

De impact van genetische predispositie bij niertumoren op de kinderleeftijd: karakterisering van genotype en fenotype

Gepubliceerd: 13-03-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

1. De frequentie van bekende en nieuwe genetische oorzaken van niertumoren vaststellen in een landelijk cohort van kinderen met niertumoren. 2. Het gestructureerd documenteren van fenotypes van kinderen met niertumoren, optimaliseren van genetische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46432

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WES-KidTs

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

nierkanker, Niertumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Stichting Kinderen Kankervrij (KiKa); KiKa project number 278

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Exoom sequencing, Genetische predispositie, Kinderkanker, Niertumoren op de kinderleeftijd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie van bekende en nieuwe genetische oorzaken van niertumoren.

Secundaire uitkomstmaten

- Gestandaardiseerde registratie van fenotypes (o.a. uiterlijke kenmerken, type tumor, ontwikkeling, medische voorgeschiedenis en familie-anamnese)
- Ontwikkeling van een richtlijn voor genetische counseling en diagnostiek bij kinderen met niertumoren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker op de kinderleeftijd is soms het gevolg van een erfelijke aanleg. Bij kinderen met niertumoren, wordt zo'n erfelijke aanleg in 10-20% van de gevallen vermoed of aangetoond. Hoe vaak genetische predispositie daadwerkelijk voorkomt bij kinderen met een niertumor, is tot nu toe echter onbekend. Het herkennen van een erfelijke aanleg is belangrijk om gericht te kunnen behandelen, vroege genetische counseling mogelijk te maken en familieleden met een verhoogd risico te kunnen screenen.

De meest voorkomende niertumor bij kinderen is een Wilms tumor. Deze tumor is zeldzaam bij volwassenen, en kan bij kinderen sporadisch voorkomen of als gevolg van een niertumor predispositie syndroom. Bekende voorbeelden zijn het Denys-Drash, WAGR en Beckwith-Wiedemann syndroom. Kinderen met deze syndromen zijn vaak te herkennen aan uiterlijke kenmerken, tumoren in de familie of aangeboren afwijkingen. Toch is genetische predispositie ook aangetoond bij kinderen zonder deze kenmerken. Het is daardoor onduidelijk wie er precies verwezen moet worden voor genetische diagnostiek.

Ook bij non-Wilms tumoren zijn erfelijke veranderingen bekend die de niertumor bij een deel van de patiënten kunnen verklaren. Een voorbeeld is het recent beschreven DICER1 syndroom bij kinderen met een cystisch nefroom, en de SMARCB1 mutaties die worden gevonden bij kinderen met een rhabdoïde tumor van de nier. Over het fenotype van deze patiënten, en de rol van erfelijkheid bij andere niertumoren op de kinderleeftijd, is nog weinig bekend.

Doel van het onderzoek

1. De frequentie van bekende en nieuwe genetische oorzaken van niertumoren vaststellen in een landelijk cohort van kinderen met niertumoren.
2. Het gestructureerd documenteren van fenotypes van kinderen met niertumoren, optimaliseren van genetische counseling en surveillance en bijdragen aan een betere herkenning van niertumor predispositie bij kinderen.

Onderzoeksopzet

In het Prinses Máxima Centrum worden alle kinderen met een niertumor, en soms ook volwassenen met een Wilms tumor, uit heel Nederland, behandeld. Zij worden door de kinderoncoloog verwezen naar de klinisch geneticus en geregistreerd in het WES-KidTs onderzoek.

WES-KidTs bestaat uit verschillende onderdelen. Allereerst wordt het fenotype van de patiënt op gestandaardiseerde wijze vastgelegd, waarbij uiterlijke kenmerken, type tumor, ontwikkeling, medische voorgeschiedenis en familie-anamnese worden genoteerd. Op basis hiervan worden patiënten ingedeeld in drie categorieën.

- a. Patiënten met een hoge verdenking op een niertumor predispositie syndroom, waarvoor een genspecifieke test geïndiceerd is
- b. Patiënten met een verdenking op een niertumor predispositie syndroom, waarbij er geen duidelijke kandidaatgenen zijn
- c. Patiënten zonder verdenking op een niertumor predispositie syndroom

De eerste categorie patiënten zal in de standaard diagnostiek één of meerdere gen-specifieke test(s) worden aangeboden. Ook zal methyleringsonderzoek plaatsvinden bij patiënten met een verdenking op het Beckwith Wiedemann syndroom.

Patiënten bij wie er met dit gerichte onderzoek geen verklaring (predispositie) voor de niertumor is gevonden, en patiënten uit de laatste twee categorieën, zullen worden gevraagd om toestemming te geven voor whole exome sequencing (WES). WES vindt plaats in twee stappen:

Stap 1: In deze stap wordt een niertumor predispositie filter toegepast. Dit betekent dat er in de WES-data alleen gekeken wordt naar genen waarvan al

bekend is dat ze kunnen bijdragen aan het ontstaan van niertumoren.

Stap 2: Als er in de gefilterde WES-analyse nog geen verklaring is gevonden, kunnen de volledige WES-data worden geanalyseerd. In deze stap worden de WES-data van het kind vergeleken met de WES-data van beide biologische ouders in een trio-analyse. Patiënten en/of ouders hebben de mogelijkheid om op het toestemmingsformulier aan te geven of ze willen dat alleen de reeds bekende ziektegenen worden onderzocht (stap 1), of dat het open exoomonderzoek (stap 2) mag worden uitgevoerd.

De resultaten van dit onderzoek worden gebruikt om richtlijnen te ontwikkelen voor genetische counseling en diagnostiek bij kinderen met niertumoren. In deze richtlijnen wordt opgenomen welke patiënten verwezen moeten worden naar een klinisch geneticus, bij welke patiënten genetische diagnostiek geïndiceerd is, en welke type genetisch onderzoek hiervoor het meest geschikt is. Daarnaast zullen we evalueren wat de impact is van dit uitgebreide genetische onderzoek op ouders en kinderen. Deze informatie zal relevant zijn voor toekomstige implementatie van next generation sequencing technieken in de (kinderoncologische) kliniek.

Inschatting van belasting en risico

De enige fysieke belasting bestaat, bij uitzondering, uit een venapunctie. Er is een klein risico op het aantreffen van nevenbevindingen wanneer exoom sequencing wordt verricht. Dit risico wordt zoveel mogelijk beperkt door het gebruik van een niertumor predispositie filter in het exoomonderzoek. Patiënten en hun ouders/verzorgers zullen uitgebreid geïnformeerd worden over dit risico en eventuele psychische en maatschappelijke consequenties. Tevens is de commissie toevalsbevindingen van de afdeling genetica in het UMCU betrokken, om de relevantie van toevalsbevindingen voor de patiënt/familieleden te beoordelen.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
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)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Alle patiënten gediagnosticeerd met en/of behandeld voor een niertumor in het Prinses Máxima Centrum voor kinderoncologie
- Er kunnen extra patiënten met zeldzame niertumoren geïnccludeerd worden uit de International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 2001 database.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder gediagnosticeerd predispositie syndroom dat samenhangt met de niertumor
- NB: Deze patiënten worden niet meegenomen in het exoomonderzoek, maar zullen wel geregistreerd worden in de WES-KidTs database.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 07-06-2018

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL62906.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-03-2021

Datum resultaten gemeld: 10-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

01-03-2022