

## ORIGINAL ARTICLE

한국인 젊은 여성 유방암환자에서 CHEK2  
1100delC 돌연변이의 발생빈도최두호 · 조대연<sup>1</sup> · 이민혁<sup>2</sup> · 박희숙<sup>3</sup> · Bruce G. Haffty<sup>4</sup>순천향대학교 의과대학 방사선종양학교실, <sup>1</sup>(주) 랩지노믹스, <sup>2</sup>순천향대학교 의과대학 외과학교실 · <sup>3</sup>내과학교실,<sup>4</sup>예일대학교 의과대학 치료방사선과Frequency of the CHEK2 1100delC Mutation in Korean Women with Early  
Onset Breast CancerDoo Ho Choi, Dae Yeon Cho<sup>1</sup>, Min Hyuk Lee<sup>2</sup>, Hee Sook Park<sup>3</sup>, Bruce G. Haffty<sup>4</sup>Departments of Radiation Oncology, <sup>2</sup>Surgery, <sup>3</sup>Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; <sup>1</sup>LabGenomics Clinical Research Institute, LabGenomics, Seoul, Korea; <sup>4</sup>Department of Therapeutic Radiology, Yale University School of Medicine, New Haven CT, USA

**Purpose:** Sequence variants in the cell cycle checkpoint kinase 2 (CHEK2 1100delC) are associated with an increased risk for breast cancer in women carrying this mutation. It is a low-penetrance breast cancer susceptibility allele, frequently observed in patients with a family history of breast cancer and/or young age, with the frequency varying according to race or ethnicity. In this study, we evaluated the significance of CHEK2 1100delC in predisposition to breast cancer by assessing its frequency in material from 101 Korean women patients with early-onset breast cancer.

**Methods:** One hundred and one Korean patients with early-onset breast cancer (40 yr old or younger) were selected for this study. All the patients had been screened for BRCA1 and BRCA2 mutations and 14 patients had deleterious mutations. Of the 101 patients entered for this study, 14 had family history of breast cancer and 7 had bilateral breast cancers. Mutation detection of CHEK2 1100delC was based on analysis of primer extension products generated from previously-amplified ge-

nomic DNA using a chip based MALDI-TOP mass spectrometry platform (Sequenom, Inc., San Diego, CA, USA).

**Results:** None of the 101 Korean patients with a family history of breast cancer and early-onset breast cancer who were candidates for the BRCA1 and BRCA2 test carried the 1100 delC mutation, which is observed in Caucasians with limited frequency.

**Conclusion:** We previously observed higher or comparable prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean patients with breast cancer compared to Caucasians. However, the CHEK2 1100delC mutation is absent or infrequent in Korean patients with breast cancer who have a high risk of BRCA1 and BRCA2 mutations, making its screening irrelevant.

Key Words : Breast cancer, CHEK2, Mutation

중심단어 : 유방암, CHEK2, 돌연변이

## 서론

책임저자 : 최두호

140-743 서울시 용산구 한남동 657, 순천향대학교병원 방사선종양학과  
Tel: 02-709-9412, Fax: 02-709-9414

E-mail : dohochoi@hanmail.net

접수일 : 2007년 12월 10일 게재승인일 : 2008년 1월 21일

\*본 연구는 한국유방건강재단 2005년 학술연구비로 수행되었음.

\*본 논문의 요지는 Global Breast Cancer Conference 2007에 포스터 발표되었음.

유방암은 서구 여성에서 가장 빈발하는 암이며 우리나라에서도 그 빈도가 급격히 증가하는 추세로 2001년이래로 여성암 중에서 발생률 1위가 되었다. (1) 유방암은 가족력이 있는 경우가 많으며 현재까지 연구된 결과에 의하면 BRCA1과 BRCA2 돌연변이가 유전성 유방암의 많은 부분을 차지하고 있다. 이러한 유전자 돌연

변이가 있으면 전 생애에 걸쳐 유방암이 생길 가능성은 80%에 이르며 난소암은 BRCA1의 경우 40%, BRCA2의 경우 20%가 발생하며 현재 약 10% 정도의 유방암은 이 두 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 추정되고 있다.(2, 3) BRCA1과 BRCA2 돌연변이뿐만 아니라 다른 유전성 돌연변이도 유방암의 발생위험성을 높이는데 영향을 미치며 Li-Fraumeni 증후군을 가진 TP53 돌연변이 가족이나 Cowen 증후군을 가진 PTEN 돌연변이, 그리고 세포주기 조절자인 CHEK2의 돌연변이 등도 빈도는 흔하지 않으나 젊은 여성에게서 종종 발생한다.(4, 5)

유전성 유방암은 젊은 나이 때부터 정기검진을 통해 조기 발견하고, 매우 민감한 유전자 검사를 통해 유전성을 밝힐 수 있으며 예방적 수술을 통해 유방암의 발생 빈도를 줄이고 생존율 향상을 기대할 수 있다.(6) 그러나 유전성 유방암의 경우 조기 발견을 위한 정기 검진도 자주 시행하여야 하고 MRI 등 고가의 장비를 이용한 검사를 해야 효과적이며 예방적 치료를 위한 유방절제술이나 난소 절제술 등은 매우 침습적인 방법이므로 젊은 여성에서 생기는 유방암이 유전성인지 아닌지를 판별하는 것이 중요하다. 우리나라의 여성 유방암은 구미 선진국 등과 달리 발생연령이 매우 낮아 유방암 진단의 중앙 나이가 45세 정도이며 50세 이하가 전체 암의 60% 정도를 차지하고 있다.(1) 한국인에서 BRCA1과 BRCA2 돌연변이는 가족력이 있는 경우 또는 젊은 여성에서 많은 빈도로 발견되고 있으며,(7-9) 고 위험군 환자는 의료보험 적용까지 받으며 검사를 시행할 수 있다. 그러나 가족력을 가졌거나 젊은 여성 유방암 중에서 BRCA1과 BRCA2 돌연변이를 제외한 비교적 흔하지 않은 유전성 돌연변이에 대한 연구는 전무한 실정이다. 이에 저자들은 40세 이하의 젊은 여성 유방암 환자 중 BRCA1과 BRCA2 돌연변이를 조사하기 위해 검사를 시행하였던 환자를 대상으로 CHEK2 돌연변이에 대한 빈도 조사를 계획하였다.

CHEK2는 세포주기 체크 포인트 키나제2로써 DNA의 손상 반응 경로에서 중요한 역할을 하는 매개자로 몇 개의 변이가 유방암과의 관계가 있음이 연구되었으나 그 중에서도 CHEK2\*1100delC 돌연변이가 주로 BRCA1과 BRCA2 돌연변이가 없는 가족성 유방암이나 젊은 여성 유방암에서 빈번한 빈도로 발견되었다. 이 연구의 목적은 한국의 젊은 여성 유방암 환자에서도 CHEK2\*1100delC 돌연변이가 존재하는지, 빈도가 얼마인지 알아보기 위해 검사를 행하였다.

## 방 법

### 1. 대상 환자

1995년 1월부터 2000년 12월까지 순천향대학병원에서 침윤성 유방암으로 수술을 시행받은 40세 이하의 여성 유방암 환자 60명

을 무작위로 선정하였으며 그 환자들의 혈액 10 mL를 채취하여 BRCA1/2 full sequencing에 대해 전매 특허를 가지고 있는 미국 Salt Lake City에 보냈다. 그리고 같은 DNA 중 남은 것을 PCR 증폭을 해서 연구 협력기관이었던 미국 예일 대학교 부속 병원을 통해 확보하였다. 그리고 백인, 흑인, 한국인 젊은 여성 유방암 환자 중에서 유방암 유전자 돌연변이의 인종 간의 특성을 연구하기 위해 Susan G. Komen 연구비의 지원으로 추가로 시행했던 41명의 같은 대상 환자의 혈액을 (주) LabGenomic의 연구실에서 DNA를 추출하였다. 모든 환자 101명은 유방암 유전자 검사를 위해 IRB를 통과하고 동의서를 받았으며 CHEK2\*110delC 돌연변이는 LabGenomics Clinical Research Institute에서 검사를 시행하였다.

환자들의 연령은 22-40세이었으며(중앙연령 35세), 종양의 크기는 2 cm 이하가 55명, 2-5 cm이 44명이었고 림프절 전이는 33명이 1-3개이었고 8명은 4개 이상이었다. 3대에 걸친 유방암의 가족력은 모두 13명이었고 난소암의 가족력은 1명이 확인되었으며 17명이 국소 재발이나 원격전이를 보였다(Table 1).

### 2. 검사 방법

제조사의 프로토콜에 따라 G-DEX™ II Genomic DNA Extraction Kit (Intron, Seoul, Korea)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였으며, chip-based MALDI-TOF mass spectrometry platform (Sequenom, Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 증폭된 DNA로부터 얻어진 primer extension products

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of patients (n=101)

| Characteristics                       | Numbers (%)   |
|---------------------------------------|---------------|
| Median age (range)                    | 35 (22-40 yr) |
| Tumor size (cm)                       |               |
| 0-2.0                                 | 55 (54.5)     |
| 2.1-5.0                               | 44 (43.5)     |
| 5.1-                                  | 2 (2.0)       |
| Lymph node metastasis                 |               |
| No                                    | 61 (60.4)     |
| 1-3+                                  | 33 (31.7)     |
| 4+ or more                            | 8 (7.9)       |
| BRCA status                           |               |
| Negative                              | 74            |
| Positive                              | 14            |
| Unknown variant                       | 22*           |
| Family history of breast and/or ovary |               |
| No                                    | 87            |
| Yes                                   | 14            |
| Relapse during follow-up              |               |
| No                                    | 84            |
| Yes                                   | 17            |

\*9 patients had both deleterious mutations and variants of unknown significance.

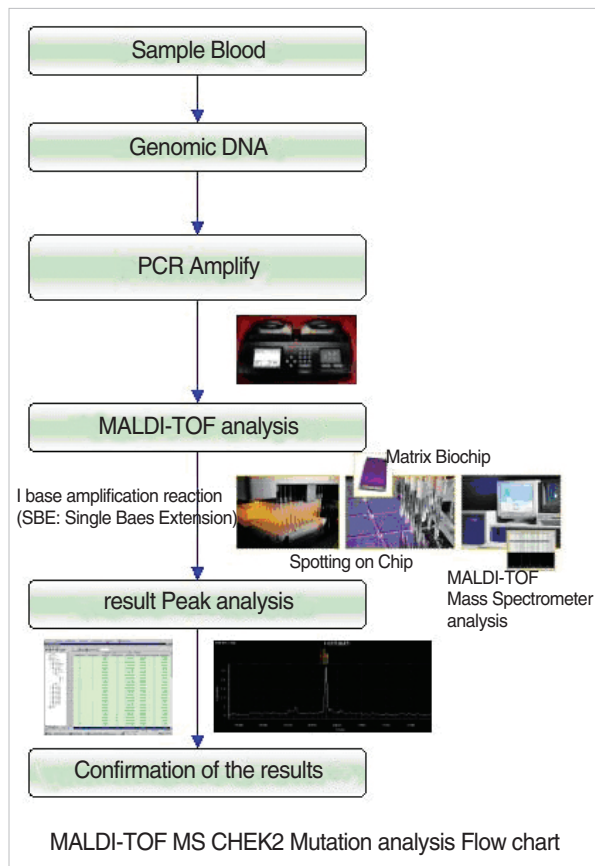


Fig 1. MALDI-TOF MS CHEK2 mutation analysis flow chart.

를 분석하여 SNP를 탐지 하였다. PCR을 한 이후에 unincorporated dNTPs는 0.3 U of Shrimp alkaline phosphatase를 첨가하고 섭씨 37°에서 20분간 배양 후 효소 비활성화를 위해 섭씨 85°에서 5분간 반응하여 제거하였다. CHEK2 1100delC의 extension primer는 5'-CCT TTT GTA CTG AAT TTT AGA TTA이었으며 각 반응의 총량은 hME enzyme (ThermoSequenase; Amersham Pharmacia Biotech, London, UK), ACG termination mix와 5  $\mu$ m of extension primer를 포함하여 9  $\mu$ L이었다. Primer extension protocol은 섭씨 94°에서 2분간 시행 후 94°에서 5초, 52°에서 5초, 72°에서 5초를 시행하는 것을 55번 시행하였고 반응 부산물을 SpectroCLEAN (Sequenom, Inc.)로 탈염화 시킨 후 SpectroJET (Sequenom, Inc.)를 사용하여 SpectroCHIP (Sequenom, Inc.)에 분배하였다. SpectroCHIP은 MALDI-TOF MassARRAY system (Bruker-Sequenom, CA, USA)를 이용하여 자동화 모드로 분석하였으며 불량한 피크가 있는 경우 수동으로 다시 체크하였다. Fig 1은 MALDI-TOF MS CHEK2 돌연변이 flow chart를 보여주고 있다.

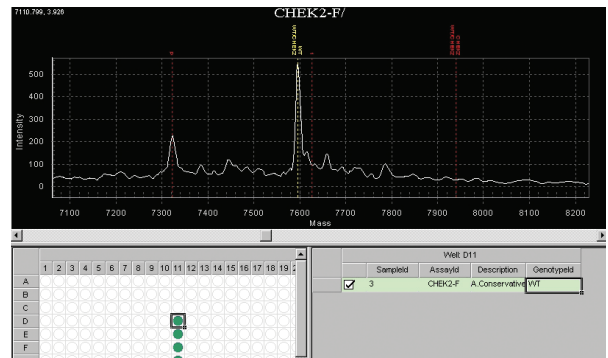


Fig 2. Example of MALDI-TOF CHEK2 mutation (wild type).

## 결 과

총 101명의 환자 중에서 돌연변이는 14명 16개(두 명은 BRCA1과 BRCA2에 각각 한 개씩의 돌연변이가 있었음)이었고 22명에서 의미가 불분명한 돌연변이가 있었으며 이 중 9명은 돌연변이와 의미가 불분명한 변이를 동시에 가지고 있었다(Table 1). BRCA1과 BRCA2 양성인 14명의 환자뿐만 아니라 87명의 non-BRCA1/2 mutation 환자에서도 CHEK2 1100delC 돌연변이는 발견되지 않았다. Fig 2는 실제 환자의 결과 1100delC 돌연변이가 없는 wild type의 예를 보여 주고 있다.

## 고 찰

젊은 여성에서 유방암이 발생하는 경우 BRCA1이나 BRCA2가 없는 환자 중에서 투과도(penetrance)가 비교적 낮은 유전자의 돌연변이가 상당수 있다.(10) 그 중에서도 CHEK2의 특이한 돌연변이인 CHEK2 1100delC는 북미나 유럽의 여러 나라들에서 유방암의 발생에 일정한 역할을 한다고 알려져 있다. CHEK2는 세포주기를 조절하는 키나제로 DNA 이중나선 구조가 손상되면 DNA의 손상 복구 과정에 중요한 역할을 하는데 CHEK2 1100delC가 있으면 키나제의 도메인과 CHEK2의 활동이 떨어지게 되며 남아 있는 정상적인 대립 유전자도 소실되면 CHEK2의 기능이 완전히 상실하게 되고 세포는 S와 G2 주기에 주로 모이게 되고 유전자의 불안정성을 보이게 되고 유방암뿐만 아니라 전립선암, 대장·직장암 등 다른 암의 발생가능성도 높아지며 암의 치료에도 돌연변이가 있으면 다른 반응을 보일 수 있다.

CHEK2 1100delC 돌연변이와 유방암의 위험도와의 관계는 처음에 CHEK2 Breast Cancer Consortium (11)에 의해 처음 보고 되었다. 당시의 연구 결과에 의하면 가족성 유방암이 있으며 BRCA1이나 BRCA2 돌연변이가 없는 환자 중에서 CHEK2 1100delC 돌연변이 빈도가 높았다. 추가적으로 Vahteristo 등(12)의

연구와 Oldenburg 등(13)의 연구에서도 BRCA1/2 음성인 가족성 유방암 환자에서 CHEK2 1100delC가 중요한 역할을 하고 있음을 밝히고 있다. 그러나 일부의 연구 보고서는 대조군에서 뿐만 아니라 유방암 환자 중에서도 CHEK2 1100delC 보유자가 낮은 빈도를 보이고 있으며 차이가 없다고 하고(14) 스페인의 유방암 환자에서는 CHEK2 1100delC 돌연변이가 없다고 하였다. 많은 환자와 대조군을 통해 시행한 최근의 연구들에 따르면 5개국에서만 명 이상의 유방암 환자와 만 명 가까운 대조군을 통한 연구 분석에서 CHEK2 1100delC 보유자는 유방암 위험도가 2배 이상 증가한다고 하였으며 유방암 가족력이 없는 젊은 환자에서도 발생 비율이 높다고 보고하였으며(15) 덴마크에서도 만 명 가까운 환자를 통한 연구에서는 3배 정도 유방암의 위험도가 증가한다고 하였다.(16) 그리고 CHEK2 100delC의 비율이 높은 경우는 BRCA1과 BRCA2 돌연변이가 없는 가족성 유방암 환자에서 약 5%까지 이 돌연변이가 있음을 보고하고 있다.(17)

유럽과 미국의 연구 결과를 제외하면 타 인종에 대한 CHEK2 1100delC 돌연변이에 대한 연구 결과는 거의 없는 실정이다. 동양인의 경우 인도인을 대상으로 시행한 연구에 의하면 22명의 유방암 가족력이 있는 환자에서 BRCA1과 BRCA2가 발견되었으나 CHEK2 1100delC는 발견되지 않았다는 것이 유일한 자료이다.(18) 본 연구는 유방암 가족력이 있고 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이가 없는 환자뿐만 아니라 가족력과 관계없는 젊은 유방암 환자에서도 CHEK2 1100delC를 찾을 수 없었다.

최근에 CHEK2와 임상-병리적 관계에 관한 연구에 의하면 CHEK2 양성 환자는 에스트로겐 수용체 양성 비율이 CHEK2 음성 환자와 비슷하고 CHEK2 양성 환자만의 다른 특징도 찾을 수 없지만(19, 20) 2차 암(반대측 유방암)이 발생할 가능성이 CHEK2 1100delC 음성인 유방암 환자에 비해 2배 높고 무병 생존율이 낮다고 하며 예후가 나쁜 것은 2차 유방암이 발생하는 것 만으로는 설명할 수 없다고 한다.(20) 그리고 Meyer 등(21)에 의하면 초기 유방암에서 유방보존수술과 방사선치료를 시행한 환자에서 CHEK2 1100delC 양성 환자는 무전이 생존율(metastasis free survival rate)에서 T 병기 다음으로 나쁜 예후인자로 작용한다고 하였다. 남성 유방암은 BRCA1 또는 BRCA2 돌연변이와 관련성이 많으며 한국 남성 유방암 환자에서도 보고 되었는데(9) Cowen 증후군이 있는 PTEN 돌연변이에도 남성 유방암의 빈도가 높으므로 CHEK2와 남성 유방암의 관계도 연구가 되어 왔으며 초기의 자료들은 그 가능성을 시사하였으나 후속적인 결과들은 남성유방암에서 CHEK2 1100delC 양성 비율은 대조군과 비슷하다고 한다.(22-24)

CHEK2 1100delC 돌연변이가 있으면 60세 이상의 환자가 신 체질량지수 25 이상인 경우 10년 내에 유방암이 발생할 가능성이 24%가 된다고 하며(16) 방사선에 피폭 시 유방암이 증가할 가능성

이 있으므로(25) CHEK2 1100delC 돌연변이 빈도가 높은 환자에 대한 screening이 필요하다. BRCA1과 BRCA2 유전자는 각각 1,800개 이상과 3,600개 이상의 아미노산을 결정하는 거대한 염기서열을 지니고 있으며 어떤 장소에서도 돌연변이가 생길 수 있으므로 모든 부위를 다 full sequencing해야 하므로 복잡하고 비용도 많이 들지만 CHEK2 1100delC 돌연변이는 단일한 genotyping test이므로 비용이 별로 들지 않으며 보유자를 100% 찾아낼 수 있다. 이번 연구를 통해 한국인 젊은 여성 유방암 환자에서 가족력을 가진 BRCA1/2 음성 환자뿐만 아니라 가족력이 없는 환자도 이 돌연변이가 발견되지 않았다. 그러나 1100delC는 주로 백인들을 통한 연구에서도 각 민족에 따른 빈도가 크게 다르며 다른 인종에 대한 연구는 거의 시행되지 않았으므로 한국인도 이 돌연변이의 빈도가 얼마나 되는지 또는 유방암 발생에 얼마나 기여하는지 연구할 필요가 있다. 이 연구는 모두 100명 정도의 환자를 대상으로 시행했으므로 실제로 한국인은 이 돌연변이의 빈도가 낮거나 거의 존재하지 않는지 결론을 내리기에는 대상 환자 숫자가 비교적 적다. 따라서 이 돌연변이가 한국인에서 유방암 발생에 기여하는 정도를 보다 정확하게 연구하기 위해서는 유방암 가족력이 있는 환자, 젊은 여성 유방암 환자, 양측성 유방암 환자 및 남성 유방암 환자를 대상으로 보다 많은 대상의 추가적인 연구가 필요하다. 그리고 일정 비율의 돌연변이가 발견 될 경우 정상 대조군과의 비교 연구도 필요할 것으로 생각된다. 이에 따라 본 연구자들은 추가적인 연구를 진행하고 있다.

## 결론

유방암 유전자 BRCA1/2 감사를 시행한 젊은 여성 유방암 환자를 대상으로 세포주기조절 기능을 가진 CHEK2의 1100delC 돌연변이를 조사한 결과 한국인에서 CHEK2 1100delC는 유방암 발생과 관련이 없는 것으로 나타났다. 보다 정확한 빈도와 유방암의 발생과의 관련성을 연구하기 위해 유방암 가족력이 있거나 젊은 여성 유방암 등 CHEK2 1100C 돌연변이가 잘 생기는 인자를 가진 많은 환자를 대상으로 추가적인 연구가 필요하다.

## 참고문헌

1. Korean Central Cancer Registry. 2002 Annual report of the Korean Central Cancer Registry. Gwacheon: Ministry of Health and Welfare; 2003.
2. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003;302: 643-6.



3. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000;88:1393-402.
4. Lynch ED, Ostermeyer EA, Lee MK, Arena JF, Ji H, Dann J, et al. Inherited mutations in PTEN are associated with breast cancer, Cowen disease, and juvenile polyposis. *Am J Hum Genet* 1997;61:1254-60.
5. Rapakko K, Allinen M, Syrjakoski K, Vahteristo P, Huusko P, Vahakangas K, et al. Germline TP53 alterations in Finnish breast cancer families are rare and occur at conserved mutation-prone sites. *Br J Cancer* 2001;84:116-9.
6. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Eng J Med* 2001;345:159-64.
7. Choi DH, Lee MH, Bale AE, Carter D, Haffty BG. Incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in young Korean breast patients. *J Clin Oncol* 2004;22:1638-45.
8. Kang HC, Kim JJ, Park JH, Kwon HJ, Won YJ, Heo SC, et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean breast and/or ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002;20:235.
9. Ahn SH, Hwang UK, Kwak BS, Yoon HS, Ku BK, Kang HJ, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J Korean Med Sci* 2004;19:269-74.
10. Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, Day NE, Ponder BA, Easton D. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population-based study. *Genet Epidemiol* 2001;21:1-18.
11. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, et al. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(\*)1100delC in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31:55-9.
12. Vahteristo P, Bartkova J, Eerola H, Syrjakoski K, Ojala S, Kilpivaara O, et al. A CHEK2 genetic variant contributing to a substantial fraction of familial breast cancer. *Am J Hum Genet* 2002;71:432-8.
13. Oldenburg RA, Kroeze-Jansema K, Kraan J, Morreau H, Klijn JG, Hoogerbrugge N, 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. Offit K, Pierce H, Kirchhoff T, Kolachana P, Rapaport B, Gregersen P, et al. Frequency of CHEK2\*1100delC in New York breast cancer cases and controls. *BMC Med Genet* 2003;4:1.
15. The 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.
16. Weischer M, Bojesen SE, Tybjoerg-Hansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increased risk of breast cancer associated with CHEK2\*1100delC. *J Clin Oncol* 2007;25:57-63.
17. Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
18. Rajkumar T, Oumittra N, Nancy NK, Swaminathan R, Sridevi V, Shanta V. BRCA1, BRCA2 and CHEK2 (1100 delC) germline mutations in hereditary breast and ovarian cancer families in South India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4:203-8.
19. Cybulski C, Gorski B, Huzarski T, Byrski T, Gronwald J, Debniak T, et al. CHEK2-positive breast cancers in young Polish women. *Clin Cancer Res* 2006;12:4832-5.
20. Schmidt MK, Tollenaar RA, de Kemp SR, Broeks A, Cornelisse CJ, Smit VT, et al. Breast cancer survival and tumor characteristics in premenopausal women carrying the CHEK2\*1100delC Germline mutation. *J Clin Oncol* 2007;25:64-9.
21. Meyer A, Dork T, Sohn C, Karstens JH, Bremer M. Breast cancer in patients carrying a germ-line CHEK2 mutation: outcome after breast conserving surgery and adjuvant radiotherapy. *Radiother Oncol* 2007;82:349-53.
22. Syrjakoski K, Kuukasjarvi T, Auvinen A, Kallioniemi OP. CHEK2 1100delC is not a risk factor for male breast cancer population. *Int J Cancer* 2004;108:475-6.
23. Neuhausen S, Dunning A, Steele L, Yakumo K, Hoffman M, Szabo C, et al. Role of CHEK2\*1100delC in unselected series of Non-BRCA1/2 male breast cancers. *Int J Cancer* 2004;108:477-8.
24. Ohayon T, Gal I, Baruch RG, Szabo C, Friedman E. CHEK2\*1100delC and male breast cancer risk in Israel. *Int J Cancer* 2004;108:479-80.
25. Bernstein JL, Teraoka SN, John EM, Andrulis IL, Knight JA, Lapinski R, et al. The CHEK2\*1100delC allelic variant and risk of breast cancer: screening results from the Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:348-52.