

Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный ракМ.А. Голотюк^{1✉}, А.А. Бережной², Н.В. Казанцева³, А.В. Дорофеев⁴, Т.И. Борзунова⁵¹⁻⁴ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия¹⁻⁴ Институт медицинских клеточных технологий, Екатеринбург, Россия^{4,5} Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия✉ 79041615797@ya.ru**Аннотация**

Введение. Не менее 3 % всех случаев рака связаны с наследственными изменениями в генах предрасположенности к злокачественным новообразованиям. Помимо широко известных генов BRCA1,2, в рутинную диагностику внедряются и другие гены, участвующие наравне с BRCA1,2 в системе репарации ДНК и поддержании целостности генома, такие как PALB2, CHEK2. В этом обзоре мы представляем актуальную информацию из последних исследований о строении и функции генов PALB2 и CHEK2, и диагностике мутаций в этих генах, а также об их клиническом значении. Цель работы – актуализация и систематизация данных о генах PALB2 и CHEK2 для лучшего понимания их значения в канцерогенезе, сопряженных с ними рисков развития злокачественных новообразований, профилактики и тактики лечения носителей мутаций. **Материалы и методы.** Проведен поиск в базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka. Критериями включения статей были новизна и актуальность данных, соответствие тематики обзора. На основании этого было выбрано 79 литературных источников. **Результаты и обсуждение.** Мутации в гене PALB2 распространены в 0,5 до 2,1 % случаев рака и ассоциированы с повышенным риском развития рака молочной железы (52,8 % к 80 годам), а также рака яичников (5 %), поджелудочной железы (2,8 %). Частота изменений в гене CHEK2 достигает 5 % и сопряжена с риском развития рака молочной железы (до 40 % к 80 годам) и колоректальным раком. В ходе многочисленных исследований отмечается взаимосвязь наличия мутаций в этих генах и развития рака предстательной железы, легкого, почки и меланомы. **Заключение.** Более полное понимание спектра генетической предрасположенности и определение геноспецифических рисков рака может привести к улучшению скрининга, профилактики и терапевтических стратегий для пациентов с наследственным раком и их семей.

Ключевые слова: наследственный рак, наследственные мутации, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, гены репарации ДНК, PALB2, CHEK2

Для цитирования: Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В. с соавт. Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126–136. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>

© Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В., Дорофеев А.В., Борзунова Т.И., 2023

© Golotyuk M.A., Berezhnoj A.A., Kazanceva N.V., Dorofeev A.V., Borzunova T.I., 2023 (

Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer

M.A. Golotyuk^{1✉}, A.A. Berezhnoj², N.V. Kazanceva³, A.V. Dorofeev⁴, T.I. Borzunova⁵

¹⁻⁴ Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia

¹⁻⁴ Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg, Russia

^{4,5} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ 79041615797@ya.ru

Abstract

Introduction At least 3% of all cancer cases are associated with hereditary changes in genes predisposing to malignant neoplasms. In addition to the widely known BRCA1,2 genes, other genes involved equally with BRCA1,2 in the DNA repair system and maintenance of genome integrity, such as PALB2, CHEK2, are being introduced into routine diagnosis. In this review we present current information from recent studies on the structure and function of PALB2 and CHEK2 genes, and the diagnosis of mutations in these genes, as well as their clinical significance. **The purpose of this work** was to update and systematize the data on PALB2 and CHEK2 genes in order to better understand their significance in carcinogenesis, associated risks of malignant neoplasms, prevention and treatment tactics for mutation carriers. **Materials and methods** PubMed, Google Scholar, Cyberleninka databases were searched. The criteria for inclusion of articles were the novelty and relevance of the data, compliance to the topic of the review. Based on this, 79 literary sources were selected. **Results and discussion** Mutations in the PALB2 gene are common in 0.5 to 2.1 % of cancer cases and are associated with an increased risk of breast cancer (52.8 % by age 80), as well as ovarian cancer (5 %), pancreatic cancer (2.8 %). The frequency of changes in the CHEK2 gene reaches 5 % and is associated with a risk of breast cancer (up to 40 % by age 80) and colorectal cancer. Numerous studies have shown that mutations in these genes are associated with prostate, lung, kidney, and melanoma cancers. **Conclusion** A better understanding of the spectrum of genetic predisposition and identification of genespecific cancer risks could lead to improved screening, prevention, and therapeutic strategies for patients with hereditary cancer and their families.

Keywords: hereditary cancer, hereditary mutations, hereditary breast and ovarian cancer syndrome, DNA repair genes, PALB2, CHEK2

For citation:

Golotyuk MA, Berezhnoj AA, Kazanceva NV et al. Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):126–136. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136>

ВВЕДЕНИЕ

Генетическая предрасположенность к раку отмечалась с конца 19 века, когда были описаны случаи многократного наблюдения рака в отдельных семьях. С момента открытия в 1990-х годах первых генов, ассоциированных с наследственным раком, их количество постоянно увеличивается и появляется понимание связанных с ними клинических фенотипов [1].

Были открыты гены BRCA1,2, мутации в которых связали с наследственным раком молочной железы и яичников, а позднее и с другими видами рака. С начала использования мультигенных панелей для тестирования семейного рака были идентифицированы и другие гены предрасположенности к раку. В дополнение к генам высокой пенетрантности BRCA1,2 существенный риск развития рака может быть обусловлен и другими, так называемыми, генами «второй волны», среди которых наиболее распространены PALB2 и CHEK2 [2].

Цель работы – актуализация и систематизация

данных о генах PALB2 и CHEK2 для лучшего понимания их значения в канцерогенезе, сопряженных с ними рисков развития злокачественных новообразований, профилактики и тактики лечения носителей мутаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск статей проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, Cyberleninka, National Library of Medicine. Поиск осуществляли по следующим поисковым словам: PALB2 gene, PALB2 mutation cancer, PALB2 breast cancer, PALB2 ovarian cancer, PALB2 pancreatic cancer, PALB2 prostate cancer, CHEK2 gene, CHEK2 mutation cancer, CHEK2 breast cancer, CHEK2 ovarian cancer, CHEK2 pancreatic cancer, CHEK2 prostate cancer. Критериями включения статей были новизна данных, соответствие тематике обзора, актуальность статистических данных. Глубина поиска составила 23 года, при этом 70 % источников – не старше 5 лет. Для обзора было отобрано 79 литературных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ген PALB2

Структура и функции гена PALB2. Ген PALB2 (Partner And Localizer of BRCA2, также известный как ген FANCN) расположен на 16 хромосоме, состоит из 13 экзонов и кодирует одноименный белок, состоящий из 1186 аминокислот, открыт сравнительно недавно, – в 2006 году [3]. Белок PALB2 состоит из нескольких доменов: N-концевой спиралевидный домен, который взаимодействует с белком BRCA1; C-концевой домен WD40, отвечающий в основном за образование комплекса с белками BRCA2, RAD51; хроматин-ассоциированный мотив ChAM, являющийся эволюционно консервативной областью [4].

Взаимодействуя с BRCA2 и, как выяснилось в 2009 году, с BRCA1, PALB2 является непосредственным участником механизма восстановления целостности ДНК путем гомологичной рекомбинации [4, 5]. Кроме того, PALB2 совместно с белками BRCA2 и BRCA1 участвует в активации контрольной точки G2/M клеточного цикла, играет ключевую роль в поддержании стабильности генома в целом [6].

Мутации в PALB2. Как и любой ген, PALB2 подвержен различным генетическим изменениям в процессе существования клетки. В настоящий момент в базе ClinVar описано порядка 4 000 вариантов гена PALB2, представленных в основном однонуклеотидными изменениями последовательности. При этом выявлено более 800 патогенных мутаций и 244 вероятно патогенных мутаций. Основная масса генетических альтераций (более 2 000) относятся к классу VUS (variants of uncertain significance)¹. База OMIM описывает 13 наиболее частых и клинически значимых патогенных мутаций в гене PALB2, связанных с различными заболеваниями².

Спустя год после открытия PALB2 биаллельные мутации в этом гене связали с анемией Фанкони. Это редкое наследственное заболевание, связанное с носительством мутаций в одном из 22 генов, участвующих в репарации ДНК, в том числе и в PALB2 (отсюда второе название гена – FANCN, Fanconi Anemia Complementation N) [7]. В том же году было установлено, что моноаллельные мутации связаны с предрасположенностью рака молочной железы [8]. Дальнейшие исследования показали, что мутации в гене PALB2 связаны и с другими онкологическими заболеваниями [9]. Кроме того, было показано, что в разных популяциях может превалировать та или иная мутация («эффект основателя»).

PALB2 и рак молочной железы. С учетом тесной взаимосвязи PALB2 с BRCA и процессом гомологичной рекомбинации исследователи сделали вывод, что новый ген также может быть связан с наследственными онкологическими синдромами (о вкла-

де BRCA на тот момент было уже хорошо известно).

В 2007 году ученые из Великобритании проанализировали PALB2 у 923 человек с семейным анамнезом рака молочной железы (РМЖ) и обнаружили у 10 из них (1,1 %) мутации. По оценкам ученых наличие мутации было связано с примерно вдвое более высоким риском развития рака молочной железы у женщин [8].

Впоследствии эти данные подтверждали исследователи из разных стран, хотя частота возникновения, спектр мутаций, а также оценка риска возникновения РМЖ варьировали. В таблице 1 представлены данные некоторых наиболее крупных исследований мутаций в гене PALB2 при РМЖ.

В Финляндии была выделена мутация «основателя» в 2007 году сначала на выборке в 113 человек (3 имели мутацию с.1592delT) с семейным онкологическим анамнезом, а затем на неотобранной выборке из 1 918 финских жителей (18 случаев мутации с.1592delT). Авторы также отмечали более ранний возраст возникновения рака у носителей мутации PALB2 (52,9 лет), что в целом больше, чем у носителей мутаций в генах BRCA1 (46 лет), BRCA2 (48 лет), но меньше, чем средний возраст женщин с РМЖ без мутации (57,8 лет) [10].

В американском исследовании в 2011 году приняло участие 1 144 человек, из которых 33 имели дефектный ген PALB2. При этом авторы отдельно выделили группу из 172 евреев-ашкенази, предполагая, что у них, вероятно, могут быть свои мутации «основателя» (по аналогии с генами BRCA). Но среди этой группы не было ни одного носителя мутации в гене PALB2. В ходе анализа данных ученые пришли к выводу, что относительный риск увеличился в 2,3 раза к 55 годам и в 3,4 раза – к 85 годам. Кроме того, был интересен факт, что все 7 носителей мутации с.509-510delGA сообщали о немецком происхождении (позднее выяснилось, что у них был общий предок, иммигрировавший в США в 19 веке) [13]. Эта же мутация с.509-510delGA встречается в качестве доминирующей в польских и российских исследованиях [11, 16, 17], что может означать ее восточно-европейское происхождение. В российской популяции помимо вышеуказанной мутации также часто встречаются варианты с.172-175delTTGT [17].

О совершенно ином спектре мутаций сообщается в азиатских исследованиях, при этом общая частота встречаемости мутаций ниже, чем в европейских и американских исследованиях [18, 19].

В целом, можно отметить частоту встречаемости мутаций в гене PALB2 от 0,5 % до 2,1 %. Согласно исследованиям носители мутаций будут иметь риск развития РМЖ 16,9 % к 50 годам и 52,8 % – к 80 годам, что, безусловно, является показанием к тестированию пациентов наряду с BRCA1,2 [9].

PALB2-ассоциированные опухоли в основном представлены инвазивными протоковыми карциномами высокой степени злокачественности

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinva>

² <https://omim.org/entry/610355>

Обзор исследований мутаций в гене PALB2 при РМЖ

Исследование	Количество образцов	Количество мутаций		Спектр частых мутаций (частота встречаемости)	Риск развития РМЖ
		абс.	%		
Rahman N et al. (Великобритания, 2007) [10]	938	10	1,10	c.3549C > A (30 %) c.3116delA (30 %) c.3113G > A (20 %)	в 2,3 раза выше для лиц моложе 50 лет – 3,0
Erkko H et al. (Финляндия, 2007) [12]	113	3	2,70	c.1592delT	40 % к 80 годам
Dansonka-Mieszkowska A et al. (Польша, 2010) [13]	982	4	0,60	c.509-510delGA (100 %)	
Bogdanova N et al. (Россия, Германия 2010) [14]	203	4	1,90	c.509-510delGA c.1240C > T c.2761C > T	
Casadei S et al. (США, 2011) [15]	1144	33	2,80	c.509-510delGA (21 %) c.3113G > A (15 %) c.757-758delCT (12 %)	в 2,3 выше к 55 годам; в 3,4 раза выше к 85 годам
Teo Z.L, et al. (Австралия и Новая Зеландия, 2013) [16]	747	11	1,50	c.3113G > A (72 %)	-
Catucci I et al. (Италия, 2014) [17]	575	12	2,10	c.1027C > T (25 %)	-
Kluska A et al. (Польша, 2017) [18]	460	7	1,50	c.172-175delTTGT (57 %) c.509-510delGA (29 %)	-
Preobrazhenskaya EV et al. (Россия, 2020) [19]	585	5	0,85	c.509-510delGA c.172-175delTTGT c.1592delT	-
Zhou J et al. (Китай, 2020) [20]	16501	160	0,97	c.751C > T (11 %) c.2167-2168delAT (7,5 %) c.3114-1G > A (6 %)	5,06 – для лиц старше 30 лет 10,09 – для женщин до 30 лет
Ng PS et al. (Малайзия, Сингапур, 2022) [21]	7840	57	0,73	c.2968 G > T (14 %) c.7G > T (9 %) c.211+1G > A (7 %) c.1037-1041del (7 %) c.2167_2168delAT (5 %)	

[11–15]. Данные по рецепторному статусу опухоли у носителей мутации противоречивы. В ряде исследований отмечалась экспрессия опухолей по эстрогену и прогестерону более чем в половине случаев РМЖ [14, 20], тогда как часть авторов связывала наличие мутации с тройным негативным фенотипом [11, 18].

Скорее всего, противоречивые выводы возникают вследствие малой выборки PALB2 мутированных опухолей, и с накоплением данных появятся более однозначные выводы. Но уже сейчас многие ученые связывают PALB2+ РМЖ с более агрессивными клинико-патологическими особенностями, в том числе с более короткой общей выживаемостью [21].

Что касается рака молочной железы у мужчин, то данное заболевание отмечалось в семьях 9 из 33 носителей [13]. В целом среди мужского рака груди частота встречаемости мутаций PALB2 соизмерима с таковой у женщин и составляет 1–2 % [9, 13].

PALB2 и рак яичников. В вышеописанных исследованиях в семейном анамнезе пациентов с диагнозом РМЖ часто встречался и рак яичников.

Так, в одном из исследований, авторы указывали, что 55 % семей носителей PALB2 имели родственников с раком яичников (РЯ) по сравнению с 41 % семей, не носителей мутации, но при небольшом объеме выборки эта разница не была достоверной [13].

Несмотря на первоначальные сообщения о том, что мутации в гене PALB2 при РЯ встречаются с такой же частотой, как и в контрольной группе [22], все же имеются исследования, подтверждающие обратное. Например, в американском исследовании 1 915 женщин с раком яичников у 10 (0,5 %) были выявлены изменения в гене PALB2, что достоверно больше, чем в популяции [23].

В крупнейшем анализе 524 семей, члены которых являлись носителями мутации в гене PALB2, было показано, что риск развития рака яичников к 80 годам оставляет 5 % [9].

PALB2 и рак поджелудочной железы. Как и в случае с РЯ, исследователи обратили внимание на встречаемость в семьях носителей мутации PALB2 родственников с раком поджелудочной железы (РПЖ). В исследованиях встречаются данные о

том, что до 50 % носителей имеют в семейном онкоанамнезе данное заболевание [11, 13]. Неудивительно, что вскоре появились исследования, сосредоточенные на изучении PALB2 и РПЖ.

В целом, в литературе общий риск развития РПЖ у носителей мутации был оценен в 2,37. Абсолютный риск развития РПЖ при наличии мутации к 80 годам составил 2,2 % для женщин и 2,8 % для мужчин [9].

Тем не менее, существуют также исследования, демонстрирующие значительно меньшую частоту встречаемости мутаций в гене PALB2 среди пациентов с РПЖ, а именно 0,2–0,4 % [24, 25].

PALB2 и рак предстательной железы. Исследований частоты мутаций в гене PALB2 при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ) не так много. В основном это исследования мультигенных панелей на различных выборках, куда входит ген PALB2. Так, в одном исследовании 3 607 мужчин мутации были обнаружены в 0,56 % случаев [26]. Одно исследование показало наличие мутаций у 3 (0,7 %) из 429 мужчин, при этом авторы, используя моделирование потери PALB2 в клеточных линиях, доказали, что это приводит к редуцированной функции гомологичной рекомбинации, также как это происходит при РМЖ [27].

PALB2 и другие опухоли. Существует не так много исследований, посвященных взаимосвязи мутаций в гене PALB2 и опухолей других локализаций. Благодаря использованию мультигенных панелей при изучении отдельных видов опухоли все же появляются данные о присутствии мутаций в разных органах.

Так, в одном из крупных исследований 4 034 образцов опухоли были обнаружены мутации PALB2 при раке желудка, плоскоклеточном раке головы-шеи, раке легкого, при этом авторы подчеркивают сильную корреляцию наличия мутаций с раком желудка [28]. Действительно, несколько исследований подтверждают эти данные: 5 (1,5 %) из 329 образцов опухоли желудка имели мутации в гене PALB2, при этом часто у носителей мутации обнаруживали в семейном онкоанамнезе и другие опухоли, характерные для дефектов PALB2 [29–31].

Также имеются данные о встречаемости мутаций при колоректальном раке (КРР): 3 (0,44 %) из 680 пациентов были носителями мутаций, хотя до сих пор неясно, повышают ли риск развития КРР эти мутации или представляют собой случайные находки [32].

Интересные данные встречаются относительно рака легкого. Например, в когорте 5 227 пациентов с немелкоклеточным раком легкого 162 (3,1 %) имели герминальные мутации в гене PALB2, при этом авторы дополнительно указывают наличие соматических мутаций у 87 (1,66 %) человек [33].

В целом мутации PALB2 встречаются и при других типах рака, например при меланоме [34] и даже

хондроме [35], но насколько это случайные находки можно будет судить лишь с увеличением объема когорты исследований.

Диагностика мутаций в гене PALB2. В большинстве вышеперечисленных исследований основными методами анализа гена PALB2 служило мультигенное секвенирование, а также секвенирование всего экзона гена. Проблема анализа заключается в том, что, даже зная мутацию «основателя» в популяции, сложно подобрать оптимальную панель скрининга частых вариантов в многонациональных странах. Но все же индивидуальные миссенс-мутации в PALB2 в конечном итоге должны быть оценены, как это было для BRCA1 и BRCA2 [13].

В случае мультигенного тестирования на основе NGS задача усложняется еще и тем, что выявляются не только патогенные варианты мутаций, но и варианты неясного значения (VUS). И эта задача будет решена лишь с накоплением данных о каждом варианте и клинической картине носителя мутации, как это было в случае с BRCA 1,2.

Согласно рекомендациям NCCN анализ мутаций в гене PALB2 необходимо назначать в тех же случаях, что для генов BRCA 1,2 при РМЖ, а также во всех случаях РПЖ и в случаях рака предстательной железы при наличии семейного онкоанамнеза. Упомянуты мутации PALB2 и в руководстве по РЖ, но с оговоркой, что необходимы дальнейшие исследования для рутинного назначения этого теста³.

В российских рекомендациях по лечению злокачественных образований RUSSCO тестирование PALB2 встречается только в руководстве по РПЖ, при этом рекомендуется использовать метод секвенирования (с учетом низкой чувствительности существующих тест-систем на основе полимеразной цепной реакции, ПЦР)⁴.

Хотя использование метода секвенирования, в частности NGS, широко применяется и в России, регистрационные удостоверения (РУ) имеют лишь тесты на основе ПЦР (ООО «БИОЧИП-ИМБ», ООО «Тестген»), определяющие 3 мутации в сумме: с.172-175delTTGT, с.509-510delGA, с.1592delT, характерные для российской популяции по данным различных исследований⁵ (табл. 1).

Клиническая значимость мутаций в гене PALB2. С учетом доказанной высокой пенетрантности, ген PALB2 вносит значительный вклад в тактику лечения и ведения носителей мутации.

Профилактические мероприятия для носителей мутации в гене PALB2 аналогичны таковым для носителей BRCA-мутации. Это ежегодная маммография, магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастом, начиная с 30 лет для профилактики РМЖ. Профилактическая мастэктомия

³ <https://www.nccn.org/guidelines>

⁴ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO>

⁵ <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

должна рассматриваться на основании индивидуального анамнеза и семейной истории [36, 37].

Относительно РЯ останется неясным следует ли рассматривать профилактическую хирургию. В данной ситуации следует опираться на индивидуальную ситуацию, учитывать личную оценку риска, статус менопаузы и другое. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и определение СА-125 не являются достаточно чувствительными для раннего выявления РЯ и потому не рекомендуются [38].

Скрининг РПЖ у носителей мутации согласно рекомендациям NCCN должен проводиться только при наличии в семье носителя больного РПЖ (первой или второй степени родства). В таком случае скрининг начинается с 45–50 лет и заключается в ежегодном проведении МРТ и/или эндоскопического УЗИ⁶.

При лечении диагностированного рака, связанного с PALB2 мутацией, рекомендуется придерживаться тех же терапевтических схем, что и для BRCA-мутантных опухолей. Мутации PALB2 вызывают дефицит пути гомологичной рекомбинации, а такой молекулярный фенотип опухоли более уязвим для препаратов, повреждающих ДНК, включая химиотерапию на основе платины. Точно также клетки таких опухолей подвержены терапии PARP-ингибиторами. Эти выводы отражены в зарубежных рекомендациях по лечению РПЖ и КРПЖ.

В российских рекомендациях только по РПЖ пациентам с мутацией PALB2 назначается комбинация FOLFIRINOX или комбинации гемцитабина с производными платины⁷.

В целом на данный момент не так много данных по профилактике и ведению носителей мутаций PALB2. В первую очередь это связано с тем, что эти мутации не так широко распространены, как мутации BRCA1,2. Но с накоплением данных и увеличением когорты пациентов в исследованиях рекомендации по лечению будут дополняться.

Ген CHEK2

Структура и функции CHEK2. Ген CHEK2 (checkpoint kinase 2, также известный как CHK2) расположен на 22 хромосоме и был открыт в 1999 году и кодирует одноименный белок, протеинкиназу 2 контрольной точки клеточного цикла, состоящий из 543 аминокислот. CHK2 включает три консервативных функциональных домена, включая кластерный домен SQ/TQ (SCD) на N-конце, домен, ассоциированный с вилкой “forkhead” (FHA), и киназный домен (KD) на C-конце, из которых первый наиболее важен для активации гена [39].

CHEK2 активируется путем фосфорилирования при повреждении целостности ДНК. Активация гена CHEK2 в ответ на повреждение останавливает клеточный цикл в фазе G1. Благодаря своей множественной киназной активности CHEK2 играет

важную роль в регуляции клеточного цикла, апоптоза и репарации ДНК [39, 40].

Мутации в гене CHEK2. Вскоре после открытия гена была описана связь герминальных мутаций CHEK2 с развитием рака. Были изучены два наиболее частых варианта мутаций преимущественно у пациентов с РМЖ из семей с синдромом Ли – Фраумени [41]. Это открытие вызвало огромный интерес, и какое-то время CHEK2 считали геном BRCA3. Однако вскоре взаимосвязь мутаций с синдромом Ли – Фраумени была опровергнута, хотя при этом не вызывало сомнений, что частота мутаций CHEK2 была выше у пациентов с РМЖ, особенно в случае раннего, билатерального РМЖ, а также у пациентов с семейным онкологическим диагнозом [42].

Немного позднее было опубликовано польское исследование 4 008 образцов 13 типов опухолей, где была отмечена взаимосвязь герминальных мутаций CHEK2 с раком молочной железы, простаты, щитовидной железы, толстой кишки, почек [43]. С тех пор накапливается все больше данных о взаимосвязи мутаций CHEK2 с различными видами рака. В настоящее время в базе ClinVar насчитывается 2 960 вариантов гена CHEK2, 694 из которых патогенные или вероятно патогенные⁸. База OMIM описывает 14 наиболее частых и клинически значимых патогенных мутаций, связанных с различными заболеваниями⁹.

Характерно, что мутации CHEK2 больше распространены у европеоидной расы. Одна из частых мутаций основателя, с.1100delC (p.T367Mfs), в общей популяции Великобритании и Голландии встречается у 1 %, а в Финляндии – у 1,4 %, при этом если ограничить выборку пациентами с РМЖ и семейным онкоанамнезом (РМЖ или РЯ), то процент увеличивается до 3,1 [44].

Вторая распространенная мутация, с.470T>C (p.I157T), встречается среди некоторых популяций до 5 %, в частности среди поляков и русских [43, 45].

Самая низкая частота наследственных мутаций CHEK2 отмечается в азиатской популяции, – 0,2–0,4 % [46, 47].

CHEK2 и рак молочной железы. Оценка риска развития РМЖ у носителей мутации отличается в разных исследованиях и составляет в среднем от 20 % до 40 % [48, 49].

РМЖ у носителей наследственной мутации CHEK2 имеет несколько характерных клинико-патологических особенностей. В некоторых исследованиях показано, что мутация с.1100delC ассоциирована с развитием двустороннего РМЖ. Риск контрлатерального РМЖ у носителей мутации CHEK2 составил 2,68 по сравнению с пациентами без мутаций [50].

Кроме того, имеются различия в биологии опу-

⁶ <https://www.nccn.org/guidelines>

⁷ <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO>

⁸ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

⁹ <https://omim.org/entry/610355>

холи и прогнозе заболевания для разных мутаций в гене СНЕК2. Наиболее изученная мутация с.1100delC связана с плохим прогнозом (снижение общей и безрецидивной выживаемости), а также с протоковой формой рака, тогда как другая распространенная мутация с.470T > C (I157T) не связана с худшим прогнозом, а гистологически чаще всего встречается в дольковом раке [51].

По данным крупного исследования европейского Консорциума РМЖ риск развития ER+ РМЖ и ER- РМЖ к 80 годам составил 20 % и 3 % соответственно для носителей мутации с.1100delC по сравнению с 9 % и 2 % в общей европейской популяции [52].

Опухоли СНЕК2+ связаны также с частым явлением позитивной экспрессии рецепторов эстрогена [51–53]. И, наоборот, среди тройного негативного РМЖ мутации СНЕК2 не встречаются [53].

Повышенный риск развития РМЖ у мужчин – носителей СНЕК2 мутации был отмечен в нескольких исследованиях [54, 55].

Кроме того, у носителей мутации СНЕК2 с РМЖ выше риск развития первично множественного рака: 18,5 % у носителей против 7,8 % у пациентов с диким типом гена [56].

СНЕК2 и рак яичников. По аналогии с другими генами, регулирующими механизм гомологичной рекомбинации, была исследована связь мутаций в гене СНЕК2 с РЯ. Но на данный момент эта связь остается спорной. В некоторых исследованиях было показано наличие РЯ у 1,2–10,5 % носителей мутации, имевших при этом родственников с РМЖ [56, 57]. В других исследованиях процент мутаций был значительно меньшим, и авторы, наоборот, указывали на отсутствие взаимосвязи с РЯ [55, 58].

В российском исследовании на примере неселективной выборки из 202 женщин с РЯ было обнаружено 13 (6,4 %) носителей мутаций с.1100delC, IVS2+1G > A, с.470T > C. Но только первые две мутации встречались чаще, чем в контрольной группе, в то время как распространенная мутация с.470T > C значительно чаще встречалась в контрольной группе (5 % против 6,6 %). Авторы определили оценки риска, но указывают, что статистически они не достоверны из-за размера выборки, и требуется дальнейшее изучение мутаций в российской популяции [59].

Интересные результаты были получены у 102 женщин с пограничными опухолями яичников: мутация с.470T > C оказалась сопряжена с двукратным увеличением риска пограничных опухолей, а также с более ранним возрастом при постановке диагноза и примерно на 10 % более худшим показателем 10-летней выживаемости [60].

СНЕК2 и рак поджелудочной железы. Некоторые исследования подтверждают взаимосвязь СНЕК2 с РПЖ, мутации были обнаружены у пациентов с семейным онкоанамнезом в 3 % случаев. В частности, большой вклад вносит именно мута-

ция I157T [43, 61]. При этом мы не обнаружили достоверного исследования, где подтверждалось бы увеличение риска развития РПЖ у носителей мутации. Очевидно, что необходимы подтверждающие исследования, чтобы оценить вклад мутации в развитие РПЖ.

СНЕК2 и рак предстательной железы. Связь СНЕК2 с раком простаты была установлена еще в 2003 году, когда у 578 пациентов было выявлено 18 (4,8 %) мутаций в гене СНЕК2. Дополнительный скрининг мутаций СНЕК2 в 149 семьях с семейным раком предстательной железы выявил 11 мутаций (7,4 %) в девяти семьях [62]. Эти данные были подтверждены последующими исследованиями, где авторы указывают на частоту встречаемости мутаций от 1,9 % до 11 % в зависимости от когорты [43, 62, 63].

Более того, у пациентов с зародышевыми мутациями значительно чаще выявлялись внутрипротоковый рак (47,6 % против 11,6 % у не носителей) и лимфоваскулярная инвазия (52,3 % против 13,9 %). Таким образом, авторы пришли к выводу, что генетическое тестирование следует предлагать в первую очередь пациентам с этими клинико-патологическими характеристиками [63]. Несколько исследований показывают, что наличие герминальной мутации в гене СНЕК2 связано с худшим прогнозом. Так, мутации чаще встречаются у пациентов с плохим прогнозом на поздних стадиях, чем у пациентов с ранним раком (1,28 % против 0,16 %) [64].

Проведенные исследования представляют достаточно убедительные доказательства того, что СНЕК2 является геном предрасположенности к раку предстательной железы от низкой до средней степени тяжести. Таким образом, мужчины-носители патогенных мутаций СНЕК2, особенно из семей с множественным раком предстательной железы, заслуживают более тщательного скрининга рака предстательной железы, который должен включать ежегодный тест на ПСА, начиная с 40-летнего возраста [48].

СНЕК2 и другие опухоли. Еще в исследовании 2004 года было подтверждено, что СНЕК2 – мультиорганный опухолевый ген. Помимо повышенного риска развития рака вышеописанных локализаций, мутации в СНЕК2 уже тогда связали с колоректальным раком, раком почки, а также с раком щитовидной железы [43].

Несколько исследований и метаанализов позже были сосредоточены на колоректальном раке и представили доказательства низкого или умеренного риска (до 2,3) для с.1100delC и низкого риска (до 1,6) для носителей p.I157T [48].

Исследований относительно СНЕК2 и рака почки проведено не так много, но все из них подтверждают связь наследственных мутаций в СНЕК2, особенно мутации с.1100delC, с почечно-клеточным раком [40, 43]. Так, в ряде исследований ме-

тодом NGS отмечается, что мутации в гене СНЕК2 были наиболее часто встречаемыми (до 3,4 %) среди прочих генов, отвечающих за систему репарации [65, 66].

Хотя появляется все больше доказательств того, что мутации СНЕК2 могут повышать риск рака почки, в настоящее время анализ этого гена не включен в рекомендации. Необходимы дальнейшие более крупные исследования.

Несколько польских исследований по папиллярному раку молочной железы отмечают большой процент наследственных мутаций СНЕК2 (8,4 %), при этом оценивая риск рака щитовидной железы в 4,9 для носителей мутации с.1100delC [43, 67]. Интересен отчет китайских ученых, где была описана китайская семья, в которой несколько человек имели рак щитовидной железы, и при этом у всех была детектирована мутация с.417А > С (р.У139). Впоследствии авторы проанализировали еще 242 пациента и обнаружили 2 % носителей мутаций СНЕК2 [68].

Кроме того, появляются сведения о возможной взаимосвязи наследственных мутаций СНЕК2 с раком легкого, меланомой, а также с миелоидными и лимфоидными новообразованиями [69–71].

Диагностика мутаций в гене СНЕК2. В большинстве ранних исследований анализ мутаций СНЕК2 представлял собой диагностику отдельных мутаций и их связь с новообразованиями, при этом использовались методы ПЦР или секвенирование по Сэнгеру [43–46, 52, 54]. На сегодняшний день тестирование СНЕК2 включено во многие диагностические панели NGS, нацеленные на различные наследственные виды рака. Но узким местом такой диагностики является большое количество вариантов неизвестной клинической значимости (VUS), составляющее подавляющее большинство изменений гена в современных базах данных^{10,11}. Этот факт не позволяет точно оценить риск, связанный с теми или иными типами опухолей у носителей мутации СНЕК2. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования и систематизация накопленных знаний по различным вариантам гена СНЕК2 [48].

В России зарегистрировано два теста на детекцию одной и четырех мутаций методом ПЦР (ООО «БиоЛинк», ООО «ТестГен»). Также зарегистриро-

вана панель на NGS, куда включены четыре распространенные мутации СНЕК2 (ООО «Онкодиагностика АТЛАС») [36]. Тем не менее, в рекомендациях по лечению злокачественных новообразований в России о необходимости тестирования гена СНЕК2 не упоминается¹².

В зарубежных рекомендациях тестирование на мутации в гене СНЕК2 предлагается при РМЖ и КР-РПЖ¹³.

Клиническое значение мутаций в гене СНЕК2. Текущие рекомендации NCCN (версия 2.2022) включают ежегодный маммографический скрининг, начиная с 40 лет, а также МРТ с контрастом для носителей мутации СНЕК2. Профилактическая мастэктомия не рекомендуется в связи с недостатком подтверждающих данных, однако может быть рассмотрена на основании семейного анамнеза. Для профилактики КРР рекомендуется проходить колоноскопию каждые 5 лет, начиная с 40 лет¹⁴.

Профилактическая контралатеральная мастэктомия и химиопрофилактика также могут быть использованы [72].

Кроме того, следует рассмотреть вопрос о профилактике других опухолей, связанных с наследственными мутациями СНЕК2 [48].

По рекомендациям NCCN только при лечении СНЕК2-ассоциированного КРРПЖ следует рассматривать возможность назначения PARP-ингибиторов. Данные второй фазы исследования PARP-ингибитора при метастатическом РМЖ показали, что СНЕК2-ассоциированные опухоли не отвечали на терапию [73].

Также ведутся разработки низкомолекулярных ингибиторов СНЕК2. Так, Прексасертиб (LY2606368) в монотерапии вызывает повреждение ДНК и апоптоз опухолевых клеток в рамках доклинических исследований. На данный момент ведется оценка эффективности и безопасности препарата [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальные знания о генах PALB2 и СНЕК2 могут послужить ценными рекомендациями для выявления наследственных опухолей, тактики ведения и лечения пациентов с PALB2/СНЕК2-ассоциированными опухолями, а также профилактики злокачественных новообразований у носителей мутаций.

¹⁰ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

¹¹ <https://omim.org/entry/610355>

¹² <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>

¹³ <https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>

¹⁴ <https://www.nccn.org/guidelines>

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302–308. <https://doi.org/10.1038/nature12981>.
2. Turnbull C, Sud A, Houlston RS. Cancer genetics, precision prevention and a call to action. *Nat Genet*. 2018;50(9):1212–1218. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0202-0>.
3. Xia B, Sheng Q, Nakanishi K et al. Control of BRCA2 cellular and clinical functions by a nuclear partner, PALB2. *Mol Cell*. 2006;22(6):719–729. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2006.05.022>.
4. Zhang F, Ma J, Wu J et al. PALB2 links BRCA1 and BRCA2 in the DNA-damage response. *Curr Biol*. 2009;19(6):524–529. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.02.018>.
5. Ducy M, Sesma-Sanz L, Guitton-Sert L et al. The Tumor Suppressor PALB2: Inside Out. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(3):226–240. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.10.008>.
6. Simhadri S, Vincelli G, Huo Y et al. PALB2 connects BRCA1 and BRCA2 in the G2/M checkpoint response. *Oncogene*. 2019;38(10):1585–1596. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0535-2>.
7. Reid S, Schindler D, Hanenberg H et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 2007;39(2):162–164. <https://doi.org/10.1038/ng1947>.
8. Rahman N, Seal S, Thompson D et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Nat Genet*. 2007;39(2):165–167. <https://doi.org/10.1038/ng1959>.
9. Yang X, Leslie G, Doroszuk A et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):674–685. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>.
10. Erkkö H, Xia B, Nikkilä J et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families. *Nature*. 2007;446(7133):316–319. <https://doi.org/10.1038/nature05609>.
11. Dansonka-Mieszkowska A, Kluska A, Moes J et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients. *BMC Med Genet*. 2010;11:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-11-20>.
12. Bogdanova N, Sokolenko AP, Iyevleva AG et al. PALB2 mutations in German and Russian patients with bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(2):545–550. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1290-4>.
13. Casadei S, Norquist BM, Walsh T et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer. *Cancer Res*. 2011;71(6):2222–2229. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3958>.
14. Teo ZL, Park DJ, Provenzano E et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australasian multiple-case breast cancer families. *Breast Cancer Res*. 2013;15(1):R17. <https://doi.org/10.1186/bcr3392>.
15. Catucci I, Peterlongo P, Ciceri S et al. PALB2 sequencing in Italian familial breast cancer cases reveals a high-risk mutation recurrent in the province of Bergamo. *Gen Med*. 2014;16(9):688–694. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.13>.
16. Kluska A, Balabas A, Piatkowska M et al. PALB2 mutations in BRCA1/2-mutation negative breast and ovarian cancer patients from Poland. *BMC Med Genomics*. 2017;10(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0251-8>.
17. Preobrazhenskaya EV, Shleykina AU, Gorustovich OA et al. Frequency and molecular characteristics of PALB2-associated cancers in Russian patients. *Int J Cancer*. 2021;148(1):203–210. <https://doi.org/10.1002/ijc.33317>.
18. Zhou J, Wang H, Fu F et al. Spectrum of PALB2 germline mutations and characteristics of PALB2-related breast cancer: Screening of 16,501 unselected patients with breast cancer and 5890 controls by next-generation sequencing. *Cancer*. 2020;126(14):3202–3208. <https://doi.org/10.1002/cncr.32905>.
19. Ng PS, Boonen RA, Wijaya E et al. Characterisation of protein-truncating and missense variants in PALB2 in 15 768 women from Malaysia and Singapore. *J Med Genet*. 2022;59(5):481–491. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107471>.
20. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>.
21. Deng M, Chen HH, Zhu X et al. Prevalence and clinical outcomes of germline mutations in BRCA1/2 and PALB2 genes in 2769 unselected breast cancer patients in China. *Int J Cancer*. 2019;145(6):1517–1528. <https://doi.org/10.1002/ijc.32184>.
22. Ramus SJ, Song H, Dicks E et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):djv214. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv214>.
23. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(4):482–490. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5495>.
24. Hu C, Hart SN, Polley EC et al. Association between inherited germline mutations in cancer predisposition genes and risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2018;319(23):2401–2409. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6228>.
25. Shindo K, Yu J, Suenaga M et al. Deleterious germline mutations in patients with apparently sporadic pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3382–3390. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.3502>.
26. Nicolosi P, Ledet E, Yang S et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):523–528. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6760>.
27. Dillon KM, Bekele RT, Sztupinszki Z et al. PALB2 or BARD1 loss confers homologous recombination deficiency and PARP inhibitor sensitivity in prostate cancer. *NPJ Precis Oncol*. 2022;6(1):49. <https://doi.org/10.1038/s41698-022-00291-7>.
28. Lu C, Xie M, Wendl MC et al. Patterns and functional implications of rare germline variants across 12 cancer types. *Nat Commun*. 2015;6:10086. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2014.168>.
29. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M et al. Germline mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, which regulate DNA recombination repair, in patients with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2017;152(5):983–986.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.010>.
30. Vogelaar IP, van der Post RS, van Krieken JHJ et al. Unraveling genetic predisposition to familial or early onset gastric cancer using germline whole-exome sequencing. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(11):1246–1252. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.138>.
31. Fewings E, Larionov A, Redman J et al. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(7):489–498. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30079-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30079-7).

32. AlDubayan SH, Giannakis M, Moore ND et al. Inherited DNA-repair defects in colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):401–414. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.018>.
33. Zhang J, Tang S, Zhang C et al. Investigation of PALB2 mutation and correlation with immunotherapy biomarker in chinese non-small cell lung cancer patients. *Front Oncol.* 2022;11:742833. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.742833>.
34. Lau B, Menzies AM, Joshua AM. Ongoing partial response at 6 months to olaparib for metastatic melanoma with somatic PALB2 mutation after failure of immunotherapy: a case report. *Ann Oncol.* 2021;32(2):280–282. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.006>.
35. Xia B, Biswas K, Foo TK et al. Rare germline variants in PALB2 and BRCA2 in familial and sporadic chordoma. *Hum Mutat.* 2022;43(10):1396–1407. <https://doi.org/10.1002/humu.24427>.
36. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080–2106. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00299>.
37. Tischkowitz M, Balmaña J, Foulkes WD et al. Management of individuals with germline variants in PALB2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021;23(8):1416–1423. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01151-8>.
38. Goggins M, Overbeek KA, Brand R et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7–17. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352>.
39. Blasina A, de Weyer IV, Laus MC et al. A human homologue of the checkpoint kinase Cds1 directly inhibits Cdc25 phosphatase. *Curr Biol.* 1999;9(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(99\)80041-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(99)80041-4).
40. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells.* 2020;9(12):2675. <https://doi.org/10.3390/cells9122675>.
41. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528–2531. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2528>.
42. Sodha N, Houlston RS, Bullock S et al. Increasing evidence that germline mutations in CHEK2 do not cause Li-Fraumeni syndrome. *Hum Mutat.* 2002;20(6):460–462. <https://doi.org/10.1002/humu.10136>.
43. Cybulski C, Górski B, Huzarski T et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 2004;75(6):1131–1135. <https://doi.org/10.1086/426403>.
44. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet.* 2002;71(2):432–438. <https://doi.org/10.1086/341943>.
45. Bermisheva MA, Takhirova ZR, Bogdanova N, Khusnutdinova EK. Frequency of CHEK2 gene mutations in breast cancer patients from Republic of Bashkortostan. *Mol Biol.* 2014;48:46–51. <https://doi.org/10.1134/S0026893314010026>.
46. Sun J, Meng H, Yao L et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2017;23(20):6113–6119. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3227>.
47. Zeng C, Guo X, Wen W et al. Evaluation of pathogenetic mutations in breast cancer predisposition genes in population-based studies conducted among Chinese women. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181(2):465–473. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05643-0>.
48. Ansari N, Shahrabi S, Khosravi A et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med.* 2019;50(3):e36–e41. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz009>.
49. Decker B, Allen J, Luccarini C et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. *J Med Genet.* 2017;54(11):732–741. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104588>.
50. Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2019;44:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.11.005>.
51. Ansari N, Shahrabi S, Khosravi A et al. Prognostic significance of CHEK2 mutation in progression of breast cancer. *Lab Med.* 2019;50(3):e36–e41. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmz009>.
52. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and tumor subtype-specific breast cancer risk estimates for CHEK2*1100delC carriers. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2750–2760. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.5844>.
53. Huszno J, Kolosza Z. Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(2):192–200. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1869>.
54. Szwiec M, Tomiczek-Szwiec J, Kluźniak W et al. Genetic predisposition to male breast cancer in Poland. *BMC Cancer.* 2021;21(1):975. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08718-3>.
55. Kleiblova P, Stolarova L, Krizova K et al. Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2019;145(7):1782–1797. <https://doi.org/10.1002/ijc.32385>.
56. Koczkowska M, Krawczynska N, Stukan M et al. Spectrum and prevalence of pathogenic variants in ovarian cancer susceptibility genes in a group of 333 patients. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):442. <https://doi.org/10.3390/cancers10110442>.
57. Carter NJ, Marshall ML, Susswein LR et al. Germline pathogenic variants identified in women with ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2018;151(3):481–488. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.030>.
58. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):375–380. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.08.030>.
59. Бетенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. с соавт. Высокая частота мутаций в генах brca1, BRCA2, CHEK2, Nbn, BLM у больных раком яичников в российской популяции. Опухоли женской репродуктивной системы. 2014;4:51–56. Bateneva EI, Filippova MG, Tyulyandina AS et al. High rate of mutations in brca1, BRCA2, CHEK2, Nbn, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Tumors of the female reproductive system = Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy.* 2014;4:51–56.
60. Ogrodniczak A, Menkiszak J, Gronwald J et al. Association of recurrent mutations in BRCA1, BRCA2, RAD51C, PALB2, and CHEK2 with the risk of borderline ovarian tumor. *Hered Cancer Clin Pract.* 2022;20(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13053-022-00218-0>.

61. Wieme G, Kral J, Rosseel T et al. Prevalence of germline pathogenic variants in cancer predisposing genes in Czech and Belgian pancreatic cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4430. <https://doi.org/10.3390/cancers13174430>.
62. Dong X, Wang L, Taniguchi K et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270–280. <https://doi.org/10.1086/346094>.
63. Isaacsson Velho P, Silberstein JL, Markowski MC et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(5):401–407. <https://doi.org/10.1002/pros.23484>.
64. Wu Y, Yu H, Zheng SL et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate*. 2018;78(8):607–615. <https://doi.org/10.1002/pros.23505>.
65. Ged Y, Chaim JL, DiNatale RG et al. DNA damage repair pathway alterations in metastatic clear cell renal cell carcinoma and implications on systemic therapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000230. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000230>.
66. Carlo MI, Mukherjee S, Mandelker D et al. Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1228–1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>.
67. Pekova B, Dvorakova S, Sykorova V et al. Somatic genetic alterations in a large cohort of pediatric thyroid nodules. *Endocr Connect*. 2019;8(6):796–805. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0069>.
68. Zhao Y, Yu T, Chen L et al. A Germline CHEK2 mutation in a family with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2020;30(6):924–930. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0774>.
69. Federico AD, Gelsomino F, De Biase D, Ardizzoni A. Should we test cancer susceptibility genes in routinely used multigene panels? A case of synchronous lung adenocarcinoma and breast cancer associated with germline CHEK2 mutation. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(4):e283–e284. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.09.011>.
70. Mastronikolis S, Adamopoulou M, Papouliakos S et al. Mutational landscape in uveal melanoma. *J BUON*. 2021;26(4):1194–1197.
71. Stubbins RJ, Korotev S, Godley LA. Germline CHEK2 and ATM variants in myeloid and other hematopoietic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022;17(4):94–104. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00663-7>.
72. Wood ME, McKinnon W, Garber J. Risk for breast cancer and management of unaffected individuals with non-BRCA hereditary breast cancer. *Breast J*. 2020;26(8):1528–1534. <https://doi.org/10.1111/tbj.13969>.
73. Tung NM, Robson ME, Venz S, et al. TBCRC 048: Phase II study of olaparib for metastatic breast cancer and mutations in homologous recombination-related genes. *J Clin Oncol*. 2020;38(36):4274–4282. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02151>.
74. Angius G, Tomao S, Stati V et al. Prexasertib, a checkpoint kinase inhibitor: from preclinical data to clinical development. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2020;85(1):9–20. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03950-y>.

Сведения об авторах

Марина Анатольевна Голотюк

– научный сотрудник, 79041615797@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2607-2777>

Артем Андреевич Бережной

– научный сотрудник, aberezhnoy55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5813-6758>

Наталья Владимировна Казанцева

– заведующая патологоанатомическим отделением, nvkazantseva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-0495>

Александр Владимирович Дорофеев

– доктор медицинских наук, avdonco@gmail.com.

Татьяна Игоревна Борзунова

– студентка, tan.borzunova@gmail.com

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование при проведении исследования отсутствовало.

Этическая экспертиза не требуется.

Информированное согласие не требуется.

Статья поступила в редакцию 19.09.2022; одобрена после рецензирования 28.02.2023; принята к публикации 02.05.2023.

Information about authors

Marina A. Golotyuk

– Researcher, 79041615797@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2607-2777>

Artem A. Bereznoi

– Researcher, aberezhnoy55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5813-6758>

Natalia V. Kazanceva

– Head of Pathology Department, nvkazantseva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6212-0495>

Alexander V. Dorofeev

– Doctor of Science (Medicine), avdonco@gmail.com.

Tatiana I. Borzunova

– Student, tan.borzunova@gmail.com

Conflicts of interests

The authors declare no conflicts of interests.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Ethics approval is not required.

Informed consent is not required.

The article was submitted 19.09.2022; approved after reviewing 28.02.2023; accepted for publication 02.05.2023.