

มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม

วิชัย ปุริสา

บทคัดย่อ มะเร็งเต้านมเกิดจากปัจจัยทางพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมทำให้เกิดการผ่าเหล่าของยีนที่สำคัญ ปัจจุบันความก้าวหน้าทางโรคมะเร็งระดับโมเลกุลและพันธุกรรมอาจช่วยให้ค้นพบผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้ มะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรมมีสาเหตุมาจากการผ่าเหล่าของยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมสามชนิดคือ high-, intermediate (หรือ moderate)- และ low-penetrance ซึ่งส่วนใหญ่ยีนเหล่านี้จะให้โปรตีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ ดังนั้นหญิงที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจึงจำเป็นต้องรับการตรวจคัดกรองมะเร็งเต้านมเป็นประจำ เนื่องจากการซ่อมแซมดีเอ็นเอบกพร่อง การค้นพบการผ่าเหล่าของยีนมากขึ้นและเข้าใจกลไกที่ยีนผ่าเหล่าทำให้เกิดโรคจะนำไปสู่การพบแนวทางใหม่ในการป้องกัน วินิจฉัย และเลือกการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่เกิดจากพันธุกรรม (วารสารโรคมะเร็ง 2560;37:72-79)

คำสำคัญ: มะเร็งเต้านม พันธุกรรม การผ่าเหล่า

Breast Cancer Geneticsby **Wichai Purisa***Division of Research and Technology Assessment, National Cancer Institute, Bangkok*

Abstract Breast cancer results from genetic and environmental factors leading to the aggregation of mutation in important genes. Current advances in molecular oncology and oncogenetics may enable the identification of high-risk for breast-cancer. Genetic breast cancers are caused by mutations in the high-, intermediate (or moderate)- and low-penetrance breast cancer-susceptibility gene. The majority of breast cancer-susceptibility genes code for tumor-suppressor proteins involved in critical DNA repair pathways processes. Therefore, it is particularly important for women who, due to their increased risk of breast cancer, may need more frequent screening due to repair deficiency. Increased mutation detection and a better understanding of the mechanisms through which these mutations cause disease, will enable new methodologies for oncological prevention, diagnostics, and therapeutic options for patients with genetic breast cancer. (*Thai Cancer J* 2017;37:72-79)

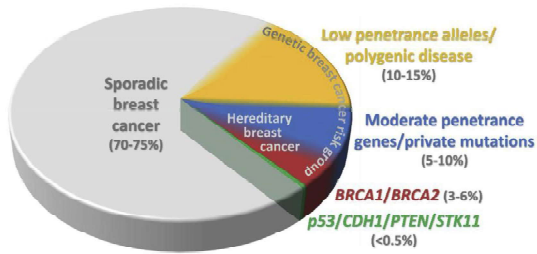
Keywords: breast cancer, genetics, mutations

มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้หญิงทั่วโลก ในปีค.ศ. 2012 มีรายงานพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ราว 1.67 ล้านราย และเสียชีวิต 522,000 ราย^{1,2} ประมาณว่าพบผู้ป่วยมะเร็งเต้านมรายใหม่ในประเทศที่พัฒนาแล้วจำนวน 883,00 ราย² ในประเทศแถบเอเชียพบอัตราการเกิดและตายของมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น³ สำหรับในประเทศไทย มะเร็งเต้านมเป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในหญิงไทย โดยในปี ค.ศ. 2012 มีอุบัติการณ์เกิด 29.3 รายต่อหนึ่งแสนประชากร² และพบอัตราการตายจากมะเร็งเต้านม 8.9 รายต่อหนึ่งแสนประชากร⁴

ปัจจัยทางพันธุกรรม วิธีชีวิตและสิ่งแวดล้อม มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม⁵ โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ จากผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีญาติใกล้ชิด (มารดาหรือพี่น้อง) เป็นมะเร็งเต้านมจะเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเป็นสองเท่าและความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามจำนวนญาติที่เป็นโรคนี้อย่างมีนัยสำคัญในปัจจุบันความก้าวหน้า

ทางโรคมะเร็งระดับโมเลกุลและพันธุกรรม (molecular oncology และ oncogenetics) ทำให้สามารถตรวจหาผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกัน การวินิจฉัย และการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer-susceptibility genes) มี penetrance แตกต่างกัน ซึ่งกำหนดจากสัดส่วนของการนำพาไปสู่การเป็นมะเร็งเต้านม โดยทั่วไปยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมแบ่งเป็นสามกลุ่มได้แก่ high-, moderate-, และ low-penetrance genes ตามความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมเมื่อยีนเกิดการกลายพันธุ์ ยีนกลุ่ม high-penetrance ที่คนส่วนใหญ่รู้จักดีคือ BRCA1, BRCA2, p53, PTEN, STK11 และ CDH1 พบว่ายีนกลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากกว่าสี่เท่า ซึ่งร้อยละ 90 ของกลุ่มนี้เป็นการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ส่วนการกลายพันธุ์ของยีนในกลุ่ม moderate หรือ intermediate-penetrance genes ได้แก่ PALB2, ATM และ



รูปที่ 1 แสดงการกระจายของมะเร็งเต้านมตามความเสี่ยงทางพันธุกรรม⁷

CHEK2 เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านมสองเท่า ยีนในกลุ่มนี้พบโดยการใช้ next-gen panel sequencing ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค ยีนอีกกลุ่มคือ low-penetrance genes พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมน้อยกว่าสองเท่า ซึ่งสายพันธุ์ (variants) ส่วนใหญ่เป็น SNPs (single nucleotide variants) ที่พบบ่อยจากการศึกษาตรวจจีโนมใน genome⁷ แม้ว่าจะพบมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมอย่างชัดเจน ยีนกลุ่มนี้ยังไม่สามารถนำไปใช้ในทางคลินิกได้เนื่องจากมีความเสี่ยงต่ำ⁸

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่ใช้ทางคลินิก ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม high penetrance ที่พบบ่อย : ยีน BRCA1 และ BRCA2

การกลายพันธุ์ของยีนสองชนิดนี้พบได้ร้อยละ 15-20 ในหญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม และพบร้อยละ 60-80 ในหญิงที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นทั้งมะเร็งเต้านมและรังไข่^{9,10} ในกลุ่มมะเร็งเต้านมทั้งหมดพบยีน BRCA1 และ BRCA2 ได้เพียงร้อยละ 3-6 (รูปที่ 1) ความถี่ของการกลายพันธุ์ของยีนทั้งสองชนิดแตกต่างกันในประชากรทั่วโลก ซึ่งพบสูงสุดในประชากรชาวยิว (Ashkenazi jewish

population) โดยพบได้ร้อยละ 2.5 ในประชากรหญิงทั่วไป¹¹ ยีนสายพันธุ์ที่ก่อโรคมะเร็งเฉพาะในประชากรตามกลุ่มเชื้อชาติที่แตกต่างกัน¹²

การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งเป็นสิ่งสำคัญในการดูแลสุขภาพของผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 ซึ่งรวมทั้งการติดตามเพื่อให้อัตราพบมะเร็งเต้านม หรือโรคมะเร็งอื่นที่เกี่ยวข้องตั้งแต่ระยะแรกเริ่ม การป้องกันด้วยการผ่าตัด (primary or secondary surgical prevention) และการใช้ antiestrogens เช่น tamoxifen เป็น chemoprevention ทางเลือกในการคัดกรองที่ใช้ในปัจจุบัน คือการตรวจเต้านมด้วยตนเอง (breast self-examination) และใช้ magnetic resonance imaging (MRI) แทนการใช้เครื่องแมมโมแกรม (mammography) MRI ช่วยลดภาวะการโดนรังสีได้ด้วย¹³ ซึ่งสำคัญโดยเฉพาะในผู้หญิงที่เสี่ยงต่อการเป็นโรคมะเร็งที่เกิดจากรังสี (radiation induced secondary cancers)

จากการทดลองไปข้างหน้า (prospective trial) พบว่าการผ่าตัดเอารังไข่และท่อนำไข่ออก (salpingo-oophorectomy) ช่วยลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม โดยลดความเสี่ยงลงร้อยละ 37 และ 64 ในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2 ตามลำดับ¹⁴ การตัดเต้านมออกทั้งสองข้างจะเป็นการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอย่างแท้จริง นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่าวิถีชีวิตบางอย่างเกี่ยวข้องกับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน BRCA1 และ BRCA2 เช่นการใช้ยาคุมกำเนิด และการมีบุตรคนแรกเมื่ออายุ 30 ปีขึ้นไป พบว่าลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในหญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีน

BRCA1 ส่วนการสูญบุหรืพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความถี่ของการเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ที่มี BRCA2 ที่กลายพันธุ์¹⁵

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม high penetrance ที่พบน้อย : ยีน TP53, CDH1, PTEN, STK11

ยีนทั้งสี่ชนิดนี้เป็นการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรมในกลุ่ม high-penetrance genes ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมซึ่งพบได้น้อยมากและมักเกิดกับผู้ที่มัลักษณะทางพยาธิคลินิกของกลุ่มอาการที่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (associated genetic syndromes)¹⁶

มะเร็งเต้านมมักพบในผู้หญิงที่เป็น Li-Fraumeni syndrome (LFS) ซึ่งมีการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม (hereditary mutation) ในยีน p53 ทำให้เกิดภาวะกลายเป็นมะเร็งได้¹⁷ ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในหญิงที่เป็น LFS พบได้ร้อยละ 49 เมื่ออายุ 60 ปี โดยส่วนใหญ่จะเป็น ductal carcinomas หรือ ductal carcinoma in situ (DCIS) ที่มี ER และ PR บวก และ/หรือ HER2/Neu บวก¹⁸ ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่อายุน้อยกว่า 30 ปี และมีญาติสายตรง (first-or second-degree relative) เป็น LFS มักพบมีการกลายพันธุ์ของยีน p53 ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่อายุช่วง 30-49 และไม่มีประวัติคนในครอบครัวเป็น LFS ไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน p53 เลย¹⁷

การกลายพันธุ์ของยีน CDH1 แม้จะพบได้น้อยแต่ก็มีความเกี่ยวข้องกับความถี่ของการเกิดมะเร็งเต้านมสูง พบได้ราวร้อยละ 30-40 ในหญิงที่มีคนในครอบครัวเป็นมะเร็งกระเพาะเนื่องจากพันธุกรรม (hereditary diffuse gastric cancer) หญิงที่มีการกลายพันธุ์

ของยีน CDH1 พบว่าเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมร้อยละ 52 เมื่ออายุ 75 ปี¹⁹ ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีน CDH1 มักเป็นมะเร็งเต้านมชนิด lobular²⁰

ยีน PTEN (phosphatase and tensin homolog) ให้เอนไซม์ phosphatase มีเป้าหมายที่ phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate การกลายพันธุ์ของยีน PTEN พบได้ในผู้ที่เป็น Cowden syndrome ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อย และร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม²¹ แต่ก็มีบางรายงานพบความเสี่ยงสูงขึ้นถึงร้อยละ 67-85 และเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งชนิดอื่น (dysplastic cerebellar gangliocytoma)²²

การกลายพันธุ์ของยีน STK11 พบว่าเกี่ยวข้องกับ Peutz-Jeghers syndrome ซึ่งเป็นลักษณะความผิดปกติที่พบน้อยและเพิ่มความถี่ของการเป็นเนื้องอกหลายชนิด รวมทั้งมะเร็งเต้านมโดยเพิ่มความถี่ของการเป็นมะเร็งเต้านมชนิด ductal ร้อยละ 45 ที่อายุ 70 ปี²³

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม moderate หรือ intermediate penetrance

ยีนกลุ่มนี้ได้แก่ยีน CHEK2 ซึ่งให้ CHK2-checkpoint kinase 2 ที่เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอเมื่อดีเอ็นเอถูกทำลาย สายพันธุ์ CHEK2 ที่พบบ่อยได้แก่ truncating variant c.1100delC และ missense variant c.470A>G (p.I157T) พบว่าเกี่ยวข้องกับ LFS-like syndrome²⁴ ต่อมาพบว่า c.1100delC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมในผู้ที่ไม่มีอาการกลายพันธุ์ของ BRCA1 และ BRCA2²⁵ Cybulski และคณะ²⁶ รายงานว่าการกลายพันธุ์ของสายพันธุ์

CHEK2 สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่นมะเร็งเต้านม ลำไส้ ต่อมลูกหมาก และไทรอยด์ จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) พบว่าสายพันธุ์ c.1100delC เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม 2.6 เท่าในหญิงทั่วไป และ 4.8 เท่าในผู้ที่มีประวัติคนในครอบครัวเป็นมะเร็งเต้านม²⁷ สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี CHEK2*1100delC พบว่ายังเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมซ้ำอีกข้างถึง 3.5 เท่า²⁸ การกลายพันธุ์ของ CHEK*1100delC มักพบบ่อยในมะเร็งเต้านมชนิด lumina และมี ER และ/หรือ PR บวก^{29,30} สำหรับสายพันธุ์ CHEK2 I157T พบได้น้อย แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านมโดยเฉพาะชนิด lobular 4.2 เท่า^{31,32}

จากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า การกลายพันธุ์ของยีน PALB2 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม 9.47 เท่าเมื่อเทียบกับอุบัติการณ์เกิดมะเร็งเต้านมในประชากรอังกฤษทั่วไป³³ แม้ความเสี่ยงที่พบนี้จะค่อนข้างสูง แต่ก็พบได้น้อยและพบได้เฉพาะครอบครัวที่เป็นมะเร็งเต้านมโดยไม่พบมะเร็งรังไข่³⁴

การกลายพันธุ์ของยีน ATM ทั้ง 2 อัลลีล (germline biallelic ATM mutation) เป็นสาเหตุให้เกิด ataxia-telangiectasia ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคมะเร็งของระบบโลหิต (hematological malignancies) ในวัยเยาว์ (early ages) การกลายพันธุ์ของยีน ATM พบได้ร้อยละ 0.35-1 ในประชากรทั่วไป³⁵ และพบว่าเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม 2.4 เท่า³⁶

ยีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมกลุ่ม low penetrance

การศึกษาที่ผ่านมา มีรายงานเกี่ยวกับยีนในกลุ่มนี้เป็นครั้งคราว ยีน MRE11; RAD50 และ NBS1 จะให้ MRN complexes เกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมดีเอ็นเอ จากการศึกษาเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่าผู้ที่มีสายพันธุ์ MRN ซึ่งพบได้น้อยมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมมากขึ้น 2.9 เท่า³⁷ มีรายงานพบการกลายพันธุ์ของยีน RAD51C และ RAD51D ร่วมกับสายพันธุ์ของยีน XRCC2 เกี่ยวข้องกับการเกิด triple-negative breast cancer (TNBC)³⁸

จากการศึกษาพบว่า การกลายพันธุ์ของยีน Fanconi anemia (FA) เกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเต้านมยีนที่สำคัญคือสายพันธุ์ของยีน FANCM พบว่าสายพันธุ์นี้เป็นสาเหตุของการเกิดมะเร็งเต้านมชนิด TNBC (odds ratio=3.56)³⁹ และยังมียีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่พบได้น้อย เช่น FANCC⁴⁰ FANCA⁴¹ และ BRIP1⁴² นอกจากนั้นยังมีการศึกษาจำนวนมากที่พบว่า การกลายพันธุ์ของยีนพวก mismatch repair genes เช่น MLH1, MLH2 และ PMS6 อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม^{43,44}

สรุป

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม นอกจากปัจจัยด้านวิถีชีวิต (lifestyle) แล้ว ยังมีปัจจัยด้านพันธุกรรมอีกหลายชนิด การพัฒนาเทคโนโลยีต่าง ๆ ให้สูงขึ้นและการวิจัยทางคลินิกด้านโรคมะเร็งอย่างกว้างขวางทำให้เข้าใจชีววิทยาและพันธุศาสตร์ของมะเร็งเต้านมดีขึ้น การวิเคราะห์หายีนที่ไวต่อการเกิดมะเร็งเต้านมจะเป็นแรงผลักดันที่สำคัญในการค้นหากลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งเต้านม

เพื่อประโยชน์ในการป้องกัน การวินิจฉัย และการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Formenti SC, Arslan AA, Love SM. Global breast cancer: the lessons to bring home. *Int J Breast Cancer* 2012;2012:249501.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Accessed May 11, 2017.
3. Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, Hartman M, Yip CH. Impact of breast surgery on survival in women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg* 2011;98:1566-72.
4. Bureau of Health Policy and Statistics A.D. 2015. Available at http://bps.moph.go.th/new_bps/sites/default/files/health_statistic2558.pdf. Accessed May 11, 2017.
5. Mahoney MC, Bevers T, Linos E, Willett WC. Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J Clin* 2008;58:347-71.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
7. Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast* 2016;28:136-44.
8. Day FR, Ruth KS, Thompson DJ, Lunetta KL, Pervjakova N, Chasman DI, et al. Large-scale genomic analyses link reproductive aging to hypothalamic signaling, breast cancer susceptibility and BRCA1-mediated DNA repair. *Nat Genet* 2015;47:1294-303.
9. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:1409-15.
10. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999 ;91:943-9.
11. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, Meschino W, Blondal J, Paterson C, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1241-7.
12. Karami F, Mehdipour P. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int* 2013;2013:928562.
13. Santoro F, Podo F, Sardanelli F. MRI screening of women with hereditary predisposition to breast cancer: diagnostic performance and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:685-7.
14. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304:967-75.
15. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:dju091. doi: 10.1093/jnci/dju091.
16. 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.
17. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, Gu D, Wen-Fong CY, Nguyen VQ, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27:1250-6.
18. Masciari S, Dillon DA, Rath M, Robson M, Weitzel JN, Balmana J, et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133:1125-30.
19. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N, et al. Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 2007;297:2360-72.
20. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Salamanca C, Senz J, Saunders DN, et al. Germline mutations in CDH1 are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet* 2011;48:64-8.
21. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607-16.

22. Nieuwenhuis MH, Kets CM, Murphy-Ryan M, Yntema HG, Evans DG, Colas C, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlations in PTEN hamartoma tumor syndrome. *Fam Cancer* 2014;13:57-63.
23. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
24. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Het-erozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999;286:2528-31.
25. 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 or BRCA2 mutations. *Nat Genet* 2002;31:55-9.
26. Cybulski C, G?rski B, Huzarski T, Masojc B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2004;75:1131-5.
27. 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.
28. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P, Bolla MK, Nevanlinna H, Van't Veer LJ, 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.
29. Kriege M, Hollestelle A, Jager A, Huijts PE, Berns EM, Sieuwerts AM, et al. Survival and contralateral breast cancer in CHEK2 1100delC breast cancer patients: impact of adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer* 2014;111:1004-13.
30. Nagel JH, Peeters JK, Smid M, Sieuwerts AM, Wasielewski M, de Weerd V, et al. Gene expression profiling assigns CHEK2 1100delC breast cancers to the luminal intrinsic subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:439-48.
31. Liu C, Wang QS, Wang YJ. The CHEK2 I157T variant and colorectal cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2051-5.
32. Liu C, Wang Y, Wang QS, Wang YJ. The CHEK2 I157T variant and breast cancer susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:1355-60.
33. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylk as K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med* 2014;371:497-506.
34. Janatova M, Kleibl Z, Stribrna J, Panczak A, Vesela K, Zimovjanova M, et al. The PALB2 gene is a strong candidate for clinical testing in BRCA1- and BRCA2-negative hereditary breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2323-32.
35. Prokopcova J, Kleibl Z, Banwell CM, Pohlreich P. The role of ATM in breast cancer development. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:121-8.
36. Renwick A, Thompson D, Seal S, Kelly P, Chagtai T, Ahmed M, et al. ATM mutations that cause ataxia-telangiectasia are breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2006;38:873-5.
37. Damiola F, Pertesi M, Oliver J, Le Calvez-Kelm F, Voegel e C, Young EL, et al. Rare key functional domain missense substitutions in MRE11A, RAD50, and NBN contribute to breast cancer susceptibility: results from a Breast Cancer Family Registry case-control mutation-screening study. *Breast Cancer Res* 2014;16:R58.
38. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:304-11.
39. Kiiski JI, Pelttari LM, Khan S, Freysteinsdottir ES, Reynisdottir I, Hart SN, et al. Exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for triple-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2014;111:15172-7.
40. Thompson ER, Doyle MA, Ryland GL, Rowley SM, Choong DY, Tothill RW, et al. Exome sequencing identifies rare deleterious mutations in DNA repair genes FANCC and BLM as potential breast cancer susceptibility alleles. *PLoS Genet* 2012;8:e1002894.
41. Litim N, Labrie Y, Desjardins S, Ouellette G, Plourde K, Belleau P, et al. Poly-morphic variations in the FANCA gene in high-risk non-BRCA1/2 breast cancer individuals from the French Canadian population. *Mol Oncol* 2013;7:85-100.

42. Seal S, Thompson D, Renwick A, Elliott A, Kelly P, Barfoot R, et al. Truncating mutations in the Fanconi anemia J gene BRIP1 are low-penetrance breast cancer susceptibility alleles. *Nat Genet* 2012;38:1239-41.
43. Castéra L, Krieger S, Rousselin A, Legros A, Baumann JJ, Bruet O, et al. Next-generation sequencing for the diagnosis of hereditary breast and ovarian cancer using genomic capture targeting multiple candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2014;22:1305-13.
44. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer* 2015;121:25-33.