

Identificeren van de genetische oorzaak van darmkanker bij adolescenten en jong volwassenen.

Gepubliceerd: 08-12-2014 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Het verbeteren van de kennis omtrent de genetische oorzaak en de genetische karakteristieken van dikkedarmkanker bij tieners en jong volwassenen, via de analyse van kiembaan en tumor DNA, om zodoende te komen tot een betere genetische voorlichting,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40790

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRC predispositie in AYA's

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, dikke darm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboudumc

Overige ondersteuning: Maag-lever-darm stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AYA, darmkanker, exoom sequencing, genetische predispositie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een beter inzicht in de genetische oorzaken van dikkedarmkanker in tieners en jong volwassenen.

Secundaire uitkomstmaten

Dit inzicht is van essentieel belang om patiënten en familieleden voor te kunnen lichten over genetische risico's, voor advisering over preventieve screening en, op termijn, voor de ontwikkeling van therapieën op maat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland kregen tussen 1989 en 2011 ruim 400 personen jonger dan 25 jaar dikkedarmkanker. Dikkedarmtumoren bij tieners en jong volwassenen zijn als groep te onderscheiden van de tumoren bij patiënten op oudere leeftijd. De jonge patiënten hebben relatief vaak een zogenaamd mucineus adenocarcinoom, worden vaak in een ver gevorderd stadium gediagnosticeerd en er is relatief vaak sprake van een slecht gedifferentieerde tumor. Deze kenmerken dragen bij aan een gemiddeld slechtere prognose voor deze jonge patiënten in vergelijking met oudere patiënten met dikkedarmkanker. Gezien het verschil in type tumoren, verwachten wij dat de DNA afwijkingen die hebben bijgedragen aan het ontstaan en de progressie van deze tumoren, ook zullen verschillen tussen deze twee groepen.

Het ontstaan van darmkanker op jonge leeftijd is kenmerkend voor erfelijke darmkanker. Een deel van de darmkanker bij jonge patiënten kan inderdaad worden verklaard via bekende kanker predispositie syndromen. Nog onbekende vormen van genetische aanleg voor darmkanker spelen zeer waarschijnlijk een rol bij de overige patiënten. Een belaste familiegeschiedenis voor darmkanker is een ander kenmerk van predispositie voor darmkanker. Bij veel patiënten met dikkedarmkanker op de tiener- of jong volwassenen leeftijd ontbreekt echter zo'n familiegeschiedenis. Dit betekent dat de genetische aanleg kan berusten op een zogenaamde de novo mutatie, een fout die is ontstaan in de geslachtscellen

waaruit de patiënt is geboren. Een andere mogelijkheid is dat de ziekte tot uiting komt door overerving van een afwijkende versie van eenzelfde gen van ieder van de ouders, zogenaamde recessieve overerving, of van afwijkingen in twee verschillende genen, zogenaamde digene overerving. Deze vormen van overerving worden vaker gezien bij aandoeningen met een slechte prognose, waarbij de patiënt overlijdt voordat hij of zij kinderen heeft gekregen.

Doel van het onderzoek

Het verbeteren van de kennis omtrent de genetische oorzaak en de genetische karakteristieken van dikkedarmkanker bij tieners en jong volwassenen, via de analyse van kiembaan en tumor DNA, om zodoende te komen tot een betere genetische voorlichting, adequate advisering omtrent preventieve screening en, uiteindelijk, een betere therapie en prognose voor deze patiënten.

Onderzoeksopzet

Wij zullen sequentie analyse uitvoeren van het gehele exoom (de coderende delen van ons DNA) op kiembaan DNA van 15 patiënten die dikkedarmkanker kregen op een leeftijd ≤ 25 jaar en op het DNA van hun gezonde ouders. Vergelijking van deze sequenties maakt de snelle herkenning van de novo, recessieve of digene mutaties mogelijk. Om die reden, en gezien onze hypothese dat een aanzienlijk deel van de darmkankers op extreem jonge leeftijd (stringente patiënt selectie) verklaard wordt door erfelijke aanleg, verwachten wij dat het aantal van 15 patiënten voldoende is om nog onbekende genetische oorzaken voor de ontwikkeling van dikkedarmkanker op jonge leeftijd te vinden..

Ook zullen we het DNA van de tumoren van deze 15 patiënten, en 40 additionele tumoren van patiënten ≤ 25 jaar, gedetailleerd in kaart brengen middels genoom-wijde kopie nummer analyse en gerichte sequentie analyse van een set van genen waarvan bekend is dat ze van belang zijn voor (darm-) kanker ontwikkeling. Dit cohort wordt ruimer genomen dan die voor de kiembaan analyses, om overlappende genen en pathways met de hoogste klinisch relevantie te kunnen herkennen. Deze gegevens zullen de aanknopingspunten vormen voor de selectie van medicijnen op maat. De patiënten zullen verzameld worden middels bestaande nationale en internationale samenwerkingsverbanden.

Inschatting van belasting en risico

De enige fysieke belasting bestaat uit een venapunctie.

Er is een klein risico op nevenbevindingen wanneer exoom sequencing wordt verricht. Patienten en hun ouders/verzorgers zullen uitgebreid geïnformeerd worden over dit risico en eventuele psychische en maatschappelijke consequenties. Binnen de afdeling genetica wordt reeds een protocol mbt de omgang met nevenbevindingen uitgevoerd in het kader van toepassing van exoomsequencing in de dagelijkse genetische diagnostiek. Dit protocol is goedgekeurd door de Commissie Mensgebonden Onderzoek Regio Arnhem-Nijmegen (ref

CD/CMO 0507) en zullen wij ook toepassen in het kader van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Radboudumc

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboudumc

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6500HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

15 personen met een diagnose dikke darmkanker voor of op de leeftijd van 25 jaar en
- een micro satelliet stabiele tumor

- geen polyposis syndroom (wordt onderzocht als er poliepen aanwezig zijn in de darm); en beide ouders van deze 15 personen.;Tevens zal geanonimiseerd tumor DNA onderzocht worden van 40 patiënten met dikke darmkanker voor of op de leeftijd van 25 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een bekende genetische aandoening in de familie voor een aandoening die niet gepaard gaat met kanker predispositie, waarvan het kind drager kan zijn en waarbij het kind / de ouders er voor hebben gekozen niet over deze dragerschapstatus te willen worden geïnformeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-01-2015

Aantal proefpersonen: 85

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL49317.091.14