



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

Hauspost
Frau
Dr. med. XXX
XXX
XXXX

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

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, den 16.10.2023

Untersuchungsgrund: Verdacht auf genetisch bedingten Brust- und Eierstockkrebs

Diagnostik: Multigenpanel "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs"

Name, Vorname, *07.05.1973 ♀ (Index)	LaborNr: 1111111-2222222-3333333
Diagnostik aus Blut, EDTA vom	Auftrag vom

Symptome: Mammakarzinom mit 49 Jahren
Familienanamnese: Mammakarzinom bei der Mutter mit 38 Jahren, Mammakarzinom bei der Großmutter mütterlicherseits mit 57 Jahren, Unterleibskrebs bei der Schwester der Großmutter mütterlicherseits in unbekanntem Alter, Prostatakarzinom beim Onkel mütterlicherseits mit 61 Jahren
Erhobener Befund: Eine heterozygote, pathogene Variante: c.9382C>T, p.(Arg3128*) im *BRCA2*-Gen

Interpretation: Ein familiärer Brust- und Eierstockkrebs wurde molekulargenetisch bestätigt.
Empfehlung: Aufnahme in ein Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorge-Programm (IFNP).
Weitere Aspekte: Eine zielgerichtete Therapie mit PARP-Inhibitoren ist bei bestimmten *BRCA2*-assoziierten Mammakarzinomerkkrankungen möglich.
Es besteht die Option zur beidseitigen Mastektomie sowie Salpingo-Oophorektomie.
Für erstgradig Verwandte besteht eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ebenfalls Träger der o.g. Variante zu sein. Eine gezielte Testung ist ab Volljährigkeit möglich.

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.

Fachliche Zusammenfassung des erhobenen Befundes und Beurteilung

Gen, OMIM, Erbgang	Variante(n)	Zygotie	Klassifikation nach ACMG#
BRCA2 Breast-ovarian cancer, familial 2 (#612555) autosomal dominant	13:32968951; NM_000059.4: c.9382C>T, p.(Arg3128*)	heterozygot	pathogen (PVS1, PM5_PTC_STR)

#ClinGen Internal VCEP ACMG/AMP specifications for BRCA1 and BRCA2

Evidenz über die Relevanz der identifizierten Variante(n)

c.9382C>T, p.(Arg3128*)

- MAF: 0,00212%
- HGMD: CM014328, > 10x als pathogen beschrieben
- ClinVar-ID: 52826, > 10x als pathogen beschrieben
- HerediCare: 9017798, 50 Einträge, als pathogen von der VUS-Taskforce bewertet
- Die o.g. Variante ist trunkierend. Das heißt, es wird entweder ein stark verkürztes Protein translatiert oder die mRNA wird mittels nonsense-mediated decay (NMD) abgebaut. Weiter distal gelegene trunkierende Varianten sind bereits als ursächlich berichtet (PVS1).
- In dem betroffenen Exon 25 sind bereits trunkierende Varianten beschrieben, welche zu NMD führen (PM5_PTC_STR).

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 for Medical Genetics, eine international anerkannte Instanz für klinisch-genetische Diagnostik; HerediCare: Datenbank des Brustkrebskonsortiums

Fachliche Zusammenfassung des Phänotyps und weitere Aspekte

- Das Lebenszeitrisiko für Trägerinnen einer pathogenen Variante im BRCA2-Gen für eine Mammakarzinom Erkrankung beträgt ca. 70 % und für ein Ovarialkarzinom ca. 17 %. Weiterhin wird bei Trägerinnen einer pathogenen BRCA2-Variante ein 2-3 -fach erhöhtes Risiko für Bauchspeicheldrüsenkrebs angegeben. Bei männlichen Trägern einer pathogenen Variante im BRCA2-Gen liegt das Lebenszeitrisiko an einem Mammakarzinom zu erkranken bei 8 %. Allerdings wird für Träger einer pathogenen BRCA2-Variante im Vergleich zu Männern welche keine pathogene BRCA2-Variante tragen, ein erhöhtes Risiko für Prostatakarzinome und ein 3-4 -mal so hohes Risiko an Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erkranken angegeben (Konsensusempfehlungen des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs, 2022).
- Wir empfehlen bezüglich des erhöhten Risikos für Mammakarzinome und Ovarialkarzinome die Aufnahme in das Intensivierte Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm des deutschen Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Weiterhin besteht die Option zur beidseitigen Mastektomie sowie Salpingo-Oophorektomie, falls dies nicht schon erfolgt ist. Das Risiko für weitere assoziierten Tumorerkrankungen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geringer erhöht. Aus diesem Grund empfehlen wir Ihnen diesbezüglich die Teilnahme an den allgemein gültigen Früherkennungsmaßnahmen der Regelversorgung.
- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat eine Therapie mit PARP-Inhibitoren bei bestimmten BRCA2-assoziierten Mammakarzinom- und Ovarialkarzinomerkrankungen zugelassen (EMA/629701/2020).
- 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. 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*, *MIF*, *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*, *RHBDP2*, *RINT1*, *RIT1*, *RMRP*, *RPL11*, *RPL15*, *RPL23*, *RPL26*, *RPL27*, *RPL31*, *RPL35A*, *RPL36*, *RPL5*, *RPS10*, *RPS15*, *RPS17*, *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS27*, *RPS27A*, *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*, *CTNNT1*, *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.