



Institut für Humangenetik
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Institut für Humangenetik
Leiter: Prof. Dr. med. Johannes Lemke
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Frau
PD Dr. med. XX
XXX
XXXXX

Humangenetische Sprechstunde
Simmelweisstraße 14, 04103 Leipzig

Telefon: +49 341 97 23800
Fax: +49 341 97 23839 (Sprechstunde)
+49 341 97 28217 (Diagnostik)

E-Mail: humangenetik@medizin.uni-leipzig.de
genetische.sprechstunde@medizin.uni-leipzig.de

Leipzig, 08.12.2023

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 toxisitätsadaptierter Dosissteigerung.

Aufgrund des Erkrankungsalters empfehlen wir zur Abklärung einer genetisch bedingten Tumorpredisposition 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. intronische Variante 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-assoziiierter 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 toxisitätsadaptierten 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.