



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

OÄ 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, den DD.MM.YYYY

Untersuchungsgrund: Diagnostik bei Verdacht auf genetisch bedingten familiären Brust- und Eierstockkrebs

Diagnostik: Multigenpanel "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs"

Patientin XY, *DD.MM.YYYY	LaborNr: XXXXXX-XXXXXX-XXXXXX
Diagnostik aus Blut, EDTA vom DD.MM.YYYY	Laboreingang: DD.MM.YYYY Auftrag: DD.MM.YYYY

Symptome: Mammakarzinom links im Alter XX Jahren
Familienanamnese: Tante väterlicherseits mit Ovarialkarzinom im Alter von XX Jahren

Erhobener Befund: Kein Nachweis einer klinisch relevanten Variante
Der polygene Risiko-Score für erblich bedingten Brustkrebs (PRS-BC) beträgt 3,7764 SD.

Interpretation:	Eine genetische Ursache konnte nicht identifiziert werden Ein unauffälliges Testergebnis schließt eine genetische Ursache nicht aus. Nach heutigem Wissensstand bzw. mittels der durchgeführten Methode können nicht alle krankheitsursächlichen Varianten identifiziert werden. Allerdings liegt der Polygene Risikoscore (PRS) über der 2. Standardabweichung und könnte somit zur Entstehung der Brustkrebserkrankung beigetragen haben. Weiterhin besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko an Brustkrebs der anderen Seite zu erkranken.
Empfehlung:	Wir empfehlen die Vorstellung in der genetischen Sprechstunde
Weitere Aspekte:	Für weibliche Angehörige zwischen 18-45 Jahren besteht im Rahmen unseres Projekts zur Verbesserung der Patient:innenversorgung (PRECISE-RISK) die Möglichkeit zur Teilnahme an einer individualisierten Risikoberechnung. Bei Interesse können die Angehörigen eine Mail an fbrek-zentrum@medizin.uni-leipzig.de senden.

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



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, ARMC5, 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, CEBPA, CEP57, CETP, CFTR, CHEK2, CIDEC, CMTR2, COL3A1, COL7A1, COQ2, CPT2, CREB3L3, CREBBP, CTC1, CTSLA4, CTNNA1, CTNINB1, 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, GK, 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, MEFV, MEN1, MET, MIF, MLH1, MLH3, MNX1, MPL, MRE11, MSH2, MSH3, MSH6, MTAP, MTPP, MUC1, MUTYH, MYBPC3, MYH11, MYH7, MYL2, MYL3, NBN, NF1, NF2, 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, RNAF43, ROS1, RPE65, RPS19, RPS24, RPS26, RTEL1, RUNX1, RYR1, RYR2, SAMD9, SAMD9L, SAR1B, SASH1, SBDS, SCAR1, 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, TGFBR1, TGFBR2, 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® 2.7.3 / fc9-0a9-00b, 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.
- Die Berechnung des polygenen Risikoscores (PRS) für Brustkrebs erfolgte auf Basis 313 Brustkrebs-assoziierter Varianten (BCAC313) definiert von Mavaddat et al., 2019 (PMID: 30554720). Die Nutzung des PRS aus dem BCAC313 Modell ist nur für Patienten mit einer europäischen genetischen Abstammung etabliert, Mavaddat et al., 2019 (PMID: 30554720). Varianten mit unzureichender Qualität wurden nach den Empfehlungen des Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs behandelt (PMID: 38907004).

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, TGFBR1, TGFBR2, 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.