



Мутация CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) при немелкоклеточном раке легкого: региональный опыт

А. М. Сигал^{1,2✉}, М. Г. Гордиев³, Б. Ф. Мостюков⁴, Н. З. Саттарова¹, С. В. Зинченко¹

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Российская Федерация

² Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала, г. Казань, Российская Федерация

³ Московский научно-практический центр лабораторных исследований Департамента здравоохранения, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация

✉ Sigal2@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить частоту и сочетание с основными соматическими драйверами герминальной мутации CHEK2 p.Ile157Thr у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в Республике Татарстан.

Пациенты и методы. Панельное NGS-секвенирование ключевых онкогенов выполнено в опухолевом материале 151 пациента. Библиографический поиск проводился вручную в Google Scholar, PubMed по сочетаниям «CHEK2 I157T», «p.Ile157Thr», «c.470T>C», «NSCLC», «germline», «NGS» и др.; формулировки уточнялись с помощью искусственного интеллекта при обязательной ручной верификации. Статистическую обработку выполняли в SPSS v18.0; для сравнения долей применяли точный критерий Фишера, уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. Вариант p.Ile157Thr выявлен у 12 (7,9 %) пациентов: у 100 % подтверждена гистологически аденокарцинома. Семейный анамнез злокачественных опухолей зафиксирован у 2 (16,7 %) пациентов, множественные первичные новообразования – у 2 (16,7 %). Сопутствующие драйверные мутации обнаружены у 8 (66,7 %): EGFR – у 5 (62,5 %), у 3 (37,5 %) была обнаружена одна из мутаций KRAS (12,5 %), NRAS и BRAF соответственно. У 4 (33,3 %) p.Ile157Thr было единственным молекулярным событием. При сравнении носителей и неносителей CHEK2 p.Ile157Thr по стадиям заболевания и частоте сопутствующих драйверов статистически значимых различий не выявлено (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Заключение. Герминальный вариант CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) выявлен у части пациентов с аденокарциномой легкого и в ряде случаев сочетался с соматическими драйверными мутациями. Полученные данные уточняют его частоту в исследуемой популяции и описывают молекулярные особенности опухолей у носителей, что может быть использовано в дальнейших исследованиях клинического значения CHEK2 при НМРЛ.

Ключевые слова: CHEK2, p.Ile157Thr, c.470T>C, I157T, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, NGS, секвенирование нового поколения, герминальные мутации, наследственные мутации

Для цитирования: Сигал А. М., Гордиев М. Г., Мостюков Б. Ф., Саттарова Н. З., Зинченко С. В. Мутация CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) при немелкоклеточном раке легкого: региональный опыт. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(4): 36-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-4> EDN: FVFBDU

Для корреспонденции: Сигал Альберт Мойшевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация; торакальный хирург, врач-онколог онкологического отделения №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация

Адрес: 420029, Российская Федерация, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29

E-mail: Sigal2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация (выписка из протокола заседания № 52 от 28.08.2025). Информированное согласие получено от всех участников исследования.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 22.07.2025; одобрена после рецензирования 10.11.2025; принята к публикации 28.11.2025.

© Сигал А. М., Гордиев М. Г., Мостюков Б. Ф., Саттарова Н. З., Зинченко С. В., 2025

CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) mutation in non-small cell lung cancer: regional experience

A. M. Sigal^{1,2✉}, M. G. Gordiev³, B. F. Mostyukov⁴, N. Z. Sattarova¹, S. V. Zinchenko¹

¹ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

² The Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

³ Moscow Research and Practical Center for Laboratory Diagnostics, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

✉ Sigal2@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To determine the frequency and co-occurrence with major somatic drivers of the germline CHEK2 p.Ile157Thr mutation in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Republic of Tatarstan.

Patients and methods. Targeted next-generation sequencing (NGS) of key oncogenes was performed on tumor tissue from 151 patients. A bibliographic search was carried out manually in Google Scholar and PubMed using the terms "CHEK2 I157T," "p.Ile157Thr," "c.470T>C," "NSCLC," "germline," "NGS," among others; search formulations were refined with the aid of artificial intelligence, followed by mandatory manual verification. Statistical analysis was performed in SPSS v18.0. Proportions were compared using Fisher's exact test with a significance threshold of $p < 0.05$.

Results. The p.Ile157Thr variant was identified in 12 patients (7.9 %); all cases (100 %) were histologically confirmed adenocarcinomas. A positive family history of malignant tumors was recorded in 2 patients (16.7 %), and multiple primary malignancies in 2 patients (16.7 %). Concomitant driver mutations were detected in 8 patients (66.7 %): EGFR in 5 (62.5 %), while 3 patients (37.5 %) harbored mutations in KRAS (12.5 %), NRAS, and BRAF, respectively. In 4 patients (33.3 %), p.Ile157Thr was the sole molecular event. In a comparison of carriers versus non-carriers of CHEK2 p.Ile157Thr, no statistically significant differences were observed in stage distribution or in the frequency of co-occurring driver alterations (Fisher's exact test, $p > 0.05$).

Conclusion. The germline CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) variant was identified in a subset of patients with lung adenocarcinoma and in several cases was accompanied by somatic driver mutations. The obtained data refine the frequency of this variant in the studied population and describe the molecular characteristics of tumors in carriers, providing a basis for further evaluation of the potential clinical relevance of CHEK2 in NSCLC.

Keywords: CHEK2, p.Ile157Thr, c.470T>C, I157T, lung cancer, non-small cell lung cancer, NGS, next-generation sequencing, germline mutations, hereditary mutations

For citation: Sigal A. M., Gordiev M. G., Mostyukov B. F., Sattarova N. Z., Zinchenko S. V. CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) mutation in non-small cell lung cancer: regional experience. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(4): 36-45. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-4-4> EDN: FVFBDU

For correspondence: Albert M. Sigal – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Surgery, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation; thoracic surgeon, oncologist of the Oncology Department No. 1, The Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation Address: 29 Sibirskiy trakt, Kazan, 420029, Russian Federation

E-mail: Sigal2@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

Compliance with ethical standards: the study followed the ethical principles set forth by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation (protocol extract No. 52, August 28, 2025). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 22.07.2025; approved after reviewing 10.11.2025; accepted for publication 28.11.2025.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого – одно из самых агрессивных онкологических заболеваний, занимающее лидирующие позиции по заболеваемости (2-е место – 2,1 млн новых случаев) и смертности (1-е место – 1,8 млн смертей ежегодно) [1]. Этиология заболевания представляет собой сложное взаимодействие экзогенных факторов и генетических нарушений, включая как наследственную предрасположенность, так и спорадические соматические мутации [2]. Основным экзогенным драйвером является курение, обусловливая 80–90 % случаев заболеваемости среди мужского населения и 60–70 % – среди женского [3].

Несмотря на прогресс в методах диагностики и терапии, прогноз заболевания остается неудовлетворительным, что подчеркивает необходимость поиска новых стратегий лечения, основанных на глубоком понимании молекулярных механизмов канцерогенеза. В этом контексте персонализированная медицина, базирующаяся на идентификации генетических особенностей опухоли, стала важнейшим направлением современной онкологии, трансформируя подходы к терапии и повышая шансы пациентов на длительную ремиссию.

Исторически прорывной точкой в изучении молекулярных основ немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) стало открытие роли мутаций в гене EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) в начале 2000-х годов, что не только раскрыло патогенетическую гетерогенность заболевания, но и заложило основу для разработки таргетных препаратов [4]. С внедрением технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) в клиническую практику стало возможным выявление редких и ранее неизученных генетических вариантов, ассоциированных с онкопатологией. Это привело к обнаружению спектра драйверных мутаций, включая изменения в генах ALK, ROS1, KRAS, BRAF, MET, RET и других, каждая из которых определяет уникальный биологический подтип опухоли и требует индивидуализированного подхода к лечению [5].

Несмотря на то, что большинство молекулярных изменений при НМРЛ носят соматический характер и ассоциированы с воздействием экзогенных канцерогенов, современные данные свидетельствуют о значимости наследственных мутаций. Так, например, в крупном исследовании Sorscher S. и соавт., включившем 7788 неродственных пациентов с ра-

ком легких, прошедших единое NGS-тестирование (панель до 159 генов, средняя глубина \approx 350x), патогенные или вероятно-патогенные варианты обнаружены у 14,9 % (1161/7788) пациентов; наиболее частыми оказались BRCA2 (2,8 %), CHEK2 (2,1 %), ATM (1,9 %), TP53 (1,3 %), BRCA1 (1,2 %), EGFR (1,0 %), APC (0,9 %) и PALB2 (0,5 %), причем 61,3 % всех идентифицированных мутаций приходились на гены репарации ДНК, а 95 % вариантов классифицированы как клинически значимые [6]. В настоящем исследовании мы хотим сосредоточиться на герминальных мутациях гена CHEK2 (Checkpoint Kinase 2), играющего ключевую роль в поддержании стабильности генома и регуляции клеточного цикла, а именно на мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C).

Участие в канцерогенезе CHEK2 – гена, кодирующего серин-треониновую киназу СНК2, центральный элемент каскада ответа на двуцепочечные разрывы ДНК, – описано Bell D. W. и соавт. в 1999 г., в исследование которых была продемонстрирована герминальная мутация 1100delC в семье с синдромом Ли-Фраумени и выявлено, что утрата активности СНК2 нарушает фосфорилирование ключевых белков (p53, BRCA1, CDC25C), ослабляет остановку клеточного цикла и репарацию ДНК и тем самым предрасполагает к множественным ранним опухолям, впервые утвердив CHEK2 как опухолевый супрессор [7].

В 2002 г. два независимых исследования перевели это наблюдение в популяционный контекст: Meijers-Heijboer H. и соавт. доказали, что 1100delC примерно вдвое повышает риск рака молочной железы у женщин и почти в 10 раз – у мужчин вне BRCA-позитивных семейств [8], тогда как Vahteristo P. и соавт. показали, что тот же аллель объясняет заметную долю «обычных» семейных кластеров рака молочной железы и сопровождается утратой белка СНК2 в опухолях [9].

В 2004 г. были расширены как аллельный, так и нозологический спектры: Kilpivaara O. и соавт. первыми связали миссенс-вариант I157T, частично сохраняющий киназную активность, с умеренным повышением риска рака молочной железы, показав, что не только усекающие мутации, но и функционально-дефектные аминокислотные замены вовлечены в опухолеобразование [10].

Cybulska C. и соавт. одновременно исследовали три польских founder-аллеля CHEK2 – усекающие 1100delC и IVS2+1G>A и миссенс p.Ile157Thr – и доказали, что их носительство повышает риск

не только рака молочной железы, но и опухолей толстой кишки, простаты, щитовидной железы и почки, окончательно закрепив статус гена как мультиорганный модератора рака умеренной пенетрантности [11].

Наиболее изученными мутациями гена CHEK2 остаются p.Ile157Thr и 1100delC, ассоциированные с повышенным риском развития ряда злокачественных новообразований, таких как рак молочной железы [12], колоректальный рак [13] и рак простаты [11]. Недостаточная изученность роли CHEK2 в патогенезе рака легкого создает существенный пробел в понимании молекулярных основ заболевания, ограничивая возможности применения персонализированных подходов для пациентов с данной генетической аномалией.

CHEK2 демонстрирует ярко выраженную географическую мозаичность. На севере Европы доминирует обрывочная founder-мутация c.1100delC: носительство достигает ≈ 1 % в общей популяции Великобритании и Нидерландов и постепенно снижается к югу, тогда как в странах Средиземноморья выявляется лишь эпизодически. В Восточной (и частично Центральной) Европе распространность смещается в сторону миссенс-варианта p.I157T (c.470T>C): гетерозиготы составляют около 5 % населения Польши, Латвии, Венгрии и России и 2–3 % – в Чехии, Словакии и Германии, что делает этот аллель самым частым региональным вариантом CHEK2. В азиатских популяциях европейские founder-мутации практически отсутствуют: среди 8085 китаянок частота всех патогенных CHEK2-вариантов не превышала 0,3 %, при этом половина приходилась на новый nonsense-аллель p.Y139*, а в независимых выборках показана ассоциация рекуррентного missense-варианта p.H371Y с риском рака молочной железы [14]. Учитывая именно такую региональную структуру, для настоящего исследования была выбрана мутация p.Ile157Thr (c.470T>C) – как наиболее распространенный и клинически значимый вариант CHEK2 в Восточной Европе.

Соседний этнографически родственный Республике Татарстан регион – Республика Башкортостан – демонстрирует сходную «восточноевропейскую» картину: в выборке из 977 пациенток с раком молочной железы и 1069 контрольных пациентов миссенс-вариант p.Ile157Thr (c.470T>C) оказался самым частым (≈ 5 % в обеих когортах), тогда как c.1100delC и сплайс-мутация c.444+1G>A встречалась лишь у 0,4 % пациенток, а крупная делеция

del5395 наблюдалась у 1,23 % больных и лишь у 0,09 % здоровых женщин [15].

Таким образом, выбор гена CHEK2 для исследования обусловлен его ключевой ролью в системе reparации ДНК и высокой частотой варианта p.Ile157Thr в восточноевропейской популяции.

Цель исследования: определить частоту и сочетание с основными соматическими драйверами герминальной мутации CHEK2 p.Ile157Thr у пациентов с НМРЛ в Республике Татарстан.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данное исследование были включены пациенты с НМРЛ, проходившие лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан им. проф. М. З. Сигала. Всего были исследованы образцы опухолевой ткани 151 человека. Медианный возраст пациентов составил 67 лет, средний возраст – 64 года. Мужчины – 70 человек (46,3 %), женщины – 81 (53,7 %). Этнический состав выборки был однородным (русские и татары), что отражает структуру населения региона. История курения у пациентов отражала типичное распределение для когорты с НМРЛ: среди участников встречались как курящие, так и никогда не курившие.

Опухолевые образцы были исследованы методом высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) с использованием платформы NextSeq 2000 (Illumina) и панелей KAPA HyperPETE LC Fusion Panel и KAPA HyperChoice (Roche Diagnostics).

Геномный анализ охватывал:

- ДНК-панель, включавшую 43 гена, ассоциированных с нарушениями reparации ДНК, клеточным циклом и онкогенезом: ATM, ATR, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK12, CHEK1, CHEK2, EPCAM, FANCL, MLH1, MSH2, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54, STK11, TP53, KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, ERBB2, PIK3CA, MET (ex14), KIT, POLE, KEAP1, PDGFRA, ESR1, EPCAN, IDH1/2.

- РНК-панель, направленную на выявление транскрипционных нарушений и химерных транскриптов в 17 ключевых онкогенах: ALK, AXL, BRAF, EGFR, FGFR1–3, MET, NRG1, NTRK1–3, PDGFRA, PDGFRB, PPARG, RET, ROS1.

Аннотация и интерпретация выявленных вариантов выполнялись с использованием баз данных ClinVar, gnomAD и dbSNP, что позволило различить

соматические и герминалные изменения. Вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C, rs17879961)* идентифицирован как известный герминалный вариант, зарегистрированный в указанных базах данных и классифицированный как патогенный в соответствии с критериями ACMG (2015). Обнаружение данного варианта в опухолевом материале отражает наличие наследуемой мутации, а не соматического события, что подтверждается его регистрацией в популяционных и клинических базах данных.

Библиографический поиск проводился вручную в Google Scholar, PubMed по сочетаниям следующих ключевых слов: «CHEK2», «p.Ile157Thr», «c.470T>C», «NSCLC», «germline», «NGS» и др.; на этапе анализа и интерпретации содержаний статей, стилистической оптимизации формулировок применялся искусственный интеллект ChatGPT о3 при обязательной ручной проверке и редактировании каждого фрагмента.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ SPSS (v.18.0). Для сравнения показателей использовался точный критерий Фишера. Различия полагались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка ограничена внутренним сравнением клинических и молекулярных признаков между носителями и неносителями варианта *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 12 пациентов (частота встречаемости 7,95 %) была выявлена герминалная мутация гена *CHEK2*, при этом во всех случаях установлено наличие варианта *c.470T>C (I157T)*. Гистологически у всех пациентов определена аденокарцинома легкого с разной степенью дифференцировки. Половну распределились мужчины и женщины (по 6 человек), средний возраст составил 65 лет. Из них 5 человек (41,7 %) были активными курильщиками или имели анамнез курения, тогда как 7 пациентов (58,3 %) никогда не курили.

У одной пациентки в 2006 г. был диагностирован рак правой молочной железы (III стадия, T3N1M1), по поводу которого проведено комбинированное лечение: радикальная мастэктомия, химиотерапия и дистанционная лучевая терапия. В 2024 г. диагностирован второй первичный рак – аде-

карцинома верхней доли правого легкого, локализованная в зоне постлучевых изменений. В опухоли легкого выявлены мутации EGFR (делеция в экзоне 19) и BRCA1, а также герминалный вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

Еще одной пациентке в 2009 г. был диагностирован папиллярный рак щитовидной железы (II стадия, pT2N0M0), выполнена тиреоидэктомия с последующей лучевой терапией. В 2016 г. выявлена аденокарцинома верхней доли левого легкого (IIA стадия, pT1N1M0), выполнена расширенная лобэктомия. В 2024 г. отмечено прогрессирование опухоли легкого с метастазами в контрапатеральное легкое и подчелюстную слюнную железу, а также диагностирован третий первичный рак почки. В опухоли легкого определены мутации EGFR (делеция в экзоне 19) и герминалный вариант *CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C)*.

Таким образом, оба случая демонстрируют фенотипическую связь носительства варианта *CHEK2 p.Ile157Thr* с развитием множественных первичных опухолей различной локализации, включая органы грудной и мочеполовой систем, что согласуется с ранее описанными ассоциациями для *CHEK2*-позитивных пациентов.

Анализ стадий заболевания показал структуру, типичную для пациентов с НМРЛ: преобладали ранняя (I) и метастатическая (IV) стадии, тогда как промежуточные (II–III) встречались реже (рис. 1). Клиническое течение соответствовало общепринятой структуре когорты: у большинства пациентов заболевание было локализованным или местнораспространенным, у остальных – метастатическим.

У восьми пациентов (66,7 %) были выявлены дополнительные соматические драйверные мутации (рис. 2). Наиболее часто обнаруживались изменения в гене EGFR, реже – в KRAS, NRAS и BRAF. У двух пациентов EGFR-позитивные опухоли сочетались с вариантами TP53 или BRCA1; для последних не исключается возможный герминалный характер учитывая, что исследовались только опухолевые образцы ткани. У четырех пациентов (33,3 %) вариант *CHEK2 p.Ile157Thr* наблюдался изолированно, без сопутствующих соматических изменений.

Иммуногистохимический профиль опухолей был типичен для аденокарцином легкого (TTF-1, CK7 положительные; p40 отрицательный; Ki-67 варьировал в пределах 15–60 %).

При сравнении распределения стадий заболевания и частоты соматических драйверных мута-

ций у носителей и неносителей варианта CHEK2 p.Ile157Thr статистически значимых различий не выявлено (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

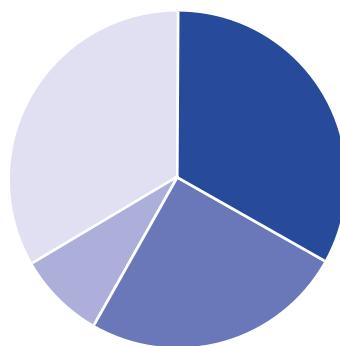
Проведенное исследование, одно из первых в Республике Татарстан, направленное на выявление герминальной мутации p.Ile157Thr (c.470T>C) гена CHEK2 и ее сочетаний с сопутствующими драйверными мутациями у больных НМРЛ. Анализ выполнен с применением технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS).

В исследовании Казакова А. М. и соавт., включавшее 90 пациентов с НМРЛ стадий I–IIIA, авторы выполнили таргетное секвенирование опухолевой ткани с анализом парного «нормального» материала легкого, что позволило системно описать соматический мутационный ландшафт двух гистологических подтипов (63 аденоакарциномы и 27 плоскоклеточных опухолей). В панели (78 генов) фиксировались как точковые мутации (напр., EGFR, KRAS, BRAF), так и перестройки (напр., ALK, ROS1, RET). В аденоакарциномах доминировали TP53, KRAS, EGFR; ряды редких, но клинически значимых событий (вкл. BRAF) были близки к общемировым оценкам. Для CHEK2 в этой работе описаны редкие соматические варианты преимущественно при аденоакарциномах (главным образом во 2-м экзоне); герминальный статус CHEK2

не оценивался, аллель p.Ile157Thr (I157T) не идентифицировалась. Таким образом, исследование предоставляет контекст для соматического ландшафта локализованного НМРЛ и подчеркивает ценность расширенного тестирования, тогда как наша работа принципиально отличается фокусом на герминальном варианте CHEK2 p.Ile157Thr и его встречаемости/сочетаниях в клинической практике восточно-европейской популяции [16].

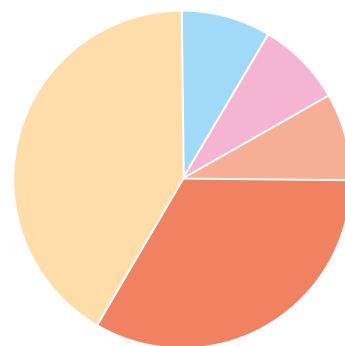
Исследования мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C), посвященные наследственным факторам риска рака легкого, представлены в работах Brennan P. и соавт. [17], Cybulski C. и соавт. [18] и Wang Y. и соавт. [19], в которых продемонстрировано, что I157T ассоциируется со сниженным риском плоскоклеточного рака легкого, тогда как для аденоакарциномы достоверного защитного эффекта не установлено. Во всех трех исследованиях анализ проводился в европейских выборках, где аллель I157T распространен с минорной частотой ~ 4–5 %. Частота варианта CHEK2 I157T среди пациентов с раком легкого составила 1–3 %, в общей популяции – около 5 %.

В нашем исследовании мутация p.Ile157Thr (c.470T>C) обнаружена у 12 из 151 пациента, что соответствует частоте носителей 7,9 % (95 % ДИ: 4,6–13,4 %). Все носители были гетерозиготами, аллельная частота составила 3,98 % (95 % ДИ: 2,3–6,8 %).



Распределение по стадиям

1-я стадия	33,3 %
2-я стадия	8,3 %
3-я стадия	25 %
4-я стадия	33,3 %



Сочетание драйверных мутаций CHEK2 p.Ile157Thr

KRAS	8,3 %
NRAS	8,3 %
BRAF	8,3 %
Только CHEK2 p.Ile157Thr	33,3 %
EFGR	41,7 %

Рис. 1. Процентное распределение пациентов с мутацией CHEK2 p.Ile157Thr в зависимости от стадии рака легкого

Рис. 2. Процентное распределение пациентов с мутацией CHEK2 p.Ile157Thr в зависимости от сочетания рака легкого с драйверными мутациями

Во всех 12 случаях у носителей мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) была диагностирована аденокарцинома легкого; плоскоклеточный и мелкоклеточный подтипы в выборке отсутствовали. Ранее мутация CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) демонстрировала защитный эффект преимущественно против плоскоклеточного рака легкого, не оказывая влияния на риск развития аденокарциномы. В представленном исследовании доля носителей оказалась выше диапазона, описанного в предшествующих работах. Это может быть связано с популяционными и гистологическими особенностями, а также с малым размером выборки.

Сведения о роли CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) в патогенезе рака легкого до сих пор опираются на ограниченное число публикаций, преимущественно периода 2007–2014 гг. Крупные европейские исследования с использованием современных панелей NGS, фокусирующихся именно на этой мутации и ее сочетаниях с соматическими драйверами, по-прежнему отсутствуют.

В нашей когорте у 66,7 % носителей CHEK2 p.Ile157Thr выявлены сопутствующие онкогенные события, наиболее часто – в EGFR, реже – в KRAS, BRAF и NRAS. Такое распределение соответствует ожидаемому профилю аденокарцином легкого, обобщенном в обзоре Харагезова Д. А. и соавт., в котором обсуждаются частые сопутствующие мутации (EGFR, KRAS) и редкие, но клинически значимые события (BRAF), тогда как герминалные варианты CHEK2 не рассматривались [20]. Наблюдаемое сосуществование герминалного варианта CHEK2 с частыми и редкими драйверами следует трактовать как гипотезообразующий результат. Подтверждение возможных связей требует расширенных мультицентровых выборок, парного анализа «опухоль–норма» и функциональной валидации.

Ключевую роль в выявлении таких сложных взаимодействий играют методы широкого молекулярного профилирования, включая секвенирование нового поколения (NGS). Дальнейшее накопление данных об ассоциациях между герминалными мутациями и соматическим профилем опухолей позволит не только уточнить биологическую роль CHEK2, но и потенциально использовать ее в качестве прогностического или стратификационного маркера в рамках персонализированного подхода к лечению НМРЛ.

На сегодняшний день в открытом доступе имеется лишь несколько крупномасштабных NGS-иссле-

дования, в которых параллельно анализировались герминалные мутации и соматический мутационный профиль НМРЛ и отражены мутации гена CHEK2. В исследовании Zhang S. S. и соавт. было идентифицировано 70 пациентов с герминалной мутацией в CHEK2 (1,15 %). При этом 33 % из них (23 пациента) оказались носителями варианта p.Ile157Thr (c.470T>C). Среди сопутствующих соматических драйверов у этих пациентов наибольшую долю составили мутации KRAS G12C/G12D (~40 %), EGFR ex19del/L858R (~25 %), а также единичные случаи перестроек и мутаций в ALK, ROS1, RET, MET (ex14 skipping) и BRAF V600E [21]. Однако важно отметить, что распределение соматических драйверов не было стратифицировано по конкретным аллелям CHEK2, в том числе по p.Ile157Thr (c.470T>C), поэтому однозначные выводы о специфических сочетаниях не делались.

В исследовании Mezquita L. и соавт. были выявлены 547 пациентов с любой патогенной мутацией CHEK2 (0,62 %). В этой когорте частота основных драйверов составила: EGFR – 34 %, KRAS – 21 %, суммарно ALK, ROS1, MET и BRAF – около 15 %. Однако конкретные варианты CHEK2, включая p.Ile157Thr (c.470T>C), в публикации не уточнялись [22].

В китайском исследовании Zhou N. и соавт. герминалные мутации CHEK2 были выявлены у 89 человек (1,8 %). В этой когорте вариант p.Ile157Thr (c.470T>C) не встречался вообще, что согласуется с его низкой частотой в азиатских популяциях. Преобладали обрывочные и nonsense-мутанты, такие как p.Y139* и K373fs. Среди соматических драйверов у носителей CHEK2 в китайской когорте доминировали EGFR (~55 %), мутации KRAS регистрировались менее чем в 10 % случаев, а перестройки ALK/ROS1 и мутация MET exon14 встречались единично [23].

Согласно представленным данным вариант CHEK2 I157T практически не встречается в азиатских выборках и в заметном числе случаев существует в североамериканских базах, однако многоэтнический состав когорт в этих исследованиях затрудняет популяционно-специфичную интерпретацию результатов. Без стратификации по происхождению пациентов невозможно достоверно оценить частоту и ассоциации мутации p.Ile157Thr (c.470T>C) в конкретных этнических или региональных группах, включая восточноевропейскую. Однако, несмотря на это, до настоящего времени в европейском регионе не было

опубликовано ни одного крупного NGS-исследования, в котором системно была проанализирована связь между герминальными мутациями CHEK2 и соматическим мутационным профилем НМРЛ, с отдельным акцентом на аллель p.Ile157Thr (c.470T>C).

Таким образом, настоящее исследование, выполненное методом NGS у пациентов из нашего региона, географически относящегося к Восточной Европе, представляет собой первые в данной популяции данные, полученные с применением современных стандартов молекулярной диагностики, о количественной оценке распространенности мутации CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) и ее сочетании с основными соматическими драйверами НМРЛ.

На сегодняшний день установлена достоверная связь герминальных мутаций CHEK2 с повышенным риском рака молочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы, что отражено в клинических рекомендациях NCCN [24, 25]. Для носителей патогенных вариантов CHEK2 предусмотрены усиленные протоколы скрининга. В то же время в контексте НМРЛ роль CHEK2 остается слабо изученной и противоречивой. Ген CHEK2 не включен в перечень наследственных факторов риска ни в руководстве NCCN¹ по НМРЛ, ни в гайдлайне по скринингу рака легкого низкодозной КТ [26, 27]. Наследственный компонент конкретно обсуждается лишь в двух ситуациях: редкий герминальный вариант EGFR p.T790M, который следует исключать при его обнаружении в опухоли, и синдром Ли-Фраумени (патогенные TP53), рассматриваемый в отдельных рекомендациях; остальные драйверные гены (ALK, ROS1, MET, BRCA2, RB1 и др.) приводятся исключительно как соматические мишени терапии и не сопровождаются указаниями по семейному скринингу [27]. Таким образом, возникает двусторонняя проблема: с одной стороны, для пациентов-носителей CHEK2 отсутствуют рекомендации по скринингу рака легкого, даже при наличии семейного анамнеза; с другой стороны, у семей с отягощенной наследственностью по НМРЛ тестирование CHEK2 не включается в рутинные диагностические панели, несмотря на его значимость при опухолях других локализаций. Этот дисбаланс подчерки-

вает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку вклада CHEK2, и, в частности, варианта p.Ile157Thr (c.470T>C), в канцерогенез НМРЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ региональной когорты пациентов с НМРЛ показывает, что герминальный вариант CHEK2 p.Ile157Thr (c.470T>C) встречается заметно чаще, чем это следует из данных международных исследований, и формирует специфический молекулярный контекст опухолей. Все выявленные носители имели аденокарциному легкого, а у большинства наблюдалось сочетание наследственного варианта с типичными для этого подтипа соматическими драйверами – прежде всего мутациями EGFR, реже KRAS, BRAF и NRAS. Это подчеркивает, что даже при наличии устойчивых паттернов «классических» мутаций профиль заболевания может быть модифицирован исходным наследственным фоном. Полученные результаты, основанные на современных методах NGS, представляют собой первые системные данные о частоте и молекулярном окружении варианта p.Ile157Thr в Восточной Европе.

Сопоставление клинико-молекулярных характеристик носителей и неносителей CHEK2 p.Ile157Thr не выявило статистически значимых различий, однако сами выявленные сочетания указывают на необходимость более глубокого изучения взаимодействия герминальных и соматических событий в канцерогенезе легкого. Особое внимание привлекают пациенты с множественными первичными опухолями, что согласуется с описанным мультиорганным характером рисков при патогенных вариантах CHEK2 и подчеркивает недостаточную видимость этой группы пациентов в существующих рекомендациях по НМРЛ.

Практическая ценность полученных данных заключается в том, что они создают основу для развития региональных стратегий генетического консультирования и более точной интерпретации NGS-профилей. При дальнейшем накоплении данных возможно определение того, в какой степени герминальные варианты CHEK2 – в особенности p.Ile157Thr – могут служить прогностическими маркерами, фактором стратификации риска или косвенным индикатором вероятности обнаружения определенных соматических драйверов.

¹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. Доступно по: <https://www.nccn.org> – Прим. науч. ред.

Список источников

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW (eds). World Cancer Report. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606998/>
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018 Jan 24;553(7689):446–454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
3. Hecht SS. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):733-44. <https://doi.org/10.1038/nrc1190> Erratum in: *Nat Rev Cancer*. 2004 Jan;4(1):84.
4. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497–1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
5. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
6. Sorscher S, LoPiccolo J, Heald B, Chen E, Bristow SL, Michalski ST, et al. Rate of Pathogenic Germline Variants in Patients With Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2023 Sep;7:e2300190. <https://doi.org/10.1200/po.23.00190>
7. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 1999 Dec 24;286(5449):2528–2531. <https://doi.org/10.1126/science.286.5449.2528>
8. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al.; CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002 May;31(1):55–59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
9. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjäkoski K, Ojala S, Kilpivaara O, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet*. 2002 Aug;71(2):432–438. <https://doi.org/10.1086/341943>
10. Kilpivaara O, Vahteristo P, Falck J, Syrjäkoski K, Eerola H, Easton D, et al. CHEK2 variant I157T may be associated with increased breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2004 Sep 10;111(4):543–547. <https://doi.org/10.1002/ijc.20299>
11. Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet*. 2004 Dec;75(6):1131–1135. <https://doi.org/10.1086/426403>
12. Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1;26(4):542–548. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.12.5922>
13. Xiang HP, Geng XP, Ge WW, Li H. Meta-analysis of CHEK2 1100delC variant and colorectal cancer susceptibility. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2546–2551. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.025>
14. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M, Soukupova J, Zemankova P, Macurek L, Kleibl Z. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. 2020 Dec 12;9(12):2675. <https://doi.org/10.3390/cells9122675>
15. Бермишева М. А., Тахирова З. Р., Богданова Н., Хуснутдинова Э. К. Частота мутаций в гене CHEK2 у больных раком молочной железы из Республики Башкортостан. Молекулярная биология. 2014;48(1):55–61. <https://doi.org/10.7868/s0026898414010029>
16. Казаков А. М., Лактионов К. К., Саранцева К. А., Гордиев М. Г. Результаты таргетного секвенирования немелкоклеточного рака легкого I–IIIA стадий и их связь с клинико морфологическими параметрами опухоли. Российский биотерапевтический журнал. 2023;24(3):291–299. <https://doi.org/10.31917/2403291>
17. Brennan P, McKay J, Moore L, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Uncommon CHEK2 mis-sense variant and reduced risk of tobacco-related cancers: case control study. *Hum Mol Genet*. 2007 Aug 1;16(15):1794–1801. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm127>
18. Cybulski C, Masojć B, Oszutowska D, Jaworowska E, Grodzki T, Waloszczyk P, et al. Constitutional CHEK2 mutations are associated with a decreased risk of lung and laryngeal cancers. *Carcinogenesis*. 2008 Apr;29(4):762–765. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn044>
19. Wang Y, McKay JD, Rafnar T, Wang Z, Timofeeva MN, Broderick P, et al. Rare variants of large effect in BRCA2 and CHEK2 affect risk of lung cancer. *Nat Genet*. 2014 Jul;46(7):736–41. <https://doi.org/10.1038/ng.3002> Epub 2014 Jun 1. Erratum in: *Nat Genet*. 2017 Mar 30;49(4):651. <https://doi.org/10.1038/ng0417-651a>
20. Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., и др. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021;2(4):38–47. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>

21. Zhang SS, Lee JK, Tukachinsky H, Schrock AB, Nagasaka M, Ou SI. A High Percentage of NSCLC With Germline CHEK2 Mutation Harbors Actionable Driver Alterations: Survey of a Cancer Genomic Database and Review of Literature. *JTO Clin Res Rep.* 2022 Aug 6;3(9):100387. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2022.100387>
22. Mezquita L, Kuang Z, Sivakumar S, Sokol ES, Laguna JC, Pastor B, et al. Pathogenic Germline Variants in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Detected by Tissue Comprehensive Genomic Profiling. *Journal of Thoracic Oncology.* 2023;18(S1):151. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.217>
23. Zhou N, Xu Y, Huang Y, Ye G, Luo L, Song Z. Comprehensive genomic profiling of Chinese lung cancer characterizes germline-somatic mutation interactions influencing cancer risk. *J Transl Med.* 2025 Feb 18;23(1):199. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06096-z>
24. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Buys SS, Cheng HH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment – Breast, Ovarian, Pancreatic & Prostate; Version 3.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 6 Mar 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bopp.pdf
25. Gupta S, Weiss JM, Axell L, Burke CA, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment – Colorectal, Endometrial & Gastric; Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 13 Jun 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf
26. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle DR, Baines J, Boer B, Brown LM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lung Cancer Screening; Version 1.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 14 Oct 2024 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf
27. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer; Version 5.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 20 Jun 2025 [Дата обращения: 23 июня 2025 года]. Доступно по: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

Информация об авторах:

Сигал Альберт Мойшевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация; торакальный хирург, врач-онколог онкологического отделения №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-4225>, eLibrary SPIN: 6457-2742, AuthorID: 909681

Гордиев Марат Гордиевич – к.м.н., заведующий лабораторией генетики ГБУЗ «Московский научно-практический центр лабораторных исследований» Департамента здравоохранения, г. Москва, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3848-865X>, eLibrary SPIN: 8388-3566, AuthorID: 847417, Scopus Author ID: 55443225000

Мостюков Булат Фаридович – врач-ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Казанская государственная медицинская академия» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4478-0443>

Саттарова Наталья Зиннуровна – врач-ординатор по специальности «Онкология» кафедры хирургии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9791-9619>

Зинченко Сергей Викторович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-3507>, SPIN: 5381-4389, AuthorID: 905414, Scopus Author ID: 57209135318

Вклад авторов:

Сигал А. М. – концепция и дизайн исследования, проведение исследования, научное руководство, организация проекта, редактирование текста статьи;
Гордиев М. Г. – научное консультирование (дизайн NGS-анализа, интерпретация генетических данных), предоставление ресурсов (данные NGS), редактирование текста;
Мостюков Б. Ф. – анализ и интерпретация результатов исследования, анализ литературы, написание текста статьи, редактирование текста статьи;
Саттарова Н. З. – проведение исследования, анализ данных исследования, редактирование текста статьи, организационная поддержка;
Зинченко С. В. – научное консультирование, редактирование текста статьи.
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи и утвердили окончательный вариант, одобренный к публикации.