

Саркома Юинга и *CHEK2*-ассоциированный синдром предрасположенности к раку (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Л.Н. Любченко^{1,2}, К.М. Чернавина³, А.И. Сендерович^{2,4}, А.А. Коломейцева³, М.В. Седова³, В.В. Чернышов³, А.А. Феденко³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.В. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, Москва 105425, 3-я Парковая ул., 51, стр. 4;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15

Контакты: Людмила Николаевна Любченко clingen@mail.ru

Саркома Юинга – относительно редкая агрессивная опухоль костей и мягких тканей, характеризующаяся специфическими хромосомными транслокациями с участием генов и транскрипционных факторов семейств FET и ETS. Результаты ряда работ продемонстрировали наличие молекулярно-генетических событий, предшествующих данным специфическим перестройкам.

В статье представлено клиническое наблюдение лечения пациента 24 лет с саркомой Юинга X ребра и *CHEK2*-ассоциированным синдромом предрасположенности к раку с онкологически отягощенным семейным анамнезом, включая саркому Юинга у родственника I степени родства. В ходе выполнения комплексного молекулярно-генетического исследования с использованием методов флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и высокопроизводительного секвенирования (NGS) с применением таргетной кастомной панели, включающей 415 генов, вовлеченных в канцерогенез, выявлены специфическая транслокация гена *EWSR1* (22q12), характерная для опухолей семейства саркомы Юинга/ПНЕО (примитивных нейроэктодермальных опухолей), а также 59 различных по функциональной значимости вариантов в генах-супрессорах и драйверных генах. Пациенту проведено комбинированное лечение в объеме неoadъювантной полихимиотерапии, хирургического этапа (экстирпации X ребра с пластикой) и последующей адъювантной полихимиотерапии. В ходе динамического наблюдения за период 2022–2025 гг. признаки прогрессирования заболевания и метастатического процесса не выявлены.

Молекулярно-генетическое профилирование при саркоме Юинга позволило идентифицировать маркеры, которые могут выступать в качестве модификаторов риска развития и прогрессирования заболевания, обуславливать чувствительность/резистентность к стандартным методам лечения, а также служить потенциальной мишенью для персонализированной терапии.

Ключевые слова: саркома Юинга, мелкокруглоклеточная опухоль, хромосомная транслокация, ген, *EWSR1*, *CHEK2*, *BRCA2*, таргетное секвенирование, ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимераз, PARP-ингибитор

Для цитирования: Любченко Л.Н., Чернавина К.М., Сендерович А.И. и др. Саркома Юинга и *CHEK2*-ассоциированный синдром предрасположенности к раку (клиническое наблюдение и обзор литературы). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2025;17(2):11–24.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-11-24>

EWING SARCOMA AND *CHEK2*-RELATED TUMOR PREDISPOSITION SYNDROME (CASE REPORT AND REVIEW)

L.N. Lyubchenko^{1,2}, K.M. Chernavina³, A.I. Senderovich^{2,4}, A.A. Kolomeytseva³, M.V. Sedova³, V.V. Chernyshov³, A.A. Fedenko³

¹National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – a branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

³*P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;*

⁴*Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Administrative Directorate of the President of Russian Federation; 15 Marshala Timoshenko St., Moscow 121359, Russia*

Contacts: Lyudmila Nikolaevna Lyubchenko clingen@mail.ru

Ewing sarcoma is a relatively rare aggressive tumor of bones and soft tissues characterized by specific chromosomal translocations involving genes and transcription factors of the FET and ETS families. A number of studies have demonstrated the presence of molecular genetic events preceding these specific rearrangements.

The article presents a clinical observation of the treatment of a 24-year-old patient with Ewing sarcoma of the X rib and *CHEK2*-associated cancer predisposition syndrome with an oncologically burdened family history, including Ewing sarcoma in a first-degree relative. Specific translocation of the *EWSR1* gene (22q12) was identified, characteristic of tumors of the Ewing sarcoma/PNET (primitive neuroectodermal tumors) family, as well as 59 variants of different functional significance in suppressor genes and driver genes was identified in the course of a comprehensive molecular genetic study using fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and next-generation sequencing (NGS) with a targeted custom panel including 415 genes involved in carcinogenesis. The patient underwent combined treatment in the volume of neoadjuvant polychemotherapy, surgical stage (extirpation of the X rib with plastic surgery) and subsequent adjuvant polychemotherapy. During dynamic observation for the period 2022–2025, there were no signs of progression and metastatic process.

Molecular genetic profiling in Ewing sarcoma has identified markers that may act as risk modifiers for disease development and progression, determine sensitivity/resistance to standard treatment methods, and serve as potential targets for personalized treatment.

Keywords: Ewing sarcoma, small round cell tumor, chromosomal translocation, gene, *EWSR1*, *CHEK2*, *BRCA2*, targeted sequencing, poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARP-inhibitor

For citation: Lyubchenko L.N., Chernavina K.M., Senderovich A.I. et al. Ewing sarcoma and *CHEK2*-related tumor predisposition syndrome (case report and review). *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2025;17(2):11–24. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-11-24>

Введение

Саркома Юинга — относительно редкая агрессивная мелкокруглоклеточная опухоль костей и мягких тканей, гистогенетически ассоциированная с клетками нервного гребешка и обусловленная злокачественной трансформацией нейроэктодермальных и/или мезенхимальных клеток [1]. Скелетные саркомы Юинга преимущественно локализируются в диафизах длинных трубчатых костей (преимущественно нижних конечностей), реже — в плоских и трубчатых костях [2]. Поражение трубчатых костей, как правило, начинается с метафиза с последующим вовлечением в неопластический процесс диафиза. При развитии первичной саркомы Юинга в костной ткани опухоль замещает интрамедуллярное пространство, затем разрушает кортикальный слой, формируя мягкотканый компонент. В литературе также описаны внекостные саркомы Юинга, встречающиеся в мягких тканях конечностей и туловища, забрюшинном пространстве, кожном покрове и внутренних органах [1].

Общая заболеваемость саркомой Юинга составляет примерно 1,5–3 случая на 1 млн населения. Данная опухоль развивается преимущественно у детей и подростков мужского пола (пик заболеваемости приходится на возраст 10–30 лет) [3, 4]. В структуре заболеваемости первичными опухолями костей саркома

Юинга занимает 2-е место в детской популяции и 3-е место — во взрослой [5]. Примерно у 20–25 % пациентов на момент установления диагноза обнаруживают отдаленные метастазы [1].

Впервые высокоагрессивную мелкокруглоклеточную саркому описал в 1921 г. Дж. Юинг. На сегодняшний день верифицированы специфические хромосомные транслокации с участием генов семейства FET (*FUS/EWS/TAF15*), преимущественно *EWSR1* (Ewing sarcoma breakpoint region 1) и генов семейства эритробласт трансформационно-специфических факторов транскрипции (ETS) — *FLI1* (friend leukemia integration 1), *ERG* (ETS-related gene), *FEV* (fifth Ewing variant), *ETV1* и *ETV4* (ETS variant transcription factor 1 и 4), вовлеченных в канцерогенез саркомы Юинга [1, 6].

На основании примитивного мелкокруглоклеточного паттерна строения в классификации опухолей костей и мягких тканей Всемирной организации здравоохранения (2020) выделена новая категория — «недифференцированные мелкокруглоклеточные саркомы костей и мягких тканей», которая помимо саркомы Юинга включает такие Юинг-подобные опухоли, как круглоклеточная саркома *EWSR1*-non-ETS (*EWSR1-NFATC2*, *FUS-NFATC2*, *EWSR1-PATZ1*), а также саркомы с перестройками генов *CIC* (capicua transcriptional repressor) и *BCOR* (BCL6 co-repressor). Данные опухоли

Таблица 1. Специфические молекулярно-генетические изменения при саркоме Юинга

Table 1. Specific molecular and genetic changes in Ewing sarcoma

Хромосомные транслокации Chromosomal translocations	Химерные гены Chimeric genes	Частота встречаемости, % Incidence, %
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1-FLI1</i>	80–90
t(21;22)(q22;q12)	<i>EWSR1-ERG</i>	5–10
t(7;22)(q24;q12)	<i>EWSR1-ETV1</i>	<1
t(17;22)(q21;q12)	<i>EWSR1-ETV4</i>	<1
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-FEV</i>	<1
t(2;16)(q35;p11)	<i>FUS-FEV</i>	<1
t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	<1
t(22;11)(q12;q24)	<i>FLI1-EWSR1</i>	<1

отличаются не только генетическим профилем, но и клиническими характеристиками. К примеру, саркома Юинга и саркомы с перестройками гена *BCOR* характеризуются преимущественным поражением костей, в то время как саркомы с перестройками гена *CIC* – поражением мягких тканей конечностей и туловища [7].

В настоящий момент в клинической практике для верификации диагноза «саркома Юинга» наряду с определением морфологических и иммуногистохимических характеристик рекомендовано определение специфических транслокаций (табл. 1) [8, 9]. Чаще всего встречаются перестройки t(11;22)(q24;q12) и t(21;22)(q22;q12), обусловленные слияниями генов *EWSR1-FLI1* и *EWSR1-ERG* соответственно [4].

Большое количество научных исследований направлено на изучение наследственной предрасположенности к развитию онкологических заболеваний. В качестве примера проведения молекулярно-генетических исследований в онкологической практике представляем междисциплинарное клиническое наблюдение пациента с саркомой Юинга и *CHEK2*-ассоциированным синдромом предрасположенности к раку [10].

Клиническое наблюдение

Пациент Н.А.А., 24 лет, 1996 года рождения, в августе 2021 г. отметил появление болей в грудной стенке справа. Получал лечение у остеопата – без эффекта. Пациент самостоятельно 16.09.2021 выполнил компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, по данным которой выявлено образование в X ребре справа. Больной обратился в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии.

При физикальном обследовании по средней подмышечной линии на уровне X ребра пальпировалась умеренно бо-

лезненное, плотное, несмещаемое относительно костных структур объемное образование диаметром до 100 мм. Выполнена пункция. По данным цитологического и иммуноцитохимического исследований выявлена злокачественная круглоклеточная опухоль со слабopоложительной экспрессией *CD99*, виментина и отрицательной экспрессией *CD45*, в связи с чем заподозрена саркома Юинга.

С целью оценки распространенности процесса 05.10.2021 пациенту проведена позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), по данным которой в X ребре справа выявлено гетерогенное объемное образование размером до 90 мм с гиперфиксацией ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (¹⁸F-ФДГ) (максимальный стандартизированный уровень захвата (*SUV_{max}*) – 7,44), разрушающие ребро и деформирующие купол диафрагмы и контур печени. Других очагов патологической метаболической активности, характерной для ¹⁸F-ФДГ-положительного неопластического процесса, не выявлено.

Произведена трепанобиопсия образования под КТ-контролем. При гистологическом исследовании биопсийного материала среди элементов крови, обрывков фиброзно-жировой ткани определялись частицы костей с выраженным остеолитом и наличием в широких костномозговых полостях злокачественного мелкокруглоклеточного образования. Выполнено расширенное иммуногистохимическое исследование, по данным которого в опухолевых клетках выявлена положительная экспрессия виментина и *FLI1*, слабopоложительная экспрессия *CD99*, отрицательная экспрессия десмина и *CD45*. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали саркоме Юинга. С целью подтверждения диагноза проведено исследование биопсийного материала с применением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), позволившее установить перестройку гена *EWSR1* (22q12), с использованием зонда *EWSR1* (22q12)

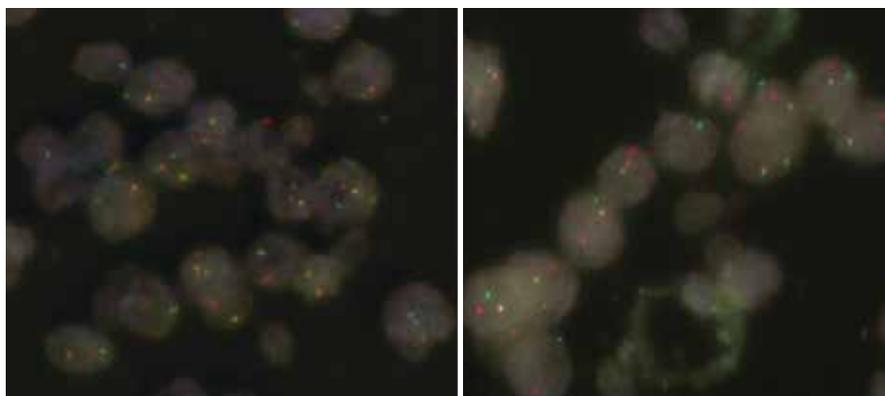


Рис. 1. Флуоресцентная гибридизация *in situ*: ядра с 1 слитным (желтым/красно-зеленым) и 2 отдельными (красным и зеленым) сигналами, которые свидетельствуют о наличии транслокации гена *EWSR1* (22q12)

Fig. 1. Fluorescence *in situ* hybridization: nuclei with 1 merged (yellow/red-green) and 2 separate (red and green) signals, demonstrating translocation of the *EWSR1* (22q12) gene

Break FISH probe, Kreatech и последующей интерпретацией результата исследования на платформе флуоресцентного микроскопа AXIO Imager.A2, Zeiss (рис. 1).

На онкологическом консилиуме на 1-м этапе лечения пациенту рекомендовано проведение полихимиотерапии (ПХТ) в альтернирующем режиме по схеме VAC/IE (VAC: винкристин в дозе 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день + доксорубицин в дозе 75 мг/м² внутривенно в 1-й день + циклофосфамид в дозе 1200 мг/м² внутривенно в 1-й день, каждые 3 нед; IE: этопозид в дозе 100 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни + ифосфамид в дозе 1800 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни (+ месна), каждые 3 нед). С 01.11.2021 по 01.03.2022 проведены 6 курсов ПХТ по рекомендованной схеме. Лечение пациент перенес удовлетворительно. При контрольной ПЭТ/КТ от 18.03.2022 в X ребре справа отмечены уменьшение размера объемного образования (с 90 до 67 мм в диаметре) и снижение интенсивности накопления ¹⁸F-ФДШ (SUV_{max} – 7,44–2,30). Других очагов патологической метаболической активности, характерной для ¹⁸F-ФДГ-положительного неопластического процесса, не выявлено.

Согласно решению онкологического консилиума от 04.04.2022 на 2-м этапе лечения пациенту проведено циторедуктивное хирургическое вмешательство — экстирпация X ребра справа с пластикой. При интраоперационной ревизии в дистальной трети X ребра справа определялась опухоль, исходящая из ребра, размером 80 × 60 × 50 мм.

При макроскопическом исследовании операционного материала идентифицировалось мягкое, бежево-коричневое с кистозными полостями и заполненное геморрагическим содержимым образование, располагающееся в мягких тканях, в проекции внутренней поверхности ребра, на участке размером около 60 × 45 мм. При микроскопическом исследовании края резекции интактны, лечебный патоморфоз нерезко выражен, представлен преимущественно очагами заместительного склероза с продуктивным воспалительным инфильтратом и очагами разрежения плот-

ности опухолевой ткани. В толще мягких тканей на фоне широких зон склероза определялись разрастания мнорморфных мелких округлых атипичных клеток с гиперхромными ядрами, принимающих вид голых ядер в отдельных полях зрения, без фигур митоза. Опухолевый рост представлен широкими полями с сохранившимися в некоторых местах прослойками фиброзной ткани, определяемой в том числе вокруг капилляров, с остатками псевдорозеток вокруг них. Отмечались инвазия скелетных мышц, поражение кости ребра, в том числе компактного и губчатого веществ. Морфологическая картина и иммуфенотип опухоли соответствовали саркоме Юинга.

В последующем на онкологическом консилиуме пациенту рекомендовано проведение 6 курсов адъювантной ПХТ по схеме VAC/IE в альтернирующем режиме. В Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена 20.05.2022 проведен 1 курс ПХТ по схеме VAC, далее пациент переехал жить за рубеж, где продолжил лечение (медицинская документация не предоставлена). Лечение завершено в конце 2022 г. На момент последнего контакта (февраль 2025 г.) пациент без признаков рецидива и прогрессирования заболевания.

Пациент консультирован врачом-генетиком. Семейный анамнез пробанда отягощен раком поджелудочной железы, толстой кишки, а также саркомой Юинга (рис. 2).

На приеме пациент присутствовал совместно с отцом Н.А.Б., 1963 года рождения. При сборе личного и семейного анамнезов установлено, что у отца больного в возрасте 23 лет наблюдался болевой синдром в тазобедренном суставе, распространяющийся на область колена и спину. С диагностической целью выполнено рентгенографическое исследование костей таза, по результатам которого в подвздошной кости выявлено объемное образование. Выполнена трепанобиопсия. При патоморфологическом исследовании верифицирована саркома Юинга. На 1-м этапе в 1987 г. отцу пациента проведена лучевая терапия, на фоне которой наблюдалось усиление

Таблица 2. Отдельные идентифицированные варианты нуклеотидной последовательности в генах-супрессорах и драйверных генах
Table 2. Individual identified variants of nucleotide sequences in suppressor genes and driver genes

Ген Gene	Транскрипт Transcript	Комплементарная ДНК Complementary DNA	Белковая замена Protein substitution	Функционал мутации Mutation function
<i>TP53</i>	ENST00000382044.8	c.3092T>C	p.Val1031Ala	Миссенс Missense
<i>MSH2</i>	ENST00000645506.1	c.2726G>A	p.Arg909Gln	Миссенс Missense
<i>MSH6</i>	ENST00000234420.10	c.3488A>T	p.Glu1163Val	Миссенс Missense
<i>PMS2</i>	ENST00000265849.12	c.1688G>T	p.Arg563Leu	Миссенс Missense
<i>PMS2</i>	ENST00000265849.12	c.1437C>G	p.His479Gln	Миссенс Missense
<i>BRCA2</i>	ENST00000380152.7	c.9976A>T	p.Lys3326Ter	Стоп-кодон Stop codon
<i>CHEK1</i>	ENST00000427383.6	c.82T>C	p.Ser28Pro	Миссенс Missense
<i>CHEK2</i>	ENST00000404276.6	c.470T>C	p.Ile157Thr	Миссенс Missense
<i>POLE</i>	ENST00000320574.10	c.91G>T	p.Ala31Ser	Миссенс Missense
<i>ATM</i>	ENST00000278616.8	c.5558A>T	p.Asp1853Val	Миссенс Missense
<i>NOTCH1</i>	ENST00000651671.1	c.4129C>T	p.Pro1377Ser	Миссенс Missense
<i>CTNNA1</i>	ENST00000302763.12	c.536C>T	p.Ala179Val	Миссенс Missense
<i>FANCF</i>	ENST00000327470.6	c.557C>T	p.Ala186Val	Миссенс Missense
<i>PTCH1</i>	ENST00000331920.11	c.1306G>A	p.Asp436Asn	Миссенс Missense
<i>MC1R</i>	ENST00000555147.1	c.464T>C	p.Ile155Thr	Миссенс Missense
<i>TSC2</i>	ENST00000219476.9	c.5359G>A	p.Gly1787Ser	Миссенс Missense
<i>TSC2</i>	ENST00000219476.9	c.1100G>A	p.Arg367Gln	Миссенс Missense
<i>DIS3L2</i>	ENST00000273009.10	c.1651_1652insGGG	p.Glu550_Ala551insGly	Инсерция без сдвига рамки считывания Insertions without frameshift
<i>PRKDC</i>	ENST00000314191.7	c.6338_6340del	p.Gly2113del	Делеция без сдвига рамки считывания Deletion without frameshift

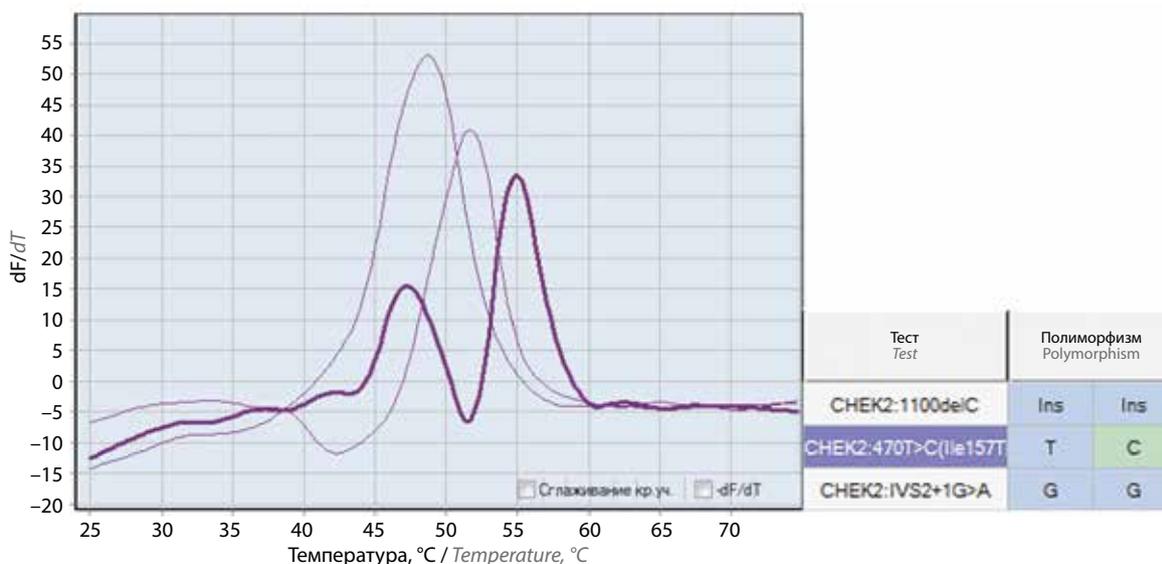


Рис. 3. Результаты ДНК-диагностики мутаций 1100delC, IVS2 + 1G>A, I157T в гене CHEK2, ассоциированных с высоким риском развития злокачественных новообразований различной локализации
Fig. 3. Results of DNA diagnostics of 1100delC, IVS2 + 1G>A, I157T mutations in the CHEK2 gene associated with high risk of malignant neoplasms of various locations

Обсуждение

Саркома Юинга обусловлена специфическими хромосомными транслокациями с участием генов семейства FET (преимущественно *EWSR1*) и транскрипционных факторов семейства ETS. Результаты ряда исследований продемонстрировали наличие молекулярно-генетических событий, предшествующих данным специфическим перестройкам. Так, в работе R. Gillani и соавт. частота обнаружения патогенных герминальных мутаций в генах системы репарации ДНК (DNA damage response and repair, DDR) среди 301 пациента с саркомой Юинга составила 10,6 %. При оценке случай – контроль наиболее значимыми генами являлись *FANCC* (отношение шансов (ОШ) = 7,0; 95 % доверительный интервал (1,7–23,6); $p = 0,014$), *CHEK2* (ОШ = 3,6; 95 % ДИ 1,6–7,9; $p = 0,005$) и *FANCA* (ОШ = 3,3; 95 % ДИ 1,1–9,1; $p = 0,042$) [15].

В ходе исследования польских авторов P. Jagodzińska-Mucha и соавт., включавшего 22 пациента с саркомой Юинга (5 детей и 17 взрослых), при таргентном секвенировании образцов опухоли выявлены 1119 потенциально патогенных вариантов, что в среднем составило 50,9 мутации на 1 больного. В более чем 50 % случаев обнаружены мутации в генах *PIK3* и *POLE*, реже – в генах *NOTCH1*, *NF1*, *CREBBP*, *BRCA2*, *CHEK1*, *ATRX*, *ATM*, *TP53*, *SETD2*, *RAD50*, *MLH1* и *FGFR1*. При этом у всех пациентов образцы опухоли имели низкую мутационную нагрузку (<10 mut/Mb) [16]. По результатам проведенного нами таргентного секвенирования у пробанда – пациента 25 лет с верифицированным диагнозом саркомы

Юинга – также выявлены полиморфные варианты в генах системы DDR, в частности в генах *CHEK1*, *CHEK2*, *BRCA2*, *TP53* и др.

Результаты сравнительного анализа, проведенного P. Jagodzińska-Mucha и соавт., показали, что у пациентов с саркомой Юинга, ответивших на ПХТ, более распространены мутации в генах *PIK3*, *POLE*, *CHEK1*, *NOTCH2* и *BRCA2*; при этом в группе пациентов, у которых не отмечен эффект от ПХТ, чаще выявлялись мутации в генах *TSC2*, *AKT3* и *AKT1*. Мутации в гене *PIK3* более характерны для взрослых больных, тогда как у детей чаще обнаруживались мутации в генах, ответственных за контроль клеточного цикла, репарацию ДНК и регуляцию транскрипции посредством гена *TP53*, в частности в генах *ATM*, *MLH1*, *BRCA1/2*, *MSH2/6*, *PMS2*, *PTEN* и др. [16].

В представленном клиническом наблюдении у пациента и его отца подтверждена клинически значимая герминальная миссенс-мутация NM_007194.4(CHEK2):c.470T>C (p.Ile157Thr) в гетерозиготном состоянии, ассоциированная с наследственным *CHEK2*-ассоциированным синдромом предрасположенности к раку (OMIM#609265) [10], а также найдены различные по функциональной значимости варианты нуклеотидной последовательности в генах-супрессорах и драйверных генах, в том числе в генах *BRCA2*, *TP53*, *MSH2/6*, *POLE*, *ATM* и др.

Ген *CHEK2* (checkpoint kinase 2) располагается на хромосоме 22q12 и включает 4 консервативных функциональных домена, из которых кластерный домен SQ/TQ наиболее важен для активации гена [10, 18, 19].

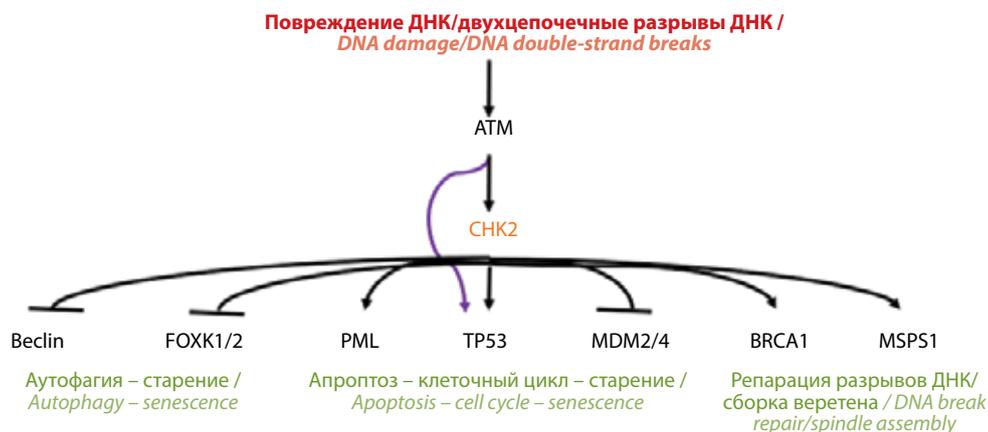


Рис. 4. Путь ATM-CHK2-p53 (адаптировано из [17])
Fig. 4. ATM-CHK2-p53 pathway (adapted from [17])

Белковым продуктом гена *CHEK2* является серин-треониновая протеинкиназа CHK2 (checkpoint kinase 2 protein), состоящая из 543 аминокислот и представляющая собой ядерную серин-треониновую протеинкиназу, ответственную за координацию фаз клеточного цикла, репарацию ДНК и регуляцию апоптоза [18, 19]. CHK2 является эффекторной молекулой в пути ATM-CHK2-p53, опосредующем DDR и ответ на двухцепочечные разрывы ДНК (DDSB) (рис. 4) [17].

Киназа CHK2 широко экспрессируется в пролиферирующих популяциях клеток, но не в покоящихся или терминально дифференцированных клетках. Двухцепочечные разрывы ДНК распознаются комплексом MRE11-RAD50-NBN1 (MRN), который активирует ATM-киназу (ataxia telangiectasia-mutated) – главный регулятор ответа на повреждение ДНК и репарацию (DDR). ATM фосфорилирует CHK2 и другие белки, ответственные за восстановление DDSB и DDR. CHK2, в свою очередь, способствует усилению ATM-сигнала и повышению точности DDR за счет воздействия на мишени ATM. Одной из основных мишеней CHK2 является белок-супрессор опухолей p53, который активируется путем фосфорилирования и способствует остановке клеточного цикла в фазе G1 и апоптозу [17].

Согласно данным, полученным рабочей группой ESMO Precision Medicine (ESMO – Европейское общество медицинской онкологии, European Society for Medical Oncology) на основании анализа парного секвенирования 17 152 образцов опухолевой ткани и периферической крови, *CHEK2* является геном предрасположенности к раку умеренного риска с промежуточной пенетрантностью [20]. В настоящее время в базе ClinVar насчитывается 3917 вариантов гена *CHEK2*, 691 из которых считается патогенным и 322 – вероятно патогенными [10]. В российской популяции наиболее распространенными герминальными вариан-

тами гена *CHEK2* являются 1100delC, del5395, I157T и IVS2 + 1G>A [21, 22].

Распространенность выявленной у пациентов клинически значимой миссенс-мутации *CHEK2* с.470T>C (p.Ile157Thr), согласно результатам различных популяционных исследований, составляет от 0,2 до 5,5 % (рис. 5) [23–25]. При наличии мутации *CHEK2* с.470T>C (p.Ile157Thr), по данным литературы, статистически значимо повышен риск развития рака молочной железы, колоректального рака, рака предстательной, поджелудочной и щитовидной желез (табл. 3) [14].

Данные о риске развития сарком при мутациях *CHEK2* с.470T>C (p.Ile157Thr) и *BRCA2* с.9976A>T (p.Lys3326Ter) отсутствуют, однако, согласно результатам крупного датского популяционного исследования, риск возникновения данной патологии у лиц с герминальной мутацией в гене *CHEK2* 1100delC статистически значимо выше общепопуляционного [26].

Согласно клиническим рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) риск развития злокачественных новообразований и пенетрантность у носителей миссенс-мутаций гена *CHEK2* ниже по сравнению с делециями, в том числе с вариантом *CHEK2* 1100delC. В связи с чем канцерогенез у пациентов с миссенс-мутациями *CHEK2*, вероятно, ассоциирован с дополнительными молекулярно-генетическими изменениями, при которых герминальные мутации выступают в качестве модификаторов риска развития и прогрессирования неопластического процесса [14].

Выдвинуто предположение, что потеря гетерозиготности гена *CHEK2* подобно *BRCA*-ассоциированным опухолям может вызвать дефект гомологичной рекомбинации и сенсibilизировать чувствительность опухолевых клеток к ДНК-повреждающим цитостатикам



Рис. 5. Мутация с.470Т>С (р.Иле157Тр) и белковая структура гена CHEK2: кластерный домен SQ/TQ, forkhead-ассоциированный домен (FHA), киназный домен, сигнал ядерной локализации (NLS)

Fig. 5. с.470Т>С (р.Иле157Тр) mutation and protein structure of the CHEK2 gene: cluster domain SQ/TQ, forkhead-associated domain (FHA), kinase domain, nuclear localization signal (NLS)

Таблица 3. Онкологические заболевания, ассоциированные с герминальной мутацией CHEK2 I157T

Table 3. Oncological diseases associated with CHEK2 I157T germline mutation

Заболевание Disease	Число пациентов, n Number of patients, n	Риск развития рака Risk of cancer development	Источник Source
РМЖ BC	РМЖ – 32 247, контроль – 32 544 BC – 32,247, control – 32,544	ОШ = 1,30 (95 % ДИ 1,06–1,59); p = 0,01 OR = 1.30 (95 % CI 1.06–1.59); p = 0.01	[27]
КРР CRC	КРР – 6042, контроль – 17 051 CRC – 6042, control – 17,051	ОШ = 1,56 (95 % ДИ 1,32–1,84); p = 1,22 × 10 ⁻⁷ OR = 1.56 (95 % CI 1.32–1.84); p = 1.22 × 10 ⁻⁷	[28]
	КРР – 4029/280 CHEK2*I157T, контроль – 19 340/922 CHEK2*I157T CRC – 4029/280 CHEK2*I157T, control – 19,340/922 CHEK2*I157T	ОШ = 1,61 (95 % ДИ 1,40–1,87); p < 0,0 OR = 1.61 (95 % CI 1.40–1.87); p < 0.0	[29]
	КРР – 2 908/186 CHEK2*I157T, контроль – 14 362/666 CHEK2*I157T CRC – 2908/186 CHEK2*I157T, control – 14,362/666 CHEK2*I157T	ОШ = 1,48 (95 % ДИ 1,23–1,77); p < 0,001 OR = 1.48 (95 % CI 1.23–1.77); p < 0.001	
	Семейный КРР – 580/43 CHEK2*I157T, контроль – 14 362/666 CHEK2*I157T Familial CRC – 580/43 CHEK2*I157T, control – 14,362/666 CHEK2*I157T	ОШ = 1,97 (95 % ДИ 1,41–2,74); p ≤ 0,001 OR = 1.97 (95 % CI 1.41–2.74); p ≤ 0.001	
РЖ GC	РЖ – 658/44 CHEK2*I157T, семейный РЖ – 154/16 CHEK2*I157, контроль – 8 302/401 CHEK2*I157T GC – 658/44 CHEK2*I157T, familiaial GC – 154/16 CHEK2*I157, control – 8302/401 CHEK2*I157T	ОШ = 1,4; p = 0,04 OR = 1.4; p = 0.04	[30]
Рак предстатель- ной железы Prostate cancer	Рак предстательной железы – 6409, контроль – 11 634 Prostate cancer – 6409, control – 11,634	ОШ = 1,80 (95 % ДИ 1,51–2,14), p ≤ 0,001 OR = 1.80 (95 % CI 1.51–2.14). p ≤ 0.001	[31]
Рак поджелудоч- ной железы Pancreatic cancer	Рак поджелудочной железы – 2 935/52 CHEK2*I157T (включая 2 гомозиготы), контроль – 5626/60 CHEK2*I157T Pancreatic cancer – 2935/52 CHEK2*I157T (including 2 homozygotes), control – 5626/60 CHEK2*I157T	ОШ = 1,74 (95 % ДИ 1,15–2,63); p = 8,57 × 10 ⁻³ OR = 1.74 (95 % CI 1.15–2.63); p = 8.57 × 10 ⁻³	[32]
ПРЩЖ PTC	ПРЩЖ – 468/73 CHEK2*I157T, контроль – 468/28 CHEK2*I157T PTC – 468/73 CHEK2*I157T, control – 468/28 CHEK2*I157T	ОШ = 2,8; p = 0,0001 OR = 2.8; p = 0.0001	[33]

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; РМЖ – рак молочной железы; КРР – колоректальный рак; РЖ – рак желудка; ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; BC – breast cancer; CRC – colorectal cancer; GC – gastric cancer; PTC – papillary thyroid cancer.

и PARP-ингибиторам (ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимераз) [19]. Однако данные о чувствительности носителей мутаций гена *CHEK2* к химиотерапии (ХТ) неоднозначны [14, 19, 34, 35]. Кроме того, рекомендуемый при *BRCA*-ассоциированных опухолях олапариб не продемонстрировал значимой клинической эффективности у носителей мутаций в гене *CHEK2* [36, 37]. В настоящее время проводятся клинические исследования эффективности применения альтернативных PARP-ингибиторов у больных с мутациями в гене *CHEK2* (нирапариба, талазопариба и др.) [38].

Кроме того, с учетом функционала генов *CHEK1/2*, вовлеченных в контроль клеточного цикла [20, 21], проводятся разработки таргетных молекул, блокирующих белковый продукт ШК1/2, а также клинические исследования ШК-ингибиторов, в частности AZD7762 [39], прекасасертиба (LY2606368) [40] и др., в монотерапии и в комбинациях для лечения злокачественных новообразований различных локализаций [41].

В свою очередь, саркома Юинга как нозологическая единица характеризуется высокой чувствительностью к лучевой и ХТ. Стандартной тактикой лечения злокачественных опухолей костей является проведение комбинированной терапии, включающей индукционную ХТ, за которой следует локальное лечение (хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия) с последующей адъювантной ПХТ. Данный подход позволяет достичь 75 % 5-летней выживаемости пациентов со злокачественными саркомами костей [8].

В литературе представлены результаты многочисленных завершенных и продолжающихся клинических исследований эффективности и безопасности таргетной терапии у пациентов с саркомой Юинга, в частности ингибитора транскрипционных факторов семейства ETS (TK216), ингибиторов EWS/FLI1, рецептора человеческого инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R), ингибиторов тирозинкиназ, мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), ALK, ROS1, PARP и др. [16].

Результаты исследования A. Gorthi и соавт. продемонстрировали, что при саркоме Юинга независимо от мутационного статуса генов системы DDR молекулярно-генетические изменения гена *EWSR1* приводят к нарушению гомологичной рекомбинации, накоплению R-петель и гиперактивности PARP1 подобно *BRCA1/2*-ассоциированным опухолям [42]. В доклинических исследованиях при скрининге генетических детерминант активности лекарственных препаратов также установлено, что при саркоме Юинга могут быть эффективны PARP-ингибиторы, особенно при сочетании с цитотоксическими агентами, приводящими к повреждению ДНК [16, 42–44]. PARP-ингибиторы

продемонстрировали хорошие результаты и рекомендованы при мутациях в генах системы DDR, ассоциированных с нарушением гомологичной рекомбинации, в том числе в качестве поддерживающей терапии [45]. Однако в ходе завершенных клинических исследований выявлено, что при саркоме Юинга с неуточненным мутационным статусом генов системы DDR использование различных PARP-ингибиторов как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитотоксическими агентами не продемонстрировало клинически значимых результатов (табл. 4) [46–49]. В настоящее время проводится клиническое исследование комбинации PARP-ингибитора талазопариба в сочетании с онивидом и темозоломидом [49].

Молекулярно-генетические изменения в генах системы репарации ДНК не только способствуют развитию неопластического процесса, но и являются важной мишенью для терапевтического воздействия. При нарушении механизмов DDR опухолевые клетки демонстрируют геномную нестабильность и вариабельную чувствительность к ХТ, иммуно- и лучевой терапии [50].

В целом система DDR включает более 450 белков. Однако за исключением PARP-ингибиторов таргетные препараты, нацеленные на ингибирование других сигнальных молекул DDR, еще не реализовали свой потенциал в клинической практике. Путь ATM-CHK2-p53 является одним из ключевых в системе DDR, терапевтическое воздействие на который служит перспективным терапевтическим направлением в лечении злокачественных новообразований различных локализаций [51, 52].

Заключение

Саркома Юинга помимо специфических транслокаций характеризуется альтерациями в генах-супрессорах и драйверных генах, которые могут выступать в качестве модификаторов риска развития наследственной онкологической патологии. Молекулярно-генетическое профилирование предоставляет возможность идентификации прогностических и предиктивных маркеров, позволяющих оптимизировать стратегии диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований различных локализаций.

На сегодняшний день молекулярно-генетическое тестирование гена *CHEK2* включено во многие диагностические панели с целью верификации наследственных синдромов предрасположенности к злокачественным новообразованиям. При наличии мутаций гена *CHEK2* риск развития неопластического процесса для гетерозигот варьирует и зависит от личного и семейного анамнеза, популяционных особенностей и структуры геномной перестройки, что требует медико-генетического консультирования.

Таблица 4. Клинические исследования применения PARP-ингибиторов при саркоме Юинга

Table 4. Clinical trials of PARP inhibitors in Ewing sarcoma

Исследование Trial	Статус Status	Схема лечения Treatment scheme	Характеристика пациентов Patients' characteristics	Результаты исследования Results of the trial	Источник Source
NCT01583543	Завершено Completed	Олапариб Olaparib	Прогрессирующая саркома Юинга (n = 12) Progressing Ewing sarcoma (n = 12)	ПО – 0 %, ЧО – 0 %, СЗ – 33 % (4 случая), мВБП – 5,7 нед CR – 0 %, PR – 0 %, SD – 33 % (4 cases), mPFS – 5.7 weeks	[46]
NCT02044120	Завершено Completed	Группа 1 – нирапариб + темозоломид, группа 2 – нирапариб + иринотекан Group 1 – niraparib + temozolomide, group 2 – niraparib + irinotecan	Прогрессирующая саркома Юинга (n = 29) Progressing Ewing sarcoma (n = 29)	ЧО в группе 2 – 1 случай, мВБП в группе 1 – 9 нед (95 % ДИ 7,0–10,1 нед), в группе 2 – 16,3 нед (95 % ДИ 5,1–69,7 нед) PR in group 2 – 1 case, mPFS in group 1 – 9 weeks (95 % CI 7.0–10.1 weeks), in group 2 – 16.3 weeks (95 % CI, 5.1–69.7 weeks)	[44]
NCT01286987	Завершено Completed	Талазопариб Talazoparib	Саркома Юинга ≥3 линий системного лечения (n = 14) Ewing sarcoma with ≥3 lines of systemic treatment (n = 14)	ПО – 0 %, ЧО – 0 %, СЗ – 29 % (n = 4), мВБП – 6,2 нед CR – 0 %, PR – 0 %, SD – 29 % (n = 4), mPFS – 6.2 weeks	[47]
NCT02116777	Завершено Completed	Талазопариб + темозоломид Talazoparib + temozolomide	Рецидивирующая/рефрактерная саркома Юинга (n = 15) Recurrent/refractory Ewing sarcoma (n = 15)	ПО, ЧО – 0 %, СЗ – 2 случая CR, PR – 0 %, SD – 2 cases	[48]
NCT04901702	Активно Active	Талазопариб + онивид, темозоломид Talazoparib + onivyde + temozolomide	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Недоступны Not available	[49]

Примечание. ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования.

Note. CR – complete response; PR – partial response; SD – stable disease; mPFS – median progression-free survival.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Самбунова Н.В., Пименов И.А., Жевак Т.Н., Литвицкий П.Ф. Саркома Юинга: молекулярно-генетические механизмы патогенеза. Вопросы современной педиатрии 2019;18(4):257–63. Samburova N.V., Pimenov I.A., Zhevak T.N., Litvitsky P.F. Ewing sarcoma: molecular and genetic mechanisms of pathogenesis. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2019;18(4): 257–63. (In Russ.).
- Valvi S., Kellie S.J. Ewing sarcoma: focus on medical management. Journal of Bone and Soft Tissue Tumors 2015;1(1):8–17.
- Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance epidemiology and end results data. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30(6):425–30. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31816e22f3
- Grünewald T.G.P., Cidre-Aranaz F., Surdez D. et al. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):5. DOI: 10.1038/s41572-018-0003-x
- Franchi A. Epidemiology and classification of bone tumors. Clin Cases Miner Bone Metab 2012;9(2):92–5.
- Wei S., Siegal G.P. Small round cell tumors of soft tissue and bone. Arch Pathol Lab Med 2022;146(1):47–59. DOI: 10.5858/arpa.2020-0773-RA
- Dehner C.A., Lazar A.J., Chrisinger J.S. A. updates on WHO classification for small round cell tumors: Ewing sarcoma vs. everything else. Hum Pathol 2024;147:101–13. DOI: 10.1016/j.humpath.2024.01.007
- Валиев А.К., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей костей. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(#3s2):307–29. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329 Valiev A.K., Tararykova A.A., Teplyakov V.V. et al. Practical recommendations for the drug treatment of malignant bone tumors. Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO 2022;12(#3s2):307–29. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329
- Yu L., Davis I.J., Liu P. Regulation of EWSR1-FLI1 function by post-transcriptional and post-translational modifications. Cancers (Basel) 2023;15(2):382. DOI: 10.3390/cancers15020382
- OMIM. An online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <https://www.omim.org/>
- National Library of Medicine. ClinVar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- Varsome. The human genomics community. Available at: <https://varsome.com/>
- COSMIC. Catalogue of somatic mutations in cancer. Available at: <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- Hanson H., Astiazaran-Symonds E., Amendola L.M. 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
- Gillani R., Camp S.Y., Han S. et al. Germline predisposition to pediatric Ewing sarcoma is characterized by inherited pathogenic variants in DNA damage repair genes. Am J Hum Genet 2022;109(6):1026–37. DOI: 10.1016/j.ajhg.2022.04.007
- Jagodzińska-Mucha P., Sobczuk P., Miłkuła M. et al. Mutational landscape of primary and recurrent Ewing sarcoma. Contemp Oncol (Pozn) 2021;25(4):241–8. DOI: 10.5114/wo.2021.112234
- Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M. et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. Cells 2020;9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675
- Гололюк М.А., Бережной А.А., Казанцева Н.В. и др. Герминальные мутации в генах *PALB2* и *CHEK2* и наследственный рак. Уральский медицинский журнал 2023;22(3):126–36. DOI: 52420/2071-5943-2023-22-3-126-136 Golotyuk M.A., Berezhnoj A.A., Kazantseva N.V. et al. Germline mutations in the *PALB2* and *CHEK2* genes and hereditary cancer. Ural'skij medicinskij zhurnal = Ural Medical Journal 2023;22(3): 126–36. (In Russ.). DOI: 52420/2071-5943-2023-22-3-126-136
- 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. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165 Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V. Genetic predictors of malignancy: a literature review. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology 2021;11(2): 157–65. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165
- Mandelker D., Kumar R., Pei X. 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
- Матвеев В.Б., Киричек А.А., Савинкова А.В. и др. Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы. Онкоурология 2018;14(4):53–67. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67 Matveev V.B., Kirichek A.A., Savinkova A.V. et al. Impact of germline *CHEK2* mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(4):53–67. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-53-67
- Любченко Л.Н., Батенева Е.И., Абрамов И.С. и др. Наследственный рак молочной железы и яичников. Злокачественные опухоли 2013;2(6):53–61. DOI: 18027/2224-5057-2013-2-53-61 Lyubchenko L.N., Bateneva E.I., Abramov I.S. et al. Hereditary breast and ovarian cancer. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours 2013;2(6):53–61. (In Russ.). DOI: 18027/2224-5057-2013-2-53-61
- Cybulski C., Wokolorczyk D., Huzarski T. et al. A deletion in *CHEK2* of 5,395 bp predisposes to breast cancer in Poland. Breast Cancer Res Treat 2007;102(1):119–22. DOI: 10.1007/s10549-006-9320-y
- 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. DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165 Pushkarev A.V., Galeev M.G., Pushkarev V.A., Sultanbaev A.V. Genetic predictors of malignancy: a literature review. Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology 2021;11(2):157–65. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2021-11-2-157-165
- Kirchner K., Gamulin M., Kulis T. et al. Comprehensive clinical and genetic analysis of *CHEK2* in croatian men with prostate cancer. Genes (Basel) 2022;13(11):1955. DOI: 10.3390/genes13111955
- Näslund-Koch C., Nordestgaard B.G., Bojesen S.E. Increased risk for other cancers in addition to breast cancer for *CHEK2**1100delC heterozygotes estimated from the copenhagen general population study. J Clin Oncol 2016;34(11):1208–16. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3594
- Hu C., Hart S.N., Gnanaolivu R. 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
- Ma X., Zhang B., Zheng W. Genetic variants associated with colorectal cancer risk: comprehensive research synopsis, meta-analysis, and epidemiological evidence. Gut 2014;63(2):326–36. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304121
- Liu C., Wang Q.S., Wang Y.J. The *CHEK2* I157T variant and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2012;13(5):2051–5. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.5.2051
- Teodorczyk U., Cybulski C., Wokolorczyk D. et al. The risk of gastric cancer in carriers of *CHEK2* mutations. Fam Cancer 2013;12(3):473–8. DOI: 10.1007/s10689-012-9599-2

31. Wang Y., Dai B., Ye D. *CHEK2* mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15708–15.
32. Obazee O., Archibugi L., Andriulli A. et al. Germline *BRCA2* K3326X and *CHEK2* 1157T mutations increase risk for sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2019;145(3):686–93. DOI: 10.1002/ijc.32127
33. Siolek M., Cybulski C., Gąsior-Perczak D. et al. *CHEK2* mutations and the risk of papillary thyroid cancer. *Int J Cancer* 2015;137(3):548–52. DOI: 10.1002/ijc.29426
34. Kriege M., Hollestelle A., Jager A. et al. Survival and contralateral breast cancer in *CHEK2* 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2014;111(5):1004–13. DOI: 10.1038/bjc.2014.306
35. Бит-Сава Е.М., Семиглазов В.Ф., Имянитов Е.Н. и др. Неoadъювантная химиотерапия наследственного рака молочной железы. *Практическая онкология* 2018;19(3):248–56. DOI: 10.31917/1903248
- Bit-Sava E.M., Semiglazov V.F., Imyanitov E.N. et al. Neoadjuvant chemotherapy for hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2018;19(3):248–56. (In Russ.). DOI: 10.31917/1903248
36. Tung N.M., Robson M.E., 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):4274–82. DOI: 10.1200/JCO.20.02151
37. Joris S., Denys H., Collignon J. et al. Efficacy of olaparib in advanced cancers with germline or somatic mutations in *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* and *ATM*, a Belgian Precision tumor-agnostic phase II study. *ESMO Open* 2023;8(6):102041. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102041
38. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://clinicaltrials.gov/>
39. Zabudoff S.D., Deng C., Grondine M.R. et al. AZD7762, a novel checkpoint kinase inhibitor, drives checkpoint abrogation and potentiates DNA-targeted therapies. *Mol Cancer Ther* 2008;7(9):2955–66. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0492
40. 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. DOI: 10.1007/s00280-019-03950-y
41. Khamidullina A.I., Abramenko Y.E., Bruter A.V., Tatarskiy V.V. Key proteins of replication stress response and cell cycle control as cancer therapy targets. *Int J Mol Sci* 2024;25(2):1263. DOI: 10.3390/ijms25021263
42. Gorthi A., Romero J.C., Loranc E. et al. EWS-FLI1 increases transcription to cause R-loops and block *BRCA1* repair in Ewing sarcoma. *Nature* 2018;555(7696):387–91. DOI: 10.1038/nature25748
43. Garnett M.J., Edelman E.J., Heidorn C.H. et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012;483(7391):570–5. DOI: 10.1038/nature11005
44. Chugh R., Ballman K.V., Helman L.J. et al. SARC025 arms 1 and 2: a phase 1 study of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib with temozolomide or irinotecan in patients with advanced Ewing sarcoma. *Cancer* 2021;127(8):1301–10. DOI: 10.1002/cncr.33349
45. Румянцев А.А., Тихомирова Т.Е., Царева А.С. и др. Влияние поддерживающей терапии ингибиторами PARP после первоначального лечения на эффективность последующей терапии рака яичников: анализ методом псевдорандомизации. *Злокачественные опухоли* 2024;14(4):50–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-020
- Rumyantsev A.A., Tikhomirova T.E., Tsareva A.S. et al. Impact of PARP inhibitor maintenance therapy after initial treatment on the efficacy of subsequent therapy in ovarian cancer: a propensity score matching analysis. *Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumours* 2024;14(4):50–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-020
46. Choy E., Butrynski J.E., Harmon D.C. et al. Phase II study of olaparib in patients with refractory Ewing sarcoma following failure of standard chemotherapy. *BMC Cancer* 2014;14:813. DOI: 10.1186/1471-2407-14-813
47. ClinicalTrials.gov (2021) study of talazoparib, a PARP inhibitor, in patients with advanced or recurrent solid tumors (NCT01286987). *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01286987>
48. Schafer E.S., Rau R.E., Berg S.L. et al. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: a Children’s Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer* 2020;67(2):e28073. DOI: 10.1002/pbc.28073
49. Study of onivyde with talazoparib or temozolomide in children with recurrent solid tumors and ewing sarcoma (NCT04901702). *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04901702?cond=NCT04901702&rank=1>
50. Ding K., He Y., Wei J. et al. A score of DNA damage repair pathway with the predictive ability for chemotherapy and immunotherapy is strongly associated with immune signaling pathway in pan-cancer. *Front Immunol* 2022;13:943090. DOI: 10.3389/fimmu.2022.943090
51. Barnieh F.M., Loadman P.M., Falconer R.A. Progress towards a clinically-successful ATR inhibitor for cancer therapy. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021;2:100017. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100017
52. Jurkovicova D., Neophytou C.M., Gašparović A.Č., Gonçalves A.C. DNA damage response in cancer therapy and resistance: challenges and opportunities. *Int J Mol Sci* 2022;23(23):14672. DOI: 10.3390/ijms232314672

Вклад авторов

Л.Н. Любченко: медико-генетическое консультирование, молекулярно-генетическая диагностика и интерпретация полученных результатов, редактирование;

К.М. Чернавина: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

А.И. Сендерович: проведение флуоресцентной гибридизации *in situ*, интерпретация полученных результатов, редактирование;

А.А. Коломейцева, М.В. Седова, А.А. Феденко: обследование, амбулаторное и стационарное лечение пациента, динамическое наблюдение за больным, редактирование;

В.В. Чернышов: обзор публикаций по теме статьи.

Authors’ contributions

L.N. Lyubchenko: medical and genetic counseling, molecular genetic diagnostics and interpretation of the results, editing;

K.M. Chernavina: development of the research concept and design, review of publications on the topic of the article, article writing, editing;

A.I. Senderovich: *in situ* fluorescence hybridization, interpretation of the obtained results, editing;

A.A. Kolomeytseva, M.V. Sedova, A.A. Fedenko: examination, outpatient and inpatient treatment of the patient, dynamic monitoring of the patient, editing;

V.V. Chernyshov: review of publications on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>
К.М. Чернавина / K.M. Chernavina: <https://orcid.org/0000-0001-8291-804X>
А.И. Сендерович / A.I. Senderovich: <https://orcid.org/0000-0003-2213-5785>
А.А. Коломейцева / A.A. Kolomeytseva: <https://orcid.org/0000-0002-6762-9511>
М.В. Седова / M.V. Sedova: <https://orcid.org/0000-0001-5999-3164>
В.В. Чернышов / V.V. Chernyshov: <https://orcid.org/0009-0005-3455-7282>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 07.04.2025. **Принята к публикации:** 12.05.2025. **Опубликована онлайн:** 15.07.2025.
Article submitted: 07.04.2025. **Accepted for publication:** 12.05.2025. **Published online:** 15.07.2025.