

Erfelijke borstkanker en de klinische betekenis van varianten in de BRCA1 en BRCA2 genen.

Gepubliceerd: 16-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

1. Het ontwikkelen van nieuwe methoden om de klinische relevantie van verschillende unclassified variants te analyseren. 2. Ontwikkelen van nieuwe richtlijnen voor communicatie en implementeren in de medische praktijk.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37491

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Erfelijke borstkanker en niet-geklassificeerde DNA varianten.

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

erfelijke borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO Mozaïek (projectnummer 017.008.022) en Van de Kampfonds LUMC (projectnummer 30925)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRCA1, BRCA2, Erfelijke borstkanker, Niet-geclassificeerde variant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Volgens het protocol van het KGCL (Klinisch Genetisch Centrum Leiden) worden alle aangedane familieleden onderzocht op de aanwezigheid van de desbetreffende Unclassified Variant. Daarnaast is het belangrijk om ook tenminste een oudere niet aangedane familielid te onderzoeken op de aanwezigheid van de desbetreffende Unclassified Variant. Hierbij wordt informatie verkregen of de Unclassified Variant ook aanwezig is bij gezonde familieleden wat de relatie met kanker waarschijnlijker of onwaarschijnlijker zou maken.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mutaties in BRCA1 en BRCA2 veroorzaken hoge risico's op het krijgen van borst- en ovariumkanker. Echter, deze risico's hebben vooral betrekking op mutaties die tot een verkort eiwit leiden.

Maar behalve mutaties die tot een verkort, niet functioneel eiwit leiden, worden bij diagnostische analyse ook varianten aangetroffen waarvan de klinische relevantie op dit moment onduidelijk is (*Unclassified Variants*, UVs) en waarvan een goede risico-schatting onmogelijk is. In 10-20% van de DNA-testen voor erfelijke borst- en ovariumkanker wordt een UV in het BRCA1/2 gen gevonden. Deze testuitslag is psychisch belastend voor patiënt en familie en maakt beslissingen over preventieve maatregelen gecompliceerd. Dit onderzoek richt zich op verbeteren van analysemethoden en richtlijnen voor communicatie van deze varianten.

Doel van het onderzoek

1. Het ontwikkelen van nieuwe methoden om de klinische relevantie van verschillende unclassified variants te analyseren.
2. Ontwikkelen van nieuwe richtlijnen voor communicatie en implementeren in de medische praktijk.

Onderzoeksopzet

1. De klinische relevantie van een Unclassified Variant analyseren met behulp van klinische informatie en familie voorgeschiedenis, cosegregatie, populatie-studies, in silico onderzoek, RNA onderzoek, morfologische en histopathologische tumor karakteristieken, LOH en array CGH. Er zal door middel van statistiek een likelihood ratio model worden ontwikkeld waarbij de uitkomsten van deze onderzoeken op een gewogen manier kunnen bijdragen tot het berekenen van een kans dat de betreffende variant pathogeen is of niet.
2. In samenwerking met andere centra in Nederland worden nieuwe protocollen ontwikkeld betreffende uniforme communicatie met de adviesvragers.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor dit onderzoek bestaat uit:

- Blauwe plek na vena punctie

Wij hebben ervaring opgedaan met dit type onderzoek, zie ook P02.050.

De belasting wordt door de proefpersonen niet als extreem ervaren.

Families waarbij een UV is geïdentificeerd, ervaren enorme psychische stress niet alleen door de mogelijkheid van het hebben van een hoge kanker risico zoals bij dragers van een pathogene mutatie maar ook vanwege onzekerheid over dit risico. Dus betrouwbare classificatie van de UVs zal de psychische belasting bij deze families sterk verminderen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1) UV-cohort: patiënten bij wie een onduidelijke niet-geclassificeerde variant in het BRCA1 of BRCA2 gen is gediagnosticeerd.

2) Aangedane familieleden van de UV-cohort patiënten.

3) Tenminste een gezond familielid van de UV-cohort patiënten. ;De UV-cohort bevat patiënten die gediagnosticeerd zijn met een primaire tumor vóór de leeftijd van 60 jaar en ze zijn geen familie van elkaar.

Een patiënt mag geïnccludeerd worden als er slechts een unclassified variant is gevonden in het BRCA1 of BRCA2.

De betrokken deelnemers aan het onderzoek zijn 18 jaar of ouder, in staat tot redelijke waardering van belangen ter zake en onafhankelijk van de onderzoeker.

De deelnemers zijn van te voren geïnformeerd over doel, aard en duur van het onderzoek. Ze zijn ook geïnformeerd over de mogelijkheid tot het tussentijds beëindigen van deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

- Jonger dan 18 jaar en ouder dan 60 jaar. Niet aangedane familieleden mogen echter ouder dan 60 jaar zijn.

-De deelnemers moeten wilsbekwaam zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2012
Aantal proefpersonen:	270
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL39318.058.12