



CHEK2 en het risico op borstkanker

Deze informatie is tot stand gekomen met hulp van de werkgroep Oncogenetica (WKO) van de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

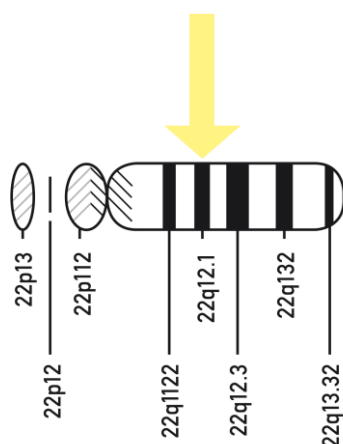
Inleiding CHEK2

Elke vrouw in Nederland heeft een risico van ongeveer 13% om in haar leven borstkanker te krijgen. Uit Nederlands onderzoek in families met veel borstkanker is gebleken dat de genafwijking (mutatie) CHEK2 c.1100delC een rol speelt bij het ontstaan van borstkanker. Deze genmutatie, die veel in Nederland voorkomt, geeft een verhoogd risico op borstkanker. Het lijkt een stukje te zijn in een complexe puzzel en is zeker niet te vergelijken met het BRCA1- of BRCA2-gen. Er is nog veel niet bekend.

Met betrekking tot de risico's die samenhangen met CHEK2 is er alleen nog onderzoek gedaan, waarin naar het verleden werd gekeken (retrospectief onderzoek). Om een betere risico-inschatting te maken, moeten we wachten op de studies die bekijken wat er in de toekomst gebeurt (prospectief onderzoek)¹. Indien mensen uit CHEK2-families (dragers én niet dragers) willen bijdragen aan dit onderzoek kunnen zij zich aanmelden bij de Hebon (www.hebon.nl). De informatie en adviezen die in deze tekst staan, zijn gebaseerd op wat we nu weten en denken. Het kan goed zijn dat deze in de toekomst aangepast wordt.

Wat is CHEK2?

Elke lichaamscel heeft 23 paar chromosomen. Elk chromosomenpaar bestaat uit twee chromosomen. In totaal heeft iedere lichaamscel dus 46 chromosomen. De chromosomen zijn dragers van ons erfelijkheidsmateriaal. Chromosomen bevatten genen en in die genen zit alle informatie die nodig is voor het ontwikkelen, in stand houden en voortplanten van een mens. Het CHEK2 gen ligt op chromosoom 22 en heet officieel Checkpoint Kinase 2. Het is betrokken bij de celcyclus en bij reparatie van dubbelstrengs DNA-breuken en speelt op die manier een rol in het onderdrukken van kanker.



CHEK2 c.1100delC

In West-Europa komt één specifieke mutatie in het CHEK2gen vaak voor, CHEK2 c.1100delC genaamd. Eén op de 100 Nederlanders heeft deze CHEK2-genmutatie van vader of moeder gekregen.

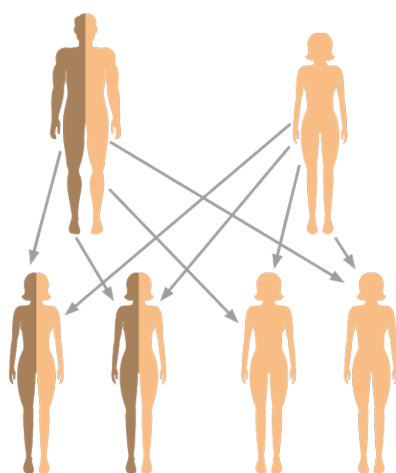
Heterozygoot of homozygoot

Heterozygoot betekent dat je een genmutatie in enkelvoud hebt, op één gen dus. Meestal omdat je het alleen van je vader óf moeder hebt geërfd. Meer informatie over overerving zie de website <https://www.erfelijkheid.nl/erfelijk/hoe-erf-je-een-ziekte>

Onderzoekers vonden de CHEK2 mutatie in enkelvoud bij 1 op de 20 borstkankerpatiënten afkomstig uit families waarin veel borstkanker voorkomt. Het bleek echter dat de CHEK2 aanleg ook bij 1 op de 100 gezonde controlepersonen voorkwam. CHEK2 verklaart dus maar een deel van de familiale borstkanker en CHEK2 geeft een minder hoog risico op borstkanker dan bijvoorbeeld BRCA1 en BRCA2. Het hebben van de CHEK2 c.1100delC mutatie is dus niet de hele verklaring waarom iemand borstkanker krijgt.

Homozygoot betekent dat je een genmutatie in tweevoud hebt en dus van beide ouders hebt geërfd. Uit onderzoek is gebleken dat dit bij CHEK2 heel zeldzaam is. Wel zijn er aanwijzingen dat vrouwen, die borstkanker kregen en homozygoot CHEK2-genmutatiedrager zijn, een sterk verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dubbelzijdig borstkanker², 60 tot 80% gedurende het leven, vergelijkbaar met dat van de beter bekend BRCA mutatie.

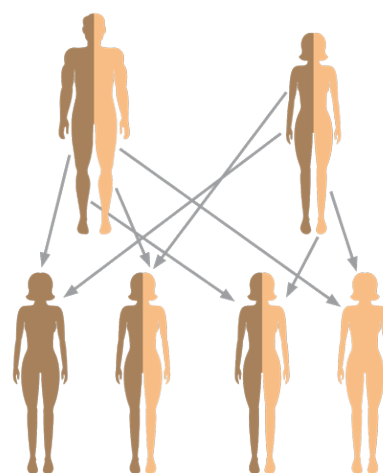
Eén ouder heeft een CHEK2-genmutatie



Heterozygoot

Geen drager

Beide ouders hebben een CHEK2-genmutatie



Homozygoot

Heterozygoot

Geen drager

DNA-diagnostiek naar CHEK2-genmutatie

Sinds september 2014 is in Nederland de DNA-diagnostiek naar erfelijke aanleg voor borstkanker uitgebreid: naast BRCA1 en BRCA2 wordt ook standaard de CHEK2 c.1100delC mutatie onderzocht¹. Dragerschap van deze mutatie in het CHEK2-gen in enkelvoud, kan in een familie waar borstkanker voorkomt een sterker verhoogd risico geven op borstkanker. Dit risico is waarschijnlijk ook afhankelijk van andere factoren (zowel erfelijke- als omgevingsfactoren).

Als er vanwege borstkanker erfelijkheidsonderzoek wordt gedaan, is de DNA uitslag (BRCA1- of BRCA2-mutatie) bepalend voor de schatting van het risico op kanker voor vrouwelijke familieleden. Als er geen BRCA1- of BRCA2 mutatie aantoonbaar is in de familie, wordt de risico-inschatting gedaan op basis van het aantal vrouwen dat borstkanker kreeg, of er ook eierstokkanker voorkomt en op welke leeftijd dat allemaal werd vastgesteld.

Als de CHEK2-mutatie in de familie wordt aangetoond, wordt deze meegenomen in deze risico-inschatting. Om logistieke redenen zal de CHEK2 c.1100delC-mutatie niet met terugwerkende kracht kunnen worden getest bij alle vrouwen die in het verleden DNA-diagnostiek hebben laten doen. In deze families is destijds al wel een controleadvies gegeven op basis van de familiale belasting. In geval van nieuwe ontwikkelingen in de familie, bijvoorbeeld als er nieuwe gevallen van kanker zijn ontstaan, is het wenselijk om te overleggen met een afdeling Klinische Genetica, omdat aanvullend DNA onderzoek eventueel mogelijk is ¹.

Wat betekent dit voor jou?

Je hebt borstkanker (gehad) en blijkt één CHEK2-genmutatie te hebben, die je of van je vader of van je moeder hebt geërfd (heterozygoot).

De gemiddelde leeftijd waarop de borstkanker optreedt bij een vrouw met een CHEK2-genmutatie is omstreeks 50-jarige leeftijd. De meeste borstkankerpatiënten met een CHEK2 c.1100delC mutatie hebben een oestrogeen receptor positieve tumor^{3, 4}. Voor deze tumoren wordt over het algemeen hormoonbehandeling voorgeschreven. Als je borstkanker hebt gehad gaat de meeste dreiging uit van het risico op eventuele uitzaaiingen van de borstkanker die je had, en niet zozeer het krijgen van een nieuwe tumor.

Afhankelijk van haar leeftijd en de behandeling die ze heeft gehad, is er ook een mogelijkheid dat ze in de loop van haar leven toch nog eens een borsttumor krijgt. De schatting van dat risico is grotendeels gebaseerd op oude cijfers, waarin ook vrouwen zijn meegenomen die vanwege erfelijke aanleg een hoog risico hadden op een nieuwe borsttumor. Vergelijken met vrouwen met borstkanker zonder de CHEK2-genmutatie, hebben vrouwen met borstkanker en wél een CHEK2-genmutatie waarschijnlijk een hoger risico op het krijgen van een nieuwe borstkanker (met name in de andere borst) ^{4, 5, 6}. Daarbij is echter de invloed van antihormonale therapie en chemotherapie niet meegenomen ¹. Kortom, er is nog veel onderzoek nodig om echt goede risico-inschattingen te kunnen maken. Daarbij is het ook nodig om duidelijk te krijgen welke factoren, naast de CHEK2-genmutatie, nog meer meespelen bij het verhoogde risico op borstkanker.

Als je borstkanker hebt gehad en je hebt een heterozygote CHEK2-genafwijking, dan is dit het advies :

Eerste vijf jaar na diagnose: jaarlijks klinisch onderzoek en mammografie

Vanaf het vijfde jaar na diagnose:

- * Tot de leeftijd van 60 jaar: jaarlijks een mammografie en lichamelijk borstonderzoek door een specialist
- * Van 60 tot 75 jaar: deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker (eens per twee jaar) en jaarlijks klinische controle door de huisarts
- * Vanaf 75 jaar: overwegen controles te staken

- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Als je de eerste keer borstkanker kreeg toen je ouder was dan 50 jaar, wordt tot 10 jaar na de diagnose borstcontrole geadviseerd

Er is geen advies om preventief je (resterende) borstklierweefsel of je andere borst te laten verwijderen.

Je hebt borstkanker (gehad) en blijkt een dubbele CHEK2-genmutatie te hebben, die je van je vader én van je moeder hebt geërfd (homozygoot).

Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die borstkanker kregen en homozygoot CHEK2-genmutatiedrager zijn, een sterk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van (dubbelzijdige) borstkanker. Het gaat waarschijnlijk om een risico op borstkanker dat vergelijkbaar is met BRCA1 en BRCA2. Als je borstkanker hebt gehad, betekent dit dat je maximaal 60% kans hebt om gedurende je leven nogmaals borstkanker te ontwikkelen. Hoe hoog deze kans is voor jou is, hangt af van je leeftijd. Dit wordt in het gesprek met de klinisch geneticus verder besproken. Of je preventief je borstklierweefsel wilt laten verwijderen, kun je het beste overleggen met je arts.

Het kan verstandig zijn om in de eerste jaren na de diagnose borstkanker alleen controles te doen en geen preventieve (dubbele) borstamputatie. Je zou, eventueel op termijn, een (dubbele) borstamputatie kunnen overwegen. Je kunt het beste met je arts overleggen wat verstandig is en wat jouw wens is.

Er zijn nog maar weinig families waar de CHEK2-mutatie dubbel (homozygoot) is aangetoond/gevonden. Bij meerdere homozygote CHEK2-dragers in de nu bekende families is (dikke) darmkanker voorgekomen. Het is nog niet bekend of en hoe hoog het risico op darmkanker is bij een dubbele CHEK2 aanleg. Daarom wordt nu voorzichtigheidshalve bij het vaststellen van een dubbele aanleg (bij mannen en vrouwen) en op 45-jarige leeftijd geadviseerd om een kijkonderzoek van de darmen te laten verrichten. Deze aanwijzingen komen echter uit heel kleine studies waarbij naar het verleden werd gekeken². Deze aanwijzingen komen echter uit heel kleine studies waarbij naar het verleden werd gekeken².

Als je borstkanker hebt gehad en je hebt een homozygote CHEK2-genafwijking, dan is dit het advies :

Eerste vijf jaar na diagnose: jaarlijks lichamelijk onderzoek, mammografie (voor vrouwen boven 30 jaar) en MRI

Vanaf het vijfde jaar na diagnose:

- * Tot de leeftijd van 60 jaar: jaarlijks lichamelijk onderzoek, mammografie en MRI bij voorkeur uit te voeren door een multidisciplinair team in een gespecialiseerd centrum

- * Van 60 tot 75 jaar: jaarlijks lichamelijk controle door een specialist en - afhankelijk van de beoordeelbaarheid mammografie- jaarlijks of twee-jaarlijks een borstfoto

- * Vanaf 75 jaar: overwegen controles te staken

- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen

Of je preventief je (resterende) borstklierweefsel of je andere borst wilt laten verwijderen en op welk moment, kun je het beste overleggen met je arts.

Kijkonderzoek van de darmen (coloscopie) bij diagnose en nog eenmalig op 45-jarige leeftijd. Verdere controle is afhankelijk van de bevindingen van de Maag-Darm-Leverarts of advies op basis van de familiebelasting.

Je hebt geen borstkanker (gehad) en hebt een zus, broer, vader of moeder die borstkanker heeft (gehad) bij wie de CHEK2 c.1100delC mutatie wél gevonden is

- Je hebt een enkele CHEK2 c.1100delC (heterozygoot)

Het borstkankerrisico voor CHEK2 draagsters is gebaseerd op de combinatie van mutatiedragerschap én de familiale belasting (hoeveel borstkanker komt er voor in de familie en is dat bij je moeder of zus, en op welke leeftijd, of verder weg in de familie). Daarom komen in deze CHEK2 c.1100delC-families alleen de eerste- en tweedegraads vrouwelijke familieleden (moeders, zussen, dochters, tantes en dochters van broers/zussen) van borstkankerpatiënten met de CHEK2-genmutatie vanaf 30-jarige leeftijd in aanmerking voor DNA-onderzoek. Voorlopig geldt dit advies alleen voor diegenen voor wie de testuitslag gevolgen zal hebben voor het controleadvies: als je drager bent kunnen strengere controles worden geadviseerd.

Bij vrouwen zonder borstkanker die een eerstegraads familielid (moeder, vader of zus) met borstkanker én een CHEK2 mutatie hebben en zelf ook draagster zijn van deze CHEK2 mutatie wordt momenteel het risico om in de loop van het leven borstkanker te krijgen, geschat op 35 à 55%^{5, 7-15}. Het exacte risico hangt ook weer af van de leeftijd: hoe ouder je bent, hoe kleiner de kans dat je alsnog borstkanker krijgt.

Als je een enkele CHEK2-genafwijking hebt, geen borstkanker hebt gehad, maar je hebt een zus, broer, vader of moeder, die borstkanker heeft/had en een CHEK2 aanleg, dan is dit het advies:

- * Van 35 tot 60 jaar, jaarlijks een mammografie en lichamelijk borstonderzoek door een specialist
- * Van 60 tot 75 jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Er is geen advies om preventief je borstklierweefsel te laten verwijderen.

- Je hebt CHEK2 c.1100delC zelf niet:

Als je zelf géén borstkanker hebt (gehad), maar je zus, broer, vader of moeder wel en blijkt een CHEK2-genmutatie te hebben, maar zelf heb je die niet, dan wordt de risico-inschatting gemaakt op basis van het familieverhaal. Op basis hiervan kom je bij een matig verhoogd risico op basis van je familiale belasting toch vaak in aanmerking voor periodieke controles. Dit kan betekenen dat geadviseerd wordt om tussen de 40 en 50 jaar jaarlijks een mammografie te laten verrichten. Vanaf 50 jaar kun je dan meedoen met het bevolkingsonderzoek. Het kan voorkomen dat er op basis van de familiale belasting geen reden is om extra controles te adviseren. Uiteraard geldt ook dan dat je vanaf 50 jaar kan deelnemen aan het bevolkingsonderzoek. Dit zal echter eerder uitzondering dan regel zijn.

Als je géén CHEK2-genafwijking hebt, maar je hebt een zus, broer, vader of moeder, die borstkanker heeft/had en een CHEK2 aanleg, dan is dit vaak het advies:

- * Vanaf 40 tot 50 jaar jaarlijks een mammografie, aan te vragen door de huisarts
- * Vanaf 50 tot 75 jaar deelname aan bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Er is geen advies om preventief je borstklierweefsel te laten verwijderen.

Je hebt geen borstkanker (gehad) en hebt een tante of oom of nicht of neef die borstkanker heeft (gehad) bij wie de CHEK2 c.1100delC mutatie wél gevonden is

- Je hebt een enkele CHEK2 c.1100delC (heterozygoot)

Bij vrouwen zonder borstkanker die een tweedegraads familielid met borstkanker én een CHEK2 mutatie hebben, komen nadat hun eerstegraads familielid (vaak

een van hun ouders) is getest en drager blijken, ook vanaf 2018 in aanmerking voor dragerschapsonderzoek. Hun exacte borstkankerrisico is niet bekend, maar zal wat hoger zijn dan een CHEK2 draagster uit de algemene bevolking (20-25%), maar niet zo hoog als het risico voor een eerstegraads verwante (35-55%).

Als je een enkele CHEK2-genafwijking hebt, geen borstkanker hebt gehad, maar je hebt een tweedegraads verwant, die borstkanker heeft/had en een CHEK2 aanleg, dan is dit het advies:

- * Van 40 tot 50 jaar, jaarlijks een mammografie , aan te vragen via de huisarts
- * Van 50 tot 75 jaar deelname aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Er is geen advies om preventief je borstklierweefsel te laten verwijderen.

- Je hebt CHEK2 c.1100delC zelf niet:

Als je zelf géén borstkanker hebt (gehad), maar je oom, tante, nicht of neef wel en die blijkt een CHEK2-genmutatie te hebben, maar zelf heb je die niet, dan wordt de risico-inschatting gemaakt op basis van het familieverhaal. Wanneer er geen reden is vanwege de familiale belasting om extra controles te adviseren, dan gebeurt dat ook niet. Er zullen dus mogelijk wel vrouwen zijn die niet in aanmerking komen voor extra controles, wanneer ze geen draagster zijn van de CHEK2 mutatie die in de familie voorkomt.

Als je géén CHEK2-genafwijking hebt, maar je hebt een tweedegraads verwant, die borstkanker heeft/had en een CHEK2 aanleg, dan is dit het advies:

- * Vanaf 50 tot 75 jaar deelname aan bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Er is geen advies om preventief je borstklierweefsel te laten verwijderen.

Je hebt geen borstkanker gehad en een dubbele CHEK2 c.1100delC (homozygoot)

Voor vrouwen zonder borstkanker die draagster zijn van een dubbele CHEK2 mutatie wordt momenteel het risico om in de loop van het leven borstkanker te krijgen geschat op 60-80% ^{2,16}. Het exacte risico hangt ook weer af van de leeftijd: hoe ouder je bent, hoe kleiner de kans dat je alsnog borstkanker krijgt. Of je preventief je borstklierweefsel wilt laten verwijderen, kun je het beste overleggen met je arts.

Er zijn nog maar weinig families waar de CHEK2-mutatie dubbel (homozygoot) is aangetoond/gevonden. Bij meerdere homozygote CHEK2-dragers in de nu bekende families is (dikke) darmkanker voorgekomen. Het is nog niet bekend of

en hoe hoog het risico op darmkanker is bij een dubbele CHEK2 aanleg. Daarom wordt nu voorzichtigheidshalve bij het vaststellen van een dubbele aanleg (bij mannen en vrouwen) en op 45-jarige leeftijd geadviseerd om een kijkonderzoek van de darmen te laten verrichten. Deze aanwijzingen komen echter uit heel kleine studies waarbij naar het verleden werd gekeken².

Als je een dubbele CHEK2-genafwijking hebt, geen borstkanker hebt gehad, maar je hebt een zus, broer, vader of moeder, die borstkanker heeft/had en een CHEK2 aanleg, dan is dit het advies :

- * Vanaf 25 jaar: jaarlijks lichamelijk borstonderzoek door specialist en MRI
- * Vanaf 30 jaar tot de leeftijd van 60 jaar: jaarlijks lichamelijk borstonderzoek, MRI en mammografie bij voorkeur uit te voeren door een multidisciplinair team in een gespecialiseerd centrum
- * Van 60 tot 75 jaar: jaarlijks lichamelijk controle door een specialist en jaarlijks een borstfoto
- * Maandelijks borstzelfonderzoek wordt in overweging gegeven

Of je preventief je borstklierweefsel wilt laten verwijderen, kun je het beste overleggen met je arts.

Kijkonderzoek van de darmen (coloscopie) bij het vaststellen van een dubbele aanleg (ook voor mannen) en nog eenmalig op 45-jarige leeftijd. Verdere controle afhankelijk van de bevindingen van de Maag-Darm-Leverarts of op basis van de familiebelasting.

Je hebt geen borstkanker (gehad) en komt uit een familie zonder borstkanker waarin CHEK2 c.1100delC gevonden is

De schatting is nu dat bij vrouwen zonder borstkanker, bij wie ook geen borstkanker in de familie voorkomt, een CHEK2-genmutatie het risico op borstkanker slechts licht verhoogt. Daarom worden in die situatie geen extra controles geadviseerd. Normaal gesproken worden deze vrouwen niet getest. Het risico wordt op dit moment geschat op 22% gedurende je leven^{1,2,17}. Vanaf 50 jaar kunnen zij deelnemen aan het bevolkingsonderzoek.

Als je een CHEK2-genafwijking hebt, geen borstkanker hebt gehad én je komt uit een familie zonder borstkanker, dan is er géén specifiek advies. Dat wil zeggen:

- * Vanaf 50 tot 75 jaar kun je deelnemen aan het bevolkingsonderzoek naar borstkanker
- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen
- * Er is geen advies om preventief je borstklierweefsel te laten verwijderen.

Lotgenotencontact

Op de website www.oncogen.nl kun je de meest recente informatie vinden. Je kunt lid worden van onze besloten [Facebookgroep BRCA en CHEK2](#).

Literatuur

- ¹ Adank M, Hes F, van Zelst-Stams W, Petrousjka van den Tol M, Seynaeve C, Oosterwijk J. Stand van zaken- CHEK2-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies- Uitbreiding van de genetische diagnostiek op borstkanker. Ned Tijdschrift Geneeskunde. 2015;159: A8910.
- ² Adank MA, Jonker MA, Kluijdt I, et al. CHEK2*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. J Med Genet. 2011;48:860-3
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ 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.
- ⁸ 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.
- ⁹ 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.
- 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 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.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2*1100delC Carriers. J Clin Oncol. 2016;34