators of morbidity and mortality from breast cancer in women in Ukraine and the existence of a number of models for predicting the breast cancer risk with the consideration of life style factors, detectable mutations of *BRCA1* and *BRCA2* genes, family history, as well as predicative and prognostic factors (clinical, molecular-biological) to determine the possible ways of the tumor process and the survival of breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, prognostic risk models for breast cancer, risk factors, family history, reproductive factors

For citation: Pyatchanina T. V., Ohorodnyk A. N. Risk models for breast cancer. *Vesti Natsyyanal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 503–510 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-503-510>

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) у женщин является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. По данным GLOBOCAN [1], в 2015 г. от рака умерло 8,8 млн человек, из них от РМЖ – 571 тыс. В слаборазвитых регионах РМЖ у женщин является наиболее распространенной причиной смерти (14 % от общего количества больных раком), в регионах с более высоким уровнем развития – второй причиной смерти (15,4 % от общего количества больных раком) [2].

Украина также относится к числу стран, где РМЖ у женщин является наиболее распространенным онкологическим заболеванием. За последние годы уровень заболеваемости РМЖ на Украине удалось стабилизировать. Так, в 2011 г. заболеваемость РМЖ на 100 тыс. населения составила 70,9 (грубый показатель), в 2013–2014 гг. – 72,3 (грубый показатель), в 2015–2016 гг. – 73,8 (грубый показатель). При этом почти 52 % случаев РМЖ диагностируется у женщин трудоспособного возраста [3].

РМЖ относится к заболеваниям, возникновение которых связывают с различными факторами риска – наследственными, репродуктивными факторами и факторами окружающей среды. В основном злокачественные новообразования – это результат накопления мутаций и эпигенетических изменений в соматических клетках человека. Врожденные мутации в генах, ассоциированных с РМЖ [3], приводят к риску возникновения РМЖ в течение жизни у 5–7 % женщин.

Примерно в 40 % случаев за развитие наследственного РМЖ ответственны гены *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированные с РМЖ.

Риск заболеть РМЖ возрастает в течение жизни, однако более важным, чем возраст, фактором риска возникновения РМЖ является, вероятно, наличиеотягощенной семейной истории. В оценке рисков имеет значение также поиск конкретных генетических факторов предрасположенности к РМЖ, таких как мутации генов-супрессоров опухолей BRCA в семье. В высокой доле sporadических РМЖ наследственные факторы, вероятно, играют важную роль, однако эти факторы сложно поддаются оценке. Поиск ассоциаций, связанных с геномом, является задачей будущих исследований.

Цель исследования – оценка прогностических моделей риска развития рака молочной железы посредством сравнительного анализа различных показателей.

Модели расчета риска прогнозирования РМЖ, которые базируются на различных комбинациях факторов риска и вычисляют риск РМЖ на определенный период или на всю жизнь женщины (модель Гейла [4], впоследствии измененная и дополненная, статистическая модель Клауса [5], модель IBIS [6], модель BOADICEA [7] и др.), известны с 1980-х годов.

В 1994–1995 гг. разработаны модели прогнозирования вероятности мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* для определения наследственной склонности к РМЖ [4].

Модель оценки риска РМЖ [4] разработана учеными США по результатам проекта Breast Cancer Detection Demonstration Project. В ее основу положены факторы, которые не являются генетическими и содержат ограниченную информацию о семейном анамнезе. В исследовании приняли участие более 280 тыс. женщин из 28 исследовательских центров США. Серия статистических исследований [8, 9] позволила получить данные о том, что такие факторы, как применение оральные контрацептивов, курение, использование пищевых добавок для усиления функции щитовидной железы, а также употребление лекарственных средств, не связаны со значительным увеличением риска РМЖ. С умеренным ростом риска развития РМЖ были связаны такие факторы, как употребление алкоголя в умеренных количествах [10], долгосрочная заместительная терапия эстрогенами и высокий рост. Однако выборки пациентов для подтверждения влияния этих факторов были недостаточными, чтобы полученные данные можно было считать надежными. Наибольшую прогностическую силу в оригинальной модели Гейла показали такие факторы, как семейный и медицинский анамнез, количество родов.

С использованием незначительного количества факторов риска (возраст менархе, первые роды, количество предыдущих биопсий МЗ и количество родственников первой степени родства с РМЖ) построена логистическая регрессия [4], которая позволяет рассчитать вероятность (%) возникновения РМЖ у женщины в определенном возрасте на протяжении двух временных периодов – в ближайшие 5 лет и на протяжении всей жизни.

Позже модель Гейла была модифицирована [11] с целью учета этнической принадлежности женщин, т. е. во внимание принимались популяционные коэффициенты заболеваемости РМЖ.

Опираясь на результаты популяционного исследования, проведенного методом случай–контроль, Центры по контролю заболеваний (Centers for Disease Control) в США разработали модель прогнозирования семейного риска развития РМЖ – модель Клауса. С учетом географического региона проведено сопоставление данных исследования 4730 гистологически подтвержденных случаев РМЖ у женщин в возрасте 20–54 лет и данных 4688 человек контрольной группы. Семейный анамнез в отношении случаев РМЖ у матерей и сестер был собран путем опроса лиц основной и контрольной групп [5].

Сегрегационный анализ, выполненный авторами [5], показал, что наличие единой редкой аутосомно-доминантной аллели, носителем которой является 1 женщина из 300, повышает вероятность возникновения РМЖ. Установлено, что влияние генотипа на риск развития РМЖ зависит от возраста женщины. Носители аллели подвергаются большему риску во всех возрастных группах, хотя соотношение возрастных рисков было наивысшим в молодом возрасте и после этого неуклонно снижалось. Доля женщин, которые являются носителями этой аллели, была самой высокой (36 %) среди женщин возрастной группы 20–29 лет, а с возрастом постепенно умень-

шалась (до 1 % у лиц 80 лет и старше). Согласно прогнозу, кумулятивный риск развития РМЖ в течение жизни для женщин, которые являются носителями аллели, будет высоким (около 92 %), в то время как для женщин, которые не являются ее носителями, он составит, по некоторым оценкам, 10 %.

Авторами этой модели приведены таблицы расчета риска РМЖ [12] в течение жизни для большинства комбинаций пораженных родственников первой и второй степени родства. Представленные в таблице данные не учитывают риски при некоторых комбинациях родственников (например, матери и бабушки по материнской линии), однако этот риск может быть оценен с помощью комбинации мать–тетя по материнской линии.

Сравнительный анализ прогностического потенциала моделей Гейла и Клауса [13] показал, что они довольно плохо согласуются между собой, при этом наибольшие расхождения в результатах прогноза наблюдаются в отношении женщин, в анамнезе которых не было родов, отмечалось несколько доброкачественных результатов биопсии молочной железы, а в семейной истории – у значительного числа пораженных родственниц по отцовской линии и среди родственниц первой степени родства.

Еще одним недостатком таблиц Клауса является то, что они отражают риски для женщин, исходя из эпидемиологической ситуации 1980-х годов в США, т. е. не учитывают текущий уровень заболеваемости в Северной Америке и большинстве стран Европы. Следовательно, для расчета риска заболеть РМЖ в течение жизни необходима корректировка в сторону увеличения на 3–4 %.

G. Parmigiani с соавт. [14] разработали модель BRCAPRO, которая использует следующие прогностические факторы: данные о мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*, распространенность РМЖ среди носителей мутации, наличие заболевания в семье, возраст заболевших родственников первой и второй степени родства с обеих сторон. Модель BRCAPRO построена исключительно на прогностической силе факторов наследственности и дает возможность оценки статуса мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в семье, т. е. вычисления риска РМЖ с использованием вероятности мутации указанных генов. Создание специальной компьютерной программы для модели BRCAPRO [9] повысило степень оперативности и эффективности обработки исходных переменных о семейном анамнезе. Основным недостатком этой модели оценки риска РМЖ является то, что она не учитывает информации о других РМЖ-ассоциированных генах, а следовательно, этот показатель будет занижен в семьях, члены которой страдают только РМЖ.

Недостатки моделей Гейла, Клауса и BRCAPRO компенсирует модель IBIS [15], которая предполагает комплексный подход к оценке риска развития РМЖ, базирующийся на данных семейной истории в отношении РМЖ и рака яичников, показателях репродуктивной истории и наличия доброкачественных заболеваний МЗ (атипичная гиперплазия). Для построения модели частично использовали результаты исследования International Breast Intervention Study [16] и другие эпидемиологические данные. Основным преимуществом модели IBIS по сравнению с моделями Клауса и BRCAPRO является тот факт, что модель IBIS делает поправку как на статус генов с различной пенетрантностью (гены *BRCA1* и *BRCA2*), так и на низкую пенетрантность гена *BRCAX*. По мнению авторов [17], модель IBIS является наиболее удачной и дает возможность получения наиболее валидных результатов при оценке риска РМЖ.

Используя сегрегационный анализ, группа исследователей [7] построила модель (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm, BOADICEA), которая позволяет прогнозировать заболеваемость РМЖ и раком яичников. В этой модели алгоритм определения чувствительности (восприимчивости) для лиц с РМЖ и раком яичников базируется на определении мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и общем мультипликативном эффекте множественных генов, который оказывает дополнительное незначительное влияние на риск развития РМЖ. Показано, что в целом семейный риск развития РМЖ, предсказанный моделью, близок к тому, который наблюдается в эпидемиологических исследованиях. При этом прогнозируемые показатели распространенности мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* среди не учтенных в исследовании случаев РМЖ и рака яичников согласуются с данными популяционных исследований.

Сравнительный анализ результатов, полученных с использованием этих прогностических моделей, показал, что расчеты авторов модели BOADICEA были точнее, чем полученные с помощью моделей Клауса и BRCAPRO. Кроме того, использование данной модели дает возможность рассчитать прогнозные вероятностные случаи мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* и риск развития рака у лиц сотягощенной семейной историей.

Кроме широко используемых описанных моделей разработан ряд моделей/скрининговых систем для оценки вероятности мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* в зависимости от семейного анамнеза. Некоторые из более ранних моделей, таких как модель F. Couch [12] и модель D. Shattuck-Eidens [18], разработаны еще до широкого применения генетического тестирования. Так, модель F. Couch, например, была основана на исследовании методом ПЦР образцов ДНК крови 263 женщин с РМЖ, 169 из которых были отнесены к группе высокого риска по признаку отягощенной семейной истории (1–11 случаев РМЖ на семью).

Авторы работы [12] разработали модель прогнозируемых оценок вероятности определения мутации *BRCA1* на основе оптимальной многомерной логистической регрессии с использованием переменных, которые были предсказаны мутациями *BRCA1* в одномерном анализе. Для использования этой модели, а именно для прогноза мутации *BRCA1* для женщин определенного возраста (35–59 лет) в семьях, отягощенных по РМЖ, раку яичников или обоим нозологиям, необходимы детальные данные семейной истории.

Манчестерская балльная система (МБС) представляет собой ручной подсчет баллов с помощью таблиц и основана на данных о наличии или отсутствии у пробанда и его родственников I, II и III степени родства РМЖ, рака яичников, рака предстательной железы, поджелудочной железы с указанием возраста манифестации онкологической патологии в семье. МБС (версия 2009 г.) дополнительно включает клиничко-морфологические данные опухолей молочной железы, в частности степень патогистологической градации опухолей и т. д. [19].

Модель Penn II создана с целью прогнозирования вероятности предварительного теста на наличие мутации генов *BRCA1* и *BRCA2*. В целом, принято считать, что при наличии 5–10 % мутаций необходимо проведение генетического тестирования. Модель прогнозирует не риск РМЖ, а только риск мутации *BRCA1* и *BRCA2*. Предполагается включение следующих сведений о семейном анамнезе в трех поколениях: число женщин в семье с диагнозом РМЖ и раком яичников, отдельные случаи рака яичников или рака фаллопиевых труб при отсутствии РМЖ, количество случаев РМЖ у женщин в возрасте до 50 лет, наличие злокачественной опухоли молочной железы у матери и дочери, наличие билатерального РМЖ, РМЖ у мужчин, а также случаи рака поджелудочной железы и предстательной железы в семье [20].

Алгоритм Myriad для прогнозирования вероятности возникновения РМЖ учитывает следующие риски: наличие или отсутствие РМЖ и рака яичников у пациентки и/или у родственниц первой или второй степени родства, возраст манифестации заболевания (менее 50 или более 50 лет) и факт этнической принадлежности пациентки к евреям-ашкенази [21].

Элементарные табличные или скрининговые системы просты в использовании и могут генерировать результаты прогноза в течение 1–2 мин, в то время как компьютерные программы при всей легкости и оперативности предоставления данных требуют 10–20 мин на введение переменных. Тем не менее, последние можно с успехом применять в клиниках с целью получения родословных и хранения информации. Исследования по оценке риска мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* являются более распространенными, чем по оценке риска РМЖ на длительный период времени [6, 9]. Однако избежать ошибок при использовании этих моделей, таблиц или скрининговых систем не удастся, поэтому требуется коррекция последних с учетом нового объема информации.

D. G. Evans с соавт. [19] была проведена проспективная проверка четырех моделей оценки риска – Гейла, Клауса, BRCAPRO и IBIS. В работе исследовали критерии согласованности и дискриминационности этих моделей. Для оценки точности прогноза использовали данные, полученные при обследовании 1933 женщин, участвовавших в исследовании “Family History Evaluation and Screening Programme”, из которых у 52 человек впоследствии был обнару-

Факторы риска развития рака молочной железы в существующих моделях оценки риска [2]

Risk factors for breast cancer in existing risk assessment models [2]

Показатель	Модель Гейла	Модель Клауса	Модель BRCAPRO	Модель IBIS	Модель BOADICEA
<i>Личная информация</i>					
Возраст (20–70 лет)	Да	Да	Да	Да	Да
Индекс массы тела	Нет	Нет	Нет	Так	Нет
Употребление алкоголя (0–4 ед.)	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Гормональные/репродуктивные факторы</i>					
Возраст наступления менархе	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Возраст первого рождения ребенка	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Возраст наступления менопаузы	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Применение заместительной гормональной терапии	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Применение оральных контрацептивов	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Грудное вскармливание	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Уровень эстрогена в плазме крови	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Биопсия ткани молочной железы	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Атипичная гиперплазия протоков	Да	Нет	Нет	Да	Нет
Лобулярная карцинома <i>in situ</i>	Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Плотность ткани молочной железы	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
<i>Семейный анамнез</i>					
Родственники первой степени родства	Да	Да	Да	Да	Да
Родственники второй степени родства	Нет	Да	Да	Да	Да
Родственники третьей степени родства	Нет	Нет	Нет	Да	
Возраст начала манифестации РМЖ	Нет	Да	Да	Да	Да
Двусторонний РМЖ	Нет	Нет	Да	Да	Да
Рак яичников	Нет	Нет	Да	Да	Да
РМЖ у мужчин	Нет	Нет	Да	Да	Да

жен рак. При применении моделей использовали данные обследуемых женщин для оценки риска развития РМЖ. Средняя продолжительность периода наблюдения составила 5,27 года (см. таблицу).

Точность моделей в отдельных случаях оценивали с помощью построения таблицы сопряженности и кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) с расчетом показателя AUC (Area Under Curve) [22]. ROC-кривая показывает соотношение между долей от общего количества верно классифицированных положительных случаев и долей от общего количества неверно классифицированных отрицательных случаев и позволяет рассчитать AUC, что является главным результатом анализа. При AUC = 1 модель считается «идеальной».

Особенностью моделей является полное отсутствие учета прогностического потенциала факторов экологической среды проживания, что характерно для населения промышленно развитых стран, в том числе Украины и Беларуси. В Украине РМЖ занимает первое место по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований у женщин. Риск возникновения РМЖ в течение жизни составляет 8–12 % [23].

Заключение. Проведен сравнительный анализ современных литературных данных о прогностических моделях риска РМЖ у женщин. На сегодняшний день существует два подхода в построении прогностических моделей. Один основан на оценке риска развития РМЖ с мутацией в гене или без нее, другой – на оценке риска носительства мутации в генах высокого риска *BRCA1* и *BRCA2*. Некоторые модели способны прогнозировать как риски мутации гена, так и риски развития РМЖ, однако точность этих моделей лимитирована.

Современные модели оценки риска основаны на комбинации различных факторов риска и имеют общую высокую прогностическую силу.

С накоплением новых данных молекулярной биологии и генетики, развитием информационных технологий и применением их возможностей для математической обработки данных прогностические модели оценки риска развития РМЖ совершенствуются, что требует повторной валидации процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. GLOBOCAN database [Electronic resource] // IARC: International Association of Cancer Registries. – Mode of access : http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578. – Date of access : 20.09.2018.
2. Данные ВОЗ по заболеваемости раком, 2014 год [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – Режим доступа : <http://www.who.int/cancer/country-profiles/ru/>. – Дата доступа : 20.09.2018.
3. Онкогеном РГЗ [Электронный ресурс] // Майбутне без раку. – Режим доступа : <http://breast-cancer.org.ua/database.html>. – Дата доступа : 20.09.2018.
4. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually / M. Gail [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1989. – Vol. 81, N 24. – P. 1879–1886. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879>
5. Claus, E. B. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer / E. B. Claus, N. Risch, W. D. Thompson // *Cancer*. – 1994. – Vol. 73, N 3. – P. 643–651. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940201\)73:3<643::aid-cnrcr2820730323>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cnrcr2820730323>3.0.co;2-5)
6. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations / H. H. Kang [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 95, N 7. – P. 914–920. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603358>
7. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer / A. C. Antoniou [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 91, N 8. – P. 1580–1590. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602175>
8. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of ‘easy to apply’ probability models / D. Bodmer [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 95, N 6. – P. 757–762. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603306>
9. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center / K. M. Shannon [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94, N 2. – P. 305–313. <https://doi.org/10.1002/cncr.10223>
10. Alcohol consumption and ethyl carbamate / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2010. – 1424 p. – (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans ; Vol. 96).
11. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application / A. Freedman [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97, N 10. – P. 715–723. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji128>
12. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer / F. Couch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, N 20. – P. 1409–1415. <https://doi.org/10.1056/nejm199705153362002>
13. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer / A. McTiernan [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2001. – Vol. 10, N 4. – P. 333–338.
14. Parmigiani, G. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2 / G. Parmigiani, D. A. Berry, O. Aguilar // *Am. J. Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 62, N 1. – P. 145–158. <https://doi.org/10.1086/301670>
15. IBIS software (Tyrer-Cuzick model) [Electronic resource] // Cancer Research UK. – Mode of access : <http://www.cancertechnology.co.uk/ibis-software-tyrer-cuzick-model>. – Date of access : 20.09.2018.
16. Cuzick, J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials / J. Cuzick // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 949. – P. 123–133.
17. Amir, E. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme / E. Amir // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40, N 11. – P. 807–814. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.11.807>
18. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing / D. Shattuck-Eidens [et al.] // *JAMA*. – 1997. – Vol. 278, N 15. – P. 1242–1250. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550150046034>
19. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing / D. G. Evans [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 46, N 12. – P. 811–817. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067850>
20. The Penn II risk model [Electronic resource] // Basser Center for BRCA. – Mode of access : <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2>. – Date of access : 20.09.2018.
21. BRCA Risk Calculator [Electronic resource] // MYRIAD. – Mode of access : <http://www.myriadpro.com/brca-risk-calculator/>. – Date of access : 20.09.2018.
22. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат [Электронный ресурс] // BaseGroup Labs. Технологии анализа данных. – Режим доступа : <http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/>. – Дата доступа : 20.09.2018.
23. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / З. П. Федоренко [та ін.] // *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*. – 2016. – № 17. – Режим доступа : http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm. – Дата доступа : 20.09.2018.

References

1. GLOBOCAN database. *IARC: International Association of Cancer Registries*. Available at: http://www.iacr.com/fr/index.php?option=com_content&view=article&id=101&Itemid=578 (accessed 20.09.2018).
2. Cancer country profiles 2014. *World Health Organization*. Available at: <http://www.who.int/cancer/country-profiles/en/http://www.who.int/cancer/country-profiles/ru/> (accessed 20.09.2018).
3. Onkogene of RGZ. *The future is cancer free*. Available at: <http://breast-cancer.org.ua/database.html> (accessed 20.09.2018) (in Russian).
4. Gail M. H., Brinton L. A., Byar D. P., Corle D. K., Green S. B., Schairer C., Mulvihill J. J. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*, 1989, vol. 81, no. 24, pp. 1879–1886. <https://doi.org/10.1093/jnci/81.24.1879>
5. Claus E. B., Risch N., Thompson W. D. Autosomal dominant inheritance of early onset breast cancer. *Cancer*, 1994, vol. 73, no. 3, pp. 643–651. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940201\)73:3<643::aid-cnrcr2820730323>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940201)73:3<643::aid-cnrcr2820730323>3.0.co;2-5)
6. Kang H. H., Williams R., Leary J., Ringland C., Kirk J., Ward R. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations. *British Journal of Cancer*, 2006, vol. 95, no. 7, pp. 914–920. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603358>
7. Antoniou A. C., Pharoah P. P. D., Smith P., Easton D. F. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *British Journal of Cancer*, 2004, vol. 91, no. 8, pp. 1580–1590. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602175>
8. Bodmer D., Ligtenberg M. J. L., van der Hout A. H., Gloudemans S., Ansink K., Oosterwijk J. C., Hoogerbrugge N. Optimal selection for BRCA1 and BRCA2 mutation testing using a combination of ‘easy to apply’ probability models. *British Journal of Cancer*, 2006, vol. 95, no. 6, pp. 757–762. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603306>
9. Shannon K. M., Lubratovich M. L., Finkelstein D. M., Smith B. L., Powell S. N., Seiden M. V. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer*, 2002, vol. 94, no. 2, pp. 305–313. <https://doi.org/10.1002/cncr.10223>
10. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Vol. 96*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2010. 1424 p.
11. Freedman A. N., Seminara D., Gail M. H., Hartge P., Colditz G. A., Ballard-Barbash R., Pfeiffer R. M. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, vol. 97, no. 10, pp. 715–723. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji128>
12. Couch F. J., DeShano M. L., Blackwood M. A., Calzone K., Stopfer J., Campeau L., Ganguly A., Rebbeck T., Weber B. L., Jablon L., Cobleigh M. A., Hoskins K., Garber J. E. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 1997, no. 336, pp. 1409–1415. <https://doi.org/10.1056/nejm199705153362002>
13. McTiernan A., Kuniyuki A., Yasui Y., Bowen D., Burke W., Culver J. B., Anderson R., Durfy S. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2001, vol. 10, no. 4, pp. 333–338.
14. Parmigiani G., Berry D. A., Aguilar O. Determining carrier-probabilities for breast cancer susceptibility genes *BRCA1* and *BRCA2*. *American Journal of Human Genetics*, 1998, vol. 62, no.1, pp. 145–158. <https://doi.org/10.1086/301670>
15. IBIS software (Tyrer-Cuzick model). *Cancer Research UK*. Available at: <http://www.cancertechnology.co.uk/ibis-software-tyrer-cuzick-model> (accessed: 20.09.2018).
16. Cuzick J. A brief review of the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS), the other current breast cancer prevention trials, and proposals for future trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2001, vol. 949, pp. 123–133.
17. Amir E. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *Journal of Medical Genetics*, 2003, vol. 40, no. 11, pp. 807–814. <https://doi.org/10.1136/jmg.40.11.807>
18. Shattuck-Eidens D., Oliphant A., McClure M., McBride C., Gupte J., Rubano T., Pruss D., Tavtigian S. V., Teng D. H.-F., Adey N., Staebell M., Gumpfer K., Lundstrom R., Hulick M., Kelly M., Holmen J., Lingenfelter B., Manley S., Fujimura F., Luce M., Ward B., Cannon-Albright L., Steele L., Offit K., Gilewski T., Norton L., Brown K., Schulz Ch., Hampel H., Schluger A., Giulotto E., Zoli W., Ravaoli A., Nevanlinna H., Pylhonen S., Rowley P., Loader S., Osborne M. P., Daly M., Tepler I., Weinstein P. L., Scalia J. L., Michaelson R., Scott R. J., Radice P., Pierotti M. A., Garber J. E., Isaacs C., Peshkin B., Lippman M. E., Dosik M. H., Caligo M. A., Greenstein R. M., Pilarski R., Weber B., Burgemeister R., Frank Th. S., Skolnick M. H., Thomas A. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations: risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA*, 1997, vol. 278, no. 15, pp. 1242–1250. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03550150046034>
19. Evans D. G., Lalloo F., Cramer A., Jones E. A., 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. *Journal of Medical Genetics*, 2009, vol. 46, no. 12, pp. 811–817. <https://doi.org/10.1136/jmg.2009.067850>
20. The Penn II risk model. *Basser Center for BRCA*. Available at: <http://www.afcri.upenn.edu/itacc/penn2> (accessed 20.09.2018).
21. BRCA Risk Calculator. *MYRIAD*. Available at: <http://www.myriadpro.com/bcr-risk-calculator/> (accessed 20.09.2018).
22. Logistic regression and ROC analysis are mathematical tools. *BaseGroup Labs. Data Analysis Technologies*. Available at: <http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic/> (accessed 20.09.2018) (in Russian).
23. Fedorenko Z. P., Gulak L. O., Mikhailovich Yu. I., Gorokh C. L., Rizhov A. Yu., Sumkina O. V., Kutsenko L. B. Cancer in Ukraine, 2014–2015. Incidence, mortality, indicators of the oncological service. *Byuleten' Natsional'nogo kantser-reestru [Ukraini Bulletin of the National Chancellery of Ukraine]*, 2016, no. 17. Available at: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_17/index.htm (accessed 20.09.2018) (in Ukrainian).

Информация об авторах

Пятчанина Татьяна Витальевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, заведующий отделом. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, г. Киев, Украина). E-mail: tanya_pyatchanina@ukr.net

Огородник Анна Николаевна – канд. техн. наук, науч. сотрудник. Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины (ул. Васильковская, 45, 03022, г. Киев, Украина). E-mail: kassmail@ukr.net

Information about the authors

Tatyana V. Pyatchanina – Ph. D. (Biol.), Senior researcher, Head of the Department. Department of Research Management and Innovation R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences (45, Vasylkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: tanya_pyatchanina@ukr.net

Anna N. Ohorodnyk – Ph. D. (Tech.), Researcher. R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences (45, Vasylkovskaya Str., 03022, Kiev, Ukraine). E-mail: kassmail@ukr.net