Leipzig, 08.12.2023

Frau

PD Dr. med. XX

XXX

XXXXX

**Indikation: Untersuchung auf DPD-Mangel vor Gabe von 5-Fluorouracil**

**Diagnostik: gezielte Testung der häufigsten Varianten im *DPYD*-Gen**

|  |  |
| --- | --- |
| **Name, Vorname, geb. am 31.12.1985** | **LaborNr: 1111111-2222222-3333333** |
| Diagnostik aus Blut, EDTA vom | Laboreingang am |

Erhobener Befund: Nachweis der Varianten unklarer Signifikanz c.1129\_5923C>G und c.1236G>A in *DPYD* (Haplotyp B3)

Kein Nachweis von exonspannenden Deletionen oder Duplikationen in *DPYD*

|  |  |
| --- | --- |
| **Interpretation:** | **Nachweis einer DPD-Defizienz, Aktivitätsscore: 1,5** |
| **Empfehlungen:** | **Initialdosis von 5-FU oder Prodrugs um 25 - 50 % reduzieren, gefolgt von toxizitätsadaptierter Dosissteigerung.**  **Aufgrund des Erkrankungsalters empfehlen wir zur Abklärung einer genetisch bedingten Tumorprädisposition eine genetische Beratung.** |

Nach § 10 Gendiagnostikgesetz (GenDG) sollte zur Mitteilung des Befundes der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden. Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne auch telefonisch zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| FA für Humangenetik  Institutsleiter |  | Wissenschaftliche Mitarbeiterin |

Die Informationen auf dieser Seite sind essentiell und für Laien möglichst verständlich dargestellt. Auf den nachfolgenden Seiten führen wir weitere Informationen aus, welche vorrangig an die betreuenden Ärzte gerichtet sind. Die obigen Unterschriften gelten für alle Seiten des Befundes.

Ausführliche Beurteilung:

Bei Vorname, Name wurde die o.g. intronischeVariante sowie die Variante c.1236G>A im *DPYD*-Gen heterozygot nachgewiesen (Haplotyp B3). Die Varianten haben eine Prävalenz von ca. 1-3 % in der Allgemeinbevölkerung und führen möglicherweise zu einer DPD-Defizienz. Eine retrospektive Analyse von 203 Krebspatienten zeigte, dass die c.1129-5923C>G-Variante bei Patienten mit schwerer 5FU-assoziierter Toxizität (9,1%) im Vergleich zu Patienten ohne Toxizität (2,2%) signifikant angereichert war (HGMD: CS107830; van Kuilenburg *et al.*, 2010, PMID: 20803296). Neuere Erkenntnisse weisen jedoch einen begrenzten Vorhersagewert für schwere Toxizität einer 5-FU Gabe bei Nachweis der o.g. Varianten auf (Lee *et al.*, 2017, PMID: 26658227). Wir beurteilen die o.g. Varianten daher als Varianten unklarer Signifikanz (Klassifikation nach Richards *et al.*, Genet Med 2015). Heterozygote Träger haben einen Gen-Aktivitätsscore von 1,5. Lt. DHGO-Positionspaper vom Juni 2020, Abb.1 sollte für Patienten mit einem Score von 1,5 die Dosis um 25-50 % reduziert werden, gefolgt von einer toxizitätsadaptierten Dosissteigerung.

Methoden:

Untersuchung auf die Punktmutationen c.1679T>G, c.1905+1G>A, c.2846A>T und Haplotyp B3 (c.1236G>A; c.1129-5923C>G) sowie Deletionen und Duplikationen in DPYD mittels MLPA (P103-C1, MRC-Holland). (Sequencer: Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer, Auswertung: Sequence Pilot Software, JSI medical systems. Datenbankabgleich erfolgt u.a. mit der Human Gene Mutation Database (HGMD, www.biobase-international.com). Nomenklatur der berichteten Varianten/Mutationen nach HGVS.