

Het aandeel van genetische predispositie als oorzaak voor kinderkanker: een geïntegreerde aanpak van uitgebreide fenotypering en state-of-the-art genotypering.

Gepubliceerd: 08-07-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Ons doel is om het herkennen van een erfelijke aanleg voor kinderkanker te verbeteren en daarnaast de begeleiding en voorlichting van ouders en patiënten te verbeteren. Daarvoor onderzoeken we of het zinvol is om bij alle kinderen met kanker of een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52506

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PrediCT - Predisposition to Childhood Tumors

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kinderkanker, tumoren op de kinderleeftijd

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa) - KiKa project nummer 355 & 403

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: exoom sequencing, genetische predispositie, kinderkanker, verwijs-algoritme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat van deze studie is het verschil in aantal kinderkanker predispositie syndroom diagnoses dat gesteld wordt met behulp van het WES-based genpanel kinderkanker predispositie genen ('genotype first route') en met de huidige 'phenotype first route'.

Secundaire uitkomstmaten

We zullen het aantal kinderkanker predispositie syndromen gediagnosticeerd door de 'genotype first route' en de 'phenotype first' route voor de verschillende vormen van kanker beschrijven.

Andere secundaire uitkomstmaten zijn:

- Aantal patiënten dat naar een klinisch geneticus wordt verwezen en de belangrijkste reden voor verwijzing
- Aantal varianten van onbekende betekenis (VUS) die worden gevonden met het WES-based genpanel kinderkanker predispositie genen
- Het totaal aantal gestelde kinderkanker predispositie syndroom diagnoses
- Aantal patiënten met een bekend kinderkanker predispositie syndroom (moleculair bevestigd) voorafgaand aan de diagnose kanker/neoplasma

- Aantal patiënten met hematologische maligniteiten bij wie een onderliggende PID of IBMFS als kanker predispositie syndroom wordt vastgesteld
- De diagnostische waarde van de MIPOGG tool (positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, sensitiviteit en specificiteit); deze tool wordt in de standaard zorg gebruikt en ondersteunt de kinderoncoloog in de keuze om een kind naar de klinisch geneticus te verwijzen.
- Aantal patiënten dat niet wil deelnemen aan de studie en de reden waarom zij niet willen deelnemen
- De motivaties en zorgen van gezinnen die deelnemen aan de studie
- De impact die studiedeelname en het krijgen van de uitslag heeft op het gezin
- De kennis die gezinnen hebben over genetische begrippen
- Hoe gezinnen een beslissing gemaakt hebben over deelname en hoe ze de voorlichting hebben ervaren

Gebaseerd op deze uitkomstmaten willen we richtlijnen ontwikkelen voor de beste strategie om kinderkanker predispositie syndromen routinematig op te sporen in de klinische praktijk. Daarnaast zal het onderzoek bijdragen aan het verbeteren van de voorlichting en begeleiding die we ouders bij (keuzes omtrent) DNA onderzoek kunnen bieden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een deel van de kinderen met kanker of een nieuwvorming heeft een erfelijke aanleg. Vaststellen van een erfelijke aanleg voor kinderkanker (kinderkanker predispositie syndroom) kan invloed hebben op keuzes voor therapie, kan leiden tot screeningsadviezen om een nieuwe tumor in een vroeg stadium te herkennen en tot controlemogelijkheden voor familieleden die dezelfde aanleg dragen.

Een erfelijke vorm van kanker is soms te herkennen aan specifieke kenmerken, zoals een belaste familiegeschiedenis of aangeboren afwijkingen. Echter, uit eerdere onderzoeken weten we dat deze kenmerken niet altijd aanwezig zijn. Het kan daarom lastig zijn om deze syndromen te herkennen.

Kinderen met aangeboren, genetisch-bepaalde afwijkingen in de aanmaak en/of functie van (witte) bloedcellen kunnen een verhoogd risico hebben op hematologische maligniteiten. Dit omvat de erfelijke beenmergfalen syndromen (IBMFS) en (primaire immuundeficiënties (PID), met een belangrijke mate van genetische overlap tussen de twee ziektegroepen.

Uit eerdere onderzoeken weten we dat het ingrijpend kan zijn om mee te doen aan erfelijkheidsonderzoek en om de uitslag ervan te ontvangen. Er is echter weinig bekend over hoe ouders én patiënten erfelijkheidsonderzoek ervaren binnen de kinderoncologie.

Doel van het onderzoek

Ons doel is om het herkennen van een erfelijke aanleg voor kinderkanker te verbeteren en daarnaast de begeleiding en voorlichting van ouders en patiënten te verbeteren. Daarvoor onderzoeken we of het zinvol is om bij alle kinderen met kanker of een nieuwvorming DNA-onderzoek te verrichten van genen die een rol kunnen spelen bij een erfelijke aanleg voor kinderkanker ('genotype first route').

We vergelijken deze manier van diagnostiek met de huidige 'phenotype first route'. Daarbij gaat de kinderoncoloog en evt. klinisch geneticus na of er gerichte aanwijzingen zijn voor een kinderkanker predispositie syndroom, waarna, indien geïndiceerd, gerichte genetische diagnostiek wordt ingezet. Door deze twee manieren te vergelijken zullen we leren wat de beste strategie is om kinderkanker predispositie syndromen routinematig op te sporen in de klinische praktijk.

Tevens willen we met dit onderzoek inzicht verwerven in de rol van kiembaanmutaties in PID- en IBMFS-geassocieerde genen in het ontstaan van hematologische maligniteiten bij kinderen.

Door parallel aan het erfelijkheidsonderzoek vragenlijsten en interviews af te nemen bij ouders en patiënten onderzoeken we hoe ouders het onderzoek ervaren en waar verbetermogelijkheden liggen.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, landelijke cohort studie. In het Prinses Máxima Centrum wordt routinematig exome sequencing (dit is het uitlezen van alle ~20.000 genen) toegepast op tumor DNA en DNA uit ander weefsel van de patiënt. Met toestemming van kind en ouders zal in het niet-tumor DNA, dus het DNA dat in alle gezonde weefsel zit, gezocht worden naar DNA-afwijkingen in alle bekende genen die in verband zijn gebracht met aanleg voor kinderkanker (panel kinderkanker predispositie genen).

Bij kinderen met een hematologische maligniteit willen we ook een panel van mogelijk relevante PID- en IBMFS-geassocieerde genen analyseren (Hemato add-on studie). Hiervoor zal afzonderlijk toestemming gevraagd worden; retrospectief aan reeds geïnccludeerde patiënten en prospectief aan nieuwe patiënten.

Parallel aan het onderzoek zullen de gezinsleden gevraagd worden om vragenlijsten (ouders en kinderen vanaf 12jr) in te vullen en geïnterviewd (kinderen vanaf 12 jaar) te worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico: belasting en risico's kunnen als minimaal worden beschouwd omdat er bij het overgrote merendeel van de patiënten geen extra ingrepen nodig zijn en er geen lichamelijke risico's verbonden zijn aan het onderzoek. Daarnaast wordt de kans op nevenbevindingen in de onderzoeksopzet zoveel mogelijk beperkt door gebruik te maken van een genpanel en een panel van mogelijk relevante PID- en IBMFS-geassocieerde genen.

Mogelijk voordelen: deelname aan dit onderzoek kan ten goede komen aan de patiënt. Bij dit onderzoek kan een erfelijke vorm van kanker worden vastgesteld. Dit kan leiden tot screeningsadviezen voor patiënt en familie. In zeldzame gevallen kan het behandeling beter worden aangepast op de onderliggende oorzaak (personalised medicine). Daarnaast geeft het een antwoord op de vraag: *waarom krijg ik/mijn kind kanker*?

Belasting van het psychosociale onderzoek blijft beperkt tot de tijd die benodigd is voor het invullen van de vragenlijsten en/of afnemen van de interviews.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584 CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen
Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria voor het hoofdonderzoek PrediCT:

- Kinderen (leeftijd < 19 jaar) die nieuw gediagnosticeerd zijn met en/of behandeld worden voor kanker of een nieuwvorming in het Prinses Maxima Centrum (gedurende een periode van 3 jaar)
- Geschreven informed consent (door de patiënt indien hij/zij 16 jaar of ouder is, door de patiënt en ouder(s) indien de patiënt tussen de 12-16 jaar is, door

de ouders indien de patiënt jonger dan 12 jaar oud is)

Bijkomende inclusiecriteria voor REFLECT:

- Consent voor deelname aan PrediCT
- Geschreven informed consent voor REFLECT. Dit kan betekenen:
 - Ouders (van kinderen 0-19 jaar)
 - Kinderen van 12-16 jaar (bijkomend consent van de ouders nodig)
 - Kinderen van 16-19 jaar.

Bijkomende inclusiecriteria voor de Hemato add-on studie:

- Consent voor deelname aan PrediCT
- Kinderen (leeftijd < 19 jaar) die nieuw gediagnosticeerd zijn met en/of behandeld worden voor hematologische maligniteiten (inclusief myelodysplastische syndromen) in het Prinses Máxima Centrum
- Geschreven informed consent voor de Hemato add-on studie (door de patiënt als leeftijd 16 jaar of ouder, door de patiënt en de ouder(s) als leeftijd 12-16 jaar, door de ouder(s) als leeftijd jonger dan 12 jaar).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kinderen en/of hun ouders die zelf niet de resultaten van het DNA-onderzoek (genpanel van bekende genen die geassocieerd zijn met kinderkanker!) willen weten.

Bijkomend exclusie criterium voor REFLECT: Onvoldoende beheersen van het Nederlands.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 21-09-2020
Aantal proefpersonen: 843
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20548
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register

CCMO

Ander register

ID

NL70480.041.20

Trial NL8456

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-05-2024

Datum resultaten gemeld: 18-09-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

18-09-2024