



DOI: 10.31550/2712-8598-2025-1-5-ZhZiR

МУТАЦИИ ГЕНА *CHEK2* И ИХ РОЛЬ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Черемохин^{1, 2, 3}, С.С. Дерябина^{2, 3}, Э.Р. Бикбулатова¹, О.Е. Кныш¹, Е.В. Кудрявцева^{1, 2, 3} ✉

¹ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, г. Екатеринбург

³ ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; Россия, г. Екатеринбург

Резюме

Целью обзора. Анализ исследований, посвященных *CHEK2*-ассоциированному раку молочной железы (РМЖ) и характеристика генетических вариантов гена *CHEK2* как одного из факторов риска развития РМЖ.

Основные положения. В статье рассматривается механизм действия белка CHK2, который является продуктом гена *CHEK2*, и его роль в регуляции клеточного цикла и контроле апоптоза. Кроме того, исследуется связь различных генетических вариантов гена *CHEK2* с риском развития РМЖ и их возможное воздействие на клиническую картину, диагностику и лечение данного заболевания.

Подробно анализируется функциональная активность белка CHK2, его вовлеченность в процессы репарации ДНК и регуляцию клеточного цикла. Дается характеристика описанных ранее генетических вариантов гена *CHEK2*, включая транкирующие и миссенс-варианты (известные как c.1100delC и p.I157T) и сравнение степени выраженности их влияния на риск развития опухоли.

Заключение. Обзор подтверждает важную роль гена *CHEK2* и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения влияния генетических факторов на развитие РМЖ с целью повышения превентивных диагностических и терапевтических подходов к данному заболеванию.

Ключевые слова: рак молочной железы, *CHEK2*, *BRCA1*, канцерогенез, мастэктомия.

Для цитирования

Черемохин Д.А., Дерябина С.С., Бикбулатова Э.Р., Кныш О.Е., Кудрявцева Е.В. Мутации гена *CHEK2* и их роль в канцерогенезе молочной железы. *Женское здоровье и репродукция*. 2025. № 1 (66). DOI: 10.31550/2712-8598-2025-1-5-ZhZiR. URL: <https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy/> (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

Черемохин Дмитрий Андреевич — к. м. н., врач-ординатор ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной диагностики ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР»; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий. 620024, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3623-8672. <https://orcid.org/0000-0002-3334-2221>. E-mail: dacheremokhin@gmail.com

Дерябина Светлана Степановна — к. б. н., заведующая лабораторией молекулярной диагностики ГАУЗ СО «КДЦ «ОЗМР»; научный сотрудник ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий. 620067, Россия, г. Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52. eLIBRARY.RU SPIN: 6037-3221. <https://orcid.org/0000-0001-5614-5944>. E-mail: deryabina.sst@gmail.com

Бикбулатова Элина Ринатовна — студент 5-го курса ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620024, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. <https://orcid.org/0009-0009-7426-0052>. E-mail: kick258@mail.ru

Кныш Олег Евгеньевич — студент 3-го курса ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620024, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. <https://orcid.org/0009-0003-8070-6336>. E-mail: knysh_oleg4@bk.ru

Кудрявцева Елена Владимировна ✉ — д. м. н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий. 620024, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

CHEK2 GENE MUTATIONS AND THEIR ROLE IN BREAST CARCINOGENESIS

D.A. Cheremokhin^{1, 2, 3}, S.S. Deryabina^{2, 3}, E.R. Bikbulatova¹, O.E. Knysh¹, E.V. Kudryavtseva^{1, 2, 3} ✉

¹ Ural State Medical University; 3 Repina Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620024

² Medical Center "Health Care of Mother and Child"; 52 Flotskaya Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620067

³ Institute of Medical Cell Technologies; 22a Karl Marx Str., Yekaterinburg, Russian Federation 620026

Abstract

Aim. To analyze studies on *CHEK2*-associated breast cancer (BC) and to present the characteristics of genetic variants of the *CHEK2* gene as risk factors for BC development.

Key points. The article discusses the mechanism of action of the CHK2 protein, which is a product of the *CHEK2* gene, and its role in the regulation of the cell cycle and control of apoptosis. It also examines the effect of various genetic variants of the *CHEK2* gene on the risk of developing BC, as well as their possible impact on the clinical picture, diagnosis and treatment of this disease. The functional activity of the CHK2 protein and its effect on DNA repair processes and cell cycle regulation are analyzed in detail. Various genetic variants of the *CHEK2* gene, including truncating variants (e.g., c.1100delC) and missense variants (e.g., p.I157T), and their impact on the risk of developing BC are also discussed.

Conclusion. The review confirms the important role of the *CHEK2* gene in the development of BC and highlights the need for further study of genetic factors to improve the prevention, diagnosis and treatment of this disease.

Keywords: breast cancer, *CHEK2*, *BRCA1*, carcinogenesis, mastectomy.

Введение

В настоящее время онкологические заболевания являются серьезной проблемой здравоохранения, занимая ведущие позиции в структуре заболеваемости во многих странах. Злокачественные новообразования находятся на втором месте в статистике смертности в России и в мире [1].

По данным 2023 года, 18,3% заболеваемости злокачественными новообразованиями в России приходится на молочные железы [2].

Уже давно стала очевидной взаимосвязь генетического фактора с предрасположенностью к развитию рака молочной железы (РМЖ). Одними из таких

«раковых» генов являются гены *BRCA1* и *BRCA2*, или так называемые гены с высокой (> 50%) пенетрантностью. К генам с умеренной пенетрантностью в отношении РМЖ (20–50%) относят *ATM*, *PALB2* и *CHEK2*. Безусловно, не все генетические альтерации в данных генах существенно повышают риск РМЖ. Потенциальный риск рака зависит и от того, в каком гене присутствуют изменения, и от конкретного локуса, подвергшегося мутации [3].

В отличие от генов *BRCA1/BRCA2*, связь которых с высоким риском развития РМЖ хорошо изучена, роль гена *CHEK2* на данный момент достаточно дискутабельна, а исследования демонстрируют противоречивые результаты [4–6].

Целью настоящего обзора является попытка проанализировать исследования, посвященные *CHEK2*-ассоциированному РМЖ и представить характеристику генетических вариантов гена *CHEK2* как одного из факторов риска развития РМЖ.

Материалы и методы

Произведен поиск публикаций 2019–2024 годов на платформах PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, Prime, SCISPACE, National Library of Medicine, в результате которого для итогового обзора было отобрано 35 источников. В ходе поиска использовались следующие ключевые слова: «CHK2», «CHEK2» «герминальные мутации», «наследственный рак молочной железы», «киназа 2 контрольной точки», «двуцепочечные разрывы ДНК» (англ. «germline mutation», «hereditary breast cancer», «checkpoint kinase 2», «NA double-strand break»). Отдельные (более ранние) источники были отобраны из списков цитируемой литературы.

Результаты и обсуждение

Роль гена *CHEK2* в патогенезе рака молочной железы

Ген-супрессор опухолевого роста *CHEK2* кодирует белок CHK2 (checkpoint kinase 2 — киназа 2 контрольной точки клеточного цикла), принадлежащий к классу серин-треониновых протеинкиназ. Этот белок играет важнейшую роль в регуляции работы клеточного цикла и контроле апоптоза в ответ на репликативный стресс или образование двуцепочечных повреждений ДНК [4].

В отсутствие стимулов повреждения ДНК киназа CHK2 находится в своей мономерной неактивной форме. При повреждении ДНК происходит ее активация [7, 8].

На рисунке продемонстрирован каскадный процесс активации сигнальной системы восстановления ДНК, где под влиянием серин-треониновой киназы ATM (Ataxia telangiectasia-mutated) продукт гена *CHEK2* модифицирует нижестоящие субстраты, в числе которых находятся p53, фосфатазы цикла клеточного деления CDC25A, CDC25C и KAP1 [7, 9, 10].

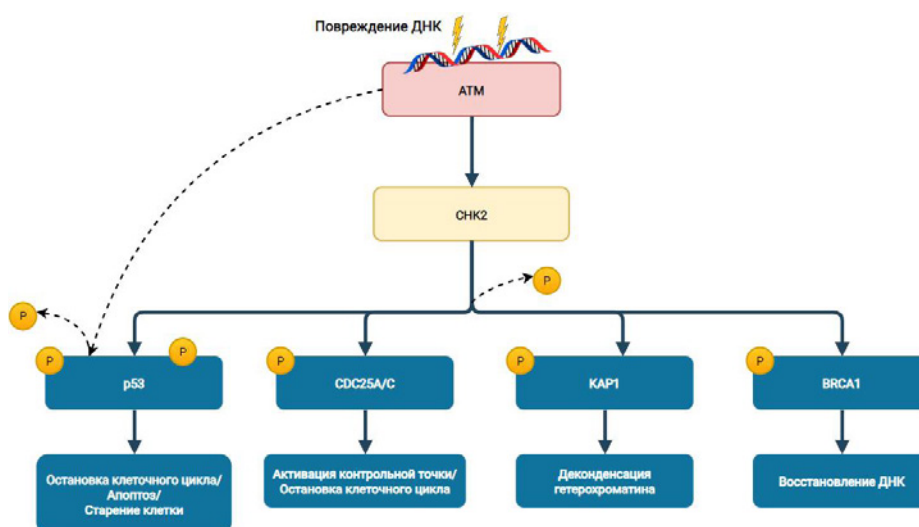
CHK2 работает в двух направлениях: регулирует клеточное деление, предотвращая вход клеток в митоз или останавливая клеточный цикл в фазе G1, тем самым предоставляя время на репарацию поврежденной ДНК, а также индуцирует апоптоз генетически нестабильной клетки [9, 11].

В настоящий момент база данных ClinVar насчитывает 4101 герминальный вариант *CHEK2*, 516 (12,6%) из которых приходится на варианты со сдвигом рамки считывания, 209 (5,1%) составляют сплайсинговые варианты и 1760 (42,9%) относятся к миссенс-вариантам (MCV)¹.

Мутации в гене *CHEK2* занимают третье место среди генетических причин возникновения РМЖ, уступая лишь генам *BRCA1* и *BRCA2*. Заболевание связано с наличием моногенных мутаций у 3–10% пациентов². Среди них около 20% sporadических случаев РМЖ, и 44–57% для женщин с отягощенной наследственностью по РМЖ, вероятно, ассоциированы с патогенными генетическими вариантами *CHEK2* [10]. В Европе и США частота герминальных патогенных вариантов (ПВ) (транкрирующих вариантов, сплайсинговых вариантов и вариаций числа копий) составляет приблизительно 1,1–1,3% у неселективно отобранных

Рисунок

Схема регуляции и функционирования киназы CHK2 [7, 9, 10]



¹ ClinVar 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения: 08.10.2024)

² Рак молочной железы. Клинические рекомендации 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/379_4 (дата обращения: 08.10.2024)

женщин. Кроме того, редкие миссенс-варианты обнаруживаются у 0,5% пациенток [6].

Герминальные мутации гена *CHEK2* и их связь с развитием рака были впервые описаны в 1999 году (через год после его открытия) D.W. Bell и соавт. [12], которые идентифицировали варианты *CHEK2* с.1100delC и p.I157T преимущественно у пациентов с РМЖ и Ли-Фраумени подобными симптомами. Наблюдение того, что изменения в *CHEK2* связаны с этими клинически тяжелыми синдромами наряду со сниженной функциональной активностью киназы CHK2, вызвало огромный интерес, и какое-то время *CHEK2* был кандидатом на роль предполагаемого гена *BRCA3* [7, 13].

Первый функциональный анализ показал, что вариант с.1100delC полностью подавляет активность киназы CHK2. Однако вскоре после этого связь между герминальными ПВ в гене *CHEK2* и синдромом Ли-Фраумени/Ли-Фраумени подобным синдромом была оспорена. Более того, консорциум *CHEK2* (в состав которого входят лаборатории из Великобритании, Нидерландов, США и Германии) выявил лишь неполную сегрегацию с.1100delC с фенотипами рака в семьях с РМЖ и обнаружил высокую распространенность гетерозиготных носителей по альтерации с.1100delC, превышающих 1% в контрольных популяциях Нидерландов и Великобритании. Высокая распространенность с.1100delC в Северной Европе была также подтверждена исследованием, проведенным в Финляндии. Хотя предыдущие работы показали, что частота варианта с.1100delC была выше среди пациентов с РМЖ с ранними первичными опухолями и в семьях с несколькими раковыми заболеваниями, неполная пенетрантность с.1100delC в «раковых» семьях и высокая распространенность варианта в контрольной группе существенно изменили представления о *CHEK2* как о клинически значимом гене-кандидате для РМЖ [7]. Напротив, С. Cybulski и соавт. (2021) проанализировали два транкирующих варианта, с.1100delC и с.444+1G>A, а также миссенс-вариант p.I157T в большой группе польских пациентов и охарактеризовали *CHEK2* как ген предрасположенности к мультиорганному раку. Их анализ 4008 случаев с 13 типами опухолей и 4000 образцов из контрольной группы выявил умеренно повышенный риск РМЖ, рака простаты и щитовидной железы у носителей транкирующих вариантов *CHEK2* и повышенный риск РМЖ, толстой кишки, почек, простаты и щитовидной железы для носителей варианта p.I157T [14]. С тех пор появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что герминальные варианты *CHEK2* заслуживают интереса с точки зрения клинической онкологии, поскольку их носители сталкиваются с повышенным риском развития различных типов рака, которые демонстрируют некоторые специфические клиничко-патологические характеристики [9, 14].

К наиболее распространенным и хорошо изученным ПВ *CHEK2*, ассоциированным с РМЖ, относят ПВ с.1100delC (p.T367fs) и MCV с.470T>C (p.I157T), причем, согласно исследованиям, p.I157T наиболее характерен для поляков, латышей, венгров

и русских, 5% популяций которых являются гетерозиготными носителями данного аллеля. Важно отметить, что транкирующие ПВ, демонстрируют значительное превалирование по риску возникновения РМЖ [5]. Новообразования, содержащие транкирующие варианты *CHEK2*, чаще относятся к люминальному В подтипу РМЖ, а опухоли, ассоциированные с заменой I157T, — к люминальному А подтипу [10]. Частота с.1100delC снижается от севера к югу Европы, приближаясь к 1% в Великобритании и Нидерландах. В США частота аллеля с.1100delC достигает 0,2–1,5%, превалируя среди белого населения. Среди российских женщин встречаемость делеции с.1100delC составляет 2–5% [15]. Риск развития РМЖ у носительниц с.1100delC повышается в 1,4–4,7 раза, при носительстве p.I157T — примерно в 1,5 раза. Наряду с этим в гомозиготном состоянии риск РМЖ может возрасть вдвое по сравнению гетерозиготным носительством (81 против 41%; $p < 0,0001$) [7, 10, 16].

По данным R. Graffeo и соавт. (2022), транкирующие варианты *CHEK2* были связаны с более высоким риском для ER-положительного и более низким риском для ER-негативного РМЖ. Вдобавок наблюдалась важная корреляция для носителей транкирующего варианта *CHEK2* с положительным семейным анамнезом, и двусторонний РМЖ был более распространенным, чем односторонний [3]. По оценкам авторов, риск РМЖ повышается в 2–4 раза, а абсолютный риск и возрастная пенетрантность у носителей зависят от дополнительных факторов, включая физиологические особенности пациента, образ жизни и семейный анамнез [17].

Кроме того, результаты двух недавних крупных исследований «случай – контроль» подтверждают, что транкирующие ПВ *CHEK2* более тесно связаны с ER-положительным (отношение шансов (ОШ) = 2,67; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,30–3,11), чем ER-отрицательным РМЖ (ОШ = 1,64; 95% ДИ: 1,25–2,16). Авторы заключают, что для *CHEK2* имеются доказательства корреляции с ER-отрицательным, не-ТНРМЖ (трижды негативным РМЖ) (ОШ = 2,53; 95% ДИ: 1,75–3,67), но не с ТНРМЖ (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,63–1,76). Ретроспективный анализ записей генетического тестирования 6040 женщин с РМЖ показал, что HER2-положительные РМЖ чаще встречались у носителей ПВ *CHEK2* по сравнению с носителями по другим генам, ассоциированным с данной онкопатологией (ОШ = 1,52; 95% ДИ: 0,95–2,43; $p = 0,07$ с учетом всех вариантов *CHEK2*; ОШ = 1,69; 95% ДИ: 1,02–2,77; $p = 0,03$, исключая варианты *CHEK2*, обеспечивающие более низкий риск предрасположенности к раку) [18, 19].

Т. Huzarski и соавт. (2014) обнаружили, что выживаемость пациентов с РМЖ и ПВ *CHEK2* аналогична выживаемости лиц с РМЖ без каких-либо ПВ. Результат этого исследования существенно отличается от заключения предыдущих, в которых была продемонстрирована связь между худшим прогнозом и наличием усеченных вариантов *CHEK2* у женщин с ER-положительным заболеванием [20]. При этом некоторые исследования указывают на высокий уровень рецидивов и плохие

показатели 6-летней выживаемости для носителей варианта с.1100delC по сравнению со спорадическими пациентами с РМЖ, хотя резистентность ни к эндокринной, ни к химиотерапии, по-видимому, не играет здесь роли [10, 13, 21].

Функциональная классификация миссенс-вариантов

В гене *CHEK2* описано множество более редких однонуклеотидных замен, приводящих к несинонимичным аминокислотным заменам. Большинство миссенс-вариантов интерпретируются как варианты с неопределенной значимостью (variants with uncertain significance, или VUS), не имеющие четко определенных оценок риска и представляющие собой серьезный недостаток мультигенного тестирования в диагностических условиях. В настоящее время в ClinVar зарегистрировано 1760 различных миссенс-VUS в *CHEK2* (по состоянию на октябрь 2024 г.)³. В совокупности многие из этих редких миссенс-вариантов связаны с умеренным риском возникновения РМЖ. Эта ассоциация, по-видимому, не зависит от их положения внутри гена и, следовательно, от их влияния на любой из функциональных доменов CHK2: риск, связанный с вариантами внутри доменов, был аналогичен риску, связанному с вариантами за пределами доменов [4, 18].

Чешские исследователи P. Kleiblova и соавт. (2019) разработали функциональную классификацию миссенс-VUS на основе сравнения проявленной каталитической активности мутантных киназ и киназы «дикого типа» в нетрансформированной культуре человеческих RPE1 клеток с инактивированным геном *CHEK2* (RPE1-CHK2-KO cells). Киназная активность анализировалась по способности фосфорилировать KAP1. Результаты проведенных функциональных тестов позволили разделить миссенс-VUS на три категории функциональной активности (принимая активность дикого типа за 100%): > 50% — функционально нейтральный вариант («neutral»), 25–50% — функционально промежуточный вариант («intermediate») и < 25% — вредоносный вариант («deleterious») [5].

Согласно исследованию 2019 г., в котором изучались группа пациентов с РМЖ/раком яичников (РЯ), включавшая 1928 больных, и контрольная группа, состоявшая из 3360 участников без установленного диагноза РМЖ/РЯ, 88 (4,56%) больных РМЖ/РЯ и 131 (3,90%) человек из контрольной группы являлись носителями миссенс-VUS. Причем в группе больных 15 (0,78%) вариантов относились к патогенным, 58 (3,01%) — к промежуточным и 16 (0,83%) — к нейтральным; в группе контроля различных вариантов было 6 (0,18%), 109 (3,24%) и 16 (0,48%) соответственно. В группе больных с рекуррентными миссенс-VUS были установлено существенное различие ($p = 0,002$) [5].

Более позднее исследование, проведенное той же командой чешских ученых-генетиков уже в 2023 году и получившее название «Проект

ENIGMA CHEK2gether», представило более обширные данные о 460 обнаруженных миссенс-VUS из 12 наборов данных «случай – контроль», включивших 73 048 женщин-пациентов с РМЖ и 88 658 участников контрольных групп соответствующего этнического происхождения. В данном исследовании каталитическая активность анализировалась не только по способности к фосфорилированию KAP1, но и по уровню аутофосфорилирования CHK2. Всего было успешно проанализировано 430/460 VUS, из которых 340 (79,1%) оказались согласованы по обоим функциональным анализам и были отнесены к категории функционально нарушенных ($n = 102$), функционально промежуточных ($n = 12$) или функционально подобных «дикому типу» ($n = 226$). Затем была изучена их связь с риском РМЖ в анализе случай – контроль. ОШ для носителей функционально нарушенных, промежуточных и ДТ-подобных вариантов составило 2,83 (95% ДИ: 2,35–3,41), 1,57 (95% ДИ: 1,41–1,75) и 1,19 (95% ДИ: 1,08–1,31) соответственно [16].

Таким образом, на сегодняшний день клиническая классификация VUS при *CHEK2* как патогенных, так и доброкачественных вариантов затруднена ввиду их редкой природы и умеренного риска развития РМЖ, связанного с ПВ *CHEK2*. Это исключает использование генетических подходов, например анализа косегрегации, которые были успешно применены для классификации VUS в генах высокого риска, таких как *BRCA1* и *BRCA2*.

Задействование валидизированных функциональных тестов для улучшения клинической классификации VUS при *CHEK2* представляет наибольший интерес. Однако прежде, чем эти анализы можно будет использовать для классификации вариантов, важно установить количественную взаимосвязь между функциональностью белка CHK2 и риском развития рака.

Неоднозначность определения патогенности варианта p.I157T

Вариант p.I157T характеризуется наибольшей частотой встречаемости среди всех миссенс-вариантов и относительно низким риском развития РМЖ у пациентов с данным вариантом (< 1,5%), в отличие от с.1100delC [5]. База ClinVar имеет противоречивую интерпретацию патогенности p.I157T в отношении семейного РМЖ⁴. Зарубежные исследования опровергают связь между наличием варианта с.470T>C в гене *CHEK2* и повышением риска развития РМЖ у жителей Северной Америки и Чехии. В некоторых популяциях данный генетический вариант вовсе не был обнаружен: он отсутствовал у жителей Великобритании, Якутии (Россия), Китая и Ирана [22].

Проект ENIGMA CHEK2gether функционально классифицировал с.470T>C как промежуточный тип, так как киназа CHK2 сохраняет активность, приближенную к 50%, в сравнении с «диким типом» [16].

Согласно статистическому анализу частоты РМЖ, проведенному B.L. Bychkovsky и соавт. (2022),

³ ClinVar 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> (дата обращения: 08.10.2024)

⁴ Там же

не было существенных различий в частоте развития любого рака, включая РМЖ, между когортами p.1157T и «дикий тип». Частота двустороннего РМЖ (ОШ = 1,52; 95% ДИ: 1,23–1,89; $p < 0,001$) была выше у пациентов с p.1157T, чем у лиц группы «дикий тип». Однако по сравнению с другими ПВ когорты p.1157T имела значительно более низкую частоту РМЖ (ОШ = 0,66; 95% ДИ: 0,56–0,78; $p < 0,001$) [23].

Исследования ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», включавшие 2787 больных РМЖ и 1004 пациентов с доброкачественными заболеваниями молочной железы (ДЗМЖ) установили, что вариант p.1157T выявлялся в 3,8% случаев РМЖ и у 4,7% лиц с ДЗМЖ. Для пациентов группы высокого риска с РМЖ и ДЗМЖ его распространенность составила 5,1 и 4,9% соответственно. Статистически значимых различий между распространенностью с.470T>C в общих группах больных РМЖ и пациенток с ДЗМЖ и соответствующей частотой в группах повышенного риска, а также в группах больных РМЖ и пациенток с ДЗМЖ установлено не было [22].

Таким образом, вышеописанные результаты можно объяснить как низкой пенетрантностью аллеля, так и отсутствием связи между наличием данного генетического варианта и повышением риска развития онкологического заболевания ввиду относительной сохранности функции CHK2 даже при наличии с.470T>C.

Другие патогенные альтерации гена *CHK2*

Обширная делеция 5395 нуклеотидов (с.909-2028_1095+330del5395), затрагивающая 9–10 экзоны *CHK2*, встречается эндемично в северо-западном регионе. Наряду с другими транквирующими ПВ (1100delC, IVS2+1G>A), вариант del5395 характерен для пациентов из России, Германии, Чехии, Финляндии и Польши [24]. Т. Walsh и соавт. (2006) описали ПВ del5395 у пациентов с РМЖ восточно-европейского происхождения. Идентифицировать данную делецию удалось при помощи анализа длин РНК-транскрипта гена *CHK2* [25]. Встречаемость del5395 варьирует от 1,1% у неселектированных пациенток до 2,3% у женщин с семейным анамнезом [14]. ОШ для пациенток с семейным анамнезом достигает 6,5 (95% ДИ: 3,2–13,4) [26].

Вариант *CHK2* с.444+1G>A (известный как IVS2+1G>A) впервые был обнаружен в США у больного наследственной формой рака простаты [27]. Как было упомянуто выше, этот генетический вариант распространен в Германии (0,4%), Польше (0,3%) и Белоруссии (0,2%) [28, 29]. По данным N. Besic и соавт. (2020), IVS2+1G>A встречается у 29% славянских пациентов с патогенными/условно патогенными вариантами гена *CHK2* [30, 31]. При носительстве IVS2+1G>A изменение донорского сайта сплайсинга IVS2+1G>A вызывает аберрантный сплайсинг, то есть происходит нарушение границ сшиваемых экзонов, в мРНК появляется лишних 4 нуклеотида и сдвигается рамка считывания, что в итоге выражается в синтезе усеченного белка с нарушенными функциями (p.E149fs*6) [24]. У пациентов – носите-

лей IVS2+1G>A чаще наблюдается молекулярный подтип люминал В, HER2-положительный, как и в случае носительства делеции экзонов 9–10 [30, 31]. У носителей с.444+1G>A также отмечалась тенденция к развитию РМЖ в более молодом возрасте по сравнению с пациентами с другими ПВ *CHK2* (средний возраст 39,3 против 44,2 года; $p = 0,089$) [30]. В отношении морфологического строения опухоли имеются данные, что инвазивный дольковый рак чаще встречался у пациентов с вариантами с.1100delC и делецией экзонов 9–10, чем у лиц с с.444+1G>A или другими патогенными/условно патогенными вариантами [24, 30].

Генетический вариант *CHK2* с.1283C>T (p.S428F) наряду с p.1157T относится к одним из самых распространенных МСВ. Более того, в 2005 году А. Shaag и соавт. классифицировали этот вариант как ПВ основателя в популяции евреев-ашкенази, так как встречаемость данного аллеля среди женщин, больных РМЖ, значительно превалировала в сравнении группой контроля ($p = 0,004$) [32]. По данным того же исследования, риск развития РМЖ при носительстве p.S428F у еврейских женщин-ашкенази повышался в 2 раза [32].

Однако в 2021 году было решено провести переоценку риска РМЖ, связанного с ПВ p.S428F, для населения ашкенази еврейского происхождения, в результате которой выяснилось что распространенность p.S428F среди группы, идентифицировавшей себя как евреи-ашкенази ($n = 243$), и этнически подобранной группой контроля не имела значимых различий ($p = 0,271$) [33]. Таким образом, вариант *CHK2* S428F не был чрезмерно представлен у евреев-ашкенази, страдающих РМЖ, по сравнению с этнически подобранными лицами контрольной группы без рака, что, безусловно, должны подтолкнуть к переоценке этнически специфического риска *CHK2*-ассоциированного РМЖ, связанного с ПВ S428F [33].

Рекомендации профессиональных сообществ для *CHK2*-ассоциированного рака молочной железы

Варианты *CHK2* часто имеют противоречивые классификации в коммерческих лабораториях из-за различий в интерпретации и взаимозависимости патогенности и пенетрантности. Большинство герминальных вариантов *CHK2*, зарегистрированных в ClinVar как патогенные, представляют собой варианты со сдвигом рамки считывания либо относятся к нонсенс-мутациям или мутациям сплайсинга, лишь небольшое количество из них ($< 10\%$) являются миссенс-вариантами. Напротив, большинство ($> 50\%$) противоречивых (патогенный/вероятно патогенный или VUS) интерпретаций патогенности представляют собой однонуклеотидные замены, приводящие к несинонимичным аминокислотным заменам⁵, например p.1157T. ClinGen разработала руководство по терминологии отчетности для вариантов с низкой пенетрантностью [34]. К сожалению, последующее влияние непоследовательной отчетности может

⁵ Там же

привести к несоответствию клинического ведения как пациентов, так и родственников, что подчеркивает важность использования стандартизированных рекомендаций [35, 36].

Американские и европейские протоколы рекомендуют клинические обследования молочных желез, ежегодную магнитно-резонансную томографию (МРТ) и маммографию молочных желез женщинам, начиная с возраста 40 лет или 5–10 лет при отягощенности семейного анамнеза по РМЖ [3]. K.P. Lowry и соавт. (2022) провели сравнительный анализ, подтвердивший высокую эффективность использования МРТ в качестве скрининга РМЖ у женщин, несущих патогенный генетический вариант *CHEK2*. Было установлено снижение смертности от РМЖ более чем на 50% у женщин-носительниц, проходивших ежегодное обследование с помощью МРТ и маммографии начиная с 40 лет [37].

Американский колледж медицинской генетики и геномики (ACMG) разработал ряд рекомендаций по ведению пациентов с патогенными/условно патогенными вариантами в гене *CHEK2* в зависимости от типа варианта [17].

Для гетерозиготных носителей *CHEK2* с транжирующими вариантами ACMG рекомендует следующее:

- Персонализированная оценка риска с использованием по крайней мере семейного анамнеза, но в идеале с использованием такой модели, как CanRisk (учитывающей множественные факторы риска РМЖ, среди которых указываются наличие ПВ в генах предрасположенности к РМЖ, возраст манифестации РМЖ у членов семьи, данные акушерско-гинекологического анамнеза)⁶.

- Профилактическую мастэктомию не следует предлагать в плановом порядке, но ее можно рассмотреть на основе индивидуальной оценки риска и совместного принятия медицинских решений.
- Информирование о модифицируемых факторах риска развития рака [17].

Рекомендации ACMG для гетерозиготных носителей миссенс-вариантов в *CHEK2*:

- В целом риск и пенетрантность снижены по сравнению с транжирующими вариантами *CHEK2*, и изолированно они вряд ли достигнут уровня клинической эффективности, хотя могут существовать некоторые исключения, такие как p.Arg117Gly.
- Наблюдение за РМЖ должно основываться не на статусе *CHEK2*, а, скорее, на индивидуальной оценке риска, включая семейный анамнез и другие факторы риска, и приветствуется совместное принятие решений специалистами различного профиля.
- Проведение обучения по модифицируемым факторам риска развития рака [17].

На сегодняшний день недостаточно доказательств для рассмотрения конкретных рекомендаций по профилактической мастэктомии у носителей ПВ *CHEK2*. Учитывая проспективное наблюдение за молочными железами, начиная

с раннего возраста двустороннюю профилактическую мастэктомию можно принять во внимание у гомозиготных носителей ПВ *CHEK2* и при положительном семейном РМЖ (родственники первой или второй степени родства), особенно при транжирующих альтерациях [3].

Имеются данные российских авторов по проведению профилактической двусторонней мастэктомии пациентке 14 лет с комбинацией генетических вариантов в генах *PTEN* и *CHEK2*, получившей название мультилокусный аллельный синдром наследственных неоплазий (MINAS). Показанием для операции являлось необычно агрессивное течение заболевания, при котором практически вся ткань в молочных и щитовидной железах была представлена фиброаденомами. К сожалению, информации об отдаленных результатах проведенного хирургического вмешательства не представлено [38].

В отделении онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена введен научно-исследовательский протокол, согласно которому у больных РМЖ, сопряженных с носительством патогенных/условно патогенных вариантов в генах *BRCA1*, *BRCA2*, выполняется мастэктомия, а также профилактическая мастэктомия с контрлатеральной стороны. За период 2013–2021 годов в этом учреждении также было описано 10 случаев органосохраняющих операций, сопряженных с носительством патогенного/условно патогенного варианта в гене *CHEK2*. Средний период наблюдения составил 30 месяцев. У 8 пациенток прогрессирования заболевания не произошло. В двух случаях было отмечено прогрессирование заболевания: в первом (IA ст., люминальный A подтип опухоли) через 25 месяцев выявлено метастазирование в головной мозг и печень, случай завершился летальным исходом; во втором (I ст., нелюминальный, HER2/NEU-позитивный подтип опухоли) через 48 месяцев также выявлено поражение головного мозга, на момент публикации результатов исследования за отчетный период пациентка находилась на системном лекарственном лечении и облучении головного мозга [39].

Таким образом, больным с наличием в *CHEK2* варианта может быть выполнено органосохраняющее лечение, однако требуется большая выборка пациентов для формирования каких-либо выводов [39].

При рассмотрении лечения РМЖ лучевой терапией (ЛТ) 5- и 10-летние риски составили 2,2 (0,3–18,0) и 4,3 (0,5–35,5)% соответственно для гетерозигот, не получавших ЛТ, и 8,4 (2,5–28,0) и 16,0 (4,8–53,5)% для тех, кто получал ЛТ [40].

Нет данных о связи применения ионизирующей лучевой терапии при лечении *CHEK2*-ассоциированного РМЖ с повышенным риском возникновения вторичных опухолей, включая РМЖ. Следовательно, никаких окончательных выводов об использовании ЛТ сделать невозможно [3, 40].

Согласно более новому исследованию А. Морра и соавт., проведенному в 2023 году, данных,

⁶ Can Risk. URL: <https://canrisk.org/>. (дата обращения: 08.10.2024)

подтверждающих связь между статусом *CHEK2*: 1100delC РМЖ и эффективностью ЛТ не было обнаружено. Более того, наличие связи риска контрлатерального рака молочной железы с ЛТ также не было выявлено [41].

CHEK2 играет важную роль в контроле клеточного цикла. Однако, в отличие от *BRCA1*-, *BRCA2*- или *PALB2*-ассоциированных РМЖ, большинство *CHEK2*-ассоциированных опухолей не проявляют геномных признаков дефицита гомологичной рекомбинационной репарации [42]. Это наблюдение позволяет предположить, что опухоли с вариантами утраты функции *CHEK2*, по сравнению с опухолями с дефицитом *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2*, могут плохо реагировать на гомологичную рекомбинационную терапию, направленную на восстановление дефицита, такую как использование ингибиторов полиаденозиндифосфат-рибозной полимеразы (PARPi), применение которых в настоящее время ограничено и не рекомендуется [17].

Полезность PARPi для пациентов с РМЖ с ПВ *CHEK2* изучается в метастатических условиях: в исследовании фазы II активности обнаружено не было [3].

Заключение

Хотя патогенные альтерации в гене *CHEK2* считаются важными маркерами предрасположенности к онкопролиферации, данные о конкретных вариантах гена демонстрируют дискордантность по уровню их воздействия на развитие заболевания. Тем не менее, транскрибирующие варианты ассоциированы с более выраженным риском по сравнению с миссенс-вариантами, которые имеют противоречивую интерпретацию патогенности.

Частота встречаемости этих генетических вариантов и их клиническое значение трактуется по-разному в зависимости от популяции и региона, где проводили исследования, что требует дополнительных научных изысканий и более четких рекомендаций по интерпретации и клиническому применению данных о генетическом риске. Проблема интерпретации миссенс-вариантов и их связи с риском РМЖ подчеркивает необходимость дальнейших исследований и поиск путей стандартизации алгоритмов генетического тестирования.

Литература

1. Корчагина Т.А. Показатели онкологической заболеваемости как угроза демографической безопасности Российской Федерации. *Russian Economic Bulletin* 2024;7(3):79–85. Korchagina T.A. Cancer incidence rates as a threat to the demographic security of the Russian Federation. *Russian Economic Bulletin*. 2024;7(3):79–85. (in Russian). DOI: 10.58224/2658-5286-2024-7-3-79-85
2. Литвякова Е.В., Белякова А.С., Денисов М.С., Лунькова М.Н. и др. Вопросы диагностики рака молочной железы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(12):6–9. Litvyakova E.V., Belyakova A.S., Denisov M.S., Lun'kova M.N. et al. Issues of breast cancer diagnosis. Clinical analysis in general medicine. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(12):6–9. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00323
3. Graffeo R., Rana H.Q., Conforti F., Bonanni B. et al. Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis: ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *Breast*. 2022;65:32–40. DOI: 10.1016/j.breast.2022.06.003
4. Boonen R.A.C.M., Vreeswijk M.P.G., van Attikum H. CHEK2 variants: linking functional impact to cancer risk. *Trends Cancer* 2022;8(9):759–70. DOI: 10.1016/j.trecan.2022.04.009
5. Kleiblova P., Stolarova L., Krizova K., Lhota F. et al. Identification of deleterious germline CHEK2 mutations and their association with breast and ovarian cancer. *Int. J. Cancer*. 2019;145(7):1782–97. DOI: 10.1002/ijc.32385
6. Zemankova P., Cerna M., Horackova K., Ernst C. et al. A deep intronic recurrent CHEK2 variant c.1009-118_1009-87delinsC affects pre-mRNA splicing and contributes to hereditary breast cancer predisposition. *Breast*. 2024;75:103721. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103721
7. Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M., Soukupova J. et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells*. 2020;9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675
8. Badgular N.V., Tarapara B.V., Shah F.D. Computational analysis of high-risk SNPs in human CHEK2 gene responsible for hereditary breast cancer: a functional and structural impact. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220711. DOI: 10.1371/journal.pone.0220711
9. Yoshimura A., Imoto I., Iwata H. Functions of breast cancer predisposition genes: implications for clinical management. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(13):7481. DOI: 10.3390/ijms23137481
10. Пушкарев А.В., Галеев М.Г., Пушкарев В.А., Султанбаев А.В. Генетические предикторы развития злокачественных новообразований (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2021;11(2):157–65. Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V. Genetic predictors of malignancy: a literature review. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(2):157–65. (in Russian). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165
11. De Silva D.L., Winship I. Is CHEK2 a moderate-risk breast cancer gene or the younger sister of Li-Fraumeni? *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e236435. DOI: 10.1136/bcr-2020-236435
12. Bell D.W., Varley J.M., Szydlo T.E., Kang D.H. et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999;286(5449):2528–31. DOI: 10.1126/science.286.5449.2528
13. Голотюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В., Дорофеев А.В. и др. Герминальные мутации в генах PALB2 и CHEK2 и наследственный рак. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(3):126–36. Golotyuk M.A., Berezhnoj A.A., Kazanceva N.V., Dorofeev A.V. et al. Germline mutations in the PALB2 and CHEK2 genes and hereditary cancer. *Ural Medical Journal*. 2023;22(3):126–36 (in Russian). DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-3-126-136
14. Cybulski C., Wokołorczyk D., Jakubowska A., Huzarski T. et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(28):3747–52. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.0778
15. Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Соловьев А.В., Хузина Р.М. и др. Роль выявления мутаций в генах BRCA1,2, CHEK2, PALB2 при диагностике онкологических заболеваний и определении стратегии терапии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ: Реабилитация, Врач и Здоровье»*. 2023;13(1):85–91. Toropovskii A.N., Nikitin A.G., Solov'yev A.V., Khuzina R.M. et al. Role of detection of mutations in the BRCA1,2, CHEK2, PALB2 genes in diagnosis of oncological diseases and determination of the therapy strategy. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ. Rehabilitation, Doctor and Health"*. 2023;13(1):85–91. (in Russian). DOI: 10.20340/vmirvz.2023.1.CLIN.6
16. Stolarova L., Kleiblova P., Zemankova P., Stastna B. et al. ENIGMA CHEK2gether Project: a comprehensive study identifies functionally impaired CHEK2 germline missense variants associated with increased breast cancer risk. *Clin. Cancer Res.* 2023;29(16):3037–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0212
17. Hanson H., Astiazaran-Symonds E., Amendola L.M., Balmaña J. et al. Management of individuals with germline pathogenic/

- likely pathogenic variants in CHEK2: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med.* 2023;25(10):100870. DOI: 10.1016/j.gim.2023.100870
18. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., Allen J. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 women. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):428–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948
 19. Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R., Huang H. et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(5):440–51. DOI: 10.1056/NEJMoa2005936
 20. Huzarski T., Cybulski C., Wokolorczyk D., Jakubowska A. et al. Survival from breast cancer in patients with CHEK2 mutations. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;144(2):397–403. DOI: 10.1007/s10549-014-2865-2
 21. Morra A., Mavaddat N., Muranen T.A., Ahearn T.U. et al. The impact of coding germline variants on contralateral breast cancer risk and survival. *Am. J. Hum. Genet.* 2023;110(3):475–86. DOI: 10.1016/j.ajhg.2023.02.003
 22. Новикова Е.И., Боженко В.К., Кудинова Е.А., Солодкий В.А. Исследование влияния генетического варианта с.470Т>С в гене CHEK2 на повышение риска развития рака молочной железы у населения Российской Федерации. *Успехи молекулярной онкологии.* 2021;8(1):26–31. Novikova E.I., Bozhenko V.K., Kudina E.A., Solodkiy V.A. Studying of the effect of the genetic variant c.470T>C in the CHEK2 gene on increasing the risk of breast cancer in the population of the Russian Federation. *Advances in Molecular Oncology.* 2021;8(1):26–31. (in Russian). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-26-31
 23. Bychkovsky B.L., Agaoglu N.B., Horton C., Zhou J. et al. Differences in cancer phenotypes among frequent CHEK2 variants and implications for clinical care — checking CHEK2. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1598–606. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.4071
 24. Kleiblová P., Stolařová L., Křížová K., Lhota F. et al. Germline CHEK2 gene mutations in hereditary breast cancer predisposition — mutation types and their biological and clinical relevance. *Klin. Onkol.* 2019;32(suppl.2):36–50. DOI: 10.14735/amko2019S36
 25. Walsh T., Casadei S., Coats K.H., Swisher E. et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA.* 2006;295(12):1379. DOI: 10.1001/jama.295.12.1379
 26. Cybulski C., Kluźniak W., Huzarski T., Wokolorczyk D. et al. The spectrum of mutations predisposing to familial breast cancer in Poland. *Int. J. Cancer.* 2019;145(12):3311–20. DOI: 10.1002/ijc.32492
 27. Dong X., Wang L., Taniguchi K., Wang X. et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am. J. Hum. Genet.* 2003;72(2):270–80. DOI: 10.1086/346094
 28. Cybulski C., Huzarski T., Górski B., Masojć B. et al. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2004;64(8):2677–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0341
 29. Bogdanova N., Enßen-Dubrowskaja N., Feshchenko S., Lazjuk G.I. et al. Association of two mutations in the CHEK2 gene with breast cancer. *Int. J. Cancer.* 2005;116(2):263–6. DOI: 10.1002/ijc.21022
 30. Besic N., Blatnik A., Nizic-Kos T., Novakovic S. et al. Characteristics of breast cancer in Slovenian patients with germline CHEK2 c.444+1G>A mutation. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(suppl.15):e13536. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13536
 31. Nizic-Kos T., Krajc M., Blatnik A., Stegel V. et al. Bilateral disease common among Slovenian CHEK2-positive breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.* 2021;28(5):2561–70. DOI: 10.1245/s10434-020-09178-y
 32. Shaag A., Walsh T., Renbaum P., Kirchhoff T. et al. Functional and genomic approaches reveal an ancient CHEK2 allele associated with breast cancer in the Ashkenazi Jewish population. *Hum. Mol. Genet.* 2005;14(4):555–63. DOI: 10.1093/hmg/ddi052
 33. Laitman Y., Nielsen S.M., Hatchell K.E., Truty R. et al. Re-evaluating cancer risks associated with the CHEK2 p.Ser428Phe Ashkenazi Jewish founder pathogenic variant. *Fam. Cancer.* 2022;21(3):305–8. DOI: 10.1007/s10689-021-00278-6
 34. Schmidt R.J., Steeves M., Bayrak-Toydemir P., Benson K.A. et al. Recommendations for risk allele evidence curation, classification, and reporting from the ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group. *Genet. Med.* 2024;26(3):101036. DOI: 10.1016/j.gim.2023.101036
 35. Spurdle A.B., Greville-Heygate S., Antoniou A.C., Brown M. et al. Towards controlled terminology for reporting germline cancer susceptibility variants: an ENIGMA report. *J. Med. Genet.* 2019;56(6):347–57. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105872
 36. Кудрявцева Е.В. Философские, медицинские и юридические аспекты репродуктивной генетики. *Уральский медицинский журнал.* 2018;13(168):54–7. Kudryavtseva E.V. Philosophical, medical and legal aspects of reproductive genetics. *Ural Medical Journal.* 2018;13(168):54–7. (in Russian). DOI: 10.25694/URMJ.2018.13.46
 37. Lowry K.P., Geuzinge H.A., Stout N.K., Alagoz O. et al. Breast cancer screening strategies for women with ATM, CHEK2, and PALB2 pathogenic variants: a comparative modeling analysis. *JAMA Oncol.* 2022;8(4):587–96. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6204
 38. Казубская Т.П., Курбанова М.Б., Шидакова Ф.Х., Козлова В.М. и др. Профилактическая мастэктомия у носительницы мутаций в генах PTEN и CHEK2, ответственных за разные неопластические синдромы. *Онкогинекология.* 2022;2:9–16. Kazubskaya T.P., Kurbanova M.B., Shidakova F.Kh., Kozlova V.M. et al. Preventive mastectomy in a carrier of gene PTEN and CHEK2 mutations, responsible for various neoplasia syndromes. *Oncogynecology.* 2022;2:9–16. (in Russian). DOI: 10.52313/22278710_2022_2_9
 39. Онофрийчук И.М., Закиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Трегубова А.В. и др. Возможность выполнения органосохранного лечения у больных раком молочной железы при носительстве мутаций в генах BRCA 1, BRCA 2, CHEK 2. *Вопросы онкологии.* 2022;68(1):55–9. Onofriyчук I.M., Zikiryahodzhaev A.D., Saribekyan E.K., Tregubova A.V. et al. Breast conserving surgery in BRCA1, BRCA2, CHEK2-mutation associated breast cancer. *Problems of Oncology.* 2022;68(1):55–9. (in Russian). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-1-55-59
 40. Reiner A.S., Robson M.E., Mellemkjær L., Tischkowitz M. et al. Radiation treatment, ATM, BRCA1/2, and CHEK2*1100delC pathogenic variants and risk of contralateral breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2020;112(12):1275–9. DOI: 10.1093/jnci/djaa031
 41. Morra A., Schreurs M.A.C., Andrulis I.L., Anton-Culver H. et al. Association of the CHEK2 c.1100delC variant, radiotherapy, and systemic treatment with contralateral breast cancer risk and breast cancer-specific survival. *Cancer Med.* 2023;12(15):16142–62. DOI: 10.1002/cam4.6272
 42. Mandelker D., Kumar R., Pei X., Selenica P. et al. The landscape of somatic genetic alterations in breast cancers from CHEK2 germline mutation carriers. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(2):pkz027. DOI: 10.1093/jncics/pkz027



Статья на
journalgynecology.ru



URL:

<https://journalgynecology.ru/statyi/mutacii-gena-chek2-i-ih-rol-v-kancerogeneze-molochnoj-zhelezy/>