



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

Herr/Frau
Dr. med.
...

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

Ambulanz: Semmelweisstraße 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

Leipzig, DD.MM.YYYY

Untersuchungsgrund: Prädiktive Testung auf die familiär bekannte Variante NM_024675.4:c.509_510del, p.(Arg170Ilefs14) im PALB2-Gen

Diagnostik: Multigenpanel "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs"

Patient: in XY, *DD.MM.YYYY ♀	LaborNr: XXXXXXX-XXXXX-XXXXX
Diagnostik aus Blut, EDTA vom DD.MM.YYYY	Laboreingang: DD.MM.YYYY Auftrag: DD.MM.YYYY

Symptome: unauffällig bezüglich der Fragestellung
Familienanamnese: Mutter mit Ovarialkarzinom im Alter von XY Jahren und heterozygotem Nachweis der pathogenen Variante c.509_510del, p.(Arg170Ilefs14) im PALB2-Gen (unser Befund vom XXX)

Erhobener Befund: Eine heterozygote, pathogene Variante c.509_510del, p.(Arg170Ilefs14) im PALB2-Gen
Der polygene Risiko-Score für erblich bedingten Brustkrebs (PRS-BC) beträgt -0,9 (z-score, SD) und liegt somit im Normalbereich.

Interpretation:	Vorliegen eines PALB2-assoziierten Tumorprädispositionssyndroms Der PRS-BC liegt im Normalbereich. Hierdurch wird das Risiko für eine Brustkrebserkrankung nicht relevant verändert. Das Brustkrebsrisiko wird durch genetische (monogene und polygene Varianten) sowie nicht genetische Faktoren wie Alter, BMI, Brustdichte und Alkoholkonsum beeinflusst.
Empfehlung:	Wir empfehlen die Aufnahme in das intensivisierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs.
Weitere Aspekte:	Für erstgradig Verwandte besteht eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Träger der o.g. Variante zu sein. Eine gezielte Testung von Betroffenen auf die o.g. Variante ist möglich. Bei einer prädiktiven Untersuchung gesunder Verwandter kann dies im Rahmen einer humangenetischen Beratung erfolgen. Es besteht eine Anlageträgerschaft für eine PALB2-assoziierte Fanconi-Anämie.

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen gerne auch telefonisch zur Verfügung.
Mit freundlichen Grüßen

Institutsdirektor

Fachhumangenetikerin (GFH)

wiss. Mitarbeiterin

Ärztin in Weiterbildung

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. Nach §10 und §15 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss zur Mitteilung des Befundes der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung angeboten werden.

Aufsichtsratsvorsitzender: Prof. Dr. Dr.h.c.mult. Wolfgang Holzgreve, MBA
Medizinischer Vorstand und Sprecher des Vorstandes: Prof. Dr. Christoph Josten
Kaufmännischer Vorstand: Dr. Robert Jacob

Liebigstraße 18
04103 Leipzig

Telefon 0341 97 109
Internet: www.uniklinik-leipzig.de

Steuernummer: 23114904074
IK: 261401052
USt.-ID: DE 213 218 064

Bankverbindung: Deutsche Bank
IBAN: DE 27 8607 0000 0124 7998 00
BIC: DEUTDE33



Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung

Gen, OMIM, Erbgang	Variante (hg38)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG
<i>PALB2</i> Breast-ovarian cancer, familial, susceptibility to, 5 (#620442) autosomal dominant	16:23636035 NM_024675.4 c.509_510del p.(Arg170Ilefs*14)	heterozygot	pathogen 13 Punkt(e): PVS1,PS4,PM5_SUP 

Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante**NM_024675.4:c.509_510del**

- MAF: 0,0019% (30x heterozygot in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen)
- HGMD: CD100767, >50x pathogen beschrieben
- ClinVar-ID: 126757 54x pathogen
- HerediCare 10269154, >250 Einträge, Class 5 pathogen, nicht durch die VUS Taskforce bewertet
- Die o.g. Variante ist trunkierend und liegt lt. VCEP PVS1-Entscheidungsbaum im NMD-Bereich. Das heißt, die mRNA wird mittels nonsense-mediated decay (NMD) abgebaut. Weiter distal gelegene trunkierende Varianten sind bereits als ursächlich berichtet (PVS1).
- Die Häufigkeit der Variante in Betroffenen ist signifikant höher als in der Allgemeinbevölkerung (PS4, OR 73,43, CI (5-95%) 4,5-1193, berechnet aufgrund der Frequenzen in Dorling *et al.* N Engl J Med. 2021 02;384:428-439; 41/60.466 Brustkrebsfälle und in 0/53.461 Kontrollen).
- Die Variante ist trunkierend und liegt upstream von Aminosäure p.Tyr1183. Weitere trunkierende Varianten sind bereits beschrieben (PM5 PTC SUP).

MAF: Frequenz des Allels in der Allgemeinbevölkerung, basierend auf GnomAD; GnomAD: mehrere Populationen mit Schwerpunkt Mitteleuropa; HGMD: eine kommerzielle Datenbank für in der Literatur berichtete Varianten; ClinVar: eine öffentliche Datenbank für in der Literatur als auch von unterschiedlichen Laboren berichtete Varianten; ACMG: American College of Medical Genetics, eine international anerkannte Instanz für klinisch-genetische Diagnostik; HerediCare: Datenbank des Brustkrebskonsortiums; B: benign; WB: wahrscheinlich benign; VUS: Variante unklarer Signifikanz; WP: wahrscheinlich pathogen; P: pathogen

Fachliche Zusammenfassung des Phänotyps und weitere Aspekte

Das Lebenszeitrisko für Trägerinnen einer pathogenen Variante im *PALB2*-Gen beträgt ca. 50 % an einem Mammakarzinom und ca. 5 % an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Pathogene Varianten im *PALB2*-Gen sind auch mit Pankreaskarzinomen assoziiert. Hierzu wird bei Frauen ein Lebenszeitrisko von 1-4 % angegeben, bei Männern von 2-5 % (Konsensusempfehlungen des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs, 2022).

Wir empfehlen die Teilnahme am intensivierten Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP) für Brustkrebs des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Das IFNP beginnt im Alter von 30 Jahren bzw. 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie und dauert bis zum vollendeten 70. Lebensjahr. Es umfasst regelmäßige Untersuchungen der Brust mittels Mammographie, Ultraschall und MRT. Die Aufnahme ins IFNP ist im Rahmen einer palliativen Therapie nicht indiziert. Weiterhin empfehlen wir die Teilnahme an den allgemein gültigen Früherkennungsmaßnahmen der Regelversorgung.

Eine bilaterale (beidseitige) Mastektomie ist im Rahmen einer Einzelfallentscheidung möglich.

Eine beidseitige Salpingo-Oophorektomie ist im Rahmen einer Einzelfallentscheidung möglich.

Mit dem Nachweis einer pathogenen Variante im *PALB2*-Gen besteht eine heterozygote Anlageträgerschaft für eine *PALB2*-assoziierte Fanconi-Anämie. Diese autosomal-rezessive vererbte Erkrankung im Kindesalter ist assoziiert mit Kleinwuchs, skelettalen Auffälligkeiten der Extremitäten, auffälliger Hautpigmentierung, Mikrozephalie, einer progredienten Knochenmarksinsuffizienz und einem erhöhten Tumorrisiko. Es besteht daher die Möglichkeit einer Anlageträgerschaftsdiagnostik beim Partner. Wir empfehlen bei Kinderwunsch oder spätestens im Falle einer Schwangerschaft in der 6. bis 9. Schwangerschaftswoche eine genetische Beratung.

Die Erkrankung folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. Für erstgradig Verwandte besteht daher eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Träger der o.g. Variante zu sein. Eine gezielte Testung ist im Rahmen einer humangenetischen Beratung möglich.

Methoden

Generelle Informationen zu Next Generation Sequencing (NGS)

Mittels NGS untersucht man in einem einzelnen Test viele DNA-Abschnitte und somit zahlreiche Gene (Panel oder ganzes Exom) gleichzeitig. Hierbei wird die überwiegende Mehrheit der Zielsequenzen abgelesen, jedoch nicht unbedingt jedes relevante Nukleotid (s. u. Angaben zum Kit und Qualität). Die Befunde basieren auf den aktuell zur Verfügung stehenden klinischen und familiären Informationen und auf der Literaturlage. Insbesondere negative und unklare Befunde könnten in einer zukünftigen Re-Evaluierung anders ausfallen.

Wichtige Informationen zur Aussagekraft der Untersuchung

1. Umfang und Qualität der Analysen

Bei all unseren Untersuchungen sind 100% der Zielsequenzen mind. 20-fach abgedeckt. Insgesamt wurden Zielsequenzen der folgenden Gene amplifiziert: ABCA1, ABCD1, ABCG5, ABCG8, ABRAXAS1, ACADM, ACADS, ACADVL, ACD, ACTA2, ACTC1, ACVRL1, AGPAT2, AIP, AKT1, AKT2, ALK, ALMS1, ALPL, AMPD1, ANGPTL3, ANGPTL4, ANKRD26, APC, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE, APP, AR, ARM5, ASPH, ATG12, ATM, ATP2A1, ATP7B, ATR, ATRIP, ATRX, AURKA, AXIN2, BAG3, BANF1, BAP1, BARD1, BIK, BLM, BMPR1A, BPTF, BRAF, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BSCL2, BTBD, BUB1, BUB1B, C9orf72, CACNA1S, CALM1, CALM2, CALM3, CASQ2, CASR, CAV1, CAV3, CAVIN1, CBL, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CECPA, CEP57, CETP, CFTR, CHEK2, CIDEC, CMT2, COL3A1, COL7A1, COQ2, CPT2, CREB3L3, CREBBP, CTC1, CTLA4, CTNNA1, CTNNA1B, CTR9, CYLD, CYP27A1, CYP2D6, DCTN1, DDB2, DDX41, DES, DHCR24, DHCR7, DICER1, DIS3L2, DKC1, DLST, DOCK8, DROSHA, DSC2, DSG2, DSP, EGFR, EGLN1, EGLN2, ELANE, ELP1, ENG, EPAS1, EPCAM, EPHX2, ERBB2, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, ERCC6L2, ETV6, EXT1, EXT2, EZH2, FAN1, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FAS, FBN1, FH, FLCN, FLNC, FLT3, FOXE1, FUS, G6PC1, GAA, GALNT12, GATA1, GATA2, GBA1, GCKR, GJB2, GJB6, GJB, GLA, GNAI1, GNAQ, GPC3, GPD1, GPIHBP1, GPR101, GPR161, GREM1, GRN, HAVCR2, HAX1, HEXA, HFE, HMBS, HNF1A, HOXB13, HPS1, HRAS, IDH1, IKZF1, ITK, KCNE1, KCNH2, KCNJ6, KCNQ1, KIF1B, KIT, KMT2D, KRAS, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LEMD3, LEP, LIG4, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMF1, LMNA, LPA, LPIN1, LPL, LRP6, LRRK2, LZTR1, MAD1L1, MAP2K2, MAP3K1, MAPT, MAX, MBD4, MCM8, MECOM, MEV1, MEN1, MET, MIF, MLH1, MLH3, MNX1, MPL, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MTP, MUC1, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NBN, NF1, NOP10, NOTCH3, NPAT, NPC1, NPC1L1, NPC2, NRAS, NSD1, NTHL1, OTC, PAH, PALB2, PALLD, PARN, PAX5, PCSK9, PCYT1A, PDGFRA, PDGFRB, PDIA2, PHOX2B, PIK3CA, PIK3R1, PKP2, PLA2G2A, PLIN1, PLN, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, POU6F2, PPARA, PPARG, PPM1D, PPP1CB, PRF1, PRKAA2, PRKAG2, PRKAR1A, PRSS1, PSEN1, PSEN2, PSMB8, PTCH1, PTCH2, PTEN, PTPN11, PTPRJ, PYGM, RABL3, RAD50, RAD51, RAD51C, RAD51D, RB1, RBM20, RECQL, RECQL4, RECQL5, REST, RET, RHBDF2, RINT1, RMRP, RNASEL, RNAF4, ROS1, RPE65, RPS19, RPS20, RPS24, RPS26, RTEL1, RUNX1, RYR1, RYR2, SAMD9, SAMD9L, SAR1B, SASH1, SBDS, SCARB1, SCN5A, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SEC23B, SEMA4A, SETBP1, SH2B3, SH2D1A, SHOC2, SLC22A8, SLC25A11, SLC1B1, SLX4, SMAD3, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1, SMPD1, SOD1, SORT1, SOS1, SPINK1, SPRED1, SPRTN, STAC3, STAP1, STAT3, STK11, SUFU, TARDBP, TBXT, TERC, TERT, TG, TGFBF1, TGFBF2, TINF2, TMEM127, TMEM43, TNNC1, TNIN3, TNNT2, TP53, TPM1, TRDN, TREX1, TRIM28, TRIM37, TRIP13, TRPV1, TSC1, TSC2, TSHR, TTN, TTR, UBA1, UBE2T, UGT1A1, USF1, VHL, WAS, WRAP53, WRN, WTI, XPA, XPC, XRCC2, ZMPSTE24. Auch die Analyse bezüglich Deletionen und Duplikationen war zuverlässig.

2. Angewendete Methoden

- Next-Generation-Sequencing nach Probenvorbereitung mittels Twist Library Preparation EF Kit und Twist Universal Adapter System - TruSeq Compatible, 96 Samples Plate A-D und Anreicherung mittels Twist Custom Panel, Design name: House Panel v3; Twist Design ID: TE-92912403; Probenidentifikation mittels Nimagen RC-PCR-Assay. Sequenzierung auf NovaSeq 6000 S4 Reagent Kit; Sequencer: Illumina NovaSeq 6000.
- Mittels der Software varfeed® und Varvis (Limbus, Rostock) wurden die zur Verfügung gestellten Rohdaten der Sequenzierung in einer end to end Pipeline bearbeitet, die Varianten identifiziert und annotiert (Limbus Medical Technologies, varvis® 2.10.0 / fc9-047-00b, genomische DNA: SNVs Sensitivität 99.4%, PPV 99.8%; InDels Sensitivität 88.9%, PPV 68.2% (Stand 12.01.2026)). Die Priorisierung der Varianten führten wir basierend auf den angegebenen Symptomen und Familienanamnese, Vererbung, der Frequenz in der Allgemeinbevölkerung (GnomAD), der Listung in den öffentlichen Datenbanken (OMIM, PubMed, HGMD, ClinVar, HerediCare etc.), dem Einfluss auf das Protein sowie der in silico Analysen und der Konservierung, der Funktion des Proteins, sowie basierend auf den Zusammenhängen mit bekannten Krankheitsbildern durch.
- Wir führten bei den o.g. Zielgenen im Panel eine Analyse zur Identifizierung von Einzellexon Deletionen und Duplikationen durch.
- Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgen nach HGVS, genomische Positionen nach hg38.
- Re-Evaluierungen finden nicht automatisch statt. Falls Sie an einer Re-Evaluierung interessiert sind, bitten wir um Rückmeldung.
- Klassifikation der berichteten Varianten nach Richards et al., 2015 (Genet Med, PMID: 25741868), sowie aktuelle ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification und ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendations. Im Falle einer gültigen ClinGen Expert Panel Specification, welche durch ClinGen Variant Curation Expert Panels (VCEPs) spezifiziert werden, erfolgt die Variantenklassifikation nach der zum Zeitpunkt des Befundes gültigen Fassung (siehe hierzu <https://cspc.genome.network/cspc/ui/svi/>).
- Die Berechnung des polygenen Risikoscores (PRS) für Brustkrebs erfolgte auf Basis 313 Brustkrebs-assoziiierter Varianten (BCAC313) definiert von Mavaddat et al., 2019 (PMID: 30554720). Varianten mit unzureichender Qualität wurden nach den Empfehlungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs behandelt (PMID: 38907004). Der PRS ist für alle Ancestries nutzbar. Die Ancestry wurde anhand von 79 SNPs bestimmt, welche eine korrekte Zuordnung in über 98 % der Fälle erlaubt. Die 1,28. SD entspricht ca. der 90. Perzentile, die -1,28. SD entspricht ca. der 10. Perzentile.

3. Einschränkungen bei Panel- und Exom-Sequenzierung

- Mittels dieser Methode kann keine vollständige Identifizierung aller möglichen Varianten garantiert werden, weil die Anreicherung nicht alle denkbaren Mutationen abdeckt (wie bspw. intronische oder regulatorische Varianten)
- Eine abschließende Aussage über die Relevanz der Varianten macht nur der Auftraggeber nach Einschätzung des Gesamtbildes aus klinischer und genetischer Sicht (sog. retrospektive Phänotypisierung).

4. Informationen zu den Zufallsbefunden

- Durch NGS (insbesondere Exom, aber auch durch andere Anreicherungsverfahren) können Varianten identifiziert werden, welche mit dem klinischen Bild des Patienten nicht in Assoziation stehen, welche jedoch eine klinische Relevanz haben. Diese Befunde werden Zufallsbefunde (oder auch Zusatzbefunde) genannt.
- Von den Zufallsbefunden teilen wir, wenn vom Patienten erwünscht, nach Empfehlung der ACMG lediglich die pathogenen und wahrscheinlich pathogenen Varianten in den sog. actionable genes mit. Actionable Genes sind solche Gene, welche, wenn mutiert, zu behandelbaren oder vorbeugbaren Erkrankungen oder zu Empfehlungen für spezifische Vorsorge-Programme führen könnten (aktuell gemäß SF v3.3, PMID: 40568962). Tumor-Syndrome: APC, RET, BRCA1, BRCA2, PALB2, SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB, MAX, TMEM127, BMPR1A, SMAD4, TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MEN1, MUTYH, NF2, STK11, PTEN, RB1, TSC1, TSC2, VHL, WTI, kardiovaskuläre Erkrankungen: FBN1, TGFBF1, TGFBF2, SMAD3, ACTA2, MYH11, PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2, RYR2, CASQ2, TRDN, TNNT2, LMNA, FLNC, TTN, BAG3, DES, RBM20, TNNC1, PLN, COL3A1, LDLR, APOB, PCSK9, MYH7, MYBPC3, TNIN3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, MYL2, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, CALM1, CALM2, CALM3, Stoffwechselstörungen: BTBD, CYP27A1, GLA, OTC, GAA, ABCD1, weitere Phänotypen: HFE, ACVRL1, ENG, RYR1, CACNA1S, HNF1A, RPE65, ATP7B, TTR.
- Sollten solche Varianten identifiziert werden, so werden diese in einem separaten Befund mitgeteilt. Sollte kein weiterer Befund für Zufallsbefunde an Sie versandt worden sein, dann hat entweder der Patient diese nicht wissen wollen oder wir haben keine relevanten Befunde identifiziert. Bitte beachten Sie, dass dies nicht mit einem generellen Ausschluss von (wahrscheinlich) pathogenen Varianten in den o.g. Genen gleichzusetzen ist.