

## برآورد نفوذ ژنی در مبتلایان به سرطان پستان با روش همگروهی فامیلی اصلاح شده

مهندس امیرحسین هاشمیان<sup>۱</sup>؛ دکتر ابراهیم حاجی زاده\*<sup>۲</sup>؛ دکتر انوشیروان کاظم نژاد<sup>۳</sup>؛ دکتر محمدرضا مشکانی<sup>۴</sup>؛  
دکتر مرتضی عطری<sup>۵</sup>؛ دکتر پروین مهدی پور<sup>۶</sup>

### چکیده

**مقدمه:** شناسایی بیماران و برآورد خطر بروز سرطان در افراد در معرض خطر، مورد توجه تیم‌های مختلف پژوهشی است. در این خصوص روش‌های متفاوتی وجود دارد، ولی روش همگروهی فامیلی به دلیل در نظر گرفتن رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ و در نظر گرفتن رابطه فامیلی، روشی مناسب است. هدف از این مطالعه ارایه روش برآورد نفوذ ژنی و اعمال آن در سرطان پستان برای حاملین جهش در ژن‌های *BRCA1/2* با استفاده از روش همگروهی فامیلی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه توصیفی تحلیلی، داده‌هایی مشابه با داده‌های واقعی را شبیه‌سازی شده و با استفاده از مدل‌های تکه‌ای‌نمایی و تکه‌ای‌وایبول و برنامه نویسی در محیط *Matlab* تحلیل گردید. از الگوریتم *EM* و نمونه‌های خودگردان برای ماکزیم‌سازی استفاده شد. رسم نمودارهای نفوذ ژنی و محاسبه تفاوت ملاک آکائیکه برای مقایسه دو مدل مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات بیماران مراجعه‌کننده به گروه ژنتیک پزشکی، بخش ژنتیک سرطان و سیتولوژیک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، از نظر جهش در ژن‌های *BRCA1/2* برای برآورد نفوذ ژنی مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج به دست آمده از داده‌های شبیه‌سازی شده نشان داد که برآوردهای نفوذ ژنی در همه سنین در حاملین و غیرحاملین با اعمال توزیع وایبول نسبت به حالت نمایی به مقادیر از پیش تعیین شده نزدیک‌تر می‌باشند. مقدار تفاوت ملاک آکائیکه، ۳۱۱ و ۲۷۵۳ به ترتیب برای غیرحاملین و حاملین در دو مدل نیز نشان از وجود اختلاف شدید بین مدل نمایی و وایبول دارد. نفوذ ژنی تا سن ۵۰ سالگی و بالاتر برای سرطان پستان در حاملین جهش به ترتیب به میزان ۳۱/۹٪ و ۴۶/۲٪ برآورد گردید.

**نتیجه‌گیری:** آگاهی از نفوذ ژنی اهمیت ویژه‌ای برای مشاوره‌های ژنتیک دارد. بنابراین استفاده از روش‌هایی که قادر به برآورد هرچه نزدیک‌تر به واقعیت باشند، اولویت دارد. نتایج شبیه‌سازی نشان داد که مدل تکه‌ای وایبول در برآورد نفوذ ژنی در بیماران سرطانی ارجحیت دارد. پایین‌تر بودن نفوذ ژنی به دست آمده در نمونه مورد بررسی این مطالعه ممکن است ناشی از نادر بودن بعضی از جهش‌ها در جامعه ایرانی باشد. وجود یک بانک اطلاعاتی ژنی همگروهی فامیلی برای تهیه برنامه‌های غربال‌گری و برآورد نفوذ ژنی در تصمیم‌گیری کاهش خطر سرطان به شدت تأکید می‌گردد. «دریافت: ۱۳۸۶/۱۰/۲۳ پذیرش: ۱۳۸۷/۳/۲۱»

**کلیدواژه‌ها:** نفوذ ژنی، سرطان پستان، روش همگروهی فامیلی، مدل تکه‌ای وایبول، مدل تکه‌ای نمایی

۲. دانشیار آمارزیستی دانشگاه تربیت مدرس

۱. دانشجوی دکتری آمارزیستی دانشگاه تربیت مدرس

۴. استاد آمار دانشگاه شهید بهشتی

۳. استاد آمارزیستی دانشگاه تربیت مدرس

۶. استاد ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵. عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، انستیتو کانسر

\*عهده‌دار مکاتبات: تهران، تقاطع بلوار جلال‌آل‌احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی شماره ۱، گروه آمارزیستی، تلفن: ۰۲۱۸۲۸۳۳۸۱۰

## مقدمه

شناسایی موارد سرطانی و یا برآورد احتمالات بروز برای افراد در معرض خطر در سنین مختلف از نظر پزشکی اهمیت زیادی دارد. ایستون و همکاران خطر تجمعی سرطان پستان یا تخمدان را در حاملین جهش در ژنهای BRCA1 و BRCA2 در سن ۷۰ سالگی ۹۴ درصد برآورد کردند (۹).

رابطه‌ای بین ترکیب ژنتیکی (ژنوتیپ<sup>۳</sup>) و بروز ظاهری بعضی از ژنهای خاص (فنوتیپ<sup>۴</sup>) در هر فرد وجود دارد که آن را نفوذ ژنی<sup>۵</sup> می‌نامند. در مطالعات اولیه، نفوذ ژنی سرطان پستان در سن ۷۰ سالگی برای حاملین جهش در ژن BRCA1 را در محدوده ۹۰-۸۲ درصد (۹، ۱۱ و ۱۲) و برای BRCA2 به مقدار ۸۴ درصد برآورد کرده‌اند (۱۱ و ۱۳).

روش‌های متفاوتی از جمله طرح‌های همگروهی برای برآورد احتمالات بروز سرطان در افراد در معرض خطر وجود دارد. استفاده از روش‌های متداول مانند طرح‌های همگروهی و مورد-شاهدی برای برآورد نفوذ ژنی یک جهش در یک ژن سرطان مانند BRCA1 و BRCA2 عملی نیست. مطالعه خانواده‌های دارای بیماران سرطانی برای برآورد خطر بروز سرطان، نتایجی غیرواقعی از نفوذ ژنی را به دنبال خواهد داشت و باید از روش‌هایی متفاوت برای برآورد نفوذ ژنی استفاده کرد، بنابراین روش همگروهی فامیلی برای رفع این مشکل مطرح گردید. این طرح در ابتدا برای برآورد احتمال تجمعی پیشرفت بیماری سرطان، به‌عنوان تابعی از سن، برای حاملین

سرطان از شایع‌ترین بیماری‌های دیده‌شده در طب بالینی است و آمار نشان می‌دهد که در بعضی موارد بیش از یک‌سوم جمعیت عمومی با آن برخورد دارند. سرطان اصولاً یک بیماری ژنتیکی است و علت زمینه‌ای آن، جهش‌های ژنی است. بسیاری از اشکال سرطان در وابستگان بیماران، بروز بیشتری نسبت به جمعیت عمومی دارد و تعدادی از آن‌ها نشان‌دهنده وراثت مندلی می‌باشد. در صورت ابتلای یکی از وابستگان درجه اول، احتمال خطر پیشرفت سرطان تا ۳ برابر افزایش یافته و در صورت ابتلای بیش از یک نفر از وابستگان درجه اول تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد (۱). برای بسیاری از بیماری‌ها، مانند سرطان، سن یکی از عوامل خطر اولیه است. خطر پیشرفت بیماری با سن افزایش می‌یابد. گرچه همه افراد در طول عمر خود ممکن است بیماری سرطان را تجربه نکنند (۲).

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در بیشتر کشورهای جهان است (۳) و طبق نظر سازمان جهانی بهداشت سالانه حدود ۲ درصد به میزان بروز سرطان پستان در سراسر جهان افزوده می‌شود (۴). احتمال ابتلا به این سرطان در طول عمر برای زنان ۱۰ درصد می‌باشد (۵). دو ژن BRCA1 و BRCA2<sup>۲</sup> مهم‌ترین ژنهای دخیل در سرطان پستان می‌باشند (۱ و ۱۰-۶). افراد حامل نابهنجاری در ژن BRCA1 در معرض افزایش خطر سرطان پستان یا تخمدان هستند (۶ و ۱۰).

1. Breast cancer 1, early onset

2. Breast cancer 2, early onset

3. Genotype

4. Phenotype

5. Penetrance

در وابستگان درجه یک افراد جمع‌آوری می‌گردد و با استفاده از این اطلاعات نفوذ ژنی برآورد می‌شود (۲) و (۲۰-۱۴). نام همگروهی فامیلی به واسطه استفاده از همگروه وابستگان افراد برای برآورد نفوذ ژنی است (۲) و (۱۴).

یک فرض مشترک برای برآورد نفوذ ژنی سرطان در همه روش‌های موجود در طرح همگروهی فامیلی این است که مکانیسم سانسور به جهش تحت مطالعه بستگی ندارد (۱۶-۲). اما وقتی که وقوع پیشامدها حالت سانسور شدن داشته باشند مدل خطر رقابتی<sup>۱</sup>، روش بهتری را برای تحلیل داده‌ها فراهم می‌کند. در این مدل برآورد نفوذ ژنی سرطان برحسب توابع مخاطره علت ویژه<sup>۲</sup> خواهد بود و این برآورد مبتنی بر درست‌نمایی با مدل‌بندی تکه‌ای ثابت توابع مخاطره علت ویژه و توزیع نمایی است (۲۰).

در مطالعه یک جهش ژنی با مد غالب غیرجنسی،  $g = 0$  مربوط به فردی است که حامل جهش ژنی نیست و  $g = 1$  مربوط به افرادی است که حامل حداقل یک نسخه از جهش ژنی هستند. در این حالت  $F_0(t)$  و  $F_1(t)$  بیان‌گر خطر تجمعی (نفوذ ژنی) بیماری تا سن  $t$  در دو گروه غیرحاملین و حاملین می‌باشند. با در نظر گرفتن  $T_1$  و  $T_2$  به‌عنوان زمان دو پیشامد رقابتی  $E_1$  و  $E_2$  و تعریف استاندارد خطرهای رقابتی: برای هر فرد داده شده، فقط اولین پیشامد از دو پیشامد قابل مشاهده است و پیگیری برای پیشامد دوم به محض شروع پیشامد اول خاتمه می‌یابد.

تابع مخاطره علت ویژه برای پیشامد  $i$  ام در زمان  $t$

جهش‌هایی در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 طراحی شد. در این مطالعه برآورد نفوذ ژنی برای جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در زنان ۷۰ ساله برای اولین وقوع سرطان پستان یا تخمدان، ۶۳ درصد برآورد گردید (۱۴).

برآورد دقیق نفوذ ژنی سرطان پستان و تخمدان در حاملین جهش در ژن‌هایی مانند BRCA1 و BRCA2 در مشاوره‌های ژنتیک بسیار سخت است. برآورد کردن خطرهای سرطان در بین حاملین جهش، فرصتی ارزشمند را برای در نظر گرفتن استراتژی‌های پیشگیری و برنامه‌ریزی غربال‌گری سرطان فراهم می‌آورد و مداخلات بالینی و رفتاری را برای کاهش خطر سرطان اصلاح می‌کند (۱۰). بدین منظور مطالعه مدل تکه‌ای وایبول در برآورد نفوذ ژنی سرطان مورد ارزیابی قرار گرفت و با توجه به عدم مطالعاتی از این نوع در ایران، برآورد نفوذ ژنی جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در سرطان پستان را هدف این مطالعه قرار دادیم. ذکر این نکته ضروری است که این روش در همه انواع سرطان‌ها و ژن‌های متفاوت، قابل اعمال است.

## مواد و روش‌ها

مطالعه به‌صورت توصیفی تحلیلی صورت پذیرفت. روش همگروهی فامیلی روشی برای برآورد نفوذ ژنی است که در آن می‌توان از افراد و وابستگان آنان برای مطالعه تأثیرات جهش در ژن‌هایی مانند BRCA1 و BRCA2 بر خطر بروز سرطان استفاده کرد. در این روش ابتدا افراد، ژنوتیپ می‌شوند، سپس فنوتیپ وابستگان این افراد مشخص شده و اطلاعات مربوط به سابقه بیماری

علت ویژه ذکر شده از مدل تکه‌ای وایبول و برای ماگزیمم کردن درست‌نمایی مرکب آن از یک الگوریتم EM<sup>۱</sup> با در نظر گرفتن متغیرهای مخاطره استفاده کردیم (۱۶ و ۲۰). در این روش، گام-E الگوریتم شامل محاسبه احتمال شرطی حامل و غیرحامل بودن هر وابسته به شرط سابقه پیشامد در هر وابسته و ژنوتیپ بیمار شاخص می‌باشد و گام-M الگوریتم، برآوردی از مقادیر خطر می‌باشد. بین گام-E و گام-M تکرار صورت می‌پذیرد تا به برآوردهای نهایی متغیرهای خطر هم‌گرا شوند. به عبارت دیگر هر مرحله از الگوریتم EM شامل برآورد میزان‌های خطر ویژه - سنی برای فواصل سنی مختلف در حاملین و غیرحاملین با استفاده از فرمول تعداد پیشامدها برحسب شخص - سال است.

در هر مرحله از گام‌های الگوریتم EM- برای مدل تکه‌ای وایبول کارهای ذیل را شامل:

- ۱- به دست آوردن برآوردهای اولیه از  $h(t)$  و  $S(t)$ ؛
- ۲- برآورد متغیرهای توزیع وایبول با استفاده از نمونه‌های خودگردان<sup>۳</sup> از داده‌های اولیه؛
- ۳- تصحیح مقادیر  $S(t)$  با استفاده از متغیرهای برآورد شده توزیع وایبول؛
- ۴- محاسبه مقادیر  $h(t)$  و  $S(t)$ ؛
- ۵- انجام مراحل ۳-۵ تا همگرا شدن به جواب مناسب، انجام می‌دهیم.

به منظور ارزیابی کارایی مدل تکه‌ای وایبول پیشنهادی برای برآورد توابع مخاطره و نفوذ ژنی از آزمایش‌های شبیه‌سازی شده استفاده کردیم. در این شبیه‌سازی، داده‌هایی

برای یک فرد با ژنوتیپ  $G = g$  به صورت ذیل تعریف شده است:

$$h_{ig}(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \frac{P_r \{T_i \in [t, t + \delta t) | T_1 \geq t, T_2 \geq t, G = g\}}{\delta t}$$

که  $h_{ig}(t)$  احتمال لحظه‌ای پیشامدی است که یک فرد با ژنوتیپ  $G = g$ ، پیشامد  $E_i$  را در زمان  $t$  با شرط این که "در معرض خطر" بوده است تجربه کند، یعنی تا زمان  $t$  از هر دو پیشامد مستقل باشد (۲۰).

برای نمین پیشامد، هر دو مقدار  $h_{i0}(t)$  (مخاطره برای غیرحاملین) و  $h_{i1}(t)$  (مخاطره برای حاملین) مخاطرات تعریف شده در فواصل تعریف شده  $0 = t_0^{(i)} < t_1^{(i)} < t_2^{(i)} < \Lambda < t_{k_i}^{(i)} < t_{k_i+1}^{(i)} < \infty$  هستند.

باتوجه به این که مخاطرات نسبت به تغییرات سن، ممکن است حالت افزایشی، کاهشی یا ثابت داشته باشند مدل‌بندی تکه‌ای ثابت نمی‌تواند انتخاب مناسبی باشد. توزیع وایبول، تعمیمی از توزیع نمایی و پر استفاده‌ترین مدل برای توزیع طول عمر است. با وجود این، برعکس توزیع نمایی، یک میزان خطر ثابت را در نظر نمی‌گیرد و می‌تواند حالت افزایشی، کاهشی یا ثابت داشته باشد و بنابراین کاربرد گسترده‌تری دارد. لذا، با در نظر گرفتن این که مدل تکه‌ای وایبول در روش‌های دیگر مورد استفاده قرار گرفته و کارایی آن مشاهده شده است (۲۱-۲۳)، در روش همگروهی فامیلی نیز با اصلاح مدل ثابت تکه‌ای و تغییر آن به مدل تکه‌ای وایبول با هدف به دست آوردن برآوردی مناسب‌تر برای نفوذ ژنی سرطان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. برای به دست آوردن مخاطرات

باشد دلیلی قوی بر شبیه بودن مدل‌ها است،  $2 < \Delta < 4$ ، اشاره‌ای مختصر به تفاوت داشته،  $4 \leq \Delta \leq 7$  دارای دلالت کم‌تری بر شباهت بین مدل‌هاست،  $7 < \Delta \leq 10$  قوی بودن تفاوت را بیان می‌کند و در صورتی که  $\Delta > 10$  باشد دلالت بر قطعی بودن تفاوت بین مدل‌ها دارد. مدل با AIC کم‌تر مناسب‌تر است (۲۴).

با برنامه‌نویسی در محیط Matlab محاسبات مربوط به برآورد نفوذ زنی و مخاطرات ویژه- سنی صورت پذیرفت. این برنامه قابلیت محاسبه مقادیر نفوذ زنی، بقاء و مخاطرات ویژه- سنی را دارا می‌باشد و می‌توان با توجه به گروه‌های سنی تعریف‌شده (به صورتی که حداقل یک پیشامد در هر گروه مشاهده شود) برآوردها را محاسبه نمود.

داده‌های این پژوهش شامل اطلاعات داوطلبانی است که به گروه ژنتیک پزشکی، بخش ژنتیک سرطان و سیتولوژیک دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه نموده و از نظر ژن‌های BRCA1 و BRCA2 تحت بررسی قرار گرفته بودند. شناسایی جهش در BRCA1 و BRCA2 شامل سکونس کل ژن بوده است (۲۵) و در صورت مشاهده هر کدام از جهش‌ها به عنوان ژن جهش‌یافته تلقی گردید. با توجه به اصلاح مدل نمایی به مدل وایبول، از روش همگروهی فامیلی اصلاح‌شده برای برآورد نفوذ زنی استفاده شد. خلاصه اطلاعات سنی افراد به تفکیک گروه حاملین و وابستگان آنان به صورت میانگین و انحراف استاندارد نیز ارائه گردید.

مشابه با داده‌های واقعی براساس نتایج به دست آمده در مطالعه چاترچی و همکاران (۱۶ و ۲۰) به صورت ذیل تولید کردیم. برای تولید وضعیت جهش از فراوانی آلل به میزان  $0/0112$  برای  $10000$  داوطلب استفاده کردیم (۱۶ و ۲۰). شروع سرطان پستان را به عنوان عامل رقابتی برای سرطان تخمدان در نظر گرفتیم. زمان شروع سرطان تخمدان برای وابستگان با استفاده از توزیع وایبول با در نظر گرفتن مقادیر متغیرهای شکل و مقیاس به مقدار  $0/0051$  و  $4/0051$  برای غیرحاملین و  $0/0081$  و  $2/9837$  برای حاملین انتخاب گردید. فرض کردیم که وابستگان می‌توانند به دلیل فوت از عوامل دیگر در زمان مصاحبه سانسور شوند. سن زمان ابتلاء در وابستگان را از توزیع نرمال با میانگین ۸۱ و انحراف استاندارد ۱۰ سال تولید کردیم؛ تکرار این مراحل ۵۰ بار صورت پذیرفت (۲۰).

هر سری از داده‌ها را با استفاده از مدل تکه‌ای نمایی و مدل تکه‌ای وایبول تحلیل کردیم. رسم نمودارهای نفوذ زنی برای مقایسه بصری دو مدل مورد استفاده قرار گرفت. برای انتخاب مدل برتر برای برآورد، از ملاک آکائیکه (AIC)<sup>۱</sup> استفاده کردیم. در این حالت با محاسبه AIC در هر دو حالت مدل تکه‌ای نمایی و مدل تکه‌ای وایبول از تفاوت بین این دو ملاک AIC خواهیم داشت:

$$\Delta = \text{AIC}_{\text{وایبول}} - \text{AIC}_{\text{نمایی}}$$

تفسیر  $\Delta$  ساده است و برای مقایسه سریع شباهت و رتبه‌بندی مدل‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر  $\Delta \leq 2$

<sup>1</sup> Akaike's Criterion

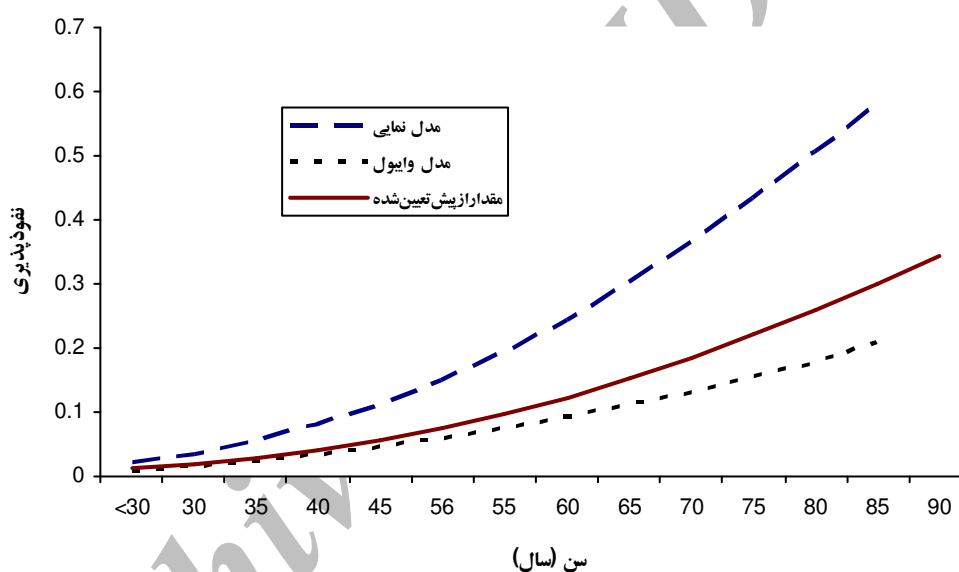
## یافته‌ها

باتوجه به  $\Delta > 10$  و تفاوت‌های به‌دست‌آمده از ملاک

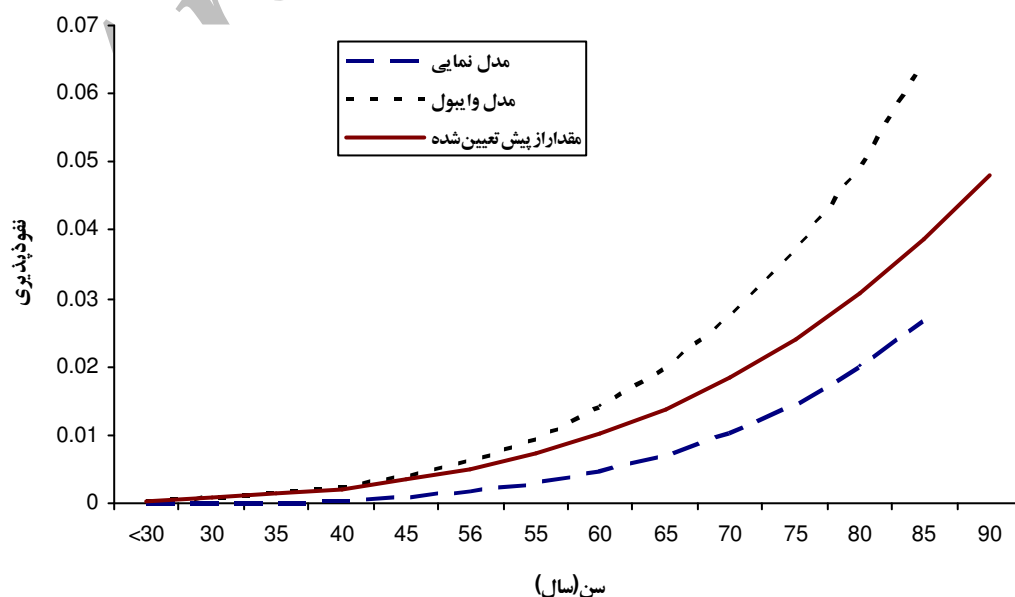
آکائیکه در دو گروه حاملین و غیرحاملین برای دو مدل مورد بررسی حاکی از تفاوت زیاد در دو مدل برآوردشده می‌باشد (جدول ۱).

۳۴۵ بیمار مراجعه‌کننده از نظر جهش در یکی از ژن‌های BRCA1 یا BRCA2 مورد بررسی قرار گرفتند که

نتایج به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی نشان می‌دهند که برآورد نفوذپذیری برای سرطان تخمدان در حاملین جهش ژن و غیرحاملین در همه سنین با استفاده از مدل تکه‌ای و ایبول بهتر از برآورد با استفاده از مدل تکه‌ای نمایی می‌باشد (نمودار ۱ و ۲).



نمودار ۱- برآوردها و مقادیر از پیش تعیین شده نفوذپذیری سرطان تخمدان در حاملین



نمودار ۲- برآوردها و مقادیر از پیش تعیین شده نفوذپذیری سرطان تخمدان در غیرحاملین

جدول ۱- نتایج ملاک آکائیکه در دو مدل تکه‌ای وایبول و مدل تکه‌ای‌نمایی

$\Delta=AIC$ وایبول - $AIC$ نمایی	ملاک آکائیکه (AIC)		گروه
	مدل تکه‌ای وایبول	مدل تکه‌ای نمایی	
۳۱۱	۱۲۷۶۴	۱۳۰۷۵	غیر حاملین جهش ژن
۲۷۵۳	۱۴۱۲۷	۱۶۸۸۰	حاملین جهش ژن

### بحث

شناسایی موارد سرطان و یا برآورد احتمالات بروز برای افراد در معرض خطر در سنین مختلف از نظر پزشکی اهمیت زیادی دارد. در تحلیل همگروهی فامیلی، برآوردها و تفسیر متغیرها در زمان مطالعه تأثیر یک ژن، به بررسی مناسب برای هر پیشامد رقابتی<sup>۱</sup> دیگر بستگی دارد، زیرا ممکن است این پیشامدها قویاً تحت تأثیر همان ژن قرار گیرند (۲۰). با در نظر گرفتن این مسأله و با توجه با این که مخاطرات نسبت به تغییرات سن ممکن است حالت افزایشی، کاهش و یا ثابت داشته باشند و از آنجایی که سن در بروز سرطان یکی از عوامل مؤثر اولیه است و در سنین بالا دارای افزایشی در مخاطرات هستیم، فرض ثابت در نظر گرفتن مخاطرات علت ویژه در هر بازه زمانی نمی‌تواند انتخاب مناسبی باشد، بنابراین مدل مخاطره براساس توزیع وایبول که می‌تواند دربرگیرنده این نوسانات باشد، مورد توجه قرار می‌گیرد.

نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی نشان می‌دهند که چنانچه مدل مخاطره رقابتی براساس توزیع وایبول بنا نهاده شود، می‌توان نتایج بهتری را انتظار داشت. بر اساس نتایج به دست آمده، نفوذ ژنی برآورده شده برای سرطان

۲/۶۸ درصد آنان حامل جهش بودند.

میانگین سنی افراد در گروه حاملین ۴۱/۲۲ سال (انحراف استاندارد ۱۳/۸۹) و برای غیر حاملین ۴۹/۱۹ سال (انحراف استاندارد ۱۱/۰۱) و برای وابستگان آنها در گروه حاملین ۵۲/۸۵ (انحراف استاندارد ۱۶/۸۶) و در گروه غیر حاملین ۳۰/۸۵ سال (انحراف استاندارد ۱۹/۱۳) به دست آمد. نتایج به دست آمده از داده‌ها نشان می‌دهند که برآوردهای مخاطره ویژه- سنی سرطان پستان در حاملین ژن برای گروه سنی ۵۰ سال به بالا برابر با ۱۳۳ (در هزار) و نفوذ ژنی تا ۵۰ سالگی برابر با ۳۱/۹ درصد می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲- برآورد مقادیر مخاطره ویژه- سنی و نفوذ ژنی سرطان

پستان بتفکیک گروه حاملین و غیر حاملین برحسب گروه سنی

گروه سنی	مخاطره ویژه- سنی (در هزار)		نفوذ ژنی	
	غیر حاملین	حاملین	غیر حاملین	حاملین
< ۵۰	۰/۴۰	۹/۱	≈ ۰	۳۱/۹٪
۵۰ +	۱/۷	۱۳۳	۱/۰۳٪	۴۶/۲٪

به میزان ۳۱/۹ درصد برآورد گردید. این مقدار از نفوذ ژنی برای سرطان پستان حاکی از این است که احتمالاً این خطر برای زنان ایرانی کم تر از جوامع دیگر است. از آنجایی که این مطالعه برای اولین بار درخصوص برآورد نفوذ ژنی سرطان پستان در این جامعه صورت می پذیرد و از طرفی طبق گزارش یاسایی و همکاران (۱۳۸۳) جهش های ژنتیکی جدیدی در ژن های اصلی سرطان پستان (BRCA1/2) در زنان ایرانی مبتلا به سرطان پستان زودرس کشف شده است، که این جهش های ژنتیکی جدید در جمعیت ایرانی ممکن است دلیلی بر تفاوت نتایج به دست آمده این مطالعه با دیگر مطالعات باشد.

### نتیجه گیری

با توجه به مواردی چون نفوذ ژنی برآورد شده تا سن ۵۰ سالگی برای سرطان پستان در حاملین جهش در ژن های BRCA1/2 به میزان ۳۱/۹ درصد، اختلاف آن با آمارهای منتشره در دیگر جوامع و نیاز به دانستن این میزان برای متخصصین ژنتیک، فقدان یک بانک اطلاعاتی ژنی، به خصوص در مورد داده های مربوط به طرح همگروهی فامیلی یکی از محدودیت های مطالعه حاضر بود. با این که برآورد کردن دقیق نفوذ ژنی سرطان در حاملین جهش در مشاوره های ژنتیک بسیار سخت است اما آگاهی یافتن از نفوذ ژنی برای مشاوره های ژنتیک دارای اهمیت ویژه ای است، زیرا بر اساس آن می توان برنامه ریزی های مناسبی برای غربالگری تهیه نمود و اصلاحات لازم را در مداخلات بالینی و رفتاری صورت داد تا منجر به کاهش خطر سرطان گردد.

نخمدان در دو گروه با استفاده از مدل تکه ای وایبول بیانگر نزدیکی با توزیع نظری از پیش تعیین شده می باشد و تفاوت زیاد ملاک آکائیکه نیز تأییدکننده و نشان دهنده این است که مدل تکه ای وایبول نسبت به مدل تکه ای نمایی ارجحیت دارد.

واخولدر و همکاران (۱۹۹۷) در مطالعه ای، نفوذ ژنی سرطان پستان تا سن ۷۰ سالگی در حاملین جهش در ژن های BRCA1/2 را به میزان ۵۶ درصد برآورد کردند (۸). در مطالعه ای دیگر در روی ۴۱۲ زن یهودی اشکنازی با سرطان پستان، با استفاده از روش همگروهی فامیلی، نفوذ ژنی تا سن ۷۰ سالگی برای سرطان پستان به مقدار ۵۹/۹ درصد برای جهش در ژن BRCA1 و به مقدار ۲۸/۳ درصد برای جهش در ژن BRCA2 برآورد گردید و عنوان شد که تقریباً ۱۲ درصد سرطان های پستان در جمعیت یهودی اشکنازی قابل انتساب به جهش در ژن BRCA1 یا BRCA2 هستند (۲۶).

مارونی و همکاران با انجام مطالعه ای در گروه بزرگی از خانواده هایی که برای پیدا کردن جهش در ژن های BRCA1/2 مورد آزمایش قرار گرفته بودند، میزان نفوذ ژنی را برای سرطان پستان تا سن ۵۰ سالگی در حاملین جهش در ژن BRCA1 به میزان ۲۷ درصد و برای ژن BRCA2 به میزان ۲۶ درصد برآورد کردند (۱۰). لالو و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه ای نفوذ ژنی را برای سرطان پستان تا سن ۵۰ سالگی در حاملین جهش در ژن BRCA1 به میزان ۵۸ درصد و برای ژن BRCA2 به میزان ۸۴ درصد برآورد کردند (۲۷).

در مطالعه حاضر نفوذ ژنی تا سن ۵۰ سالگی برای

سرطان پستان در حاملین جهش در ژن های BRCA1/2



**Abstract:*****Penetrance Estimation in Breast Cancer Patients via Modified Kin-Cohort Method***

Hashemian, A.H.<sup>1</sup>; Hajizadeh, E.<sup>2</sup>; Kazemnezhad, A.<sup>3</sup>; Meshkani, M.R.<sup>4</sup>; Atri, M.<sup>5</sup>; Mehdipour, P.<sup>6</sup>

1. PhD Student of Biostatistics, Tarbiat Modarres University.

2. Association Professor in Biostatistics, Tarbiat Modarres University.

3. Professor in Biostatistics, Tarbiat Modares University

4. Professor in Statistics, Shahid Beheshti University.

5. Associate Professor in Surgery, Tehran University of Medical Sciences.

6. Professor in Genetics, Tehran University of Medical Sciences.

**Introduction:** The diagnosis of symptoms and the estimation of cancer risk in individuals are of great interest for research teams. Several methods developed for estimation of the risk of cancer in the individuals exposed to risk. Because of its capability to illustrate the correlation between genotype and phenotype, the Kin-Cohort Method has become a method of choice for many researchers. This study aims to employ a modified Piecewise Weibull Model for estimation of penetrance in patients with breast cancer characterized by BRCA1 and BRCA2 gene mutations carriers.

**Materials & Methods:** The research follows a descriptive and analytical method. A set of data was simulated to resemble the true values. The simulated data set was analyzed using both Piecewise Exponential and Piecewise Weibull models. EM algorithm and bootstrap sampling were employed for maximization. Akaike's criterion was used to compare the two methods, and graphs of the Penetrance values were plotted to show the differences. To estimate the penetrance of BRCA1/2 gene mutations, data was collected from the patients voluntarily referred to the Department of Medical Genetics and the Department of Cancer and Cytological Genetics of Medical School of Tehran University of Medical Sciences.

**Results:** Results of the simulated data showed that the estimates of cancer penetrance in the carriers and non-carriers in all age groups were closer to the default values in the Weibull model in comparison with the exponential model. The differences in Akaike's criterion, 311 and 2753 for the non-carriers and carriers respectively in both models, showed a significant difference between the Exponential and Weibull models. Estimated penetrance for the age groups below and over 50 among BRCA1/2 carriers for breast cancer was 31.9% and 46.2% respectively.

**Conclusion:** The knowledge of penetrance is important in genetic counseling. Therefore methods capable of generating most accurate estimations are preferred. Results of the simulation revealed that the piecewise Weibull model is preferred for the estimation of Penetrance in Cancer Patients. The low value of the estimated penetrance in this study can be attributed to the rare mutation in Iranian population. Establishment and use of a Kin-Cohort gene databank is proposed as a solution for preparation of screening programs and estimation of the penetrance to help reduce the risk of cancer.

**Key Words:** Penetrance, Breast Cancer, Kin-Cohort Study, Piecewise Weibull Model, Piecewise Exponential Model.

## منابع

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001, PP. 311-26
2. Gail MH, Pee D, Carroll R. Kin-cohort designs for gene characterization. J Nat Cancer Inst Monogr 1999; 26: 55-60
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Cline 2008;71-96
۴. وحدانی‌نیا م‌س، حریرچی ام، منتظری ع. بررسی میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی: یک مطالعه آینده‌نگر. فصلنامه پایش. سال دوم، شماره دوم، بهار ۱۳۸۲؛ صفحات: ۱۴۱-۱۴۸
۵. یاسایی ور، Dalton A، Hornby DP. جهش‌های ژنتیکی جدید در ژن‌های اصلی سرطان پستان، (BRCA1، BRCA2)، در زنان ایرانی مبتلا به سرطان زودرس. پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)، تابستان ۱۳۸۳؛ سال ۲۸، شماره ۲، صفحات: ۱۰۸-۱۰۱
۶. تیموری ح، مهدی‌پور پ، عطری م، میرزایی م. ردیابی جهش در آگزون‌های ۳، ۱۰ و ۱۲ ژن BRCA1 در ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان فامیلی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان، پاییز و زمستان ۱۳۸۰؛ سال سوم، شماره ۸، صفحات: ۱۹-۲۴
7. Gayther SA, Russell P, Harrington P, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BAJ. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. Am J Hum Genet 1999; 65:1021-29
8. Streuwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker S M, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336(20): 1401-8
9. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers: breast cancer linkage consortium. Am J Hum Genet 1995; 56(1): 265-71
10. Marroni F, Aretini P, D'Andrea E, Caligo MA, Cortesi L, Viel A, et al. Penetrances of breast and ovarian cancer in a large series of families tested for BRCA1/2 mutations. Europ J Hum Genet 2004; 12:899-906
11. Satagopan JM, Offit K, Foulkes W, Robson ME, Wacholder S, Eng CM, et al. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent 2001; 10:467-73

12. Easton DF, Steele L, Fields P, Ormiston W, Averill D, Daly PA, et al. Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* 1997; 61:120-28
13. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families: the breast cancer linkage consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-89
14. Wacholder S, Hartge P, Streuwing JP, Pee D, McAdams M, Brody L, et al. The kin-cohort study for estimating penetrance. *Am J Epidemiol* 1998; 148:623-30
15. Moore DF, Chatterjee N, Pee D, Gail MH. Pseudo-likelihood estimates of the cumulative risk of an autosomal dominant disease from a kin-cohort study. *Genetic Epidemiol* 2001; 20:210-27
16. Chatterjee N, Wacholder S. A marginal likelihood approach for estimating penetrance from kin-cohort designs. *Biometrics* 2001; 57:245-52
17. Elston RC, Olson JM, Palmer L. *Biostatistical genetics and genetic epidemiology*. 1<sup>st</sup> ed. London: John Wiley & Sons Ltd; 2002, PP. 419-24
18. Saunders C, Begg C. Kin-cohort evaluation of relative risks of genetic variants. *Genet Epidemiol* 2003; 24: 220-29
19. Sigurdson AJ, Hauptmann M, Chatterjee N, Alexander BH. Kin-cohort estimates for familial breast cancer risk in relation to variants in DNA base excision repair, BRCA1 interacting and growth factor genes. *BMC Cancer* 2004; 12: 4-9
20. Chatterjee N, Hartge P, Wacholder S. Adjustment for competing risk in kin-cohort estimation. *Genet Epidemiol* 2003; 25:303-13
21. Jiwani SL. Parametric change point survival model with application to coronary artery bypass graft surgery data. Available at: <http://www.stat.sfu.ca/people/alumni/Theses/Jiwani-2005.pdf>.
22. Van der Linde C, de Jong G, Harbers A. Using a piecewise weibull mixed model in the genetic evaluation for longevity. *Interbull Bulletin* 2004; 32:157-62
23. Ducrocq V. A piecewise Weibull mixed model for the analysis of length of productive life of dairy cows. 7<sup>th</sup> ed. Montpellier: World Cong Genet Appl Livest Prod; 2002, PP. 505-8
24. Raftery AE. Approximate bayes factors and accounting for model uncertainty in generalized linear regression models. *Biometrika* 1996; 83:251-66

25. Pietschmann A, Mehdipour P, Mehdipour P, Atri M, Hofmann W, Hosseini-Asl SS, et al. Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Iranian high risk breast cancer families. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005; 131(8):552-8
26. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al . Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J National Cancer Institute* 1999; 91(14): 1241-47
27. Lalloo F, Varley J, Moran A, Ellis D, O'Dair L, Pharoah P, et al. BRCA1, BRCA2 and TP53 mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Europ J Cancer* 2006; 42(8): 1143-50

Archive of SID