



PALB2 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

Met betrekking tot de risico's op kanker die samenhangen met PALB2-mutatie 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). Indien mensen uit PALB2-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 dit in de toekomst verandert.

Wat is PALB2?

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. Voor meer informatie over overerving zie de website <https://www.erfelijkheid.nl/erfelijk/hoe-erf-je-een-ziekte>. Het PALB2-gen ligt op chromosoom 16. PALB2 is de afkorting van Partner And Localizer of BRCA2. PALB2 communiceert niet alleen met BRCA2, maar dient ook als een soort brug tussen BRCA1 en BRCA2. Het PALB2-gen speelt, in samenwerking met BRCA2, een rol bij de reparatie van beschadigd DNA en het stoppen van tumorgroei. Het PALB2-gen geeft instructies om een eiwit te maken dat samenwerkt met het BRCA2-eiwit.

PALB2-genafwijkingen

In 2007 werd ontdekt dat het PALB2-gen samenwerkt met het BRCA1- en BRCA2-gen en dat vrouwen met een mutatie (afwijking) in PALB2 een verhoogd risico op borstkanker hebben.

Naar verwachting wordt bij ongeveer 1% van de vrouwen met borstkanker bij wie DNA-onderzoek wordt gedaan een mutatie in het PALB2-gen gevonden. Elke vrouw in Nederland heeft een risico van ongeveer 13% om in haar leven borstkanker te krijgen. Vrouwen met een PALB2-mutatie hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van borstkanker. Hoe groot het risico op borstkanker is door de PALB2-mutatie is afhankelijk van de leeftijd en familiegeschiedenis. PALB2-mutatiedraagsters hebben tot 70 jaar een risico op borstkanker dat varieert tussen 35% voor vrouwen zonder eerstegraads verwanten met

borstkanker en 60% indien twee eerstegraads verwanten borstkanker hebben gehad vóór het 50e jaar.

Er is echter nog veel onderzoek nodig om echt goede risico-inschattingen te kunnen maken.

Borstkanker

Bij vrouwen met PALB2-mutaties werd vaker een triple negatieve borstkanker aangetoond. Triple negatief betekent dat de tumor niet hormoongevoelig en ook niet Her2Neu-positief is².

Andere vormen van kanker

PALB2-mutatiedragers hebben mogelijk een licht verhoogd risico op andere vormen van kanker, zoals alvleesklierkanker^{3, 4, 5} of eierstokkanker³. Periodieke controles naar andere vormen van kanker worden niet verricht. Op basis van je familie kan je klinisch geneticus je eventueel een afwijkend, individueel advies geven.

Fanconi anemie

Als twee dragers van een PALB2-mutatie kinderen krijgen en beiden de mutatie doorgeven aan hun kind, wordt hun kind geboren met Fanconi anemie. Fanconi anemie (FA) op basis van PALB2 is een zeldzame erfelijke aandoening met bepaalde aangeboren afwijkingen en een sterk verhoogd risico op beenmergfalen en kanker op kinderleeftijd. Als er bij jou een PALB2-mutatie gevonden is, kun je het beste met de klinisch geneticus bespreken of er een reden is voor je partner om zich te laten testen. De kans dat hij of zij drager is van een PALB2-mutatie is heel klein.

DNA-diagnostiek naar PALB2-genmutatie

In de loop van 2018 is in Nederland in alle centra naast onderzoek van het BRCA1-, BRCA2- en CHEK2-gen ook onderzoek van het PALB2-gen mogelijk. Dragerschap van een mutatie in het PALB2-gen geeft een verhoogd risico op borstkanker. Dit risico is waarschijnlijk ook afhankelijk van andere factoren (zowel erfelijke als omgevingsfactoren).

Naar verwachting zijn PALB2-mutaties zeldzaam. Om logistieke redenen zal het PALB2-gen niet met terugwerkende kracht kunnen worden onderzocht bij alle vrouwen die in het verleden DNA-onderzoek 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 een PALB2-genmutatie te hebben

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 van het krijgen van een nieuwe tumor. Afhankelijk van je leeftijd en de behandeling die je hebt gehad, is er wel een mogelijkheid dat je in de loop van je leven toch nog eens een borsttumor krijgt. Vergeleken met vrouwen met borstkanker zonder een PALB2-genmutatie, hebben vrouwen met borstkanker met een PALB2-genmutatie waarschijnlijk een hoger risico op het krijgen van een nieuwe borstkanker (met name in de andere borst). Er is echter nog veel onderzoek nodig om echt goede risico-inschattingen te kunnen maken.

Als je borstkanker hebt gehad en je hebt een PALB2-genafwijking, dan is dit het advies :

Eerste vijf jaar na diagnose:

- * Jaarlijks klinisch onderzoek, MRI en mammografie

Vanaf het vijfde jaar na diagnose tot 60 jaar:

- * Jaarlijks MRI en mammografie

* Vanaf 60-75 jaar jaarlijks mammografie en lichamelijk borstonderzoek door een specialist, bij voorkeur in een multidisciplinair team met expertise over erfelijke borstkanker.. Jaarlijks MRI wordt geadviseerd als de mammografie slecht te beoordelen is

- * Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen

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

Je hebt geen borstkanker (gehad) en komt uit een familie met borstkanker waarin de PALB2-mutatie wél gevonden is

Je hebt zelf ook een PALB2-mutatie

Voor gezonde vrouwen die een moeder, vader, zus of broer met borstkanker én een PALB2 mutatie hebben en zelf ook draagster zijn van een PALB2 mutatie, wordt momenteel het risico om voor het 70^e jaar borstkanker te krijgen ingeschat tussen de 50 en 60%¹.

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 PALB2-genafwijking hebt, geen borstkanker hebt gehad, maar je hebt een zus, broer, vader of moeder, die borstkanker heeft/had en drager is van een PALB2-mutatie, dan is dit het advies:

* Vanaf 30 jaar: MRI en mammografie uit te voeren door een polikliniek erfelijke/familiaire tumoren met een multidisciplinair team met expertise over erfelijke aanleg voor borstkanker .

* Vanaf 60-75 jaar jaarlijks een mammografie en lichamelijk borstonderzoek door een specialist, bij voorkeur in een multidisciplinair team met expertise over erfelijke borstkanker. Jaarlijks MRI wordt geadviseerd als de mammografie slecht te beoordelen is.

* Regelmatig borstzelfonderzoek is te overwegen

Er is geen advies om preventief je borsten te laten verwijderen.

- Je hebt zelf de PALB2-mutatie niet:

Als je géén borstkanker hebt (gehad), je komt uit een familie waarin borstkanker voorkomt en een PALB2-mutatie is aangetoond en je hebt géén PALB2-genmutatie, dan is je risico op borstkanker niet duidelijk verhoogd. Extra borstcontroles zijn dan niet nodig.

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 Antoniou AC et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2- N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):497-506
- 2 Heikkinen T et al. The breast cancer susceptibility mutation PALB21592delT is associated with an aggressive tumor phenotype. Clin Cancer Res.2009 May 1;15(9):3214-22.
3. Casadei, S et al. Contribution of inherited mutations in the BRCA2-interacting protein PALB2 to familial breast cancer, Cancer Res 71(6): March 15, 2011.
4. Jones S et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. Science. 2009 Apr 10;324(5924):217.
5. Slater EP et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. Clin Genet. 2010 Nov;78(5):490-4