

STAND VAN ZAKEN

CHEK2-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies

UITBREIDING VAN DE GENETISCHE DIAGNOSTIEK OP BORSTKANKER

Muriel A. Adank, Frederik J. Hes, Wendy A.G. van Zelst-Stams, M. Petrousjka van den Tol, Caroline Seynaeve en Jan C. Oosterwijk

In de meerderheid van de borstkankerfamilies wordt met DNA-diagnostiek geen *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie aangetoond en blijft de genetische oorzaak onverklaard.

Sinds kort wordt bij een vermoeden op erfelijke borstkanker standaard ook getest op de *CHEK2**1100delC-mutatie.

De 1100delC-mutatie in het *CHEK2*-gen kan het optreden van borstkanker in circa 5% van de 'non-*BRCA1/2*'-families in Nederland verklaren.

Deze *CHEK2**1100delC-mutatie geeft in de algemene bevolking een lichte verhoging van het risico op borstkanker, maar voor een eerstegraads vrouwelijk familielid van iemand met familiale borstkanker is het borstkankerrisico 35-55%.

Draagsters van de *CHEK2**1100delC-mutatie die borstkanker hebben of hebben gehad, hebben een verhoogd risico op contralaterale borstkanker; er zijn aanwijzingen dat de prognose ongunstiger is.

Heterozygote *CHEK2**1100delC-mutatie draagsters uit borstkankerfamilies komen in aanmerking voor jaarlijkse mammografie en specialistische borstcontrole in de leeftijd van 35-60 jaar.

Prospectief onderzoek in *CHEK2*-families is belangrijk om op termijn tot specifiekere behandel- en screeningsadviezen te komen.

Een 45-jarige vrouw wordt verwezen voor erfelijkheidsonderzoek omdat zijzelf, haar moeder en tante borstkanker hebben gehad. Dit is een indicatie voor DNA-diagnostiek; 6 weken later is de uitslag daarvan bekend en blijkt er geen *BRCA1/2*-mutatie te zijn aangetoond. Er is wel sprake van één *CHEK2**1100delC-mutatie, die van haar moeder afkomstig blijkt te zijn. Haar zussen blijken ook draagster te zijn en komen daarom in aanmerking voor intensieve borstcontroles. De stamboom van patiënte is afgebeeld in figuur 3; zij is de indexpatiënte in deze stamboom.

Bij ongeveer 1 op de 8 vrouwen in Nederland (circa 13%) wordt ooit borstkanker of een voorstadium daarvan gediagnosticeerd. Jaarlijks gaat het om meer dan 14.000 vrouwen (bron: Nederlandse kankerregistratie IKNL; www.cijfersoverkanker.nl). Van alle nieuwe borstkankerpatiënten heeft ongeveer 15% één of meer familieleden met borstkanker.

Een positieve familieanamnese voor borstkanker kan wijzen op een erfelijke oorzaak en is een van de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van borstkanker. Andere aanwijzingen voor een erfelijke oorzaak van borstkanker zijn: diagnose op jonge leeftijd (< 40 jaar), bepaalde tumorkenmerken (differentiatiegraad III; 'tri-

Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Klinische Genetica: dr. M.A. Adank, klinisch geneticus.

Afd. Chirurgie: dr. M.P. van den Tol, oncologisch chirurg.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Klinische Genetica, Leiden.

Dr. F.J. Hes, klinisch geneticus.

Radboudumc, afd. Genetica, Nijmegen.

Dr. W.A.G. van Zelst-Stams, klinisch geneticus.

ErasmusMC Kanker Instituut, afd. Interne Oncologie, Rotterdam.

Dr. C. Seynaeve, internist-oncoloog.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Genetica, Groningen.

Dr. J.C. Oosterwijk, klinisch geneticus.

Contactpersoon: dr. M.A. Adank (m.adank@vumc.nl).

TABEL Criteria voor de verwijzing van vrouwen en mannen uit een familie met borst- en/of eierstokkanker naar de afdeling Klinische Genetica

criterium

- borstkanker op leeftijd < 40 jaar
- dubbelzijdige borstkanker, waarvan eerste diagnose vóór de leeftijd van 50 jaar
- 'triple negatieve' borstkanker op leeftijd < 50 jaar*
- man met borstkanker
- eierstokkanker, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld
- borst- en eierstokkanker bij 1 patiënte of in de familie
- borstkanker bij vrouw van Ashkenazi-joodse afkomst
- 2 eerstegraads verwanten met borstkanker, waarvan minimaal 1 diagnose < 50 jaar
- 3 of meer verwanten met borstkanker, ongeacht de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld
- borstkanker (diagnose < 50 jaar) en prostaatkanker (diagnose < 60 jaar) in dezelfde familietak

* Triple negatief: geen expressie van oestrogeen-, progesteron- of HER2-receptoren.

ple negatief', dat wil zeggen: geen expressie van oestrogeenreceptoren (ER), progesteronreceptoren (PR) en HER2-receptoren; dubbelzijdige borstkanker; borstkanker bij de man; en het voorkomen van andere kankersoorten (eierstok- of eileiderkanker, prostaatkanker)

bij de patiënt met borstkanker zelf of bij diens familieleden.

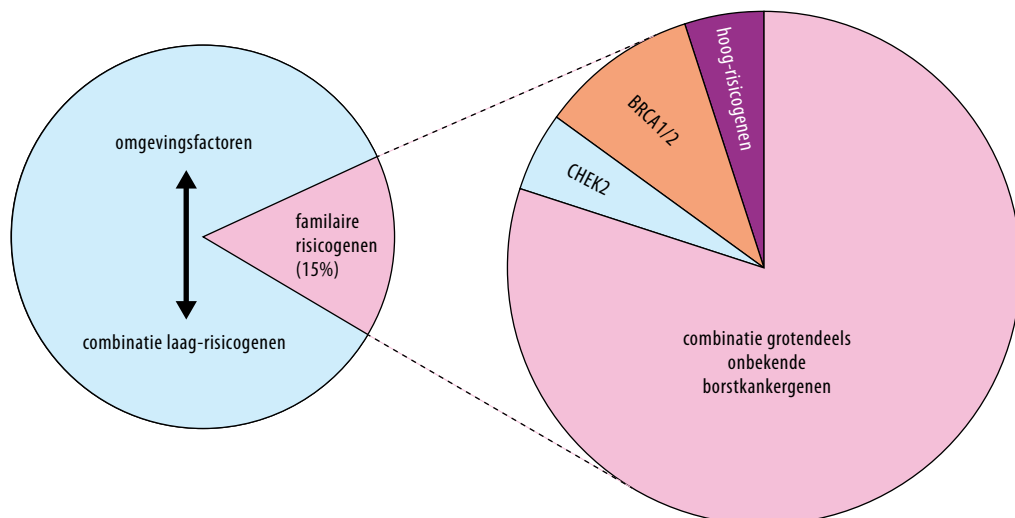
In veel van deze families hebben patiënten en hun vrouwelijke verwanten vragen over borstkankerrisico's: is er reden voor periodieke controles buiten het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (BOB), en is er reden voor erfelijkheidsonderzoek? Op basis van de huidige criteria wordt een deel van de vrouwen uit deze borstkankerfamilies verwezen naar een afdeling Klinische Genetica voor erfelijkheidsadviesing en DNA-diagnostiek (tabel; en flowcharts richtlijn mammacarcinoom 2012 op www.oncoline.nl).

In de meeste borstkankerfamilies wordt met DNA-diagnostiek van de *BRCA1*- en *BRCA2*-genen geen mutatie aangetoond. In dit artikel bespreken wij de recente uitbreiding van het standaardpakket voor diagnostiek met de *CHEK2**1100delC-test, en wat dit betekent voor de counseling van deze borstkankerfamilies.

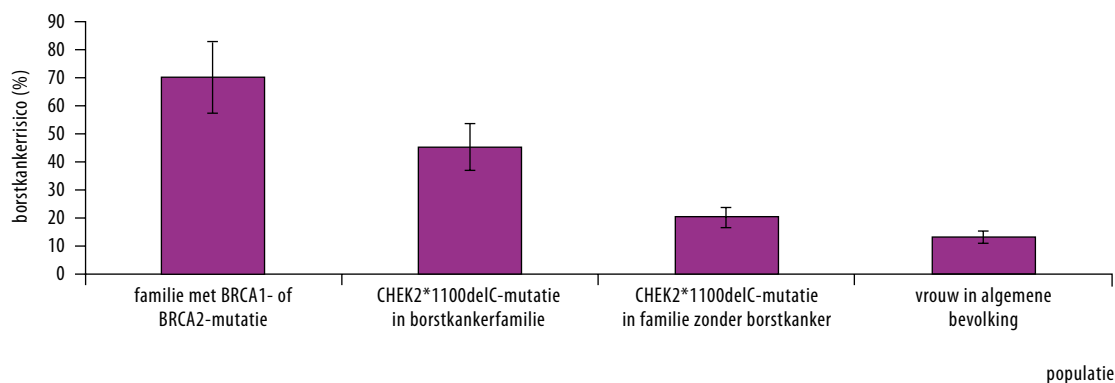
OORZAKEN FAMILIAIRE BORSTKANKER

In circa 5-15% van de borstkankerfamilies wordt een mutatie gevonden in een van de hoogrisicogenen *BRCA1* of *BRCA2*, of in de zeldzame hoogrisicogenen zoals *PTEN* (oorzaak van het *PTEN*-hamartoma-tumor-syndroom, oude benaming Cowden syndroom) of *TP53* (oorzaak van het Li-Fraumeni-syndroom). In zo'n 85-95% van de borstkankerfamilies blijft de mogelijk genetische oorzaak onverklaard (figuur 1).

Bij familiale borstkanker zonder een *BRCA1/2*-mutatie ('non-*BRCA1/2*-families') spelen waarschijnlijk meerdere borstkankerrisicogenen en omgevingsfactoren een rol, in



FIGUUR 1 De oorzaken van borstkanker. De linker cirkel geeft de oorzaken van borstkanker in de algemene populatie weer; bij 15% gaat het om familiale borstkanker. De rechter cirkel is een uitsplitsing van genetische oorzaken van familiale borstkanker naar afzonderlijke genen.



FIGUUR 2 Het risico voor Nederlandse vrouwen om ooit borstkanker te ontwikkelen. De groepen worden van elkaar onderscheiden op basis van een BRCA-mutatie of een CHEK2-mutatie in combinatie met een positieve of negatieve familieanamnese voor borstkanker.

een multifactorieel model.²⁻⁴ Adviezen voor periodieke borstcontroles voor vrouwen uit deze families worden nu gebaseerd op het risico om ooit borstkanker te krijgen, het zogenoemde 'lifetime'-borstkankerrisico. Dit wordt berekend aan de hand van predictiemodellen zoals het BOADICEA-programma (BOADICEA staat voor 'Breast and ovarian analysis of disease incidence and carrier estimation algorithm'; bron: <http://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>). Deze modellen houden rekening met het aantal verwanten met borstkanker, eierstok- of eileiderkanker, de leeftijden waarop de diagnose is gesteld, het voorkomen van dubbelzijdige borstkanker en de onderlinge graad van verwantschap (bron: www.oncoline.nl).

CHEK2-RISICOPROFIEL

De *CHEK2**1100delC-mutatie werd in 2002 voor het eerst als genetische risicofactor voor borstkanker beschreven, wat in latere studies werd bevestigd.⁵⁻⁸ De prevalentie van *CHEK2**1100delC varieert wereldwijd en is het hoogst in Noord-Europa; het gaat hier om een 'founder'-mutatie, dat wil zeggen: een specifieke, vaker voorkomende mutatie die waarschijnlijk is terug te voeren op één gemeenschappelijke voorouder. In de Nederlandse bevolking komt de *CHEK2**1100delC-mutatie bij ongeveer 1% van de mensen voor; in Nederlandse borstkankerfamilies bedraagt dit 5-6%.^{5,6} Andere bekende mutaties van het *CHEK2*-gen zijn bij Nederlanders vrijwel niet beschreven.⁹

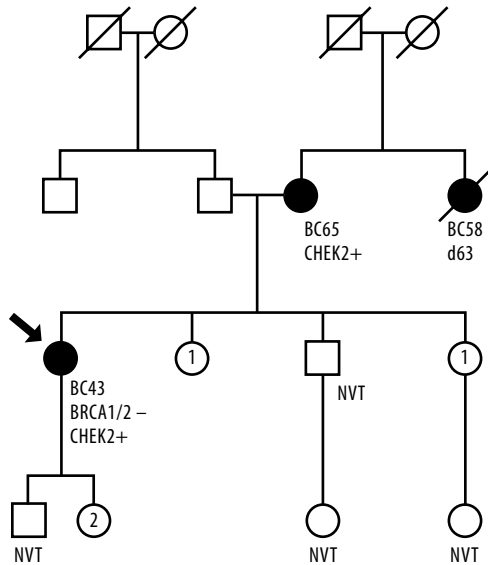
Vrouwelijke dragers van de *CHEK2**1100delC-mutatie uit de algemene Nederlandse bevolking – dat wil zeggen: zonder familiale belasting – hebben een licht verhoogd lifetime-borstkankerrisico van circa 20%.^{5,6} In borstkankerfamilies geeft dezelfde *CHEK2**1100delC-mutatie – waarschijnlijk in combinatie met andere, nog onbekende genetische risicofactoren – een sterkere verhoging van

het risico (figuur 2).^{7,10-14} Vrouwen uit *CHEK2**1100delC-mutatiefamilies die de mutatie in enkelvoud dragen – en die dus heterozygoot zijn – hebben een geschat lifetime-borstkankerrisico van 35-55%.^{5-7,10-16} Dit risico is lager dan bij een *BRCA1*- of *BRCA2*-mutatie, die een risico op borstkanker van 60-80% geven (zie figuur 2).

*CHEK2**1100delC-geassocieerde borstkanker treedt gemiddeld op omstreeks 50-jarige leeftijd en is meestal hormoongevoelig (bij > 80% van de patiënten is de borstkanker ER-positief), maar heeft zover nu bekend geen andere onderscheidende factoren.^{17,18} Ter vergelijking: in de algemene bevolking is de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose 'borstkanker' wordt gesteld circa 55-60 jaar; bij draagsters van een *BRCA1*- en *BRCA2*-mutatie ligt dit gemiddelde rond respectievelijk 44 en 46 jaar.

Vrouwen zonder *BRCA1/2*-mutatie die borstkanker hebben of hebben gehad en die heterozygoot zijn voor de *CHEK2**1100delC-mutatie, hebben een meer dan 2 keer zo hoog risico op contralaterale borstkanker, vergeleken met borstkankerpatiënten zonder deze mutatie.^{13,18-22} Volgens de literatuur varieert het relatieve risico op contralaterale borstkanker voor borstkankerpatiënten in het algemeen tussen 2,1 en 6,5; het cumulatieve 10-jaarsrisico kan daarmee oplopen tot 29% (95%-BI: 19-42%). In geen van de onderzoeken is echter de behandeling met hormonale therapie of chemotherapie meegenomen of een onderscheid naar leeftijd gemaakt. Ondanks de relatief gunstige tumorenmerken zoals ER-positiviteit, bleek de prognose voor patiënten met *CHEK2**1100delC-geassocieerde borstkanker gemiddeld ongunstiger.^{17,18,23,24} Heterozygotie voor de *CHEK2**1100delC-mutatie bleek in een groot Nederlands borstkankeronderzoek niet gepaard te gaan met een verhoogd risico op andere kankersoorten, zoals eierstokkanker of darmkanker.¹³

In een klein aantal families is homozygotie voor de



FIGUUR 3 Stamboom als illustratie van familiale borstkanker en het effect van dragerschap voor de mutatie *CHEK2*1100delC*.

De zussen van de indexpatiënte (1) hebben gezien de familiale belasting een 'lifetime' risico op borstkanker (LTBR) van circa 23%, omdat de indexpatiënte geen *BRCA1/2*-mutatie heeft. Als deze zussen zelf ook draagster van de *CHEK2*1100delC*-mutatie zijn, stijgt hun LTBR naar 35-55%.

De dochter van de indexpatiënte (2) heeft gezien haar moeders negatieve *BRCA1/2*-uitslag en de familiale belasting een LTBR van 19%, maar als zij draagster is van de *CHEK2*1100delC*-mutatie wordt het risico 35-55%. Zij komt dan in aanmerking voor de bijbehorende specialistische borstcontroles van 35-60 jaar.

○ = vrouw, □ = man; ● = vrouw met borstkanker; pijl = indexpatiënte met *CHEK2*1100delC*-mutatie; BC = borstkanker met leeftijd waarop de diagnose werd gesteld; d = leeftijd van overlijden; NVT = niet van toepassing, dat wil zeggen: deze persoon komt op basis van de huidige richtlijn niet in aanmerking voor *CHEK2*-dragerschaponderzoek.

*CHEK2*1100delC*-mutatie aangetoond.^{25,26} Bij vrouwen met homozygotie worden vaker dan bij heterozygotie dubbelzijdige borstkanker en andere primaire tumoren gezien. Voor vrouwen met homozygotie voor de *CHEK2*1100delC*-mutatie is het borstkankerrisico waarschijnlijk vergelijkbaar met dat voor draagsters van een *BRCA*-mutatie, wat een lifetime-risico van 60-80% geeft.^{25,26}

DNA-DIAGNOSTIEK

De prevalentie van de *CHEK2*1100delC*-mutatie in Nederland is hoog, vergeleken met die van *BRCA1*- en *BRCA2*-mutaties. De risico's die samenhangen met heterozygotie en homozygotie zijn inmiddels door talrijke onderzoeken uitgekristalliseerd: een verhoogd lifetime-risico op borstkanker, een verhoogd risico op contralate-

rale borstkanker en aanwijzingen voor een ongunstigere prognose. De Werkgroep Klinische Oncogenetica van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) heeft na overleg met verschillende disciplines recent geconcludeerd dat er voldoende argumenten zijn om *CHEK2*1100delC*-mutatiedetectie in te zetten in de diagnostiek van erfelijke borstkanker. *CHEK2*1100delC*-diagnostiek wordt nu parallel ingezet met de *BRCA1/2*-diagnostiek als de borstkankerpatiënten of hun familie aan de criteria voor DNA-diagnostiek voldoen. *CHEK2*-diagnostiek wordt niet ingezet bij patiënten met eierstokkanker. De moleculaire diagnostiek loopt net als die voor *BRCA1/2* via de afdelingen Klinische Genetica.

Door de uitbreiding van de DNA-diagnostiek met de *CHEK2*-mutatie zal in ongeveer 5% van de non-*BRCA1/2*-families een verklaring voor het familiale optreden van de borstkanker worden gevonden. Hierdoor kan het borstkankerrisico voor individuele vrouwen uit deze families nauwkeuriger worden bepaald en kunnen adequatere en meer geïndividualiseerde adviezen worden gegeven, zowel aan vrouwen die borstkanker hebben of hebben gehad als aan hun vrouwelijke eerstegraads verwanten (zussen, dochters).

Omdat het borstkankerrisico gebaseerd is op de combinatie van familiale belasting en mutatiedragerschap, komen in deze *CHEK2*1100delC*-families alleen eerstegraads vrouwelijke verwanten van borstkankerpatiënten met de *CHEK2*-mutatie in aanmerking voor dragerschaponderzoek, en dan voorlopig alleen zij voor wie de testuitslag consequenties zal hebben voor het controlebeleid.

Om logistieke redenen zal de *CHEK2*1100delC*-mutatie niet met terugwerkende kracht kunnen worden getest bij alle vrouwen die in het verleden *BRCA*-diagnostiek hebben laten verrichten. In deze families is destijds al wel een controleadvies gegeven op basis van de familiale belasting. In geval van nieuwe ontwikkelingen in de familie is het wenselijk om te overleggen met een afdeling Klinische Genetica.

*CHEK2*1100delC*: ADVIEZEN VOOR SCREENING EN PREVENTIE

Borstkankerpatiënten met een *CHEK2*1100delC*-mutatie komen in aanmerking voor langdurige periodieke controles vanwege een verhoogd risico op contralaterale borstkanker. Geadviseerd wordt deze specialistische follow-up bij voorkeur door een gespecialiseerd mammateam te laten voortzetten tot 60-jarige leeftijd, of tot 10 jaar na de primaire diagnose als de borstkanker na het 50e jaar is vastgesteld.

Omdat er nog onvoldoende gegevens zijn over de toegevoegde waarde van een preventieve contralaterale mastectomie, bestaat daarvoor in deze groep in principe geen indicatie, eens temeer omdat veel patiënten adju-

vante hormonale therapie krijgen, wat ook leidt tot risicoreductie.

Gezonde heterozygote draagsters van 35-60 jaar uit *CHEK2**1100delC-mutatiefamilies komen in aanmerking voor jaarlijks lichamelijk onderzoek en mammografie, conform het screeningsadvies voor vrouwen uit de sterk verhoogde risicocategorie zoals aangegeven in de richtlijn 'Mammacarcinoom 2012' (bron: www.oncoline.nl/mammacarcinoom). Gezonde vrouwen die uit deze families komen en die niet de *CHEK2**1100delC-mutatie blijken te hebben, komen vaak toch nog op basis van hun familiale belasting in aanmerking voor controle volgens het schema bij matig verhoogd risico, wat inhoudt dat zij vanaf 40- tot 50-jarige leeftijd jaarlijks mammografie ondergaan, waarna zij in aanmerking komen voor screening via het BOB.

Figuur 3 geeft een praktijkvoorbeeld waarin te zien is wat het effect is van *CHEK2**1100delC-dragerschap op het borstkankerrisico en de controleadviezen in een borstkankerfamilie.

Vrouwen die homozygoot zijn voor de *CHEK2**1100delC-mutatie komen voor dezelfde screeningsadviezen en preventieve opties in aanmerking als draagsters van de *BRCA1/2*-mutatie.

BELANG VAN WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Er zijn nog geen prospectieve gegevens beschikbaar over draagsters van de *CHEK2**1100delC-mutatie uit borstkankerfamilies. Deze informatie is wel belangrijk om meer inzicht te krijgen in de verschillende aspecten van *CHEK2**1100delC-geassocieerde borstkanker, en om de effectiviteit van genoemde adviezen voor screening en preventie te monitoren en te evalueren. Daarom is het wenselijk dat borstkankerpatiënten en gezonde familieleden uit *CHEK2*-mutatiefamilies – of zij nu wel of geen draagster van de mutatie zijn – participeren in de landelijke Hebon-studie (bron: www.hebon.nl) om prospectief onderzoek mogelijk te maken naar de borstkankerrisico's en naar de effectiviteit van zowel periodieke controles als van behandeling in deze families.

Voorts is het belangrijk om vrouwen met een *CHEK2**1100delC-mutatie voor screening of advisering

- Bij circa 90% van de borstkankerfamilies is de uitslag van de *BRCA1*- en *BRCA2*-diagnostiek negatief.
- Recentelijk is de *CHEK2**1100delC-mutatie toegevoegd aan het diagnostisch pakket voor familiale borstkanker.
- De *CHEK2**1100delC-mutatie komt veel voor in Nederland en kan zowel heterozygoot als homozygoot voorkomen.
- Draagsters van de *CHEK2**1100delC-mutatie uit borstkankerfamilies hebben een sterker verhoogd risico op borstkanker.
- Voor counseling en adviezen op maat voor periodieke borstcontroles is het belangrijk om te weten welke vrouwen in borstkankerfamilies draagster zijn van de *CHEK2*-mutatie.

te verwijzen naar de poliklinieken voor familiale tumoren of gespecialiseerde mammopoli's, waar klinisch-genetische en oncologische expertise op dit onderwerp aanwezig is, omdat daar optimaal multidisciplinair overleg gevoerd kan worden. Naar verwachting zal actieve deelname van deze groep vrouwen aan lopend onderzoek naar erfelijke borstkanker in Nederland bijdragen aan optimalisering van de risicopredictie, van de opties voor screening en preventie, en van de behandeling van patiënten met borstkanker. Dit zal op termijn leiden tot een 'advies op maat' voor alle draagsters van de *CHEK2**1100delC-mutatie.

Dr. Arjen Mensenkamp en dr. Carli Tops van de Vereniging Klinisch Genetische Laboratoriumdiagnostiek droegen bij aan de voorbereiding van dit manuscript.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 10 juni 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8910

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A8910**

LITERATUUR

- 1 Lodder-van der Vlies D, Drooghe-de Greve KE, de Win JLM, et al. Verwijzing voor mammogram vaak niet volgens richtlijn. Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8636.
- 2 Ponder BA, Antoniou A, Dunning A, Easton DF, Pharoah PD. Polygenic inherited predisposition to breast cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005;70:35-41.
- 3 Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med. 2003;348:2339-47.
- 4 Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. N Engl J Med. 2008;359:2143-53.
- 5 Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, et al; CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to *CHEK2*(*1100delC) in noncarriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Nat Genet. 2002;31:55-9.

- 6 CHEK2 Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. *Am J Hum Genet.* 2004;74:1175-82.
- 7 Weischer M, Bojesen SE, Ellervik C, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. CHEK2*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol.* 2008;26:542-8.
- 8 Narod SA. Testing for CHEK2 in the cancer genetics clinic: ready for prime time? *Clin Genet.* 2010;78:1-7.
- 9 Schutte M, Seal S, Barfoot R, et al; Breast Cancer Linkage Consortium. Variants in CHEK2 other than 1100delC do not make a major contribution to breast cancer susceptibility. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1023-8.
- 10 Fletcher O, Johnson N, Dos Santos Silva I, et al. Family history, genetic testing, and clinical risk prediction: pooled analysis of CHEK2 1100delC in 1,828 bilateral breast cancers and 7,030 controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:230-4.
- 11 Cybulski C, Wokołorczyk D, Jakubowska A, et al. Risk of breast cancer in women with a CHEK2 mutation with and without a family history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:3747-52.
- 12 Johnson N, Fletcher O, Naceur-Lombardelli C, dos Santos Silva I, Ashworth A, Peto J. Interaction between CHEK2*1100delC and other low-penetrance breast-cancer susceptibility genes: a familial study. *Lancet.* 2005;366:1554-7.
- 13 Adank MA, Verhoef S, Oldenburg RA, et al. Excess breast cancer risk in first degree relatives of CHEK2 1100delC positive familial breast cancer cases. *Eur J Cancer.* 2013;49:1993-9.
- 14 Oldenburg RA, Kroeze-Jansema K, Kraan J, et al. The CHEK2*1100delC variant acts as a breast cancer risk modifier in non-BRCA1/BRCA2 multiple-case families. *Cancer Res.* 2003;63:8153-7.
- 15 Zhang S, Phelan CM, Zhang P, et al. Frequency of the CHEK2 1100delC mutation among women with breast cancer: an international study. *Cancer Res.* 2008;68:2154-7.
- 16 Weischer M, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2*1100delC. *J Clin Oncol.* 2007;25:57-63.
- 17 De Bock GH, Schutte M, Krol-Warmerdam EM, et al. Tumour characteristics and prognosis of breast cancer patients carrying the germline CHEK2*1100delC variant. *J Med Genet.* 2004;41:731-5.
- 18 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;111:1004-13.
- 19 Broeks A, de Witte L, Nooijen A, et al. Excess risk for contralateral breast cancer in CHEK2*1100delC germline mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;83:91-3.
- 20 Mellema L, Dahl C, Olsen JH, et al; WECARE Study Collaborative Group. Risk for contralateral breast cancer among carriers of the CHEK2*1100delC mutation in the WECARE Study. *Br J Cancer.* 2008;98:728-33.
- 21 Evans DG, Ahmed M, Bayliss S, Howard E, Lalloo F, Wallace A. BRCA1, BRCA2 and CHEK2 c.1100 delC mutations in patients with double primaries of the breasts and/or ovaries. *J Med Genet.* 2010;47:561-6.
- 22 Rhiem K, Engel C, Graeser M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14:R156.
- 23 Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, et al. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:4308-16.
- 24 Schmidt MK, Tollenaar RA, de Kemp SR, et al. Breast cancer survival and tumor characteristics in premenopausal women carrying the CHEK2*1100delC germline mutation. *J Clin Oncol.* 2007;25:64-9.
- 25 Adank MA, Jonker MA, Kluijft I, et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet.* 2011;48:860-3.
- 26 Huijts PEA, Hollestelle A, Balliu B, et al. CHEK2*1100delC homozygosity in the Netherlands – prevalence and risk of breast and lung cancer. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:46-51.