

Влияние герминальных мутаций в гене *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы

В.Б. Матвеев, А.А. Киричек, А.В. Савинкова, А.В. Хачатурян, Д.А. Головина, Л.Н. Любченко
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Андрей Андреевич Киричек akirdoctor@gmail.com

Цель исследования – оценить прогностическое влияние герминальных патогенных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на выживаемость до биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы, получивших радикальное лечение.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены данные 102 больных раком предстательной железы, у которых был достигнут надир простатического специфического антигена после радикальной простатэктомии ($n = 85$) или лучевой терапии ($n = 17$). Критериями исключения были надир послеоперационного простатического специфического антигена $\geq 0,2$ нг/мл, наличие адъювантной гормональной терапии. При наблюдении биохимический рецидив выявлен у 65 (63,7 %) больных, метастатическое прогрессирование заболевания – у 39 (38,2 %). Всем пациентам выполнена ДНК-диагностика герминальных клинически значимых патогенных мутаций 1100delC, I157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2*, мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA в гене *BRCA1*, 6174delT в гене *BRCA2* с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (панель «Онко-генетика», регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08415), вторым этапом проведено определение кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру на платформе Beckman Coulter epomeLab GeXP.

Результаты. Патогенные герминальные мутации в гене *CHEK2* выявлены в 16 (15,7 %) из 102 случаев: миссенс-мутация I157T (с. 470T>C, rs17879961) в гетерозиготном состоянии у 15 (14,7 %) пациентов, мутация IVS2+IG>A (с. 319+IG>A, rs765080766) в гетерозиготном состоянии у 1 (0,9 %).

Случаев наследования мутации 1100delC в гене *CHEK2* и клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не обнаружено. Герминальные мутации I157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* являются достоверным независимым маркером неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива (отношение рисков (ОР) 3,272; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,688–6,341; $p < 0,001$) и имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; $p = 0,072$). Данные подгруппового анализа подтверждают независимую прогностическую значимость патогенных герминальных мутаций в гене *CHEK2* при локализованной стадии рака предстательной железы (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; $p = 0,045$; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также тенденцию значимости для больных с местно-распространенными стадиями T3–T4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; $p = 0,052$) и ЛюбаяN1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$). Герминальные мутации I157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98; $p < 0,001$) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$) после радикального лечения. Настоящее исследование имеет определенные ограничения, связанные с ретроспективным набором и малой выборкой пациентов.

Заключение. Герминальные мутации I157T и IVS2+IG>A в гене *CHEK2* являются фактором неблагоприятного прогноза для больных раком предстательной железы, ассоциированным с повышенным риском раннего биохимического рецидива и метастатического прогрессирования заболевания после радикального лечения, снижением выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, герминальные мутации, *CHEK2*, мутация I157T, мутация IVS2+IG>A, прогностический фактор, выживаемость без биохимического рецидива, безметастатическая выживаемость

Для цитирования: 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.

Impact of germline CHEK2 mutations on biochemical relapse free survival and metastasis free survival after radical treatment for patients with prostate cancer

V.B. Matveev, A.A. Kirichek, A.V. Savinkova, A.V. Khachatryan, D.A. Golovina, L.N. Lyubchenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the prognostic value of pathogenic germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations on biochemical relapse-free survival (BRFS) and metastasis-free survival (MFS) following radical treatment in patients with localized and locally advanced prostate cancer (PCa).

Materials and methods. Tumor features and outcomes of 102 patients with PCa were analyzed. In all patients nadir prostate-specific antigen (PSA) have been achieved: radical prostatectomy was undergone by 85 patients; 17 patients received radical radiotherapy. Exclusion criteria were postoperative nadir PSA ≥ 0.2 ng/mL, adjuvant hormone therapy. During follow-up a total of 65 (63.7 %) patients developed biochemical relapse (BCR), and 39 (38.2 %) patients developed metastatic progression of PCa. All patients were genotyped for clinically significant pathogenic germline mutations 1100delC, I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene, 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA in the BRCA1 gene, 6174delT in the BRCA2 gene by polymerase chain reaction real-time using a set "OncoGenetics" (LLC "Research and Production Company DNA-Technology", Russia, registration certificate № 2010/08415). The second step was the determination of the coding part of the BRCA1 and BRCA2 genes by the Sanger sequencing using a set "Beckman Coulter enomeLab GeXP".

Results. Pathogenic germline mutations in the CHEK2 gene were identified in 16 (15.7 %) patients: heterozygous missense mutation I157T (c.470T>C, rs17879961) was identified in 15 (14.7 %) patients, heterozygous mutation IVS2+IG>A (c.319+IG>A, rs765080766) was identified in 1 (0.9 %) patient. No cases of the 1100delC mutation in the CHEK2 gene and clinically significant mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes were detected. Germline mutations I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene are statistically significant independent unfavorable prognostic factor for BRFS (hazard ratio (HR) 3.272; 95 % confidence interval (CI) 1.688–6.341, $p < 0.001$) and marginally significant independent unfavorable prognostic factor for MFS (HR 2.186; 95 % CI 0.932–5.126, $p = 0.072$). Subgroup analysis confirm independent prognostic value of germline CHEK2 mutations in patients with localized PCa (for BRFS HR 3.048; 95 % CI 1.024–9.078; $p = 0.045$; for MFS HR 5.168; 95 % CI 1.231–21.699; $p = 0.025$), and its marginally significant prognostic value in patient with locally advanced PCa T3–T4N0M0 (for BRFS HR 3.099; 95 % CI 0.991–9.689; $p = 0.052$) and TanyN1M0 stage (for MFS HR 5.089; 95 % CI 0.724–35.755; $p = 0.102$). Germline mutations I157T and IVS2+IG>A in the CHEK2 gene are associated with increased risk of early BCR during 12 months (HR 3.795; 95 % CI 2.06–6.98; $p < 0.001$) and early metastatic progression during 24 months (HR 6.72; 95 % CI 2.02–22.34; $p = 0.004$) following radical treatment. This study has certain limitations due to its retrospective recruitment and a small sample of patients.

Conclusions. Our results confirm that germline CHEK2 mutations I157T and IVS2+IG>A are an unfavorable prognostic factor for patients with PCa, associated with increased risk of early biochemical relapse and metastatic progression, worse BRFS and MFS.

Key words: prostate cancer, germline mutations, CHEK2, mutation I157T, mutation IVS2+IG>A, prognostic factor, biochemical relapse free survival, metastasis-free survival

For citation: 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.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России, уступая только опухолям трахеи, бронхов и легких, и является основной онкологической патологией (18,1 %) в возрастной группе мужчин старше 60 лет [1]. За последние 10 лет изменилась структура заболеваемости РПЖ: увеличилась доля больных с опухолевым процессом локализованной I–II стадии (в 2017 г. 57,0 %), существенно уменьшилась доля больных с III (23,9 %) и IV (18,1 %) стадиями [2]. Несмотря на внедрение стратификации заболевания с различными группами прогноза (низкого, промежуточного или высокого риска), учитывающей уровень простатического специфического антигена (ПСА) в крови, гистологическую градацию опухоли (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)) и клиническую стадию [3], отмечается вариабельность клинического течения РПЖ в каждой

группе [4]. Среди факторов неблагоприятного прогноза присутствуют не только низкодифференцированная гистологическая градация (индекс Глисона ≥ 8), но и другие патоморфологические характеристики – наличие лимфоваскулярной опухолевой инвазии [5], перинеуральной инвазии [6], гистологического варианта протоковой карциномы [7].

Гетерогенность РПЖ отмечается не только по клиническим, патоморфологическим, но и молекулярным характеристикам. В настоящее время на основе геномных различий предложена классификация молекулярных подтипов метастатического кастрационно-резистентного РПЖ [8]. Потенциально перспективным представляется использование молекулярных биомаркеров и при выявлении ранних стадий РПЖ, когда проводится выбор между радикальным лечением, активным наблюдением или даже комбинированным лечением. Точное прогнозирование рецидивов и метастатического прогрессирования заболевания

становится еще более важным с учетом наметившейся тенденции существенного уменьшения частоты проведения адъювантной терапии после радикального лечения [9, 10].

В настоящее время с появлением секвенирования нового поколения (NGS) активно исследуется мутационный профиль у больных РПЖ. Геномные исследования показали ведущую роль генов репарации ДНК (DDR) в канцерогенезе, особенно при местнораспространенной [11] и метастатической [12] форме опухолевого процесса. У 8–12 % пациентов с рецидивом или распространенной формой РПЖ могут быть обнаружены герминальные молекулярные перестройки в генах DDR [12]. Среди них наиболее частыми являются мутации в генах *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM* и *BRCA1* [13].

Цель исследования – оценить прогностическое влияние герминальных патогенных мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* на выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость у больных локализованным и местнораспространенным РПЖ, получивших радикальное лечение.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 102 пациентов с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы, которые наблюдались в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина после радикального лечения. При первичном обследовании у всех пациентов подтверждено отсутствие отдаленных метастазов. Радикальная простатэктомия проведена 85 больным, радикальная лучевая терапия – 17. У всех пациентов был достигнут надир ПСА после лучевой терапии или послеоперационный надир ПСА $\leq 0,2$ нг/мл. При наблюдении биохимический рецидив выявлен у 65 (63,7 %) больных, метастатическое прогрессирование заболевания – у 39 (38,2 %).

Всем пациентам провели ДНК-диагностику герминальных клинически значимых патогенных мутаций 1100delC, I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*, мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3875del4, 3819del5, C61G, 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в гене *BRCA2* с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (панель «Онко-генетика», регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08415). Вторым этапом выполняли определение кодирующей части генов *BRCA1* и *BRCA2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру (Beckman Coulter enomeLab GeXP).

Статистическую обработку материалов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версии 22 (IBM Corp., США). Точный критерий Фишера использовали для нахождения различий между качественными

показателями (стадия Т, индекс Глисона и др.) у пациентов с герминальными мутациями и носителей дикого типа. Метод параметрической статистики (t-критерий Стьюдента) применяли для оценки различий в группах при нормальном виде распределения числовых данных (уровень ПСА, возраст), при отсутствии нормального распределения данных использовали методы непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни). Выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, статистические различия – с помощью *log-rank*-теста. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на выживаемость без биохимического рецидива и безметастатическую выживаемость проводили однофакторный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В многофакторную модель были включены факторы риска с наиболее значимым влиянием на выживаемость ($p < 0,1$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (95 % уровень значимости).

Результаты

Патогенные герминальные мутации в гене *CHEK2* выявлены у 16 пациентов: миссенс-мутация I157T в экзоне 4 (с. 470T>C, rs17879961 (рис. 1а)) в гетерозиготном состоянии у 15 (14,7 %) пациентов, мутация IVS2+1G>A в экзоне 2 (с. 319+1G>A, rs765080766 (рис. 1б)) в гетерозиготном состоянии у 1 (0,98 %) пациента (табл. 1). Мутации I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* зарегистрированы в Международной базе данных как патогенные клинически значимые варианты [14]. Достоверных различий в частоте герминальных мутаций в гене *CHEK2* в зависимости от стадии заболевания не выявлено ($p = 0,732$). Случаев наследования мутации 1100delC в гене *CHEK2*, клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не обнаружено. При анализе кодирующей части генов *BRCA1/2* с использованием метода секвенирования по Сэнгеру на платформе Beckman Coulter enomeLab GeXP патогенных клинически значимых мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* не выявлено.

В зависимости от результатов генотипирования пациенты были распределены на 2 группы: носители мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* – *mtCHEK2*(+) и без выявленных мутаций 1100delC, I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* – *mtCHEK2*(-).

Характеристики пациентов обеих групп представлены в табл. 2. Возраст (медианы 64 и 60 лет (рис. 2а)) и уровень ПСА на момент выявления РПЖ (медианы 11,17 и 11,23 нг/мл (рис. 2б)) достоверно не различались в обеих группах ($p = 0,279$ и $p = 0,571$ соответственно).

Обе группы оказались статистически сопоставимы по распределению по стадиям Т ($p = 0,591$) и N ($p = 0,766$), гистологической градации опухоли

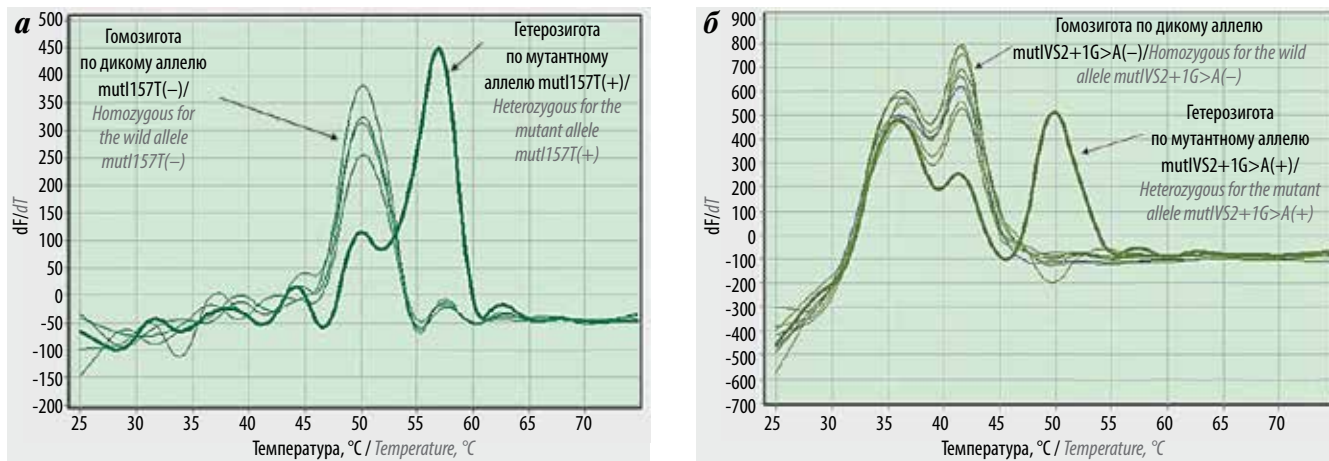


Рис. 1. Дифференциальная кривая плавления гена *CHEK2* при миссенс-мутации *I157T* (а) и мутации *IVS2+1G>A* (б)
 Fig. 1. Differential melting curve of the *CHEK2* gene in missense mutation *I157T* (a) and mutation *IVS2+1G>A* (б)

Таблица 1. Клинически значимые герминальные мутации в генах репарации ДНК, выявленные при генотипировании у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы

Table 1. Clinically significant germline mutations in DNA repair genes identified by genotyping in patients with localized and locally advanced prostate cancer

Мутация Mutation	Ген Gene	Состояние аллеля State of allelic	Локализованная T2N0M0, n (%) Localized T2N0M0, n (%)	Местно-распростра- ренная T3–T4N0M0, n (%) Locally advanced T3–T4N0M0, n (%)	Местно-распростра- ренная TлюбаяN1M0, n (%) Locally advanced TanyN1M0, n (%)
I157T	<i>CHEK2</i>	Гетерозиготное Heterozygous	7 (13,46)	5 (17,20)	3 (14,29)
IVS2+1G>A	<i>CHEK2</i>	Гетерозиготное Heterozygous	—	1 (3,45)	—

по классификации ISUP [15] ($p = 0,246$), частоте низкодифференцированных форм опухоли с индексом Глисона ≥ 8 (31,25 % против 16,3 %; $p = 0,172$), местно-распространенных стадий T3–T4 (50,0 % против 41,9 %; $p = 0,591$), периневральной (68,75 % против 60,5 %; $p = 0,588$) и лимфоваскулярной (25,0 % против 25,6 %; $p = 1,00$) инвазии опухоли, кривозных структур в опухоли (18,75 % против 5,8 %; $p = 0,109$) и частоте положительного края резекции (12,5 % против 8,1 %; $p = 0,629$). Выявлено отсутствие достоверного различия в надире послеоперационного уровня ПСА (медиана 0,02 нг/мл, межквартильный диапазон 0,008–0,08) у пациентов в обеих группах ($p = 0,532$) (рис. 3).

В группе *mtCHEK2*(+) была выше доля пациентов с ранним началом заболевания в возрасте до 55 лет (37,5 % против 26,7 %) и семейных форм РПЖ (25,0 % против 20,9 %), по сравнению с *mtCHEK2*(–), однако различие было статистически незначимым ($p = 0,381$ и $p = 0,744$ соответственно).

Влияние герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 на выживаемость без биохимического рецидива. В анализ выживаемости без биохимического

рецидива включены данные 89 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями исключения были наличие адьювантной лучевой или гормональной терапии, надир послеоперационного ПСА $\geq 0,2$ нг/мл.

Медиана надир ПСА составила 0,02 нг/мл (межквартильный диапазон 0,0080–0,090 нг/мл), без достоверного различия между обеими группами пациентов ($p = 0,793$).

При медиане наблюдения после радикального лечения 57,9016 мес (межквартильный диапазон 35,9672–88,2131 мес) биохимический рецидив заболевания выявлен у 13 (86,7 %) пациентов *mtCHEK2*(+) и у 41 (55,4 %) пациента *mtCHEK2*(–).

Ранние биохимические рецидивы в течение ≤ 12 мес после радикального лечения достоверно чаще выявлялись в группе *mtCHEK2*(+), чем в группе *mtCHEK2*(–): 66,7 % против 17,6 % (отношение рисков (ОР) 3,795; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,06–6,98; $p < 0,001$).

Медиана выживаемости без биохимического рецидива больных в группе *mtCHEK2*(+) составила 4,885 мес (95 % ДИ 1,409–8,362 мес) и была досто-

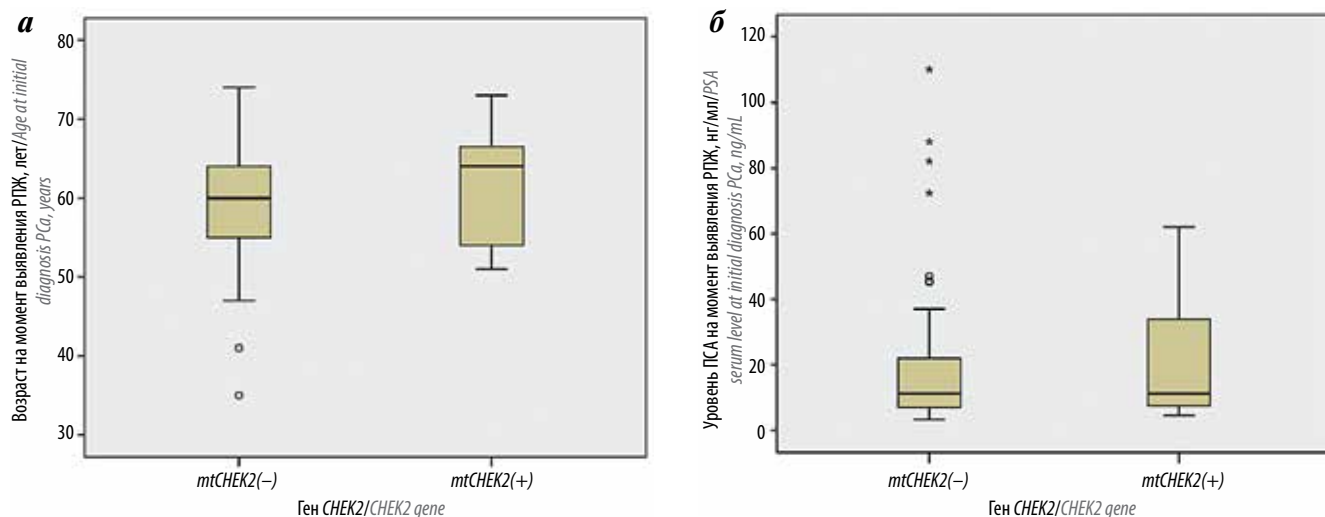


Рис. 2. Сравнение возраста (а) и уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови (б) на момент выявления рака предстательной железы (РПЖ) у больных в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+IG>A в гене CHEK2
Fig. 2. Comparison of the age (a) and prostate-specific antigen (PSA) serum level (b) at the initial diagnosis in patients with prostate cancer (PCa) by germline mutation I157T and IVS2+IG>A status in the CHEK2 gene

Таблица 2. Сравнение основных клиничко-морфологических характеристик у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+IG>A в гене CHEK2

Table 2. Comparison of the baseline clinicopathologic characteristics in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+IG>A status in the CHEK2 gene

Клиническая характеристика Patient characteristic	mtCHEK2(+)	mtCHEK2(-)	p
Медиана возраста на момент выявления рака предстательной железы (межквартильный интервал), лет Median age at initial diagnosis of prostate cancer (interquartile range), years	64 (53,5–66,75)	60 (55–64)	0,279
Медиана уровня простатического специфического антигена на момент выявления рака предстательной железы (межквартильный интервал), нг/мл Median prostate-specific antigen level at initial diagnosis of prostate cancer (interquartile range), ng/mL	11,17 (7,0–36,44)	11,23 (7,07–22,05)	0,571
Распределение по стадии T, n (%): Tumor stage T, n (%):			
T2	8 (50)	50 (58,1)	0,548
T3	8 (50)	34 (39,6)	
T4	0	2 (2,3)	
Распределение по стадии N, n (%): Nodal stage N, n (%):			
N0	13 (81,25)	67 (77,9)	0,766
N1	3 (18,75)	19 (22,1)	
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP, n (%): Histologic grade of tumor by ISUP grading system of PCa, n (%):			
I	6 (37,5)	44 (51,2)	0,246
II	4 (25,0)	20 (23,3)	
III	1 (6,25)	7 (8,1)	
IV	3 (18,75)	8 (9,3)	
V	2 (12,5)	7 (8,1)	

верно ниже, чем в группе mtCHEK2(-) – 43,607 мес (95 % ДИ 28,780–58,433 мес), различие имеет статистическую значимость (p < 0,001, log-rank-тест).

График выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения РПЖ в зависимости от носительства герминальных мутаций

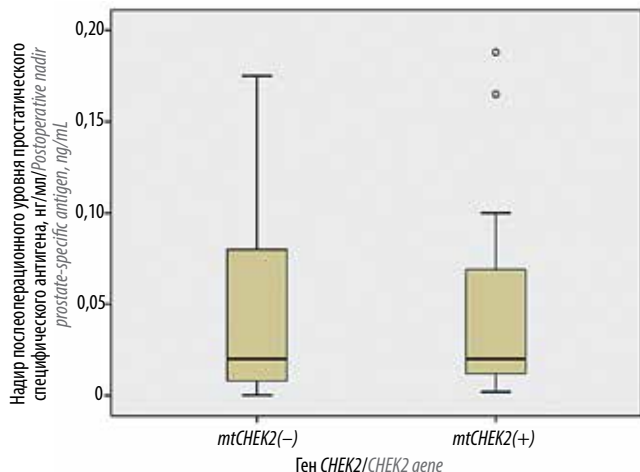


Рис. 3. Сравнение надира послеоперационного уровня простатического специфического антигена у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 3. Comparison of postoperative nadir prostate-specific antigen in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 представлен на рис. 4.

К наиболее значимым факторам прогноза выживаемости без биохимического рецидива в однофакторном регрессионном анализе относится наличие криброзных структур в опухоли (ОР 4,68; 95 % ДИ 2,20–9,97; $p < 0,001$) и герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 (ОР 3,61; 95 % ДИ 1,88–6,92; $p < 0,001$). Статистически значимая связь с риском биохимического рецидива также отмечалась для перинеуральной инвазии опухоли, низкодифференцированной градации опухоли, положительного края резекции, стадии N1, местно-распространенной стадии T3–T4 и уровня ПСА на момент выявления заболевания ≥ 10 нг/мл (табл. 3).

В многофакторном регрессионном анализе Кокса (табл. 4) независимыми факторами прогноза выживаемости без биохимического рецидива оказались только 3 фактора: герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 (ОР 3,27; 95 % ДИ 1,69–6,34; $p < 0,001$), перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,11; 95 % ДИ 1,63–5,94; $p = 0,001$) и наличие положительного края резекции (ОР 2,97; 95 % ДИ 1,31–6,72; $p = 0,009$).

При подгрупповом анализе в зависимости от стадии заболевания (табл. 5) выявлено статистически значимое снижение выживаемости без биохимического рецидива пациентов группы mtCHEK2(+), по сравнению с группой mtCHEK2(–), при локализованной стадии РПЖ (медианы 6,85 мес против 105,18 мес; $p = 0,008$) и местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (медианы 3,21 мес против 20,0 мес; $p = 0,008$), а также отмечена тенденция к снижению

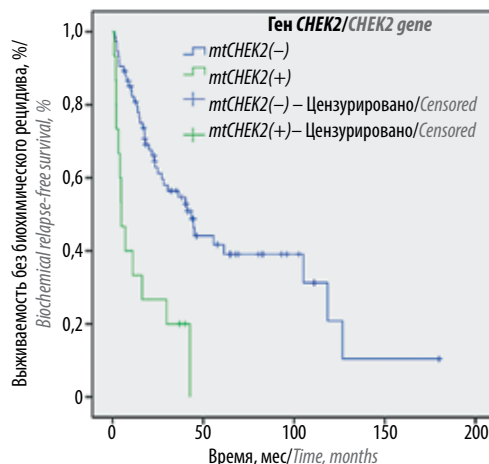


Рис. 4. Выживаемость без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 4. Biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

выживаемости в подгруппе местно-распространенного РПЖ стадии T3–T4N0M0 (медианы 11,12 мес против 18,26 мес; $p = 0,065$); графики выживаемости представлены на рис. 5. В многофакторном регрессионном анализе Кокса герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 являются независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива у пациентов с локализованной стадией РПЖ (ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; $p = 0,045$), а также имеют тенденцию к значительному снижению выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ местно-распространенной стадии T3–T4N0M0 (ОР 3,10; 95 % ДИ 0,99–9,69; $p = 0,052$).

Влияние герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 на безметастатическую выживаемость. В анализ безметастатической выживаемости включены данные всех 102 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Критериями исключения были проведение адъювантной гормональной терапии, надир послеоперационного ПСА $\geq 0,2$ нг/мл.

При медиане наблюдения после радикального лечения РПЖ 64,9016 мес (межквартильный диапазон 36,7869–89,1969 мес) метастатическое прогрессирование заболевания выявлено у 8 (50 %) пациентов mtCHEK2(+) и у 32 (37,21 %) пациентов mtCHEK2(–).

Ранее метастатическое прогрессирование в течение 24 мес после радикального лечения достоверно чаще выявлялось в группе mtCHEK2(+), чем в группе mtCHEK2(–): 31,25 % против 4,65 % (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$).

Медиана безметастатической выживаемости больных в группе mtCHEK2(+) составила 40,36 мес

Таблица 3. Прогностические факторы выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы по данным однофакторного регрессионного анализа Кокса

Table 3. Prognostic factors for biochemical relapse-free survival and metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by univariate Cox regression analysis

Фактор прогноза Prognostic factor	Выживаемость без биохимического рецидива Biochemical relapse-free survival		Безметастатическая выживаемость Metastasis-Free survival	
	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>
Местно-распространенная стадия Т3–Т4 Locally advanced stage T3–T4	1,91 (1,11–3,29)	0,019	1,81 (0,96–3,42)	0,067
Опухолевое вовлечение регионарных лимфатических узлов (стадия N1) Regional lymphatic nodal involvement (stage N1)	2,30 (1,24–4,28)	0,008	4,01 (2,06–7,82)	<0,001
Уровень простатического специфического антигена на момент выявления рака предстательной железы, нг/мл: Prostate-specific antigen level at initial diagnosis of prostate cancer, ng/mL:				
≥10	1,75 (1,01–3,03)	0,046	2,28 (1,13–4,60)	0,022
≥20	1,476 (0,84–2,61)	0,181	2,77 (1,46–5,26)	0,002
Низкодифференцированная гистологическая градация РПЖ с суммой баллов по шкале Глисона ≥8 Poorly differentiated (high grade) prostate cancer with Gleason score ≥8	3,36 (1,83–6,17)	<0,001	4,32 (2,21–8,45)	<0,001
Положительный край резекции Positive resection margin	3,294 (1,47–7,39)	0,004	2,71 (1,12–6,54)	0,027
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	3,609 (1,88–6,92)	<0,001	2,19 (0,996–4,80)	0,051
Наличие крибровых структур в опухоли Presence of cribriform morphology in tumor	4,683 (2,20–9,97)	<0,001	3,56 (1,46–8,68)	0,005
Перинеуральная инвазия опухоли Perineural invasion of tumor	3,49 (1,84–6,62)	<0,001	2,93 (1,42–6,07)	0,004
Лимфоваскулярная инвазия опухоли Lymphovascular invasion of tumor	1,59 (0,89–2,83)	0,118	1,85 (0,97–3,54)	0,062

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.
Note. Here and in the tables 4–7: HR – hazard ratio; CI – confidence interval.

Таблица 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении факторов прогноза выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы

Table 4. Multivariate Cox regression analysis for biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	<i>p</i>
Положительный край резекции Positive resection margin	2,97 (1,31–6,72)	0,009
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	3,27 (1,69–6,34)	<0,001
Перинеуральная инвазия опухоли Perineural invasion of tumor	3,11 (1,63–5,94)	0,001

(95 % ДИ 10,63–70,09 мес) и была достоверно ниже, чем в группе *mtCHEK2(-)* – 95,57 мес (95 % ДИ 49,22–141,93 мес), различие является статистически значимым ($p = 0,046$, *log-rank*-тест). При статусе *mtCHEK2(+)* 12-месячная безметастатическая выживаемость после

радикального лечения была $81,3 \pm 9,8$ % и при статусе *mtCHEK2(-)* – $97,6 \pm 1,7$ %, 3-летняя безметастатическая выживаемость – $68,8 \pm 11,6$ и $88,5 \pm 3,6$ % соответственно, 5-летняя безметастатическая выживаемость – $48,1 \pm 14,9$ и $73,1 \pm 5,6$ % соответственно.

Таблица 5. Сравнение медиан и независимых факторов неблагоприятного прогноза выживаемости без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы при различных стадиях заболевания и в зависимости от носительства герминальных мутаций *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2*

Table 5. Comparison of the median biochemical relapse-free survival and its independent prognostic unfavorable factors following radical treatment in patients with prostate cancer by different disease stages and germline mutation *I157T* and *IVS2+1G>A* status in the *CHEK2* gene

Стадия рака предстательной железы Prostate cancer stage	Медиана выживаемости без биохимического рецидива (95 % ДИ), мес Median biochemical relapse-free survival (95 % CI), month			Независимый фактор прогноза выживаемости без биохимического рецидива Independent prognostic factor for biochemical relapse-free survival
	<i>mtCHEK2</i> (+)	<i>mtCHEK2</i> (-)	<i>p</i> , <i>log-rank</i> -тест <i>p</i> , <i>log-rank</i> test	
Локализованная Localized	6,852 (1,804–11,901)	105,180 (20,279–190,082)	0,008	Положительный край резекции (ОР 9,447; 95 % ДИ 1,808–49,345; <i>p</i> = 0,008) Positive resection margin (HR 9.447; 95 % CI: 1.808–49.345; <i>p</i> = 0.008) Герминальные мутации <i>I157T</i> и <i>IVS2+1G>A</i> в гене <i>CHEK2</i> (ОР 3,048; 95 % ДИ 1,024–9,078; <i>p</i> = 0,045) Germline mutations <i>I157T</i> and <i>IVS2+1G>A</i> in the <i>CHEK2</i> gene (HR 3.048; 95 % CI 1.024–9.078; <i>p</i> = 0.045) Перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,011; 95 % ДИ 1,136–7,983; <i>p</i> = 0,027) Perineural invasion of tumor (HR 3.011; 95 % CI 1.136–7.983; <i>p</i> = 0.027)
Местно-распространенная Т3–Т4N0M0 Locally advanced T3–T4N0M0	11,115 (0–30,826)	18,262 (9,029–27,495)	0,065	Перинеуральная инвазия опухоли (ОР 3,184; 95 % ДИ 0,960–10,563; <i>p</i> = 0,058) Perineural invasion of tumor (HR 3.184; 95 % CI 0.960–10.563; <i>p</i> = 0.058) Герминальные мутации <i>I157T</i> и <i>IVS2+1G>A</i> в гене <i>CHEK2</i> (ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; <i>p</i> = 0,052) Germline mutations <i>I157T</i> and <i>IVS2+1G>A</i> in the <i>CHEK2</i> gene (HR 3.099; 95 % CI 0.991–9.689; <i>p</i> = 0.052) Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли (<i>p</i> = 0,065) Poorly differentiated (high grade) prostate cancer (<i>p</i> = 0.065)
Местно-распространенная ТлюбаяN1M0 Locally advanced TanyN1M0	3,213 (0,904–5,522)	20,0 (1,874–38,126)	0,008	Крибровые структуры в опухоли (ОР 6,981; 95 % ДИ 1,612–30,2361; <i>p</i> = 0,009) Cribriform morphology in tumor (HR 6.981; 95 % CI 1.612–30.2361; <i>p</i> = 0.009)

График безметастатической выживаемости после радикального лечения РПЖ в зависимости от носительства герминальных мутаций *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2* представлен на рис. 6.

Анализ Кокса обнаружил, что герминальные мутации *I157T* и *IVS2+1G>A* в гене *CHEK2* являются независимым фактором неблагоприятного прогноза, ассоциированным с тенденцией снижения безметастатической выживаемости после радикального лечения РПЖ (однофакторный анализ: ОР 2,19; 95 % ДИ 0,996–4,80; *p* = 0,051; многофакторный анализ: ОР 2,19; 95 % ДИ 0,93–5,13; *p* = 0,072). Другие факторы прогноза безметастатической выживаемости представлены в табл. 3 и 6 (результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса).

При подгрупповом анализе в зависимости от стадии заболевания (табл. 7) выявлено статистически значимое снижение безметастатической выживаемости пациентов группы *mtCHEK2*(+), по сравнению с *mtCHEK2*(-), при локализованной стадии РПЖ (медианы 40,36 мес против 158,16 мес; *p* = 0,013) и местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (медианы 11,38 мес против 48,82 мес; *p* < 0,001). В подгруппе местно-распространенной стадии Т3–Т4N0M0 обнаружено отсутствие достоверного различия безметастатической выживаемости (медиана не достигнута при *mtCHEK2*(+) и составила 95,57 мес при *mtCHEK2*(-); *p* = 0,860). Графики выживаемости представлены на рис. 7. По данным многофакторного регрессионного анализа герминальные мутации

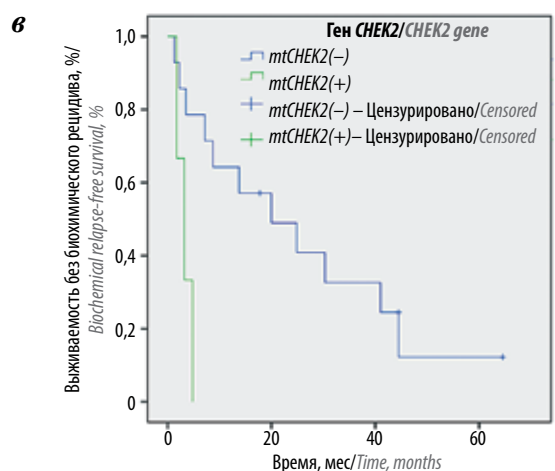
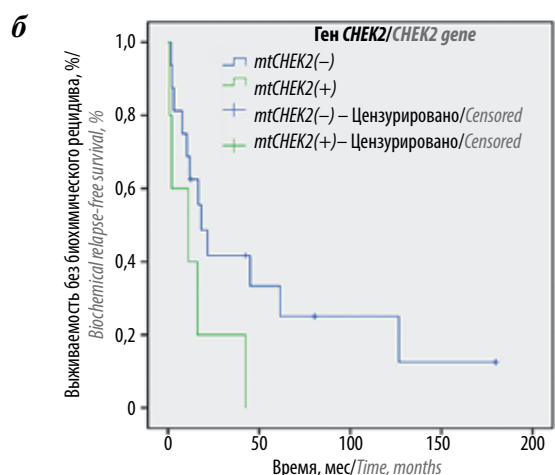
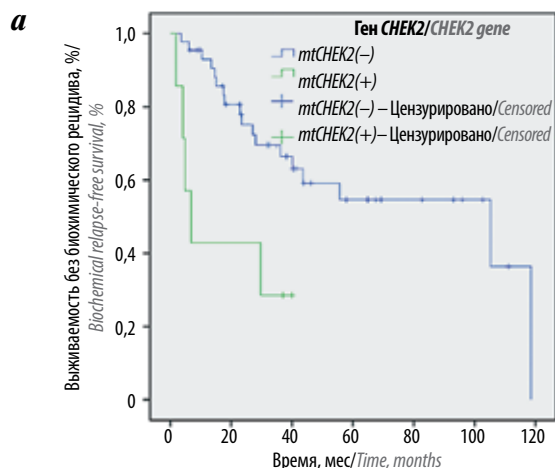


Рис. 5. Выживаемость без биохимического рецидива после радикального лечения у больных раком предстательной железы локализованной (а), местно-распространенной T3–T4N0M0 (б) и ТлюбаяN1M0 (в) стадии в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 5. Biochemical relapse-free survival following radical treatment in patients with localized (a), locally advanced T3–T4N0M0 (б) or TanyN1M0 (в) prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

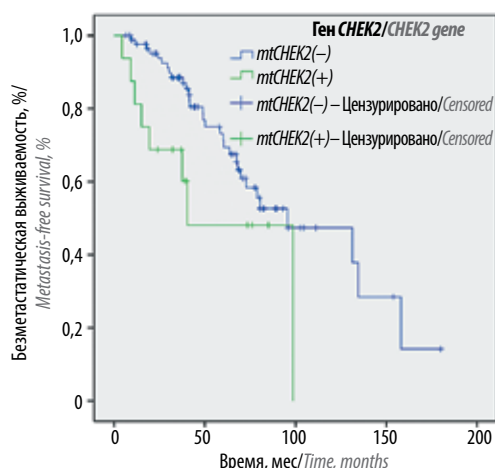


Рис. 6. Безметастатическая выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2
Fig. 6. Metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the CHEK2 gene

I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2* являются независимым фактором неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных локализованной стадии РПЖ (ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза при местно-распространенной стадии ТлюбаяN1M0 (ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$).

Обсуждение

Ген *CHEK2* относится к онкосупрессорным, кодирует белок checkpoint протеинкиназу 2 (Chk2) – один из ключевых регуляторов клеточного цикла, его активация происходит в случае разрывов ДНК и приводит к апоптозу клеток и торможению клеточного цикла до репарации ДНК [16, 17]. Chk2 является основным эффектором реакции клетки на двунитевые разрывы ДНК [18–20], активирующие протеинкиназу АТМ семейства PIKK [21]. Механизм действия АТМ включает прямое фосфорилирование определенных белков сигнальных путей, а также фосфорилирование и активацию белка Chk2 [22, 23]. Активированная протеинкиназа Chk2 отделяется от локуса повреждения и запускает дальнейший каскад фосфорилирования [24]: к субстратам фосфорилирования Chk2 относятся белок BRCA1, белок p53, фактор транскрипции E2F1, белок PML, фосфатазы Cdc25 (рис. 8). Мутации в гене *CHEK2*, запускающие нарушение функции белка Chk2, связаны с канцерогенезом целого ряда опухолей [19, 25], в том числе семейных форм рака молочной железы [26, 27], миелодиспластического синдрома [28], РПЖ [29], рака толстой кишки [30], легкого [31], остеосаркомы [32] и др. Для российской популяции

Таблица 6. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса в отношении факторов прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы

Table 6. Multivariate Cox regression analysis for metastasis-free survival following radical treatment in patients with prostate cancer

Фактор прогноза Prognostic factor	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)	p
Опухолевое вовлечение регионарных лимфатических узлов (стадия N1) Regional lymphatic nodal involvement (stage N1)	3,70 (1,78–7,68)	<0,001
Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли Poorly differentiated (high grade) prostate cancer	2,83 (1,36–5,87)	0,005
Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene	2,19 (0,93–5,13)	0,072

Таблица 7. Сравнение медиан и независимых факторов прогноза безметастатической выживаемости после радикального лечения у больных раком предстательной железы при различных стадиях заболевания и в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене *CHEK2*

Table 7. Comparison of the median metastasis-free survival and its independent prognostic factors following radical treatment in patients with prostate cancer by different disease stages and germline mutation I157T and IVS2+1G>A status in the *CHEK2* gene

Стадия рака предстательной железы Prostate cancer stage	Медиана безметастатической выживаемости (95 % ДИ), мес Median metastasis-free survival (95 % CI), month			Независимый фактор прогноза безметастатической выживаемости Independent prognostic factor for metastasis-free survival
	mt <i>CHEK2</i> (+)	mt <i>CHEK2</i> (-)	p, log-rank-тест p, log-rank test	
Локализованная Localized	40,361 (10,827–69,894)	158,164	0,013	Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> (ОР 5,17; 95 % ДИ 1,23–21,70; p = 0,025) Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene (HR 5.17; 95 % CI 1.23–21.70; p = 0.025)
Местно-распространенная T3–T4N0M0 Locally advanced T3–T4N0M0	Не достигнута Not reached	95,574 (71,415–119,733)	0,860	Низкодифференцированная гистологическая градация опухоли (ОР 5,79; 95 % ДИ 1,82–18,36; p = 0,003) Poorly differentiated (high grade) prostate cancer (HR 5.79; 95 % CI 1.82–18.36; p = 0.003)
Местно-распространенная Глубокая N1M0 Locally advanced TanyN1M0	11,377 (0,201–22,553)	48,820 (35,278–62,362)	<0,001	Лимфоваскулярная инвазия опухоли (ОР 0,25; 95 % ДИ 0,07–0,83; p = 0,024) Lymphovascular invasion of tumor (HR 0.25; 95 % CI 0.07–0.83; p = 0.024)
				Крибровые структуры в опухоли (ОР 5,78; 95 % ДИ 0,95–35,23; p = 0,057) Cribriform morphology in tumor (HR 5.78; 95 % CI 0.95–35.23; p = 0.057)
				Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене <i>CHEK2</i> (ОР 5,09; 95 % ДИ 0,72–35,76; p = 0,102) Germline mutations I157T and IVS2+1G>A in the <i>CHEK2</i> gene (HR 5.09; 95 % CI 0.72–35.76; p = 0.102)

наиболее распространенными герминальными молекулярными перестройками в гене *CHEK2* являются I100delC, I157T и IVS2+1G>A [33, 34], каждая из которых ассоциирована с высоким риском развития злокачественных новообразований.

Миссенс-мутация I157T (с. 470T>C, rs374 170 772) в гене *CHEK2* связана с заменой тимидина на цитозин в положении 470, что приводит к замещению изолей-

цина треонином в положении 157 (р. Ile157T) с определенными функциональными последствиями, в том числе нарушением димеризации и аутофосфорилирования центрального домена протеинкиназы Chk2 – FНА [17].

Результаты нашего исследования показали высокую частоту (14,7 %) распространенности герминальной миссенс-мутации I157T в гене *CHEK2*

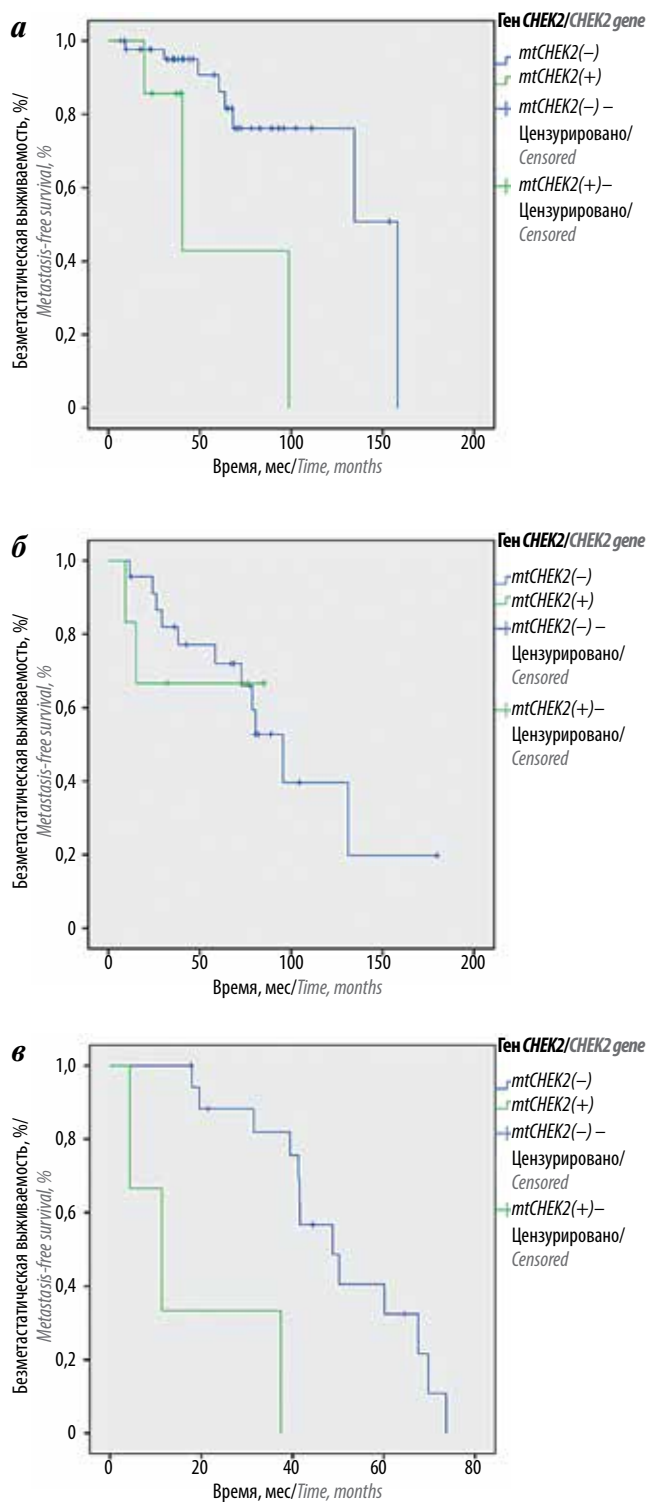


Рис. 7. Безметастатическая выживаемость после радикального лечения у больных раком предстательной железы локализованной (а), местно-распространенной T3–T4N0M0 (б) и ТлюбаяN1M0 (в) стадий в зависимости от носительства герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2

Fig. 7. Metastasis-free survival following radical treatment in patients with localized (a), locally advanced T3–T4N0M0 (б) or TanyN1M0 (в) prostate cancer by germline mutation I157T and IVS2+1G>A in the CHEK2 gene

в российской популяции у больных РПЖ, аналогично высокой частоте мутации (8,17 %) при раке молочной железы и яичников [35]. Распространенность мутации оказалась выше по сравнению с данными зарубежных исследований (табл. 8), что, с одной стороны, возможно, обусловлено включением в наше исследование большого числа пациентов с рецидивом и метастатическим прогрессированием заболевания, у которых чаще выявляют герминальные мутации в генах DDR, но также может быть связано с исходными популяционными особенностями носительства герминальных мутаций у жителей Восточной и Северной Европы. Например, сопоставимая частота носительства мутации I157T обнаружена в польской популяции больных РПЖ – 8,1 % (при семейных случаях РПЖ – 10,4 %, в популяции здоровых мужчин – 4,7 %; $p < 0,001$) [36] и финской популяции больных семейными формами РПЖ – 10,8 % (в контрольной популяции здоровых мужчин – 5,4 %; $p = 0,04$) [37].

Важно отметить, что, по данным нашего исследования, выявлено отсутствие достоверных различий клинико-морфологических характеристик РПЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене CHEK2 и у пациентов без выявленных мутаций в гене CHEK2. Возраст и уровень ПСА достоверно не различались в зависимости от наличия мутаций, а также частота низкодифференцированных гистологических форм, местно-распространенных стадий и морфологических факторов риска.

Однако у пациентов, получивших радикальное лечение РПЖ, герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 ассоциированы со снижением выживаемости без биохимического рецидива (ОР 3,272; 95 % ДИ 1,688–6,341; $p < 0,001$) и имеют тенденцию значимости фактора неблагоприятного прогноза безметастатической выживаемости (ОР 2,186; 95 % ДИ 0,932–5,126; $p = 0,072$). Данные подгруппового анализа подтверждают независимую прогностическую значимость герминальных мутаций I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 при локализованной стадии РПЖ (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,048; 95 % ДИ: 1,024–9,078; $p = 0,045$; безметастатическая выживаемость: ОР 5,168; 95 % ДИ 1,231–21,699; $p = 0,025$), а также тенденцию значимости для больных с местно-распространенными стадиями T3–T4N0M0 (выживаемость без биохимического рецидива: ОР 3,099; 95 % ДИ 0,991–9,689; $p = 0,052$) и ТлюбаяN1M0 (безметастатическая выживаемость: ОР 5,089; 95 % ДИ 0,724–35,755; $p = 0,102$).

По данным нашего исследования выявлено, что герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 ассоциированы с повышенным риском раннего биохимического рецидива в течение 12 мес (ОР 3,795; 95 % ДИ 2,06–6,98; $p < 0,001$) и раннего метастатического прогрессирования в течение 24 мес (ОР 6,72; 95 % ДИ 2,02–22,34; $p = 0,004$) после радикального лечения.

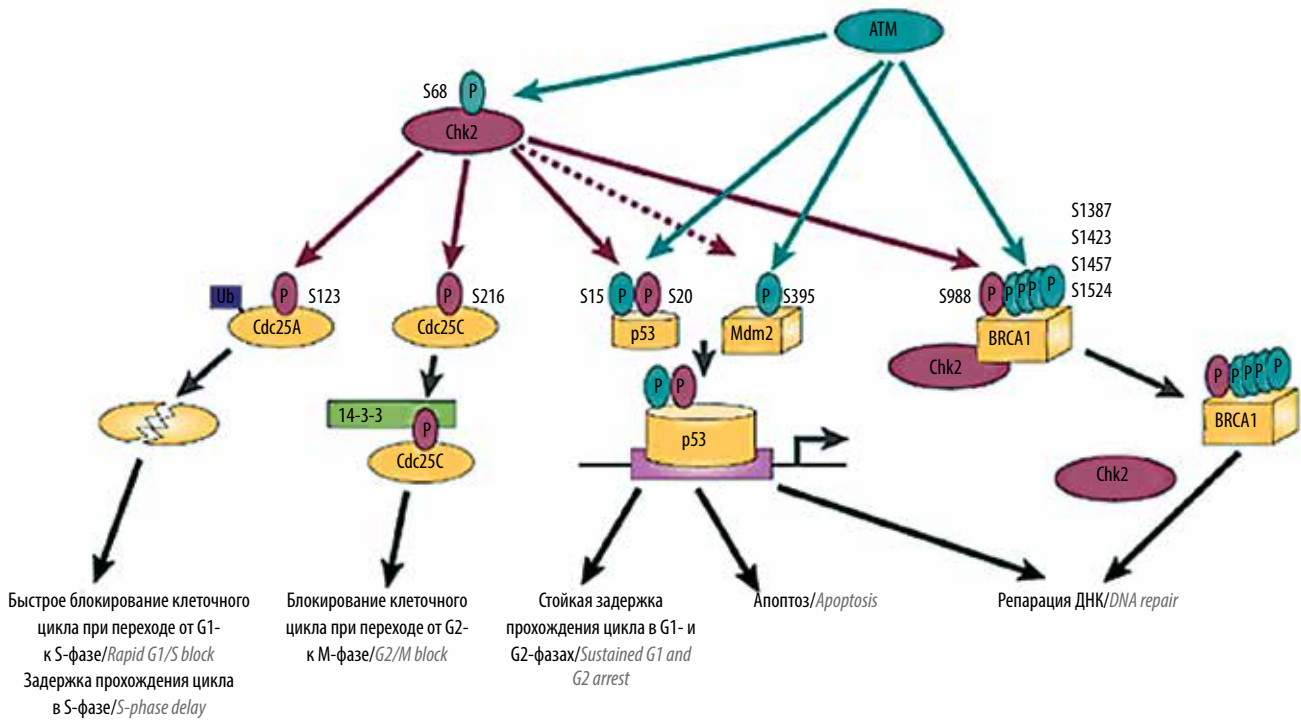


Рис. 8. Участие протеинкиназы Chk2 в торможении клеточного цикла, апоптозе и репарации ДНК (адаптировано из Nature Reviews: <https://www.nature.com/articles/35103059>). Ub – убиквитинирование; P – фосфорилирование
Fig. 8. The role of kinase Chk2 in cell cycle arrest, apoptosis and DNA repair (adapted from Nature Reviews: <https://www.nature.com/articles/35103059>). Ub – ubiquitylation; P – phosphorylating

Таблица 8. Сравнение частоты клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2 у больных РПЖ в популяциях различных стран
Table 8. Comparison of the frequency of clinically significant germline CHEK2 mutations in patients with prostate cancer in certain population among countries

Автор, источник Author, source	Страна Country	Число обследованных больных РПЖ Number of patients with PCa	Особенности популяции Population characteristics	Частота патогенных герминальных мутаций в генах DDR, % Frequency of pathogenic germline mutations in DDR genes, %	Частота клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2, % Frequency of clinically significant germline mutations in the CHEK2 gene, %	Частота герминальной мутации I157T в гене CHEK2, % Frequency of germline mutation I157T in the CHEK2 gene, %
V.N. Giri et al. (2018) [13]	Австралия, США Australia, USA	1328	27,8 % – семейные формы РПЖ 27,8 % - familial cases of PCa	10,9	2,2	Не исследовалась Not investigated
P. Paulo et al. (2018) [38]	Португалия Portugal	121	Семейные формы РПЖ и/или раннее начало заболевания Familial cases and/or early-onset of PCa	14,9	3,33	Не исследовалась Not investigated

Автор, источник Author, source	Страна Country	Число обследованных больных РПЖ Number of patients with PCa	Особенности популяции Population characteristics	Частота патогенных герминальных мутаций в генах DDR, % Frequency of pathogenic germline mutations in DDR genes, %	Частота клинически значимых герминальных мутаций в гене CHEK2, % Frequency of clinically significant germline mutations in the CHEK2 gene, %	Частота герминальной мутации I157T в гене CHEK2, % Frequency of germline mutation I157T in the CHEK2 gene, %
Y. Wu et al. (2018) [39]	США, Китай USA, China	703	Летальный исход от РПЖ Lethal PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	2,42	0,14
		1455	Локализованный РПЖ группы низкого риска Localized PCa low-risk group	Только CHEK2 Only CHEK2	2,13	0,48
C.C. Pritchard et al. (2016) [12]	США USA	692	Метастатический РПЖ Metastatic PCa	11,8	1,9	Не исследовалась Not investigated
		499	Локализованный РПЖ Localized PCa	4,6	0,4	Не исследовалась Not investigated
C. Cybulski et al. (2012) [36]	Польша Poland	3750	Семейные формы РПЖ Familial cases of PCa	17,7	14,3	10,4
			Общая популяция больных РПЖ General population of patients with PCa	12,0	10,2	8,1
E.H. Seppälä et al. (2003) [37]	Финляндия Finland	120	Семейные формы РПЖ Familial cases of PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	14,1	10,8
		537	Общая популяция больных РПЖ General population of patients with PCa	Только CHEK2 Only CHEK2	9,1	7,8

Примечание. РПЖ – рак предстательной железы.
Note. PCa – prostate cancer.

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, связанные с ретроспективным набором и малой выборкой пациентов.

Заключение

Герминальные мутации I157T и IVS2+1G>A в гене CHEK2 являются фактором неблагоприятного прогно-

за для больных РПЖ, ассоциированным с повышенным риском раннего биохимического рецидива и метастатического прогрессирования заболевания после радикального лечения, снижением выживаемости без биохимического рецидива и безметастатической выживаемости. Наличие мутаций в гене CHEK2 не ассоциировано с какими-либо клинико-морфоло-

гическими характеристиками. Применение доступно исследования полимеразной цепной реакции в режиме реального времени повышает эффективность молекулярной диагностики, что позволит в перспек-

тиве разработать подходы прецизионной медицины с выбором наиболее эффективных методов лечения пациента, основанном на индивидуальной генетической характеристике опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2017. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. 236 p. (In Russ.)].
3. D’Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2001;166(6):2185–8. PMID: 11696732.
4. Zumsteg Z.S., Chen Z., Howard L.E. et al. Modified risk stratification grouping using standard clinical and biopsy information for patients undergoing radical prostatectomy: results from SEARCH. *Prostate* 2017;77(16):1592–600. DOI: 10.1002/pros.23436. PMID: 28994485. Available at: <https://doi.org/10.1002/pros.23436>.
5. Park Y.H., Kim Y., Yu H. et al. Is lymphovascular invasion a powerful predictor for biochemical recurrence in pT3 N0 prostatecancer? Results from the K-CaP database. *Sci Rep* 2016;6:25419. DOI: 10.1038/srep25419. PMID: 27146602.
6. Zareba P., Flavin R., Isikbay M. et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(5):719–26. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0237. PMID: 28062398.
7. Bravi C.A., Shariat Sh.F., Mirone V. et al. MP34-09 Prevalence and prognostic impact of prostate cancer histological variants at radical prostatectomy: a long-term, single center analysis. *J Urol*;199(4):e441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.1101>
8. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001. PMID: 26000489.
9. Ghabili K., Nguyen K., Hsiang W. et al. National trends in the management of patients with positive surgical margins at the time of radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2018;36:6_suppl:111. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.6_suppl.111.
10. Bandini M., Preisser F., Soligo M. et al. MP21-14 Stage-migration and survival of lymph node positive prostate cancer patients: a comprehensive trend analyses of surgically treated men over the last two decades. *J Urol*;199(4):e268. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.02.705>.
11. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1748–57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882. PMID:23569316. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>.
12. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. PMID: 27433846. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>.
13. Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C. et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2018;1–7. Available at: <https://doi.org/10.1002/pros.23739>.
14. Pan M., Cong P., Wang Y. et al. Novel LOVD databases for hereditary breast cancer and colorectal cancer genes in the Chinese population. *Hum Mutat* 2011;32(12):1335–40. DOI: 10.1002/humu.21588. PMID: 21901790.
15. Киричек А.А., Камолов Б.Ш., Савёлов Н.А., Матвеев В.Б. О стадировании онкоурологических заболеваний по обновленной TNM-классификации 8-го издания. *Онкоурология*. 2018;14(1):166–72. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-166-172. [Kirichek A.A., Kamolov B.Sh., Savyolov N.A., Matveev V.B. On staging of urologic cancers in accordance with the updated 8th edition of the TNM Classification. *Onkourologiya* = Cancer Urology 2018;14(1):166–72. (In Russ.)].
16. Hirao A., Kong Y.Y., Matsuoka S. et al. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 2000;287:1824–7. PMID: 10710310.
17. Cai Z., Chehab N.H., Pavletich N.P. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpointkinase. *Mol Cell* 2009;35:818–29. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.007. PMID: 19782031.
18. Ahn J., Urist M., Prives C. The Chk2 protein kinase. *DNA Repair (Amst)* 2004;3:1039–47. DOI: 10.1016/j.dnarep.2004.03.033. PMID: 15279791.
19. Bartek J., Lukas J. Chk1 and Chk2 kinases in checkpoint control and cancer. *Cancer Cell* 2003;3:421–9. PMID: 12781359.
20. Stracker T.H., Usui T., Petrini J.H. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair (Amst)* 2009;8:1047–54. DOI: 10.1016/j.dnarep.2009.04.012. PMID: 19473886.
21. Harper J.W., Elledge S.J. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell* 2007;28:739–45. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.11.015. PMID: 18082599.
22. Falck J., Mailand N., Syljuasen R.G. et al. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature* 2001;410:842–7. DOI: 10.1038/35071124. PMID: 11298456.
23. Matsuoka S., Rotman G., Ogawa A. et al. Ataxia telangiectasia-mutated phosphorylates Chk2 *in vivo* and *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10389–94. DOI: 10.1073/pnas.190030497. PMID: 10973490.
24. Lukas C., Falck J., Bartkova J. et al. Distinct spatiotemporal dynamics of mammalian checkpoint regulators induced by DNA damage. *Nat Cell Biol* 2003;5:255–60. DOI: 10.1038/ncb945. PMID: 12598907.
25. Antoni L., Sodha N., Collins I. et al. CHK2 kinase: cancer susceptibility and cancer therapy – two sides of the same coin? *Nat Rev Cancer* 2007;7:925–36. DOI: 10.1038/nrc2251. PMID: 18004398.
26. Meijers-Heijboer H., van den Ouweland A., Klijn J. et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*1100delC) in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat*

- Genet 2002;31:55–9. DOI: 10.1038/ng879. PMID: 11967536.
27. Vahteristo P., Bartkova J., Eerola H. et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71:432–8. DOI: 10.1086/341943. PMID: 12094328.
 28. Aktas D., Arno M.J., Rassool F. et al. Analysis of CHK2 in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2002;26:985–7. PMID: 12363465.
 29. Dong X., Wang L., Taniguchi K. et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72:270–80. DOI: 10.1086/346094. PMID: 12533788.
 30. Kleibl Z., Havranek O., Hlavata I. et al. The CHEK2 gene I157T mutation and other alterations in its proximity increase the risk of sporadic colorectal cancer in the Czech population. *Eur J Cancer* 2009;45(4):618–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.09.022. PMID: 18996005.
 31. Matsuoka S., Nakagawa T., Masuda A. et al. Reduced expression and impaired kinase activity of a Chk2 mutant identified in human lung cancer. *Cancer Res* 2001;61:5362–5. PMID: 11454675.
 32. Miller C.W., Ikezoe T., Krug U. et al. Mutations of the CHK2 gene are found in some osteosarcomas, but are rare in breast, lung, and ovarian tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33:17–21. PMID: 11746983.
 33. Наседкина Т.В., Громыко О.Е., Емельянова М.А. и др. Определение герминальных мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK2 с использованием биочипов у больных раком молочной железы. *Молекулярная биология* 2014;48(2):243–50. DOI: 10.7868/S0026898414020141. [Nasedkina T.V., Gromyko O.E., Emelyanova M.A. et al. Determination of germinal mutations in the BRCA1, BRCA2 and CHEK2 genes using biochips in patients with breast cancer. *Molekulyarnaya Biologiya = Molecular Biology* 2014;48(2):243–50. (In Russ.)].
 34. Батенева Е.И., Филиппова М.Г., Тюляндина А.С. и др. Высокая частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, BLM у больных раком яичников в российской популяции. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(4):51–6. [Bateneva E.I., Filippova M.G., Tyulyandina A.S. et al. High rate of mutations in the BRCA1, BRCA2, CHEK2, NBN, and BLM genes in Russian ovarian cancer patients. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2014;(4):51–6. (In Russ.)].
 35. Батенева Е.И. Новая диагностическая панель для выявления наследственной предрасположенности к развитию рака молочной железы и рака яичников. Автореф. дис. ... на канд. мед. наук. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, М., 2015. С. 22. [Bateneva E.I. New diagnostic panel to identify hereditary susceptibility to the development of breast cancer and ovarian cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate medical sciences. RONTC im. N.N. Blokhin, Moscow, 2015. P. 22. (In Russ.)].
 36. Cybulski C., Wokolorczyk D., Kluzniak W. et al. An inherited NBN mutation is associated with poor prognosis prostate cancer. *Br J Cancer* 2013;108(2):461–8. DOI: 10.1038/bjc.2012.486. PMID: 23149842.
 37. Seppälä E.H., Ikonen T., Mononen N. et al. CHEK2 variants associate with hereditary prostate cancer. *Br J Cancer* 2003;89(10):1966–70. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601425. PMID: 14612911.
 38. Paulo P., Maia S., Pinto C. et al. Targeted next generation sequencing identifies functionally deleterious germline mutations in novel genes in early-onset/familial prostate cancer. *PLoS Genet* 2018;14(4):e1007355. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007355. PMID: 29659569.
 39. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018;78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505. PMID: 29520813.

Вклад авторов

В.Б. Матвеев: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, руководство исследованием;
 А.А. Киричек: разработка дизайна исследования, обзор и перевод публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистический анализ, оформление иллюстративного материала, написание текста рукописи;
 А.В. Савинкова: получение данных для анализа, оформление иллюстративного материала;
 А.В. Хачатурян, Д.А. Головина: получение данных для анализа;
 Л.Н. Любченко: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, руководство исследованием.

Authors' contributions

V.B. Matveev: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, scientific editing of the article, research management;
 A.A. Kirichek: developing the research design, reviewing and translated relevant publications, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, statistical analysis, article writing;
 A.V. Savinkova: obtaining data for analysis, design of illustrative material;
 A.V. Khachatryan, D.A. Golovina: obtaining data for analysis;
 L.N. Liubchenko: developing the research design, reviewing of publications of the article's theme, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, scientific editing of the article, research management.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
 А.А. Киричек/A.A. Kirichek: <https://orcid.org/0000-0002-3672-2369>
 Л.Н. Любченко/L.N. Liubchenko: <https://orcid.org/0000-0003-4775-3299>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.09.2018. **Принята к публикации:** 10.12.2018.

Article received: 03.09.2018. **Accepted for publication:** 10.12.2018.