

## NÁVRH

### Metodické usmernenie hlavného odborníka pre lekársku genetiku o štandardizácii genetickej diagnostiky Lynchovho syndrómu

#### ČI 1.

##### Predmet

Toto metodické usmernenie upravuje štandardizáciu postupu pri komplexnej genetickej analýze mutácií génov asociovaných s Lynchovým syndrómom (hereditárny nepolypózny karcinóm kolorekta) a následný klinický manažment osôb s geneticky potvrdenou diagnózou Lynchov syndróm na základe odporúčaní NCCN / National Comprehensive Cancer Guidelines, verzia 2.2016/

#### ČI 2.

##### Stav genetickej diagnostiky Lynchovho syndrómu

Incidencia výskytu karcinómu kolorekta (CRC) celosvetovo vzrastá a v krajinách strednej Európy sa jedná o najčastejšiu malignitu. Priemerné riziko vzniku karcinómu kolorekta v našej populácii je na úrovni viac ako 6% s určitými rozdielmi medzi pohlaviami čím sa radíme medzi 5 krajín s najvyšším výskytom tohto ochorenia na svete. Asi 5% prípadov CRC vzniká na základe dedičnej, monogénovej etiológie. Najbežnejšou formou je tzv. Lynchov syndróm (LS), alebo hereditárny nepolypózny karcinóm kolorekta (HNPCC).

Nádory asociované s Lynchovým syndrómom sa vyznačujú stratou expsie niektorého z DNA reparačných proteínov (MMR proteínov: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Taktiež delečné mutácie EPCAM génu vedúce k hypermetylácii promótoru *MSH2* génu a tým k strate jeho funkcie, sú asociované s LS. Vyše 90% HNPCC nádorov vykazuje MSI pozitivitu (instabilita mikrosatelitovej DNA) v porovnaní s cca 15% sporadických kolorektálnych nádorov. Vhodným markerom na ich selekciu je vyšetrenie prítomnosti mutácie p.V600E v géne *BRAF* a /alebo metylácie *MLH1* promótoru v nádorovom tkanive.

Lynchov syndróm je asociovaný s výskytom zárodočných patologických (kauzálnych) mutácií postihujúcich gény *MLH1* (41%), *MSH2* (40%), *MSH6* (12%), a minoritne *PMS2* (7%). Nositelia patologických mutácií v uvedených génoch majú zvýšené riziko vzniku karcinómu kolorekta (muži o 36-80%, ženy o 18-76%), a tiež ďalších asociovaných nádorov ako endometria (o 20-60%), ovárií, žalúdka, hepatobiliárneho traktu, tenkého čreva, karcinómu obličkovej panvičky, mozgu a kože.

#### ČI 3.

##### Štandardný pracovný postup komplexnej genetickej analýzy Lynchovho syndrómu na Slovensku

Na základe súčasnej úrovne poznatkov sa pri podozrení na Lynchov syndróm a dostupnosti nádorového tkaniva genetická analýza začína imunohistochemickým (IHC) vyšetrením proteínov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* v nádorovom tkanive a/alebo analýzou mikrosatelitovej instability (MSI) z DNA izolovanej z nádorového tkaniva pacienta.

### 3.1 Skriningové vyšetrenie pomocou imunohistochemickej analýzy

### **a.) Indikačné obmedzenia pre IHC analýzu:**

IHC analýzu indikuje patológ, klinický genetik alebo klinický onkológ.

### **b.) Zodpovednosť za imunohistochemické vyšetrenie a interpretáciu:**

Imunohistochemickú analýzu vykonáva v príslušnom laboratóriu zdravotnícky laborant s minimálne 3 ročnou praxou, alebo zdravotnícky laborant s vysokoškolským vzdelaním II. stupňa, alebo laboratórny diagnostik príp. patológ bez špecializácie, pričom výsledky imunohistochemickej analýzy interpretuje patológ so špecializáciou v odbore patológia.

### **c.) Rozsah vyšetrenia IHC:**

Väčšina mutácií MMR je spojená so stratou expície génu v jadrách nádorových buniek. Keďže MMR tvoria heterodiméry, strata hlavného (obligátneho) proteínu (MLH1 alebo MSH2) je sprevádzaná sekundárnou degradáciou druhého proteínu v komplexe (PMS2 alebo MSH6). Imunohistochemické vyšetrenie pomocou protilátok proti MMR proteínom (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2) umožňuje identifikáciu defektného proteínu, pričom výsledky IHC analýzy môžu byť využité v mutačnej analýze relevantného génu.

Strata imunohistochemickej expície génov MLH1 a PMS2 v nádorových bunkách poukazuje na kolorektálny karcinóm s MSI (Lynchov syndróm alebo sporadickú formu kolorektálneho nádoru s MSI). Na ich rozlíšenie slúži vyšetrenie mutácie *BRAF* p.V600E alebo prítomnosti metylácie *MLH1* promótoru v nádorovom tkanive. V prípade negatívneho výsledku *BRAF* p.V600E a/alebo neprítomnosti metylácie *MLH1* promótoru sa pokračuje v testovaní na zárodočnú mutáciu *MLH1*.

Pri strate nukleárnej expície génov MSH2 a MSH6 v nádorových bunkách je LS vysoko pravdepodobný a odporúča sa pokračovať genetickým testovaním na zárodočné mutácie *MSH2*, príp. aj *MSH6*. Pri izolovanej strate nukleárnej expície MSH6 je odporúčané genetické testovanie na zárodočné mutácie *MSH6* a pri izolovanej strate nukleárnej expície PMS2 by malo nasledovať genetické testovanie zárodočnej mutácie *PMS2*, pričom táto forma izolovanej straty PMS2 môže byť spojená s abnormalitou génu *MLH1*.

## **3.2 Skríningové vyšetrenie pomocou MSI analýzy**

Viac ako 90% HNPCC asociovaných nádorov sa vyznačuje MSI pozitivitou, kým iba cca 15% sporadických kolorektálnych nádorov má tento znak. Analýza MSI predstavuje skríningový test, ktorý umožňuje z veľkého počtu kolorektálnych tumorov vyselektovať nádory, ktoré môžu byť asociované s Lynchovým syndrómom a identifikuje tak prípady, v ktorých je vhodné pristúpiť k testovaniu patologických (kauzálnych) mutácií v génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*.

Vhodným markerom na selekciu sporadických MSI nádorov je vyšetrenie prítomnosti mutácie p.V600E v géne *BRAF* alebo metylácie promótoru *MLH1* génu v nádorovom tkanive. V prípade nádoru s dokázanou MSI instabilitou a prítomnosťou mutácie v géne *BRAF* alebo metylácie promótoru *MLH1* ide s vysokou pravdepodobnosťou o sporadický typ kolorektálneho karcinómu.

### **a.) Indikačné obmedzenia pre analýzu MSI:**

MSI analýzu indikuje klinický genetik (lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika), klinický onkológ alebo patológ (lekár so špecializáciou v odbore patológia)

**b.) Zodpovednosť za molekulárno-genetické vyšetrenie a interpretáciu:**

Molekulárno-genetické vyšetrenie MSI vykonáva v príslušnom genetickom laboratóriu zdravotnícky laborant s minimálne 3-ročnou praxou alebo molekulárny genetik, resp. laboratórny diagnostik.

Laboratórny diagnostik so špecializáciou v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike následne interpretuje výsledky MSI analýzy.

**c.) Rozsah vyšetrenia MSI:**

Podľa medzinárodných doporučení je nutné vyšetřovať aspoň 5 vysokosenzitivných mikrosatelitových markerov (BAT25, BAT26, MONO-27, NR-21 a NR-24). Nádor je klasifikovaný ako MSI-H (high) v prípade, že je instabilita pozorovaná aspoň v 2 z 5 vyšetřených markerov. Nádor je klasifikovaný ako MSI-L (low) v prípade, že je instabilný jeden z 5 vyšetřených markerov. Nádor, ktorý sa nevyznačuje instabilitou v žiadnom markery je označovaný ako MSS (stable). Analýzu je nevyhnutné vykonávať porovnaním MSI statusu v nádorovom a nenádorovom tkanive pacienta.

**3.3 Testovanie somatickej mutácie p.V600E v géne *BRAF* a metylácie *MLH1* promótoru**

Ak vyšetrenie IHC poukazuje na stratu MLH1 a PMS2 proteínu, pristupuje sa k testovaniu prítomnosti somatickej mutácie p.V600E v géne *BRAF* a /alebo metylácie *MLH1* promótoru v nádorovom tkanive. Uvedené testy sú vhodným markerom na selekciu sporadických nádorov. V prípade ak je zaznamenaná mutácia v géne *BRAF* a/alebo metylácie *MLH1* promótoru v nádorovom tkanive, ide s vysokou pravdepodobnosťou o sporadický typ nádoru o pacienta a v testovaní sa nepokračuje.

V prípade ak nie je zaznamenaná mutácia v géne *BRAF* a/alebo metylácie *MLH1* promótoru v nádorovom tkanive, ide s vysokou pravdepodobnosťou o nádor asociovaný s Lynchovým syndrómom a pokračuje sa v ďalšom testovaní MMR génov.

**a.) Indikačné obmedzenia pre analýzu mutácie p.V600E v géne *BRAF* a metylácie *MLH1* promótoru:**

Analýzu mutácie p.V600E v géne *BRAF* a metylácie *MLH1* promótoru indikuje klinický genetik (lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika).

**b.) Zodpovednosť za molekulárno-genetické vyšetrenie a interpretáciu:**

Molekulárno-genetické vyšetrenie vykonáva v príslušnom genetickom laboratóriu zdravotnícky laborant s minimálne 3-ročnou praxou alebo laboratórny diagnostik.

Laboratórny diagnostik so špecializáciou v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike následne interpretuje výsledky analýzy p.V600E v géne *BRAF* a metylácie *MLH1* promótoru.

### 3.4. Testovanie génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM*

Ak vyšetrenie IHC poukazuje na stratu expresie niektorého z uvedených proteínov a /alebo je pozitívny test na MSI (MSI-H aj MSI-L) pristupuje sa k rutinnému DNA testovaniu génov *MLH1*,

*MSH2*, príp. *MSH6*, *EPCAM*.

V prípade nedostupnosti nádorového tkaniva a závažnej rodinnej alebo osobnej anamnézy klinický genetik môže rovno indikovať DNA analýzu génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM*. Rozsah

vyšetrených génov, t.j. molekulárno-genetického vyšetrenia, je limitovaný frekvenciou výskytu patologických mutácií v jednotlivých génoch a súčasnými technickými možnosťami laboratórií

molekulovej diagnostiky.

a.) V prípade molekulárno-genetickej analýzy génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* sa testujú všetky kódujúce exónové a príslušné intrónové oblasti a taktiež tzv. veľké genómové prestavby génov *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM* (delécie a amplifikácie viacerých exónov).

b.) Molekulárno-genetické vyšetrenie indikuje klinický genetik (lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika), a to na základe klinických kritérií uvedených ďalej v tomto metodickom liste. Pacienta ku klinickému genetikovi odporúča lekár špecialista (gastroenterológ, gynekológ, onkológ, chirurg, atď.).

c.) Pred samotným vyšetrením je pacient pozvaný na genetickú konzultáciu, v rámci ktorej je podrobne, jasne a zrozumiteľne oboznámený s podstatou, možnosťami ale aj limitáciami molekulového DNA vyšetrenia ako aj so všetkými klinickými súvislosťami testovania.

d.) Pacient dáva súhlas k odberu biologického materiálu a samotnému molekulovému DNA vyšetreniu podpísaním informovaného súhlasu.

e.) Molekulárno-genetické vyšetrenie vykonáva v príslušnom genetickom laboratóriu molekulárny genetik, resp. laboratórny diagnostik alebo zdravotnícky laborant s vysokoškolským vzdelaním II. stupňa so špecializáciou v špecializačnom odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike (čl.5, ods. 2). Laboratórny diagnostik s príslušným vzdelaním následne interpretuje molekulárnu podstatu výsledku genetického testovania.

f.) Po ukončení DNA vyšetrenia klinický genetik oboznamuje pacienta s výsledkom, a to ako v prípade patologického nálezu (pozitívny výsledok), tak pri negatívnom výsledku testovania. Pacient zároveň dostane aj písomný záver s poučením o potrebe špecializovanej dispenzarizácie.

g.) Klinický genetik je o výsledku DNA testovania informovaný na základe písomného vyžiadania výsledkov molekulovo-genetického vyšetrenia špecifických génov.

## ČI 4. Indikačné kritériá pre genetickú analýzu

Vzhľadom na efektivitu DNA testovania, finančné limity zdravotníctva a časovú náročnosť vyšetrenia nie je v súčasnosti možné testovať na prítomnosť mutácií v génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM* pre neselektovanú bežnú populáciu. Do testovania sa preto zaraďujú iba jedinci, u ktorých je riziko výskytu mutácií oproti ostatnej populácii výrazne zvýšené. Nižšie uvedené kritériá vychádzajú z medzinárodných doporučení, pričom sa zohľadňuje pravdepodobnosť záchytu patologickej mutácie.

1.) Na testovanie mikrosatelitovej instability a/alebo imunohistochemické vyšetrenie expresie génov sa zaraďuje jedinec s verifikovaným CRC do veku 60 rokov, prípadne nádorom endometria do veku 60 rokov.

2.) Na molekulárno-genetické testovanie génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM* sú zaradení:

- pacienti s potvrdenou MSI (MSI-H a MSI-L) alebo imunohistochemicky identifikovanou stratou expresie niektorého z MMR génov

- pacienti spĺňajúci tzv. Amsterdamské kritériá I a II (ACI, ACII), alebo revidované Bethesda kritériá (RBG)

- pacientka s endometriálnym karcinómom do veku 50r.

- pacient alebo asymptomatický člen z rodiny, v ktorej nie je možné vyšetriť pacienta (je mŕtvy, nedostupný) ak má PREMM skóre  $\geq 5\%$

### Názov

### Kritériá

#### Amsterdamské kritériá I

(AC I)

Najmenej 3 príbuzní s CRC, pričom všetky tieto kritériá musia byť splnené:

- jeden z nich je prvostupňový príbuzný ostatných dvoch
- sú postihnuté najmenej dve po sebe idúce generácie
- minimálne jedna postihnutá osoba má menej ako 50 rokov
- musí byť vylúčená FAP

#### Amsterdamské kritériá II

(AC II)

Najmenej 3 príbuzní s LS-asociovaným nádorom (črevo, endometrium, tenké črevo, močovod, obličky).

Musia byť splnené všetky Amsterdamské kritériá I.

- Pacient s CRC má menej ako 50 rokov

**Revidované  
Bethesda kritériá**

**(RBG)**

- Pacient s CRC má viaceré synchronne alebo metachronne LS-  
asociované tumory

(endometria, vaječníkov, žalúdka, hepatobiliárneho systému, tenkého čreva alebo karcinóm obličkovej panvičky z prechodného epitelu resp. močovodu)

- Pacient má menej ako 60 rokov a má kolorektálny nádor s mikrosatelitovou instabilitou (MSI)
- Pacient s CRC má jedného alebo viacerých prvostupňových príbuzných vo veku  $\leq$  50 rokov s HNPCC-asociovanými tumormi
- Pacient má 2 alebo viac prvostupňových alebo druhostupňových príbuzných, ktorí mali HNPCC-asociovaný tumor v akomkoľvek veku

3.) Do prediktívneho testovania sa zaraďujú pokrvní príbuzní nositeľ a známej mutácie v niektorom géne.

Testovaniu sa rutinne podrobujú osoby staršie ako 18 rokov. Výnimkou sú rodiny, kde sa karcinóm kolorekta alebo iný LS- asociovaný nádor vyskytol pred dosiahnutím tejto vekovej hranice. O vyšetrenie môže vo výnimočných prípadoch požiadať tiež nedospelá osoba prostredníctvom svojho právneho zástupcu, ak je pravdepodobné, že bezprostredne po dosiahnutí dospelosti sa nebude môcť vyšetrovaniu podrobiť (napr. štúdium v zahraničí, dlhodobý pobyt v krajine, kde sa vyšetrenie nevykonáva).

## Či 5.

### Molekulárno-genetická analýza génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM*

1.) Definícia rozsahu DNA testovania a kvalitatívne kritériá na diagnostickú metódu:

Podľa odbornej svetovej literatúry sa v európskom regióne v génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* a *EPCAM* nevyskytujú žiadne preferenčné mutácie ani tzv. mutačné „hot-spots“ oblasti.

Z uvedeného vyplýva, že u osôb spĺňajúcich kritériá testovania (viď. vyššie) je nevyhnutné vyšetriť:

a.) všetky kódujúce exóny génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* s príslušnými príľahlými intrónovými úsekmi

b.) veľké genómové prestavby génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *EPCAM*

Za „zlatý štandard“ pri detekcii zárodočných mutácií v DNA sa považuje priame sekvenovanie, alebo sekvenovania novej generácie – NGS, ktoré sa zároveň odporúča na rutinné použitie v klinickej praxi.

V prípade použitia iných metód (napr. HRM, DHPLC) je nutné potvrdenie prítomnosti akéhokoľvek sekvenčného variantu priamym sekvenovaním DNA a validácia uvedeného postupu pomocou priameho sekvenovania.

Citlivosť používanej metodiky alebo kombinácie metód musí podľa dostupnej literatúry dosahovať minimálne 95%.

Pre jednoznačnú detekciu kauzálneho sekvenčného variantu (mutácie) je dôležité potvrdenie prítomnosti priamou sekvenáciou oboma smermi (priame a reverzné sekvenovanie).

V prípade negatívneho výsledku testovania génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2* a *EPCAM* je možné na základe posúdenia individuálnej rodinnej anamnézy a pri zohľadnení medzinárodných kritérií pri hereditárnych onkologických syndrómoch pokračovať v genetickej analýze iných asociovaných génov.

*Vzhľadom na výpovednú závažnosť molekulovej analýzy génov zodpovedných za LS a finančnú náročnosť samotnej analýzy ako i následných dispenzarizačných programov na základe medzinárodných odporúčaní je vhodné každý pozitívny výsledok (prítomnosť mutácie) overiť z dvoch nezávislých odberov, a to u nosiča mutácie ako aj všetkých asymptomatických, nepostihnutých príbuzných.*

**2.)** Laboratórium poskytujúce testovanie génov *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM* má spĺňať nasledovné kvalitatívne kritériá:

- je špecializované v onkogenetike a v molekulovo-genetickej DNA diagnostike hereditárnych onkologických ochorení (t.j. vykonáva analýzu minimálne piatich takýchto ochorení, resp. génov),
- disponuje odborným personálom ovládajúcim metódy molekulovej DNA diagnostiky, t.j. laboratórny diagnostik, s minimálne 3 rokmi praxe v odbore laboratórne a diagnostické metódy v klinickej genetike,
- pravidelne (min. 1-krát za 2 roky) sa zúčastňuje externej kontroly kvality (napr. EQA cez EMQN, [emqn.org](http://emqn.org)),
- má sídlo na území Slovenskej republiky a je schopné vykonať toto vyšetrenie na území Slovenskej republiky

**3.)** Odporúčanie na odborný obsah výsledku molekulárno-genetickej DNA analýzy *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* a *EPCAM* génov:

- dátum prevzatia vzorky, začatia a ukončenia molekulárno-genetického DNA testovania
- typ prijatej vzorky (napr. periférna krv)
- adresa žiadajúceho pracoviska, meno žiadajúceho lekára
- meno, priezvisko a rodné číslo vyšetřovaného probanda
- unikátne identifikačné poradové číslo vzorky DNA, príp. chorobopisu v laboratóriu

- stručný záznam o rodinnej a osobnej anamnéze
- rozsah vyšetrenia – vyšetrené gény a exóny
- použitá diagnostická metóda, príp. jej citlivosť
- použitá referenčná sekvencia a nomenklatúra mutácií (odporúča sa používať nomenklatúru podľa Human Genome Variation Society – HGVS)
- odkaz na použité mutačné databázy (odporúča sa MMR database, InSight database), príp. predikčné softvéry
- výsledok testovania, t.j. výpis identifikovaných mutácií, variantov v nukleotidovom a zároveň proteínovom formáte
- interpretácia jednotlivých typov mutácií na základe klinickej charakteristiky (polymorfizmy – klinicky benígne, varianty s neznámym klinickým efektom a klinicky kauzálne – patologické mutácie) a príp. odporúčania klinickému genetikovi (napr. segregáčna analýza nájdeného variantu s ochorením v príslušnej rodine)
- jednoznačný záver vyšetrenia, meno a podpis zodpovedného pracovníka

## **ČI 6.**

### **Možnosti interpretácie genetického testovania**

1.) Výsledkom genetického DNA testovania jedinca s podozrením na Lynchov syndróm môže byť odhalenie kauzálnej/patologickej formy mutácie v niektorom z vyšetrovaných génov.

- Následne sa pacientovi (nosiťovi predispozície) písomne odporučí špeciálny dispenzarizačný program (viď. čl. 7) a testovanie na prítomnosť identifikovanej mutácie sa odporučí aj ďalším pokrvným príbuzným, ktorí majú riziko nosičstva takejto mutácie.

- U každého člena rodiny, u ktorého je závažná mutácia zistená, sa odporučí špeciálny preventívny program klinických vyšetrení (viď. čl. 7).

- Testovaní členovia rodiny, u ktorých sa mutácia nepotvrdí, sú mimo vysokého rizika vzniku karcinómu čím u nich odpadá vystavenie stresu zo vzniku nádorového ochorenia.

2.) Genetickým testovaním môžu byť v niektorých prípadoch zistené také formy mutácií, ktorých klinický význam (dopad na vznik ochorenia), nie je podľa súčasných poznatkov jednoznačný, alebo u pacienta nie je zistená žiadna mutácia.

- V takomto prípade sa neodporúča testovať zdravých príbuzných .

- Pri závažnej rodinnej anamnéze je probandom doporučený upravený individuálny preventívny program podľa odhadovanej empirickej miery rizika.

Dôvodom takéhoto postupu je fakt, že závažná mutácia v rodine nemusela byť zachytená bežnými laboratórnymi technikami, alebo sa môže jednať o mutáciu v inom, netestovanom alebo doposiaľ neznámom géne.



## **ČI 7. Klinický manažment Lynchovho syndrómu**

Jedincom s verifikovanou patologickou mutáciou vo vyššie uvedených génoch je doporučený špeciálny dispenzarizačný program zostavený podľa medzinárodných odporúčaní, ktorý výrazne zvyšuje pravdepodobnosť včasného záchytu nádorového ochorenia a tým aj úspešnosť následnej liečby.

1.) Dispenzarizačná schéma pre jedincov s kauzálnou patologickou mutáciou:

- kolonoskopické vyšetrenie 1x za 1-2 roky od veku 20 rokov
- profylaktická HYE a BSO ženám po ukončení materstva
- skriningové vyšetrenia maternice a vaječníkov nemajú požadovanú senzitivitu. V individuálnych prípadoch gynekologické vyšetrenie 1x ročne od veku 18 rokov vrátane TVS a vyšetrenia onkomarkera CA125 od veku 30 rokov. Pacientka musí byť poučená o potrebe riešiť akékoľvek krvácanie mimo menštruačného cyklu.
- gastroskopia 1x za 3-5 rokov od veku 30-35 rokov v rodinách, v ktorých sa vyskytol karcinóm žalúdka, doporučená je liečba HP
- vyšetrenie moču (chemicky, sediment a cytológia) 1x ročne od veku 30-35 rokov
- abdominálna USG so zameraním na močový trakt 1x ročne od veku 30-35 rokov
- neurologické vyšetrenie od 25-30r. života
- samovyšetovanie prsníkov 1x mesačne a USG vyšetrenie prsníkov 1x ročne, zväžiť vhodnú dispenzarizáciu podľa rodinnej anamnézy
- onkodermatologické vyšetrenie 1x ročne individuálne podľa rodinnej anamnézy

## **ČI 8. Účinnosť**

Toto metodické usmernenie nadobúda účinnosť dňom jeho zverejnenia vo Vestníku Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

**František Cisárik**

**Hlavný odborník MZ SR pre lekársku genetiku**