



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  
Dr. med. XX  
XX  
XXXX

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](mailto:humangenetik@medizin.uni-leipzig.de)  
[genetische.sprechstunde@medizin.uni-leipzig.de](mailto:genetische.sprechstunde@medizin.uni-leipzig.de)

Leipzig, den 04.12.2023

**Untersuchungsgrund:** Verdacht auf genetisch bedingten Brust- und Eierstockkrebs

**Diagnostik:** Multigenpanel "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs"

<b>Name, Vorname, *27.10.1985 ♀ (Index)</b>	<b>LaborNr: 11111111-222222-3333333</b>
Diagnostik aus Blut, EDTA vom	Auftrag vom

Symptome: triple neg. MammaCa  
Familienanamnese: keine Angaben  
Methode: Multigenpanel, siehe Seite 2

Erhobener Befund: Kein Nachweis einer klinisch relevanten Variante

**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.

**Empfehlung:** Aufgrund des jungen Erkrankungsalters empfehlen wir die Aufnahme in das Intensivierte Früherkennungs- und Nachsorge-Programm (IFNP) des deutschen Konsortiums für familiären Brust-Eierstockkrebs.

Nach § 10 Gendiagnostikgesetz (GenDG) muss 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

Facharzt für Humangenetik

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

Fachhumangenetikerin (GfH)

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.

## 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. Angaben zu Umfang und Qualität der Analysen

Bei all unseren Untersuchungen sind 100 % der Zielsequenzen mind. 20-fach abgedeckt. Bei diesem Auftrag handelt es sich bei einem Multigen-Panel nach Vorgaben des Deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs um die Gene *BARD1*, *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDH1*, *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *TP53*, *STK11*, *PTEN* und *SMARCA4*. Weiterhin wurden Zielsequenzen der folgenden Gene ausgewertet: *ACD*, *AIP*, *AKT1*, *ALK*, *ANKRD26*, *APC*, *ATR*, *BAP1*, *BLM*, *BMPR1A*, *BRAF*, *BUB1B*, *CASR*, *CBL*, *CDC73*, *CDK4*, *CDKN1B*, *CDKN1C*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CEBPA*, *CTC1*, *CTR9*, *CTRC*, *DDB2*, *DDX41*, *DICER1*, *DIS3L2*, *DKC1*, *DOCK8*, *ELANE*, *EPCAM*, *ERCC1*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *ETV6*, *EXT1*, *EXT2*, *EZH2*, *FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCL*, *FANCM*, *FAS*, *FH*, *FLCN*, *FOXE1*, *GALNT12*, *GATA1*, *GATA2*, *GBA*, *GPC3*, *GREM1*, *HAX1*, *HOXB13*, *HRAS*, *ISCA-37401-Loss*, *ITK*, *KIF1B*, *KIT*, *KRAS*, *LIG4*, *LZTR1*, *MAD2L2*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *MAX*, *MEN1*, *MET*, *MITF*, *MLH1*, *MRE11A*, *MSH2*, *MSH6*, *MTAP*, *MUTYH*, *NAF1*, *NBN*, *NF1*, *NF2*, *NHP2*, *NOP10*, *NRAS*, *NSD1*, *NTHL1*, *PARN*, *PAX5*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *PHOX2B*, *PIK3CA*, *PMS2*, *POLD1*, *POLE*, *POLH*, *POT1*, *PPP1CB*, *PRF1*, *PRKAR1A*, *PRSS1*, *PTCH1*, *PTPN11*, *RAD50*, *RAD51*, *RAD51B*, *RAF1*, *RB1*, *RECQL4*, *REST*, *RET*, *RHBDF2*, *RINT1*, *RIT1*, *RMRP*, *RPL11*, *RPL15*, *RPL23*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPL35A*, *RPL36*, *RPL5*, *RPS10*, *RPS15*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPS28*, *RPS29*, *RPS7*, *RTEL1*, *RUNX1*, *SAMD9L*, *SBDS*, *SDHA*, *SDHAF2*, *SDHAF2*, *SDHAF2*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SEC23B*, *SH2B3*, *SH2D1A*, *SHOC2*, *SLC5A5*, *SLX4*, *SMAD4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SOS1*, *SOS2*, *SPINK1*, *SPRED1*, *SQSTM1*, *STAT3*, *STN1*, *STX11*, *STXBP2*, *SUFU*, *T*, *TERC*, *TERF2IP*, *TERT*, *TINF2*, *TMEM127*, *TRIM28*, *TRIM37*, *TRIP13*, *TSC1*, *TSC2*, *TSR2*, *UBE2T*, *UNC13D*, *VHL*, *WAS*, *WRAP53*, *WRN*, *WT1*, *XPA*, *XPC*, *XRCC2*, *KMT2D*, *FAT4*, *KMT2C*, *ATRX*, *RELN*, *STAT1*, *ARID1A*, *ARID1B*, *CTNNB1*, *IDH1*, *IDH2*, *GNAI1*, *GNAQ*, *EGFR*, *MTOR*. Auch die Analyse bezüglich Deletionen und Duplikationen war zuverlässig. Unsere Laboreinrichtung beteiligt sich regelmäßig an den vom EMQN durchgeführten Qualitätskontrollen.

#### 2. Angewendete Methoden

a. 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: Cancer\_PRS\_HUGV6; Twist Design ID: TE-96674869; Probenidentifikation mittels Nimagen RC-PCR-Assay. Sequenzierung auf einem NextSeq500/550 Mid Output v2.5 kit; Sequencer: Illumina NextSeq550.

b. 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. 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.

c. Wir führten bei den o.g. Zielgenen im Panel eine Analyse zur Identifizierung von Einzexon Deletionen und Duplikationen durch.

d. Nomenklatur der berichteten Varianten erfolgen nach HGVS, genomische Positionen nach hg19.

e. Re-Evaluierungen finden nicht automatisch statt. Falls Sie an einer Re-Evaluierung interessiert sind, bitten wir um Rückmeldung.

f. Klassifikation der berichteten Varianten nach Richards et al., 2015 (Genet Med, PMID: 25741868), ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019 und ClinGen Sequence Variant Interpretation Recommendation for PM2 - Version 1.0 and for PM3 - Version 1.0, angepasste ACMG-Kriterien für mitochondriale Varianten nach McCormick et al. 2020 (PMID: 32906214)

#### 3. Einschränkungen bei Panel- und Exom-Sequenzierung

a. Mittels dieser Methode kann keine vollständige Identifizierung aller möglichen Varianten garantieren werden, weil die Anreicherung nicht alle denkbaren Mutationen abdeckt (wie bspw. intronische oder regulatorische Varianten)

b. 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 Zusatzbefunden

a. 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 Zusatzbefunde (oder auch Zufallsbefunde) genannt.

b. Von den Zusatzbefunden 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. Nicht alle actionable genes sind in diesem Panel enthalten, sondern nur *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *APC*, *MUTYH*, *VHL*, *MEN1*, *RET*, *NTRK1*, *PTEN*, *RB1*, *SDHD*, *SDHAF2*, *SDHC*, *SDHB*, *TSC1*, *TSC2*, *WT1*, *NF2*.

c. 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.