CeGaT

CeGaT GmbH | Paul-Ehrlich-Str. 23 | D-72076 Tübingen | Germany

Herr
Dr. Max Mustermann
Paul-Ehrlich-Str. 23
72076 Tübingen
Deutschland

Patient	Muster, Erika
ID XXXXXX	weiblich (*TT.MM.JJJJ)
Probeneingang	TT.MM.JJJJ
Material	EDTA-Blut
Befunddatum	TT.MM.JJJJ
Befund-ID	R9999999999

Molekulargenetischer Befund – Muster, Erika (*TT.MM.JJJJ)

Indikation	V. a. hereditäres Mammakarzinom, Patientin selbst betroffen
Auftrag	Panel-Diagnostik: Gynäkologische Karzinome (ExomeXtra® Anreicherung)

Ergebnis: Auffälliger Befund

- **Nachweis einer pathogenen Variante im Gen *BRCA2*, die höchstwahrscheinlich ursächlich für das Mammakarzinom Ihrer Patientin ist.**
- Es wurden keine genomischen Zugewinne oder Verluste gefunden, die nach derzeitigem Kenntnisstand für die Erkrankung Ihrer Patientin ursächlich sind.

Gen	Variante	Zygotie	Erbgang	MAF (%)	Bewertung
BRCA2	**c.8517C>A;p.Tyr2839*** **chr13:32945122C>A (hg19)**	**het.**	**AD, AR**	**-**	**pathogen**

Informationen zur Interpretation dieser Tabelle können im Abschnitt *Ergänzende Informationen* eingesehen werden.

Empfehlung

Wir empfehlen eine weiterführende klinische Diagnostik und Versorgung nach dem aktuellen Protokoll für *BRCA2*-assoziiertes hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom (Petrucelli et al., aktualisiert 2026, PMID: 20301425, GeneReviews).

Es besteht die Möglichkeit, weitere betroffene Familienangehörige hinsichtlich der Veränderung im Gen *BRCA2* zu untersuchen.

Eine Testung adulter asymptomatischer Familienangehöriger hinsichtlich der nachgewiesenen Veränderung c.8517C>A;p.Tyr2839* im Gen *BRCA2* kann erst nach humangenetischer Beratung erfolgen.

Humangenetische Relevanz

Die Patientin ist heterozygote Trägerin einer pathogenen Variante im Gen *BRCA2*, die auch für Verwandte relevant sein kann.

Wir weisen darauf hin, dass formalgenetisch jede Variante mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 50 % weitervererbt werden kann.

Klinische Information und Varianten-Interpretation

BRCA2, NM_000059.4

OMIM / Referenz	Phänotyp	Erbgang
612555	Familiäres Mamma- und Ovarialkarzinom	AD
114480	Familiäres Mammakarzinom bei Männern	AD
176807	Prostatakarzinom	AD
613347	Pankreaskarzinom	AD
605724	Fanconi-Anämie, Komplementationsgruppe D1	AR

Das Tumorsuppressorgen ***BRCA2*** kodiert für das Protein „breast cancer type 2 susceptibility" (BRCA2), welches an der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA durch homologe Rekombination beteiligt ist (Jensen et al., 2010, PMID: 20729832). Der Pathomechanismus der Erkrankung ist der Verlust des Proteins oder der Proteinfunktion.

Entsprechend einem autosomal-dominanten Vererbungsmuster verursachen heterozygote pathogene Varianten in *BRCA2* das hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom-Syndrom (HBOC), das durch ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen, besonders bei Frauen, gekennzeichnet ist. Die Häufigkeit von Trägern pathogener *BRCA2*-Varianten in der Allgemeinbevölkerung wird auf 1:200 bis 1:500 geschätzt und ist in bestimmten Populationen aufgrund von Gründervarianten erhöht. *BRCA2*-Varianten haben eine unvollständige, altersabhängige Penetranz und zeigen selbst innerhalb von Familien eine variable Ausprägung. Das Risiko für Krebserkrankungen bei Personen mit einer pathogenen Variante in *BRCA2* beträgt 45-69 % für Mammakarzinom bei Frauen, 11-17 % für das Ovarialkarzinom, 6-8 % für Mammakarzinom bei Männern, 60 % für Prostatakarzinom (bis zum Alter von 85 Jahren) sowie 3-5 % für das Pankreaskarzinom (bis zum Alter von 70 Jahren; gilt für beide Geschlechter). Darüber hinaus können Träger pathogener *BRCA2*-Varianten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung anderer Tumorerkrankungen aufweisen (Petrucelli et al., aktualisiert 2026, PMID: 20301425, GeneReviews). Weitere Studien deuten auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für gastrointestinale Tumorerkrankungen hin, insbesondere für Kolorektalkarzinome, Magenkarzinome und Ösophaguskarzinome (Maccaroni et al., 2021, PMID: 34367929).

Empfehlungen für Träger heterozygoter pathogener Varianten in *BRCA2* beinhalten verstärkte klinische Früherkennungsmaßnahmen gemäß den aktuellen Leitlinien (Petrucelli et al., aktualisiert 2026, PMID: 20301425, GeneReviews; National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer).

Biallelische pathogene *BRCA2*-Varianten stehen im Zusammenhang mit der Fanconi-Anämie-Komplementationsgruppe D1 (Alter et al., 2007, PMID: 16825431). Die Fanconi-Anämie ist durch körperliche Anomalien wie Kleinwuchs, Pigmentstörungen, Skelettfehlbildungen, Mikrozephalie und Anomalien der Augen und des Urogenitaltrakts gekennzeichnet. Bei Personen mit Fanconi-Anämie tritt in der Regel innerhalb der ersten zehn Lebensjahre eine fortschreitende Knochenmarkinsuffizienz auf. Darüber hinaus besteht ein stark erhöhtes Risiko, früh-manifeste Krebserkrankungen zu entwickeln. Aufgrund der DNA-Reparaturdefizienz weisen betroffene Patienten eine hohe Chemo- und Radiosensitivität auf. Bei Verdacht auf Fanconi-Anämie kann die Diagnose durch zytogenetische Testung auf Chromosomenbrüchigkeit gesichert werden (Mehta und Ebens, aktualisiert 2026, PMID: 20301575, GeneReviews). Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer bösartigen Erkrankung bis zum 6. Lebensjahr wird bei Patienten mit einer *BRCA2*-assoziierten Fanconi-Anämie mit 97 % angegeben, darunter akute myeloische Leukämie, Medulloblastom und Wilms-Tumor (Alter et al., 2007, PMID: 16825431; McReynolds et al., 2021, PMID: 34687993).

***BRCA2*, c.8517C>A;p.Tyr2839* (het.), ClinVar ID: 267094**

ACMG/ACGS Kriterium	Punkte	Erklärung
PVS1	+8	Die Veränderung führt voraussichtlich zum Verlust des Proteins. Loss-of-Function ist ein bekannter Pathomechanismus für eine *BRCA2*-assoziierte Erkrankung.
PS4 (moderate)	+2	Die Variante wurde bei einem weiteren bzw. mehreren anderen betroffenen Patienten mit vereinbarer assoziierter Symptomatik nachgewiesen. Rebbeck et al., 2018, PMID: 29446198; Yang et al., 2015, PMID: 25927356; You et al., 2020, PMID: 32211327
PM2	+2	Die Variante ist nicht in der Populationsdatenbank gnomAD gelistet.
ACMG/ACGS Klassifizierung: pathogen	+12	B | LB | VUS (Ice Cold) | VUS (Cold) | VUS (Cool) | VUS (Tepid) | VUS (Warm) | VUS (Hot) | LP | **P** ≤ -7 | -6 – -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 – 9 | **≥ 10**

Nach § 10 GenDG soll jede diagnostische genetische Untersuchung mit dem Angebot einer genetischen Beratung einhergehen. Bei gesicherter Diagnose einer genetischen Erkrankung ist eine genetische Beratung anzubieten.

Befund erstellt von: XXX

Geprüft durch: XXX

Validiert durch: XXX

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. Berit Kerner

Fachärztin für Humangenetik

Ergänzende Informationen

CeGaT ExomeXtra®-basierte Diagnostik

Die genetische Analyse wurde mit der von der CeGaT entwickelten ExomeXtra®-Anreicherung (Version 7) durchgeführt. Diese enthält:

- alle Exons der etwa 20.000 proteinkodierenden Gene
- mehr als 53.500 intergenische und intronische Positionen, die mit genetischen Erkrankungen assoziiert sind
- das gesamte mitochondriale Genom mit hoher Abdeckung
- ausgewählte klinisch relevante RNA-Gene einschließlich aller snRNAs des Spleißosoms
- genomweites CNV-calling mit einer array-CGH-ähnlichen Auflösung von ca. 50 kb und höherer Auflösung von CNVs in kodierenden Regionen
- pharmakogenetische Varianten mit hoher Evidenz
- genomische Regionen, die mit Repeat-Erkrankungen assoziiert sind

- Screening auf Infektionen mit Humane Papillomaviren (HPV), *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr-Virus (EBV), Zytomegalievirus (CMV), Hepatitis B-Virus (HBV), Herpes-simplex-Viren (HSV) 1 und 2, *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose), Varicella-Zoster-Virus (HHV3), Parvovirus B19 (Ringelröteln), *Treponema pallidum* (Syphilis), *Plasmodium* spp. (Malaria), *Borreliella* spp. (Lyme-Borelliose), *Brucella melitensis* (Brucellose), *Neisseria meningitidis* (Meningitis), *Listeria monocytogenes* (Listeriose)

Bitte beachten Sie, dass die Datenauswertung auf dem angegebenen Phänotyp basiert. Daher sind nicht alle der oben genannten Merkmale für jeden Fall relevant und die Befundung ist auf phänotypisch relevante Varianten beschränkt. Weitere methodische Informationen zur spezifischen Diagnostik für diese Patientin finden Sie nachfolgend.

Untersuchte Regionen

Die Analyse wurde auf die folgenden Regionen fokussiert:

ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMARCA4, STK11, TP53 (Gynäkologische Karzinome)

Allgemeine Hinweise

Varianten in nicht untersuchten Bereichen der analysierten Gene (z.B. Introns, untranslatierte Regionen (UTRs), Promotor oder Enhancer), in Bereichen mit multiplen Kopien hoher Sequenzhomologie, Repeat-Expansionen sowie Kopienzahlveränderungen einzelner Exons oder eines gesamten Gens können nicht sicher erfasst und somit nicht ausgeschlossen werden. Des Weiteren können Mosaike mit geringem Frequenzanteil nicht sicher erfasst und somit ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund neuer Erkenntnisse oder verbessertem wissenschaftlichen Verständnis kann sich die Einschätzung von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt verändern.

Information zur Interpretation der Tabellen

Erbgang: AD – autosomal dominant; AR – autosomal rezessiv; XL – X-chromosomal; mito – mitochondrial

MAF: Die ***minor allele frequency*** gibt Auskunft über die Seltenheit einer Variante in der Bevölkerung. Für Varianten, die auf der mitochondrialen DNA kodiert sind, wird die Frequenz homoplasmatischer Träger in einer Referenzpopulation angegeben (gnomAD).

Bewertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den Richtlinien der ACMG, der ACGS-2024v1.2 sowie der ClinGen SVI WG (Richards et al., 2015, PMID: 25741868; Durkie et al., 2024, Association for Clinical Genomic Science; https://clinicalgenome.org/working-groups/sequence-variant-interpretation/). Sofern anwendbar, wird das im Folgenden beschriebene Vorgehen genutzt. Die Gewichtung der Kriterien bzw. deren Modifikation erfolgt nach den aktuellen Empfehlungen der ACGS in den Stärken *Very Strong* (+ 8), *Strong* (+/- 4), *Moderate* (+/- 2), sowie *Supporting* (+/- 1). Entsprechend der jeweiligen Kategorie (pathogen, benigne) und Kriteriumsstärke werden oben genannte positive oder negative Punkte vergeben (Tavtigian et al., 2020, PMID: 32720330). Varianten unklarer Signifikanz (VUS) werden nach ihrer Wahrscheinlichkeit zukünftig eine pathogene Klassifikation zu erreichen einem Temperaturgradienten folgend in *hot*, *warm*, *tepid*, *cool*, *cold* und *ice cold* VUS subkategorisiert. Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit nimmt in dieser Reihenfolge von 90 % bis 10 % ab (Durkie et al., 2024, Association for Clinical Genomic Science). Erreicht eine Variante die Klasse pathogen, werden, nach Prüfung aller benignen Kriterien, nicht zwingend alle weiteren anwendbaren Kriterien aufgeführt.

Die chromosomalen Positionen der im Befund aufgeführten Varianten beziehen sich auf das humane Referenzgenom hg19.

Probeninformation

XXXXXX, EDTA-Blut, Probenentnahme TT.MM.JJJJ

Methoden

Sequenzierung: Die kodierenden Bereiche sowie die angrenzenden Intronbereiche und weitere nicht kodierende, krankheitsrelevante Regionen wurden mittels in-solution-hybridization Technologie angereichert und anschließend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung auf dem Illumina NovaSeq X Plus System analysiert.

NGS basiertes CNV-Calling: CNVs (*copy number variations*) wurden auf Basis von Sequenzen, die eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, unter Verwendung einer intern entwickelten Methode basierend auf der Sequenzierungstiefe berechnet (nicht anwendbar auf das mitochondriale Genom). Es wurden Referenzproben verwendet, um ein Modell der erwarteten Abdeckung zu erstellen, das sowohl mögliche Abweichungen im Laborprozess als auch Variation zwischen Proben generell widerspiegelt. Das *CNV-Calling* wurde durchgeführt, indem die normalisierte Abdeckung jeder Probe und deren Abweichung von der erwarteten Abdeckung berechnet wurden.

Genomische Regionen werden als Variante bezeichnet, wenn sie signifikant von der erwarteten Abdeckung abweichen. Die Bezeichnung der nachgewiesenen Kopienzahlveränderungen erfolgt nach den Richtlinien der aktuellen ISCN. Kopienzahlneutrale strukturelle Veränderungen wie z.B. balancierte Translokationen, Inversionen, uniparentale Heterodisomien sowie niedrigprozentige Mosaike können mit dieser Methode nicht erkannt werden. Kopienzahlveränderungen innerhalb der pseudoautosomalen Regionen können nicht mit hoher Genauigkeit erfasst werden. Das NGS-basierte CNV-Calling erlaubt keine Aussage über den Integrationsort von Duplikationen.

Bitte beachten Sie, dass die auf *Next-Generation Sequencing* basierende Detektion von Kopienanzahlveränderungen eine geringere Sensitivität/Spezifität aufweist als beispielsweise eine MLPA. Kopienzahlneutrale strukturelle Aberrationen können mit der durchgeführten Methode nicht detektiert werden (z.B. balancierte Translokationen und balancierte Inversionen). Sämtliche befundeten CNVs wurden, wenn möglich, mit Hilfe einer zweiten Methode validiert. Im Rahmen des Befundes nicht berichtete CNVs garantieren letztlich nicht das generelle Fehlen von CNVs.

Bioinformatik: Die Sequenzierdaten wurden mit Illumina bcl2fastq2 aufbereitet. Mitsequenzierte Adaptersequenzen wurden mit Skewer entfernt und die so erhaltenen Sequenzen durch den Burrows Wheeler Aligner gegen das humane Referenzgenom (hg19) aligniert. Sequenzen, die nicht eindeutig einer genomischen Position zugeordnet werden konnten, wurden entfernt, ebenso Sequenzduplikate, die wahrscheinlich auf die Amplifikation zurückzuführen sind. Anhand der verbleibenden Sequenzen hoher Qualität wurden Sequenzvarianten (Einzelnukleotidaustausche und kurze Insertionen/Deletionen) bestimmt. Diese wurden mit verschiedenen internen und externen Datenbanken annotiert.

Genetische Datenauswertung: Die Klassifizierung von Varianten basiert auf den ACMG/ACGS-2024v1.2 Richtlinien (Richards et al., 2015, PMID: 25741868, Durkie et al., 2024, Association for Clinical Genomic Science).

Bewertet werden nur Varianten (SNVs/Small Indels) mit einer Populationsfrequenz (MAF) < 1,5 % innerhalb der kodierenden Regionen sowie in flankierenden intronischen Regionen (±8 bp). Bekannte krankheitsauslösende Varianten (laut HGMD) werden in flankierenden Regionen bis zu ±30 bp und bis zu einer MAF < 5 % bewertet. Ausnahmen sind möglich, z.B. für Risikofaktor-Varianten und hypomorphe Allele. Populationsfrequenzen werden anhand öffentlicher Datenbanken (z.B. gnomAD) sowie einer internen Datenbank ermittelt. Unsere Qualitätskriterien erfordern bei Nichterreichen einer informativen Sequenziertiefe mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine lokale Re-Sequenzierung mittels herkömmlicher Sanger-Technologie. Sämtliche für den gegebenen Fall relevanten und nach obigem Vorgehen identifizierten CNVs werden manuell evaluiert. Potenziell pathogene Ergebnisse werden ggf. mit einer zweiten diagnostischen Methode, wie beispielsweise MLPA, validiert.

Identifizierte Varianten wurden unter Berücksichtigung des angegebenen Phänotyps beurteilt.

Im vorliegenden Fall wurde mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung eine Sequenziertiefe von min. 30X für 98,71 % der kodierenden Bereiche erreicht. **Für die Beurteilung der Varianten wurden die klinischen Informationen herangezogen, die uns zum Zeitpunkt der Auswertung vorlagen.** Befundet werden nur Varianten, die entsprechend der aktuellen Datenlage nicht als benigne oder wahrscheinlich benigne eingestuft wurden. Synonyme Varianten in mitochondrial kodierten Genen werden als benigne bewertet. Zur *in silico*-Vorhersage wurden die Programme MetaLR (Dong et al., 2015, PMID: 25552646), PrimateAI (Sundaram et al., 2018, PMID: 30038395) sowie SpliceAI (Jaganathan et al., 2019, PMID: 30661751) verwendet. In Einzelfällen kann diese Prädiktion durch zusätzliche *in silico*-Vorhersagen ergänzt werden.

Die Nomenklatur gefundener Varianten erfolgt nach den Richtlinien der HGVS, jedoch ohne Berücksichtigung der allelischen Zuordnung einzelner Varianten, da diese meist nicht bekannt ist.

Die Probe hat die bei uns geltenden Qualitätskriterien nach Probeneingang und den jeweiligen analytischen Bearbeitungsschritten im Labor eingehalten.

Bei dem oben beschriebenen Verfahren handelt es sich um einen inhouse entwickelten und validierten Test (Laboratory developed test; LDT).

Bezüglich Mitteilung, Weitergabe und wissenschaftlicher Verwendung dieses Befundes gelten die Bestimmungen des GenDG.