

4. CHEK2-geassocieerd Mammacarcinoom

Expert opinion

Diagnostische criteria

- Vaststelling van een (heterozygote) *CHEK2* c.1100delC mutatie bij een patiënte met mammacarcinoom

Kenmerken

Overervingspatroon:

- Autosomaal dominant (cave: homozygotie)

Prevalentie:

- In de Nederlandse bevolking komt de *CHEK2* c.1100delC founder mutatie bij ~1% van de mensen voor, en in ~5% van de Nederlandse families met mammacarcinoom

Kliniek:

- In de algemene bevolking (lees: zonder familiale belasting) hebben vrouwelijke *CHEK2* c.1100delC mutatiedraagsters een lifetime borstkankerrisico van circa 20%
- In families met mammacarcinoom hebben heterozygote draagsters tot 75 jaar een borstkankerrisico van 35% tot 55%. De gemiddelde diagnose leeftijd van *CHEK2* c.1100delC-geassocieerde mammacarcinoom is circa 50 jaar. Het carcinoom is in >80% ER positief
- Borstkankerpatiënten die heterozygoot zijn voor de *CHEK2* c.1100delC mutatie hebben een ongeveer twee keer zo hoog risico op contralateraal mammacarcinoom ten opzichte van borstkankerpatiënten zonder deze mutatie
- In een klein aantal families is homozygotie voor *CHEK2* c.1100delC mutatie aangetoond. Homozygotie geeft een nog hoger risico op (dubbelzijdig) mammacarcinoom en multipole primaire tumoren. Het geschatte lifetime risico op borstkanker voor een homozygote vrouw is met 60-80% vergelijkbaar met dat voor *BRCA*

Beleid

DNA-diagnostiek:

- *CHEK2* c.1100delC diagnostiek als de mammacarcinoom patiënt en/of de familie aan de criteria voor *BRCA* DNA-diagnostiek voldoet (zie Mammacarcinoom, blz 10)
- *CHEK2* diagnostiek wordt niet ingezet bij patiënten met alleen ovariumcarcinoom
- Gemodificeerde cascade screening: In *CHEK2* c.1100delC families komen vrouwelijke eerstegraads verwanten van borstkankerpatiënten met de *CHEK2* mutatie in aanmerking voor dragerschaponderzoek, en wel:
 - Alleen vrouwen voor wie de testuitslag consequenties kan hebben voor het controle advies en/of
 - Personen van wie de uitslag uitsluitel kan geven over de familiale herkomst
 - Dit beleid staat ter discussie, zie meest recente richtlijn Mammacarcinoom

NB: Gezien de (kleine) ‘a priori’ kans op homozygotie (1 op 400) wordt een partner (man) alleen getest als zijn familie belast is met mammacarcinoom.

Periodiek onderzoek mammae:

- Patiënten met mammacarcinoom met een *CHEK2* c.1100delC mutatie vanwege verhoogd risico op contralateraal mammacarcinoom: tot 60-jarige leeftijd, dan wel tot 10 jaar na de primaire diagnose (in geval van 1ste borstkanker >50 jaar)
- Gezonde heterozygote draagsters uit *CHEK2* c.1100delC mutatiefamilies: jaarlijks lichamelijk onderzoek en mammografie van 35 tot 60 jaar, conform het screeningsadvies voor vrouwen uit de sterk verhoogde risicocategorie (relatief risico 3-4) (www.oncoline.nl)
- Gezonde vrouwen uit families met de *CHEK2* mutatie die zelf de *CHEK2* c.1100delC mutatie niet blijken te hebben: advies bepaald op basis van de familiale belasting
- Voor vrouwen die homozygoot zijn voor de *CHEK2* c.1100delC mutatie gelden dezelfde adviezen en preventieve opties ten aanzien van mammacarcinoom als voor *BRCA1/2*-mutatiedraagsters

Algemeen:

- Omdat er nog onvoldoende gegevens zijn over de toegevoegde waarde van een preventieve contralaterale mastectomie bij heterozygote draagsters, wordt dit niet geaviseerd. Bovendien krijgen veel patiënten adjuvante hormonale therapie, hetgeen ook leidt tot risicoreductie
- Omdat er nog geen prospectieve gegevens beschikbaar zijn over kankerrisico's en de effectiviteit van preventief onderzoek bij *CHEK2* c.1100delC, is het wenselijk dat borstkankerpatiënten en gezonde familieleden (wel of geen mutatiedraagsters) uit *CHEK2* mutatiefamilies participeren in de landelijke Hebon-studie (www.hebon.nl)
- Besluitvorming ten aanzien van beleid en follow-up bij voorkeur in multidisciplinair verband (Polikliniek Familiaire Tumoren of gespecialiseerd centrum)

Literatuur

1. Adank MA, Hes FJ, van Zelst-Stams WA et al. *CHEK2*-mutatie in Nederlandse borstkankerfamilies. *NTvG* 2015; 159: A8910
2. Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for *CHEK2* c.1100delC Carriers. *J Clin Oncol* 2016;34:2750-60
3. Adank MA, Verhoef S, Oldenburg RA et al. Excess breast cancer risk in first degree relatives of *CHEK2* c.1100delC positive familial breast cancer cases. *Eur J Cancer*. 2013 May;49:1993-9
4. Adank MA, Jonker MA, Kluijdt I et al. *CHEK2* c.1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women. *J Med Genet*. 2011 Dec;48:860-3