

Guideline:

Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik (DSMG)
Dansk Kirurgisk Selskab (DKS)

Godkendt 05.08.2020
Revideret 2024, godkendt 04.02.2025

Indhold

Arbejdsgruppens medlemmer (revideret version)	3
Formål	5
Introduktion	6
Nye arvelige polyposesyndromer	6
Klassifikation	7
Mistanke om et polyposesyndrom?	7
Genetisk udredning og rådgivning	7
Metode og evidensniveauer	8
Generelle overvejelser om forebyggende GI-operationer	9
De hamartomatøse polyposesyndromer	10
-Peutz-Jeghers syndrom	10
-Juvenil polypose syndrom	12
Autosomal dominante adenomatøse polyposesyndromer	14
- <i>POLE</i> -relateret polypose	14
- <i>POLD1</i> -relateret polypose	15
- <i>AXIN2</i> -relateret polypose	16
Autosomal recessive adenomatøse polyposesyndromer	17
- <i>MUTYH</i> -relateret polypose	17
- <i>NTHL1</i> -relateret polypose	19
-Constitutional mismatch repair deficiency syndrome	20
- <i>MSH3</i> - og <i>MLH3</i> -relateret polypose	21
Andre polyposesyndromer	22
- <i>GREM1</i> -relateret mixed polypose	22
-Serrat polyposesyndrom	23
-Polypose uden kendt ætiologi	24
Polypper i ventriklen	25
Referencer	26
Figurer og tabeller	32
Figur 1. Inddeling af arvelige polyposesyndromer ift. histologi	32
Figur 2. Kriterier for henvisning til genetisk udredning ved fund af kolorektale polypper	33
Tabel 1. Generelle anbefalinger	34
Tabel 2. Specifikke kliniske anbefalinger	35
Tabel 3: Gener der anbefales inkluderet i genpanel	42

Arbejdsgruppens medlemmer (revideret version)

Udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:

Anne Marie Jelsig, overlæge, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet (tovholder)

Charlotte Lautrup, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Karina Rønlund, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Vejle, Sygehus Lillebælt

Lone Sunde, overlæge, professor, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Udpeget af Dansk kirurgisk Selskab

John Gásdal Karstensen, overlæge, Professor, Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Niels Jespersen, overlæge, Gastroenheden, Hvidovre Hospital

Niels Qvist, overlæge, professor, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital

Ole Thorlascius-Ussing, overlæge, professor, Kirurgisk afdeling, Aalborg Universitetshospital

Udpeget fra Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik

Zohreh Ketabi, overlæge, Gynækologisk Klinik, Rigshospitalet

Følgende deltog i arbejdet med den første version af guidelinen:

Karin Wadt, overlæge, professor, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet

Forkortelser og terminologi

A-FAP=Attenuated familiær adenomatøs polypose

CMMRD=Constitutional mismatch repair deficiency

FAP= Familiær adenomatøs polypose

HHT=Hereditær hæmorrhagisk telangiektasi

HMPS=Hereditær mixed polyposesyndrom

JPS=Juvenil polyposesyndrom

KRC=Kolorektalcancer

MAP=*MUTYH*-associeret polypose

MKP=Mukokutane pigmenteringer

PJS=Peutz-Jeghers syndrom

SPS= Serrat polyposesyndrom

VCE=Videokapselendoskopi

Betegnelsen "patogene varianter" bliver i teksten brugt som en samlet betegnelse for varianter, der klassificeres som klasse 4 (likely pathogenic) eller klasse 5 (pathogenic)

Formål

Til første udgave (2020)

Baggrunden for nedsættelsen af arbejdsgruppen var et ønske fra DSMG og DKS om, at der blev udarbejdet anbefalinger for udredning og opfølgning af patienter og familier med – eller mistænkt for – et arveligt polyposesyndrom.

Mere specifikt var gruppens opgave at undersøge og udarbejde konkrete anbefalinger for, hvornår en patient med gastrointestinal polypose skal henvises til genetisk udredning, hvordan patienten/familien skal udredes i genetisk regi, samt at anbefale specifikke kontrolprogrammer for de enkelte undergrupper af polyposesyndromer.

Der er et stort behov for retningslinjer, da gruppen af patienter med endoskopisk detekteret polypose bliver større, og da viden om genotype-fænotype associationer for polyposesyndromerne konstant vokser.

Arbejdsgruppens medlemmer blev enige om generelle anbefalinger, som er behandlet i denne guideline (**Tabel 1**) samt om et kontrolprogram for de enkelte polyposesyndromer (**Tabel 2**).

Nærværende guideline omfatter *ikke* Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) eller Attenuated Familiær Adenomatøs Polypose (A-FAP), der bliver behandlet i en separat guideline. Derudover er *PTEN*-hamartoma tumor syndrom heller ikke behandlet i nærværende, da en guideline for denne tilstand nyligt er publiceret (1).

Guidelinen findes i nærværende danske version samt i en engelsksproget summarisk udgave beregnet på publikation.

Kommentarer til den reviderede udgave i 2024

Der er primært ændret i følgende afsnit: 1) *MUTYH*-associeret polypose: Der anbefales ikke længere kontrol til heterozygote bærere af patogene varianter, og der er ændret i anbefalingerne for genetisk udredning 2) Sessil serrat polypose, hvor anbefalingerne for kontrol for slægtnings og patienter er lempet 3) Polypose uden kendt ætiologi, hvor definition og anbefalinger for kontrol er ændret. Der er desuden tilføjet et afsnit vedr. ventrikelpolypose og ændret marginalt i kriterierne for henvisning til genetisk rådgivning samt rettet sproglige fejl og uklarheder.

Introduktion

De arvelige polyposesyndromer er en gruppe af sjældne, genetisk betingede syndromer, der er karakteriseret ved et stort antal og/eller histologisk karakteristiske polypper i gastrointestinalkanalen (GI-kanalen). Patienter med et arveligt polyposesyndrom har en høj risiko for at udvikle cancer – ikke bare i GI-kanalen, men ofte også i andre organer. Dertil kommer, at man ved nogle syndromer ser ekstraintestinale manifestationer.

Syndromerne er vigtige at diagnosticere, da patienten og relevante familiemedlemmer skal tilrådes et specifikt kontrolprogram. Formålet hermed er dels at reducere morbiditet i relation til polypose og dels at reducere mortalitet i forbindelse med udvikling af cancer. Genetisk udredning og rådgivning er essentiel i denne proces, bl.a. fordi man ved fund af en patogen genvariant kan tilrettelægge et optimalt kontrolprogram for patienten. Desuden kan man vha. gentest identificere både de slægtninge, der har en væsentligt øget risiko og skal anbefales kontrolprogrammet, og slægtninge som kan undgå unødige undersøgelser. Fund af en patogen genvariant giver desuden mulighed for prænatal diagnostik.

De fleste af de arvelige polyposesyndromer nedarves med autosomal dominant arvegang, men der findes også en række syndromer med autosomal recessiv arvegang. Der ses generelt stor variation i debutalder og sværhedsgrad af symptomer, både mellem familier og indenfor samme familie (inter- og intrafamiliær variation i ekspressivitet).

Formentlig er de arvelige polyposesyndromer (inkl. familiær adenomatøs polypose, FAP) årsag til 1-2% af alle tilfælde af kolorektalcancer (KRC).

Nye arvelige polyposesyndromer

Enkelte arvelige polyposesyndromer har været kendt i årtier, f.eks. Peutz-Jeghers syndrom, mens andre er beskrevet inden for de seneste år. Identifikationen af nye polyposesyndromer er gjort mulig via den genteknologiske udvikling, herunder Next Generation Sequencing (NGS), der har gjort genanalyser hurtigere og billigere. Man kan nu undersøge et stort antal gener på meget kort tid, og det har afstedkommet påvisning af en række andre genetiske årsager til polypose. Denne udvikling gør, at genetisk udredning med fordel bør indgå i den kliniske udredning på et langt tidligere tidspunkt, og at man i højere grad kan tilrettelægge kontrolprogrammet ud fra patientens genotype.

Hertil kommer, at man i 2014 indførte det nationale screeningsprogram for tyk- og endetarmscancer. Dette har medført et øget antal koloskopier og dermed også detektion af flere patienter med multiple polypper, hvilket medfører, at et stigende antal patienter henvises til genetisk udredning.

Denne guideline skal besvare spørgsmål som: Hvor mange polypper – og hvilken type – skal patienterne have, for at arvelig ætiologi mistænkes? Hvornår skal man henvise til genetisk udredning? Og hvilke kontrolprogrammer skal man anbefale disse patienter og deres slægtninge?

Klassifikation

Den klassiske inddeling af de arvelige polyposesyndromer har typisk været baseret på polyppernes histologi. Således ser man ofte en inddeling i de adenomatøse, hamartomatøse og serrate polyposesyndromer som skitseret i **Figur 1**. Denne inddeling er for overblikkets skyld bibeholdt i denne guideline. Det er dog værd at bemærke, at der er store fænotypisk overlap mellem de forskellige syndromer, der gør, at det klinisk kan være vanskeligt at skelne det ene syndrom fra det andet (2). Mulighed for genundersøgelse kan gøre diagnosticeringen lettere og mere præcis. I de tilfælde hvor polyppernes histologi er afgørende for diagnosen, specielt i tilfælde hvor man *klinisk* kan stille diagnosen ved tilstedeværelse af meget få polypper (de hamartomatøse polyposesyndromer), bør man ved usikkerhed få revurderet de histologiske præparater.

Mistanke om et polyposesyndrom?

For klinikeren kan diagnosen i nogle tilfælde være oplagt, men ofte peger klinikken ikke i retning af et bestemt syndrom, og det kan ofte være vanskeligt at vurdere, hvornår man skal mistænke et arveligt syndrom. Polypper i GI-kanalen er et hyppigt forekommende sporadisk fænomen (ca. 30-50% har en eller flere polypper i rektum eller kolon efter 50-års alderen) og kan være relateret til ikke-arvelige årsager som rygning, alder og hankøn (3). I **Figur 2** er det skitseret, hvornår man bør mistænke et arveligt polyposesyndrom og henvise til udredning i klinisk genetisk regi. Man bør være opmærksom på, at der er tale om det kumulative antal polypper over tid.

Genetisk udredning og rådgivning

Genetisk udredning bør omfatte grundig familieanamnese med fokus på forekomst af cancer og relevante ekstraintestinale manifestationer samt stamtræsoptegnelse. Genundersøgelse foregår på flere forskellige laboratorier i landet. For polyposepatienten, som ikke er mistænkt for et specifikt syndrom, vil man ofte undersøge et panel af gener relateret til polypose og tidlig KRC. Genpanels sammensætning vil ændre sig over tid, da der i fremtiden vil blive identificeret andre

polyposegener (tabel 3). Fx blev *MBD4*-relateret polypose beskrevet første gang i 2018. Det er et autosomt recessivt polyposesyndrom, der måske også disponerer til AML. Tilstanden synes uhyre sjælden og derfor er *MBD4* p.t. ikke inkluderet på listen (tabel 3) (4, 5). I tilfælde hvor klinikken peger mod et specifikt syndrom, kan man fokusere sin undersøgelse på et enkelt eller få gener.

Hvis de genetiske undersøgelser er negative, og patienten præsenterer sig med et stærkt polyposesyndrom-suspekt klinisk billede og er den første i familien med dette billede, bør man overveje muligheden for mosaicisme. Der er rapporteret mosaicisme for patogene varianter i polyposegener hos flere patienter med polypose, og disse patienters familier udgør en del af de tidligere såkaldt mutations-negative familier (6-8). Med NGS er muligheden for at detektere mosaicisme bedre end med Sanger-sekventering (9), og man bør benytte en teknik, der kan påvise en variant der er tilstede i 5-10% af de undersøgte celler. Hvis en sådan undersøgelse ikke afslører en disponerende variant, kan det blive nødvendigt at undersøge andet væv, f.eks. væv fra 2 uafhængige polypper (8). Forslag til fremgangsmåde kan ses i figur 2b i review om mosaicisme fra august 2020 (10).

Patienter med en påvist patogen variant skal tilbydes genetisk rådgivning og relevant familieudredning. For patienter i fertil alder bør man informere om muligheden for prænatal diagnostik, herunder præimplantationsgenetisk diagnostik (PGT-M). Ved genetisk test af børn gælder særlige forhold; se DSMG's guideline vedrørende genetisk testningen af børn (11).

For de fleste patienter vil kontrolprogrammet være størstedelen af livet og vil i nogle tilfælde også være omfattende og multidisciplinært. Derfor kan det for nogle patientgrupper være relevant med livslang tilknytning til en multidisciplinær klinik eller klinisk genetisk afdeling, der kan fungere som tovholder.

Metode og evidensniveauer

Som anført er arbejdsgruppen blevet nedsat med henblik på at udforme guidelines for de ovenfor beskrevne problemstillinger. Der er gennemført relevante litteratursøgninger og efterfølgende udarbejdet både overordnede, generelle retningslinjer (**Tabel 1**) og specifikke retningslinjer for hvert syndrom (**Tabel 2**). Alle medlemmer i arbejdsgruppen blev enige i hver enkelt anbefaling. Guidelinen er godkendt af de respektive videnskabelige selskaber.

I denne guideline er hvert enkelt syndrom beskrevet med en kort beskrivelse af klinik, arvegang og diagnose.

Der er ikke noteret evidensniveauer. Dette skyldes, at den nuværende viden baserer sig på meget få patienter, og at der er en generel mangel på kliniske studier, herunder long-term follow-up-studier, der kan give egentlig evidens. Selv de hyppigste af de beskrevne syndromer er sjældne, og retningslinjerne er derfor i høj grad baseret på ekspertvurderinger.

Generelle overvejelser om forebyggende GI-operationer

Tabel 2, hvor kontrolprogrammet for de enkelte polyposesyndromer er noteret, tager udgangspunkt i, at polyposepatienten sufficient kan overvåges med regelmæssige endoskopier. Ud fra den nuværende viden er der ikke belæg for at anbefale profylaktiske tarm- eller ventrikel-resektioner for at mindske risikoen for cancersygdom i de beskrevne patientgrupper. Men hos nogle patienter kan der være stor polypbyrde i velafgrænsede tarmsegmenter, hvor resektion kan være nødvendigt, specielt hvis den er symptomgivende, eller hvor man ikke finder endoskopisk overvågning sufficient (**Tabel 1**, anbefaling F).

Ved påvist cancer følges sædvanlige retningslinjer. Ved påvist KRC kan subtotal/total kolektomi overvejes under hensyn til polypbyrde, patientens alder og komorbiditet. Ved komplikationer som f.eks. invagination og blødning fra store polypper foretages segmentær resektion efter vanlige retningslinjer. Efter operation genoptages den sædvanlige opfølgning i den resterende del af GI-kanalen.

De hamartomatøse polyposesyndromer

-Peutz-Jeghers syndrom

Kort klinisk beskrivelse

Peutz-Jeghers syndrom (PJS) er karakteriseret ved histologisk karakteristiske hamartomatøse polypper i GI-kanalen samt mukokutane pigmenteringer (MKP). Dertil kommer en høj risiko for udvikling af cancer i forskellige organer. Polypbyrden kan være stor med flere hundrede polypper, men kan også begrænse sig til ganske få. Polypperne udvikler sig primært i tyndtarmen, men kan findes i hele GI-kanalen og også ekstraintestinalt. MKP er typisk til stede fra barnealderen og er ofte første manifestation. De findes på læberne og kindslimhinden, men kan også ses perianalt og på hænder og fødder. I Danmark er der ca. 30 nulevende patienter med diagnosen (12). Der er betydelig intra- og interfamiliær variation i ekspressivitet, men ca. 50-75% har GI-symptomer før 20-årsalderen (13, 14). Det hyppigste alvorlige debutsymptom, som ses hos 50% før voksenalderen, er akut abdomen med invagination af tyndtarmen (15, 16). Tilstanden kan være forudgået af ukarakteristiske mavesmerter, rektal blødning og træthed grundet anæmi.

PJS har autosomal dominant arvegang. Hos 50% af patienterne er den disponerende variant i *STK11* nyopstået hos patienten (13). *STK11* er det eneste kendte gen, som er fundet relateret til tilstanden, og man påviser (forskellige) patogene varianter hos flere end 80% af de patienter, der opfylder de diagnostiske kriterier.

Henvisning og diagnose

Mistanken om PJS rejses, når kriterierne, som er beskrevet i **Figur 2a**, er opfyldte. Udredning af patienter med én isoleret Peutz-Jeghers polyp eller isoleret MKP er beskrevet nederst i dette afsnit.

Diagnosen har traditionelt været stillet klinisk, og de typisk benyttede kriterier (17) (som ikke skal forveksles med henvisningskriterierne) er:

- 1) To eller flere histologisk verificerede PJS-polypper.
- 2) Et hvilket som helst antal af PJS-polypper samt en nær beslægtet person med PJS.
- 3) Karakteristiske MKP hos en person samt en nært beslægtet person med PJS.
- 4) Et hvilket som helst antal PJS-polypper hos en person, der også har karakteristiske MKP.

Cancerrisiko

Risikoen for udvikling af cancer er blevet undersøgt i flere større studier og er betydelig øget i flere organsystemer (18-20). *Giardiello et al.* (20) fandt en overordnet kumuleret cancerrisiko på mere end 90%. *Hearle et al.* (18) fandt ligeledes en kumuleret cancerrisiko på 85%. Det vil typisk dreje sig om GI-cancer, men der ses betydelig aldersafhængig øget risiko for cervix (adenoma malignum), mamma-, pancreas- og ovariecancer. De anførte cancertyper vil –udvikle sig i voksenalderen, men med tidligere debut end i baggrundsbefolkningen. Derudover ses en øget risiko for Sertoli-Leydig celletumorer i barnealderen.

Kontrolprogram

Kontrolprogrammet for PJS-patienter anbefales for at reducere morbiditet i forbindelse med polypper (specielt risikoen for invagination) samt for at reducere mortalitet på baggrund af cancer. Kontrolprogrammet er omfattende og starter for drenge allerede i første leveår (testes) og for begge køn fra 8-års alderen (**Tabel 2**). Specielt er pancreaskontrol omdiskuteret, men anbefales i flere guidelines (11)(21). PJS er det arvelige cancerprædispositionssyndrom, hvor man formentlig har den højeste risiko for at udvikle pancreascancer.

Specielle forhold i den genetiske udredning

Hos patienter, der mistænkes for PJS, og hos hvem der ikke er påvist en disponerende variant i *STK11*, bør man overveje at undersøge for mosaicisme – enten i blod, polypvæv eller hud. Man bør være liberal mht. prädiktiv gentest af børn, da det giver mulighed for, at familien kan være opmærksom på symptomer på invagination hos disponerede børn og samtidig undgå kontrolprogram til børn, som ikke har arvet dispositionen. Nogle patienter vil have behov for kontinuerlig tilknytning til en klinisk genetisk afdeling, der kan fungere som tovholder i et multidisciplinært team.

Håndtering af patienter med én PJS-polyp eller isolerede pigmenteringer

Patienter med én PJS-polyp bør uanset polyppens størrelse og anatomisk lokalisation samt patientens alder udredes endoskopisk og genetisk. Dog kan fuld endoskopisk undersøgelse undlades hos ældre patienter (over 50 år) uden andre tegn/familiehistorik, der tyder på PJS og der kan alene laves genetisk undersøgelse. Der bør hos yngre patienter laves gastro- og koloskopi samt videokapsel endoskopi (VCE). Hvis der ikke påvises en disponerende variant, bør der undersøges for mosaicisme med en teknik, som kan påvise en disponerende variant, der forekommer i ned til 5-10% af cellerne. Der optegnes stamtræ og optages familieanamnese angående cancer og MKP. Hvis alle undersøgelser har normalt resultat, og der er negativ familiehistorie, er det meget usandsynligt, at der er tale om PJS. Udredning ved fund af isoleret

MKP bør følge den algoritme, der er beskrevet i *Latchford et al.* (22) inkl. undersøgelse for mosaicisme.

-Juvenil polypose syndrom

Kort klinisk beskrivelse

Juvenil polypose syndrom (JPS) er karakteriseret ved få til over 100 juvenile polypper i GI-kanalen, typisk i ventriklen og/eller tyk- og endetarm. En undergruppe af patienter med JPS (med patogene varianter i *SMAD4*) kan have symptomer på hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (HHT, tidl. Mb. Osler) (23) såvel som aortopati (thorakal dilatation/aneurisme) (24). Incidensen af JPS er ca. 1:100,000 til 1:160,000 (25). Typiske symptomer er blødning fra polypper (rektalblødning, melæna og anæmi) i teenageårene og i nogle tilfælde også tidligere (26). Det fænotypiske spektrum er bredt med betydelig intra- og interfamilær variation i ekspressivitet.

JPS har autosomal dominant arvegang. Hos 50% af patienterne er den genetiske disposition nedarvet fra en af forældrene.

I litteraturen kan man hos ca. 2/3 af de afficerede påvise en patogen variant i *SMAD4* (1/3) eller *BMPRI1A* (1/3); i danske data er denne procentdel dog over 80% (27). Der er rapporteret tilfælde af større deletioner involverende både *BMPRI1A* og *PTEN* – her ses typisk en sværere fænotype med symptomer på *PTEN*-hamartoma tumor syndrom.

Henvisning og diagnose

Det kan være vanskeligt at adskille patienter med en enkelt eller få juvenile polypper fra patienter, der reelt har JPS – specielt hos børn. Generelt har patienter med én eller få juvenile polypper lav risiko for at have JPS (28, 29). Genetisk udredning bør foretages, hvis en patient har haft to eller flere juvenile polypper (se **Figur 2a**).

Diagnosen kan stilles klinisk, omend der ikke er international konsensus vedr. kriterierne. Som regel bruges de reviderede Jass-kriterier (30), hvor et eller flere af følgende skal være opfyldt:

- 1) Mere end fem juvenile polypper i kolon eller rektum.
- 2) Multiple juvenile polypper i GI-kanalen.
- 3) Et hvilket som helst antal juvenile polypper og en familiehistorie med JPS.

Cancerrisiko

Risikoen for GI-cancer hos patienter med JPS er veldokumenteret, men det er vanskeligt at

estimere størrelsen, især på grund af referral bias i ældre studier. *Howe et al.* (31) rapporterede en forekomst af KRC på 38% og ventrikeltumor på 21%. *Brosens et al.* (32) rapporterede en relativ risiko for KRC på 34 og en livtidsrisiko på 38,7% (v. 80 år). Selvom der er rapporteret tilfælde af cancer i pancreas og tyndtarm, er det ikke gennemgående for patientgruppen. Gennemsnitsalderen for udvikling af cancer er ca. 45 år (32, 33). Meget tyder på, at både polypper og cancer i ventriklen er hyppigere hos bærere af patogene varianter i *SMAD4* sammenlignet med bærere af patogene varianter i *BMPT1A* eller med patienter, hos hvem man ikke kan påvise en genetisk årsag (34-36).

Risiko for ekstra-intestinale manifestationer

Bærere af patogene *SMAD4*-varianter kan have symptomer på både HHT og JPS, benævnt JP-HHT-syndrom (OMIM 175050). Symptomerne omfatter hyppige tilfælde af epistaxis fra barnealderen, telangiectasier samt pulmonale, GI-, lever- og cerebrale arteriovenøse malformationer samt aortopati. Der er beskrevet flere patienter med medfødt hjertefejl også blandt *BMPT1A*-bærere, men fundene er ikke konsistente nok til rutinemæssigt at anbefale ekkokardiografi.

Kontrolprogram

Den kliniske tilgang vil variere og afhænge af det kliniske billede; hos nogle vil endoskopiske undersøgelser med polypektomi være tilstrækkeligt, mens profylaktisk gastrektomi og kolektomi kan være nødvendig hos andre patienter. Profylaktisk kirurgi kan overvejes hos patienter med svære symptomer fra polypper eller i familier, hvor der ses høj forekomst af KRC (37-39). Britiske guidelines er publiceret i 2020(40), amerikanske i 2015 (41) og fra ESPGHAN (42). Der er generelt enighed om, at koloskopi skal påbegyndes i teenageårene, men usikkerhed om hvornår gastroskopi bør opstartes. Vi anbefaler at kontrol af både øvre og nedre GI starter ved 12 år (**se Tabel 2**). Bærere af patogene varianter i *SMAD4* anbefales særlig kontrol for HHT og aortopati. Guidelines for HHT er publiceret i *McDonald et al.* (43) og *Shovlin et al.* (44). Kontrol for HHT bør ud fra de nuværende retningslinjer starte ved 12-årsalderen, mens der er større usikkerhed om undersøgelse for thorakal aortopati..

Autosomal dominante adenomatøse polyposesyndromer

-*POLE*-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

Patogene varianter i exonucleasedomænet (exons 9-14) i *POLE* blev første gang rapporteret i 2013, primært hos voksne patienter med adenomer i kolon og tidlig KRC (45, 46). Siden da er der rapporteret patogene varianter hos over 300 patienter, primært hos patienter med KRC (47, 48). Dog er fænotypen, herunder penetrans og risiko for udvikling af cancer sparsomt belyst – specielt i forhold til ekstraintestinal cancer og cancer i barnealderen. Café-au-lait-pigmenteringer er formentlig en del af det fænotypiske spektrum og er vigtige at erkende, da disse kan indikere en sværere fænotype. Der er også rapporteret polypper i øvre del af GI-kanalen. Tilstanden nedarves ved autosomal dominant arvegang. (47). Der er både inter- og intrafamiliær variation i ekspressivitet.

Specielle forhold vedr. genotype-fænotype korrelation

Der er påvist en række forskellige varianter i *POLE*, med NM_006231 c.1270C>G, p.Leu424Val som den hyppigste. De varianter i *POLE*, som er forbundet med et arveligt polyposesyndrom, er alle missensevarianter. Der er ikke belæg for, at trunkerende varianter eller andre *loss-of function*-varianter er årsag til *POLE*-relateret polypose. Patienter med bialleliske trunkerende varianter og splicevarianter har en anden fænotype: IMAGE syndrome (IUGR, metafyseal dysplasi, kongenit adrenal hypoplasi og anomalier i genitalier og urinveje (MIM: 614732)) og FILS syndrom (ansigtsdysmorfier, immundefekt, livedo og kort statur (MIM: 615139)).

Genotypen er også vejledende i forhold til kontrolprogram, da p.Leu424Val-varianten peger i retning af en mere Lynch-lignende fænotype med cancerdebut i voksenalderen, mens andre missensevarianter (ofte opstået *de novo*) har en sværere fænotype i retning af Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD) med øget risiko for cancer i barnealderen og hudpigmenteringer.

Henvisning og diagnose

Der kan være tale om *POLE*-relateret polypose, når en patient opfylder de henvisningskriterier, som er skitseret i **Figur 2b**. Diagnosen bekræftes, når man påviser en patogen missensevariant i exonucleasedomænet (exon 9-14) i *POLE*.

Cancerrisiko

Buchanan et al. (49) fandt en kumuleret cancerrisiko på 28% og 21% ved 70-års alderen for hhv. mænd og kvinder. For bærere af p.Leu424Val var den kumulerede risiko for KRC i 70-årsalderen 97% for kvinder og 92% for mænd. Varianten er formentlig også relateret til en øget risiko for endometrie-, ovarie- og pancreascancer samt malignt melanom. Medulloblastom og andre tumorer i barnealderen er beskrevet hos patienter med andre missensevarianter (50) (51).

Kontrolprogram

Det er ud fra den nuværende litteratur kun muligt at anbefale et kontrolprogram for bærere af p.Leu424Val (**Tabel 2**). For bærere af andre patogene missensevarianter bør man skræddersy kontrolprogrammet ud fra det konkrete tilfælde sammenholdt med familiehistorien; kontrolprogrammet bør generelt starte i barnealderen som ved CMMRD.

-*POLD1*-relateret polypose

Patienter med patogene varianter i exonucleasedomænet (exon 6-12) i *POLD1* blev første gang rapporteret i 2013, primært hos voksne patienter med adenomatøse polypper i kolon og/eller tidlig KRC (45, 46). Dog er fænotypen, herunder penetrans og risiko for cancer sparsomt beskrevet, men cancer synes at udvikle sig i voksenalderen. Der er beskrevet under 100 tilfælde i litteraturen.

Tilstanden nedarves ved autosomal dominant arvegang, med 50% risiko for at videregive den genetiske disposition ved hver graviditet. De fleste tilfælde er nedarvede, og der ses både inter- og intrafamiliær variation i ekspressivitet.

Specielle forhold vedr. genotype-fænotype korrelation

Der er påvist en række forskellige patogene varianter i *POLD1*, med NM_002691.4 c.1433G>A, p.Ser478Asn som den hyppigste. De varianter i *POLD1*, som er forbundet med et arveligt polyposesyndrom, er missensevarianter, og der er ikke belæg for, at trunkerende varianter og *loss-of function*-varianter er årsag til *POLD1*-relateret polypose.

Henvisning og diagnose

Der kan være tale om *POLD1*-relateret polypose, når en patient opfylder kriterierne, som er skitseret i **Figur 2b**. Diagnosen bekræftes, når man påviser en patogen missensevariant i exonucleasedomænet (exons 6-12) i *POLD1*.

Cancerrisiko

Cancerrisikoen for *POLD1*-bærere er ukendt, men øget. *Buchanan et al.*'s (2018) observationelle studium fra 2018 fandt en kumuleret cancerrisiko ved 70-års alderen på 90% (mænd) og 82% (kvinder). Den mediane alder ved diagnosetidspunktet var henholdsvis 42,3 år for mænd og 34,5 år for kvinder. Der synes også at være en øget hyppighed af endometrie- og brystcancer. Tilfælde af ovariecancer, lymfom, nyre- og blærecancer er også rapporterede.

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**.

-*AXIN2*-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

AXIN2-asocieret polypose er sjælden og fænotypen er ikke velbeskrevet. Der ses dog manifestationer i GI-kanalen, overvejende i form af adenomatøs polypose og KRC, såvel som ekstraintestinale manifestationer, som kan optræde isoleret. Hos patienter fra i alt syv familier, der alle var heterozygote for en patogen variant i *AXIN2*, så man polypper i kolon og/eller KRC. I fire familier blev der påvist en non-sense variant og i tre familier en missensevariant (52-54). De fleste rapporterede patienter havde også oligodonti og/eller ektodermal dysplasi (55-57).

Polypbyrden kan være betydelig; hos to patienter i 60'erne påviste man over 100 adenomer i kolon (56, 57). De patienter som var yngre på tidspunktet for opgørelsen, havde haft 1-68 polypper (52, 54-57). I to familier fandt man KRC, men ikke polypper (53).

Tilstanden nedarves ved autosomal dominant arvegang.

Henvisning og diagnose

Der kan være tale om *AXIN2*-relateret polypose, når en patient opfylder de henvisningskriterier, som er skitseret i **Figur 2b**. Diagnosen bekræftes, når man påviser en patogen variant i *AXIN2*, specielt hvis denne findes i exon 7. For varianter andre steder i genet kan det være relevant at skaffe yderligere indicier for, at varianten forklarer familieanamnesen, f.eks. vha. segregationsanalyse, før varianten bruges til prædiktiv test.

Cancerrisiko

Ni ud af 35 obligate bærere af en patogen *AXIN2*-variant udviklede i alt 10 tilfælde af KRC, som blev diagnosticeret i alderen 40-90 år. Den yngste person med et adenom med high-grade neoplasie var 35 år. Der synes ikke at være øget risiko for cancer i øvre del af GI-kanalen.

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**. Anbefalinger svarende til A-FAP har været foreslået (57).

Autosomal recessive adenomatøse polyposesyndromer

-*MUTYH*-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

MUTYH-relateret polypose (MAP) er karakteriseret ved forekomsten af multiple adenomer i kolon og rektum (58). Antallet af polypper kan variere fra få til over 100. Polypperne udvikles typisk i voksenalderen. Histologisk findes oftest adenomatøse polypper, men der kan også ses sessil serrate læsioner med og uden dysplasi. Ca. 2% af patienter med MAP vil udvikle KRC uden at have fået påvist en polyp (59). Ved MAP påvises homozygote eller compound heterozygote patogene varianter i *MUTYH*, hvorfor tilstanden nedarves autosomt recessivt.

I Nordeuropa er anlægssbærerhyppigheden mellem 1-2% (58), hvoraf 85% bærer en af de to varianter NM_001128425.1 p.Y179C eller p.G396D. De resterende bærer andre varianter.

Henvisning og diagnose

MAP indgår på grund af den ofte blandede polyphistologi og det variable antal polypper ofte som differentialdiagnose hos polyposepatienten uden en familiehistorie. En patient bør henvises jf. henvisningskriterierne i **Figur 2b**. Diagnosen bekræftes, når man påviser bialleliske patogene varianter i *MUTYH*.

Cancerrisiko

Det er velkendt, at livstidsrisikoen for KRC hos personer med bialleliske patogene varianter i *MUTYH* er høj (43-100%). *Nieuwenhuis et al.* beskrev 254 patienter med MAP og kunne påvise en 86% risiko for KRC ved 70-årsalderen (59). Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for KRC var 48 år (21-77 år). Mere end halvdelen af tilfældene af KRC var højresidige.

Ekstraintestinal cancer

Hos 7,5-20% af MAP-patienter kan man påvise adenomer i duodenum og hos 9-15% polypper i ventriklen. Risikoen for ventrikelcancer er formentlig ikke forøget, mens risikoen for duodenalcancer kan være forøget (60). Hyppigheden af ekstraintestinal cancer hos patienter med MAP er omtrent dobbelt så høj som i baggrundsbefolkningen (60) – der er en moderat øget risiko for *late-onset* malignitet i form af ovarie-, blære- og hudcancer (60). Der er desuden beskrevet en øget risiko for *late-onset* brystcancer, mens risikoen for endometriecancer ikke er signifikant. Nogle MAP-patienter udvikler sebaceøse kirteltumorer i lighed med patienter med Lynch syndrom. Thyroideaabnormiteter (struma, noduli og papillær thyroideacancer) er blevet rapporteret (41).

Cancerrisiko for anlægsbærere

Risiko for adenomer i kolon og rektum hos anlægsbærere (heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*) har været undersøgt i flere studier. Et prospektivt studium fra 2019 (61) undersøgte 1.gradsslægtninge til en patient med GI-polypose og genetisk verificeret MAP, og der blev foretaget koloskopi og gastroskopi. Af de i alt 62 forsøgsparticipanter havde 32 polypper i kolon og/eller rektum, men ingen havde over fem polypper, hvorfor man ikke fandt, at der var en øget risiko for reel adenomatøs polypose. Derudover fandt man heller ikke evidens for at anbefale kontrol af øvre GI. Det er rapporteret, at personer, der er heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*, har en øget risiko for at udvikle KRC sammenlignet med baggrundsbefolkningen, og at risikoen er endnu højere, hvis man samtidigt har en 1.gradsslægtning med KRC (58). I et større case-kontrolstudie fra 2021 sammenlignede man hyppigheden af heterozygoti for en patogen/sandsynligt patogen variant i *MUTYH* blandt patienter med kolorektal- mamma- eller endometriecancer med hyppigheden hos kontroller. Der blev ikke påvist en statistisk signifikant øget forekomst af heterozygoti hos patienter med kolorektal- eller mammacancer (62). I et studie af 125 personer, der var heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*, fandt man ved koloskopi en adenomfrekvens svarende til det, man vil forvente i baggrundsbefolkningen (63).

Der er ikke entydig evidens for at tilbyde regelmæssige koloskopier til anlægsbærere af patogene *MUTYH*-varianter uanset om der er KRC i familien eller ej, og nationale guidelines varierer (40, 64). Patienter, der er heterozygote, skal opfordres til at deltage i befolkningsscreeningen for tyk- og endetarmskræft.

Genetisk udredning

Det er omdiskuteret, om der skal tilbydes reel kaskadegentest i familier, hvor man enten påviser MAP eller påviser heterozygoti for en patogen *MUTYH*-variant. A priori risikoen for at få et barn med MAP, givet at den ene forælder har MAP, er ca. 1/200. Risikoen for at få et barn med MAP, hvis den ene forælder er anlægssbærer, er ca. 1/400. Den reelle (posteriore) risiko vil dog være mindre, hvis børnene er ældre uden symptomer eller har deltaget i befolkningscreeningen for tarmkræft. Hertil kommer, at MAP ikke har fuld penetrans. Britiske guidelines anbefaler genetisk undersøgelse af familiemedlemmer, herunder børn, ved MAP, men anbefaler ikke videre familieudredning ved påvisning af heterozygoti for en patogen *MUTYH* variant(65).

Det anbefales at:

- 1) Søkende til en patient med MAP undersøges for familiens patogene varianter.
- 2) Partnere til patienter med MAP (eller voksne børn hvis partner ikke kan undersøges), anbefales screening af *MUTYH*.
- 3) Ved påvist heterozygoti for en patogen *MUTYH*-variant anbefales som udgangspunkt ikke videre genetisk udredning af partner eller børn. Det gælder dog ikke familier med konsangvinitet eller hvis der er mistanke om MAP i partners familie.

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**.

-*NTHL1*-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

Ca. 50 patienter er publiceret med tilstanden og prævalensen af *NTHL1*-relateret polypose angives til ca. 1:114.000 (66-74). Tilstanden er karakteriseret ved polypose med varierende polypbyrde (8-200 polypper) samt KRC. Polypperne er typisk adenomatøse, men der er også beskrevet patienter med få til multiple hyperplastiske polypper. *NTHL1*-associated polypose skyldes bialleliske patogene varianter i *NTHL1* og nedarves autosomt recessivt.

De fleste patienter er homozygote for den rekurrente patogene variant NM_002528.7 *NTHL1* c.268C>T, p. Gln90*.

Henvisning og diagnose

NTHL1-associeret polypose er en differentialdiagnose hos en polyposepatient, der præsenterer sig med overvejende adenomatøse polypper, og hvis familiehistorie ikke peger på dominant arv. En patient bør henvises til genetisk udredning i henhold til henvisningskriterierne i **Figur 2b**. Diagnosen bekræftes, når man påviser bialleliske patogene varianter i *NTHL1*.

Cancerrisiko

19 ud af 34 patienter blev diagnosticeret med KRC i alderen 31-73 år. Syv af disse patienter havde synkron eller metakron KRC, mens 17 udviklede multiple primærcancere. Det drejede sig primært om mammacancer (8 af 21 kvindelige patienter), hvoraf nogle var bilaterale (alder 38-60 år). Desuden havde 5 af 21 kvindelige patienter også præmaligne eller maligne læsioner i endometriet. Der er desuden beskrevet patienter med multiple duodenale adenomer og duodenalcancer (66-73).

Kontrolprogram

Grundet det meget lille antal af patienter er anbefalingerne udarbejdet på baggrund af den samlede litteratur på området, se **Tabel 2**.

-Constitutional mismatch repair deficiency syndrome

Kort klinisk beskrivelse

Constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) er karakteriseret ved en øget risiko for forskellige cancertyper specielt i barne- og teenageårene, samt polypose i både øvre og nedre del af GI-kanalen. Dertil ses ofte *café-au-lait*-pletter som ved neurofibromatose type 1. Man kan påvise patogene bialleliske varianter i enten homozygot eller compound heterozygot form i MMR-generne (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* og *PMS2*). Tilstanden nedarves autosomal recessivt.

Adskillige studier peger på, at kun personer, der er homozygote eller compound heterozygote for mindre penetrante ("svage") varianter, kan overleve, hvorimod højpenetrante varianter (som de, der er årsag til Lynch syndrom) når de forekommer biallelisk, er letale i det tidlige fosterliv. Mere end halvdelen af patienter med CMMRD har bialleliske varianter i *PMS2* (75).

Cancerrisiko

Man ser især en øget risiko for hæmatologisk cancer, hjernetumorer samt GI-cancer, der typisk udvikler sig i barne- eller teenageårene. Det europæiske konsortium for CMMRD publicerede i 2014 data for en kohorte på 146 CMMRD-patienter. Blandt disse fandt man 59 tilfælde af KRC i alderen 8-48 år og 18 tilfælde af duodenalcancer i alderen 11-42 år (76). I samme studium

fandtes GI-polypose hos 61 patienter, herunder 9 med gastroduodenal polypose (10-32 år) og 52 patienter med polypper i kolon og rektum (6-46 år).

Henvi sning og diagnose

Syndromet bør mistænkes hos patienter med cancer i barnealderen, GI-polypose og *café-au-lait*-pletter. Diagnosen bekræftes ved fund af bialleliske patogene varianter i et MMR-gen.

Kontrol

Anbefalinger vedr. kontrolprogram for GI-kanalen kan ses i **Tabel 2**. Kontrol af andre organsystemer er beskrevet af det europæiske konsortium for CMMRD (77).

-*MSH3*- og *MLH3*-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

MSH3

Pr. februar 2020 var der rapporteret i alt fire personer fra to familier med bialleliske patogene varianter i *MSH3* (78). Tilstanden har autosomal recessiv arvegang.

Alle fire rapporterede *MSH3*-varianter var enten frameshift- eller splice-varianter; (NM_002439.4 c.1148delA, NM_002439.4 c.2319- 1G>A, NM_002439.4 c.2760delC, NM_002439.4 c.3001-2A>C). Tumorerne udviste høj mikrosatellit-instabilitet i dinukleotid- og tetranukleotid-repeatloci og manglede immunfarvning af MSH3-proteinet.

Fænotypen var karakteriseret ved adenomatøs polypose i kolon og rektum, i de fleste tilfælde diagnosticeret da patienterne var i 30'erne. Der blev desuden fundet både benigne og maligne læsioner i andre dele af GI-kanalen og i andre organer, bl.a. adenomer i duodenum (2/4 patienter), adenomer i thyroidea (2/4 patienter), intraduktale papillomer i brystet (2/4), ventrikels cancer (1/4) og astrocytom (1/4). Således ligner fænotypen A-FAP, men der blev også set manifestationer som ved CMMRD.

MLH3

Olkinuora et al. beskrev i 2019 fem patienter fra fire familier, der var homozygote for en sandsynligvis patogen variant i *MLH3* (c. 3563 C>G) (79). Patienterne blev identificeret ved exomsekventering af en større kohorte af patienter med adenomatøs polypose uden kendt ætiologi (diagnosticeret 48-52 år). Patienterne havde 50-200 polypper. En ud af tre kvindelige

patienter fik konstateret brystcancer i en alder af 52 år, og en mand udviklede KRC 48 år gammel. Tumorerne var mikrosatellitstabile.

Tilstanden har autosomal recessiv arvegang.

Henvisning og diagnose

Der kan være tale om *MLH3*- og *MSH3*-relateret polypose, når en patient opfylder henvisningskriterierne i **Figur 2a**. Diagnosen bekræftes, når man påviser bialleliske patogene varianter i et af disse to gener.

Kontrolprogram

Anbefalinger for kontrol er skitseret i **Tabel 2**, men man bør foretage ny litteratursøgning, før man fastlægger et kontrolprogram.

Andre polyposesyndromer

-*GREM1*-relateret mixed polypose

Kort klinisk beskrivelse

GREM1-associated mixed polyposis (tidligere *Hereditary Mixed Polyposis Syndrome 1*) Incidensen er ukendt, men tilstanden synes at være sjælden. . Tilstanden har autosomal dominant arvegang og skyldes heterozygoti for en *GREM1*-duplikation (53, 80-82). Tilstanden blev første gang benævnt HMPS af *Whitelaw et al.* (83), som beskrev en stor familie med forekomst af atypiske polypper med autosomal dominant arvegang. Polypperne udviser blandet histologi, og man kan se atypiske juvenile polypper og/eller hyperplastiske polypper såvel som adenomer og serrate adenomer (84). Typisk udvikles polyposen, når patienten er i 20'erne eller ældre, men kendskabet til fænotypen er begrænset. Fænotypen overlapper betydeligt med andre polyposesyndromer, specielt serrat polyposesyndrom (SPS) og MAP. Ekstraintestinale manifestationer, som man også ser ved FAP, f.eks. desmoide tumorer, er beskrevet (80).

Cancerrisiko

Der er øget risiko for KRC. Pancreas-, prostata-, duodenal - og nyrecancer er ligeledes beskrevet i enkelte tilfælde (85).

Henvisning og diagnose

Der er et stort fænotypisk overlap med andre polyposesyndromer, og man bør henvise til genetisk udredning ud fra de henvisningskriterier, der er beskrevet i **Figur 2**. Diagnosen stilles, når man har påvist en duplikation i den ikke-kodende del af *GREM1*.

Kontrolprogram

Der findes ikke international konsensus om et kontrolprogram, og da det drejer sig om en sjælden tilstand, bør man tilgå den nyeste litteratur på området, inden man anbefaler et kontrolprogram. De forslåede retningslinjer kan ses i **Tabel 2**, men nogle har foreslået at påbegynde koloskopier tidligere (80).

-Serrat polyposesyndrom

Kort klinisk beskrivelse

Serrat polyposesyndrom (SPS), der tidligere blev benævnt hyperplastisk polyposesyndrom, er karakteriseret ved multiple polypper af serrat type i kolon. Prævalensen er ukendt, men formentlig er tilstanden hyppigere end først antaget. I kohorter, hvor der blev udført screening for blod i afføringen og derefter opfølgende koloskopi af screeningspositive, fandt man 1:111-1:238 personer med tilstanden (86, 87), hvilket gør SPS til et hyppigt polyposesyndrom. Ifølge den nyeste WHO-klassifikation af SPS inkluderes alle serrate læsioner/polypper, herunder hyperplastiske polypper, sessile serrate læsioner med/uden dysplasi og traditionelle serrate adenomer. Sessile serrate polypper findes typisk i højre side af kolon og kan være vanskelige at detektere ved endoskopisk undersøgelse.

Selvom SPS på nuværende tidspunkt regnes for et arveligt polyposesyndrom, synes tilstanden ikke at følges klassisk mendelsk arvegang.

Genetisk udredning

Der er ikke entydigt belæg for genetisk udredning hos patienter, der opfylder de kliniske kriterier for SPS. I få familier har man påvist en patogen variant i *RNF43*, der synes at segregere med SPS i familien. Dog er penetransen og risikoen for SPS formentlig lav ligesom patogene *RNF43*-varianter også er påvist i familier uden SPS (88-90).

Cancerrisiko

Livstidsrisikoen for KRC hos patienter med SPS er ukendt, men i ældre studier er denne rapporteret til at være 15-35% (86). Udviklingen af KRC blev initialt rapporteret til at være rapid, og der blev beskrevet flere patienter med intervalcancer. Der er lavet få studier af slægtningens risiko for KRC. En øget risiko for KRC hos førstegradsslægtninge er rapporteret om end risikoen ikke er velbeskrevet (91).

Henvisning og diagnose

Henvisningskriterier er oplistet i **Figur 2c**. Diagnosen er klinisk, og opfyldes ved ét af følgende kriterier:

- 1) Mindst fem serrate læsioner/polypper proksimalt for rektum, hvor alle er på 5 mm eller større, og hvor to eller flere er minimum 10 mm i størrelse.
- 2) Mere end 20 serrate læsioner/polypper uanset størrelse uanset lokalisation i kolon, hvoraf fem eller flere er lokaliseret proksimalt for rektum.
- 3)

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**. Det tidligere anbefalede kontrolprogram med koloskopier hvert 1-2 år til patienter, der opfylder de kliniske kriterier, baseredes i høj grad på ældre studier. I dag vides, at mange (over 1000) i DK lever op til de kliniske kriterier, og studier har vist, at risikoen for avanceret sygdom ikke stiger, hvis intervallerne mellem endoskopierne øges, hvorfor at kontrolintervallerne godt kan øges (86).

-Polypose uden kendt ætiologi

Kort klinisk beskrivelse

Hos en del patienter, både med og uden andre slægtninge med polypose, vil man til trods for grundig genetisk udredning ikke kunne påvise en årsag. Der er ikke noget klart svar på, *hvor mange* polypper en patient skal have, før man kan tale om reel polypose; når man vurderer dette, skal familieanamnesen og patientens alder tages i betragtning.

Hos en patient med et stort antal adenomer (30-99), hvor den initiale genetiske undersøgelse er negativ, bør man på baggrund af alder og antal polypper vurdere, om der skal foretages

mosaikscreening, f.eks. af blod og/eller polypvæv ved NGS. Mosaicisme kan formentlig forklare polypforekomsten i en del af de familier, hvor man ikke har kunnet påvise en patogen variant (8).

Cancerrisiko

Evidensen er sparsom, og kun få publikationer har fokuseret på denne patientgruppe. Dertil kommer, at litteraturen er præget af selektionsbias, og at der er benyttet genanalyser af varierende sensitivitet og omfang. Der er både beskrevet cancer i kolon og i øvre GI-kanal, men den gennemsnitlige alder på diagnosetidspunktet er højere end i familier med *APC*-relateret polypose eller MAP. Risikoen for ekstraintestinal cancer er formentlig også lavere, men det skal bemærkes, at inklusionskriterierne i de refererede artikler ikke fuldstændigt stemmer overens med de definitions-kriterier, som benyttes i denne guideline (92-94).

Kontrolprogram

Der findes ikke evidens på området, og anbefalinger om evt. kontrol bør bero på familieanamnese, alder og det samlede antal adenomer. Se evt. tabel 2.

Polypper i ventriklen

Ved gastroskopi påviser man polypper i ventriklen hos ca. 6%. Oftest påvises corpus fundus-polypper (cystiske hamartomer) (over 70%), hyperplastiske polypper (ca. 20%) og sjældnere inflammatoriske polypper, juvenile polypper, Peutz-Jeghers-polypper eller adenomer. Selvom flere polyposesyndromer kan manifestere sig med polypper i ventriklen – bl.a. FAP, JPS (pga. patogene varianter i *SMAD4*) og *PTEN-hamartoma tumour syndrome*, er det sjældent første eller eneste manifestation. Corpus fundus-polypper er et hyppigt fund i normalbefolkningen og, der synes at være en association til behandling med syrepumpehæmmer. Ved JPS ses ofte en rødlig, ødematøs overflade med polypper, der er hamartomatøse eller inflammatoriske og patienten vil ofte have kolorektale polypper og recidiverende epistaxis. Hos patienter med patogene varianter i *PTEN* ses *oesophageal glycogen acanthosis*, hamartomatøse polypper og/eller duodenale hamartomatøse polypper, og der findes ofte en cancerhistorik (mamma-, endometrie-, nyre- eller thyroideacancer) hos patienten eller i familien, makrocephali og/eller dermatologiske manifestationer (se figur 2).

Genetisk udredning ved polypose i ventriklen er indiceret såfremt, der er klinisk mistanke om et polyposesyndrom eller hvis der er et tilfælde af ventrikelcancer under 50 år og/eller to eller flere tilfælde af ventrikelcancer blandt første-eller andengradsslægtninge.

Referencer

1. Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, Ebbehøj E, Stochholm K. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *European journal of medical genetics*. 2020;103873.
2. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *Journal of medical genetics*. 2007;44(11):702-9.
3. Oines M, Helsing LM, Bretthauer M, Emilsson L. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2017;31(4):419-24.
4. Sanders MA, Chew E, Flensburg C, Zeilemaker A, Miller SE, Al Hinai AS, et al. MBD4 guards against methylation damage and germ line deficiency predisposes to clonal hematopoiesis and early-onset AML. *Blood*. 2018;132(14):1526-34.
5. Palles C, Chew E, Grolleman JE, Galavotti S, Flensburg C, Jansen EAM, et al. Germline loss-of-function variants in the base-excision repair gene *MBD4* cause a Mendelian recessive syndrome of adenomatous colorectal polyposis and acute myeloid leukaemia. *bioRxiv*. 2021:2021.04.27.441137.
6. Butel-Simoes GI, Spigelman AD, Scott RJ, Vilain RE. Low-level parental mosaicism in an apparent de novo case of Peutz-Jeghers syndrome. *Familial cancer*. 2019;18(1):109-12.
7. McKay V, Cairns D, Gokhale D, Mountford R, Greenhalgh L. First report of somatic mosaicism for mutations in STK11 in four patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Familial cancer*. 2016;15(1):57-61.
8. Spier I, Drichel D, Kerick M, Kirfel J, Horpaopan S, Laner A, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *Journal of medical genetics*. 2016;53(3):172-9.
9. Gajecka M. Unrevealed mosaicism in the next-generation sequencing era. *Molecular genetics and genomics : MGG*. 2016;291(2):513-30.
10. Jansen AML, Goel A. Mosaicism in Patients With Colorectal Cancer or Polyposis Syndromes: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):1949-60.
11. <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>.
12. Jelsig AM, Qvist N, Sunde L, Brusgaard K, Hansen T, Wikman FP, et al. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *International journal of colorectal disease*. 2016.
13. Choi HS, Park YJ, Youk EG, Yoon KA, Ku JL, Kim NK, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *International journal of colorectal disease*. 2000;15(1):35-8.
14. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, Wei C, McGarrity TJ, Seldin MF, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *Journal of medical genetics*. 2004;41(5):327-33.
15. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimura A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *The Johns Hopkins medical journal*. 1975;136(2):71-82.
16. Hinds R, Philp C, Hyer W, Fell JM. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;39(2):219-20.
17. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975-86.
18. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, Olschwang S, Boardman LA, Gille JJ, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(10):3209-15.

19. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, Stella A, Capocaccia R, Bagnulo R, et al. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis.* 2013;45(7):606-11.
20. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1447-53.
21. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020;69(1):7-17.
22. Latchford A, Cohen S, Auth M, Scaillon M, Viala J, Daniels R, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2019;68(3):442-52.
23. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *American journal of medical genetics Part A.* 2010;152A(2):333-9.
24. Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, Lacro RV, Regalado ES, Rosales AM, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *American journal of medical genetics Part A.* 2013;161A(1):185-91.
25. Latchford AR NK, Phillips RKS, Clark SK Juvenile Polyposis Syndrome: A Study of Genotype, Phenotype, and Long-term Outcome. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(10):1038-43.
26. M M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6(3):185-96.
27. Jelsig AM, van Overeem Hansen T, Gede LB, Qvist N, Christensen LL, Lautrup CK, et al. Whole genome sequencing and disease pattern in patients with juvenile polyposis syndrome: a nationwide study. *Fam Cancer.* 2023.
28. Jelsig AM, Ousager LB, Brusgaard K, Qvist N. Juvenile Polyps in Denmark From 1995 to 2014. *Diseases of the colon and rectum.* 2016;59(8):751-7.
29. Jelsig AM, Brusgaard K, Hansen TP, Qvist N, Larsen M, Bojesen A, et al. Germline variants in Hamartomatous Polyposis Syndrome-associated genes from patients with one or few hamartomatous polyps. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 2016;51(9):1118-25.
30. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, Morson BC. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology.* 1988;13(6):619-30.
31. Howe JR MF, Summers RW. The Risk of Gastrointestinal Carcinoma in Familial Juvenile Polyposis. *Ann Surg Oncol.* 1998;5(8):751-6.
32. Brosens LAA vHA, Hyland LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, Cruz-Correa M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Giardiello FM. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut.* 2007;56:965-7.
33. Coburn MC PV, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol.* 1995;2 (5):386-91.
34. Aretz S SD, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff S, Back W, Kaufmann A, Keller K-M,, Blaas S-H SR, Vogt S, Spranger S, Holinski-Feder E, Sunde L, Propping P, Friedl W. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet.* 2007;44:702-9.
35. Friedl W US, Schulmann K, Stolte M, Loff S, Back W, Mangold E, Stern M, Knaebel HP, Sutter C, Weber RG, Pistorius S, Burger B, Propping P. Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in *MADH4* mutation carriers than in *BMPR1A* mutation carriers. *Hum Genet.* 2002;111:108-11.
36. Handra-Luca A CC, de Moncuit C, Tepper M, Fléjou JF, Thomas G, Olschwang S. Vessels' morphology in *SMAD4* and *BMPR1A*-related juvenile polyposis. *Am J Med Genet* 2005;138A:113-7.
37. Cairns SR SJ, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP, Lucassen A, Jenkins P, Fairclough PD, Woodhouse CR; . British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland Guidelines for colorectal

cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). . Gut. 2010;59(5):666-89.

38. Howe JR RJ, Hughes JH, Summers RW. Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. Surgery 1999;126:162-70.
39. Oncel M CJ, Remzi FH, Fazio VW. Colonic Surgery in Patients With Juvenile Polyposis Syndrome: A Case Series. Dis Colon Rectum. 2005;48:49-55.
40. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut. 2020;69:411-44.
41. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. The American journal of gastroenterology. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
42. Cohen S, Hyer W, Mas E, Auth M, Attard TM, Spalinger J, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2019;68(3):453-62.
43. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2011;13(7):607-16.
44. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood reviews. 2010;24(6):203-19.
45. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. Nature genetics. 2013;45(2):136-44.
46. Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F, Aiza G, Castillejo A, Castillejo MI, et al. New insights into POLE and POLD1 germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. Human molecular genetics. 2014;23(13):3506-12.
47. Bellido F, Pineda M, Aiza G, Valdes-Mas R, Navarro M, Puente DA, et al. POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2016;18(4):325-32.
48. Rosner G, Gluck N, Carmi S, Bercovich D, Fliss-Issakov N, Ben-Yehoyada M, et al. POLD1 and POLE Gene Mutations in Jewish Cohorts of Early-Onset Colorectal Cancer and of Multiple Colorectal Adenomas. Diseases of the colon and rectum. 2018;61(9):1073-9.
49. Buchanan DD, Stewart JR, Clendenning M, Rosty C, Mahmood K, Pope BJ, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of a germ-line mutation in POLE or POLD1. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2018;20(8):890-5.
50. Lindsay H, Scollon S, Reuther J, Voicu H, Rednam SP, Lin FY, et al. Germline POLE mutation in a child with hypermutated medulloblastoma and features of constitutional mismatch repair deficiency. Cold Spring Harbor molecular case studies. 2019;5(5).
51. Wimmer K, Beilken A, Nustede R, Ripberger T, Lamottke B, Ure B, et al. A novel germline POLE mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. Familial cancer. 2017;16(1):67-71.
52. Rivera B, Perea J, Sanchez E, Villapun M, Sanchez-Tome E, Mercadillo F, et al. A novel AXIN2 germline variant associated with attenuated FAP without signs of oligodontia or ectodermal dysplasia. European journal of human genetics : EJHG. 2014;22(3):423-6.
53. Rohlin A, Rambech E, Kvist A, Torngren T, Eiengard F, Lundstam U, et al. Expanding the genotype-phenotype spectrum in hereditary colorectal cancer by gene panel testing. Familial cancer. 2017;16(2):195-203.
54. Parekh P, Lamba A, Dvorak C, Karlitz J.

55. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *American journal of human genetics*. 2004;74(5):1043-50.
56. Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, Edwards S, Gruber SB, Petty EM. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155A(4):898-902.
57. Beard C, Purvis R, Winship IM, Macrae FA, Buchanan DD. Phenotypic confirmation of oligodontia, colorectal polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Familial cancer*. 2019;18(3):311-5.
58. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, Kim H, Buchanan DD, Young JP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1208-11 e1-5.
59. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, Nielsen M, Hes FJ, Sampson JR, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut*. 2012;61(5):734-8.
60. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1976-85 e1-10.
61. El Hachem N, Abadie C, Longy M, Colas C, Fert-Ferrer S, Leroux D, et al. Endoscopic Phenotype of Monoallelic Carriers of MUTYH Gene Mutations in the Family of Polyposis Patients: A Prospective Study. *Diseases of the colon and rectum*. 2019;62(4):470-5.
62. Thompson AB, Sutcliffe EG, Arvai K, Roberts ME, Susswein LR, Marshall ML, et al. Monoallelic MUTYH pathogenic variants ascertained via multi-gene hereditary cancer panels are not associated with colorectal, endometrial, or breast cancer. *Fam Cancer*. 2022;21(4):415-22.
63. Patel R, McGinty P, Cuthill V, Hawkins M, Clark SK, Latchford A. Risk of colorectal adenomas and cancer in monoallelic carriers of MUTYH pathogenic variants: a single-centre experience. *International journal of colorectal disease*. 2021;36(10):2199-204.
64. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, Bonnet D, Coulet F, Dhooge M, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer institute (INCa). *Eur J Med Genet*. 2020;63(12):104078.
65. McVeigh TP, Lalloo F, Monahan KJ, Latchford A, Durkie M, Mein R, et al. Carrier testing for partners of MUTYH variant carriers: UK Cancer Genetics Group recommendations. *J Med Genet*. 2024;61(8):813-6.
66. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, de Voer RM, Verwiel ET, Spruijt L, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nature genetics*. 2015;47(6):668-71.
67. Rivera B, Castellsague E, Bah I, van Kempen LC, Foulkes WD. Biallelic NTHL1 Mutations in a Woman with Multiple Primary Tumors. *The New England journal of medicine*. 2015;373(20):1985-6.
68. Belhadj S, Quintana I, Mur P, Munoz-Torres PM, Alonso MH, Navarro M, et al. NTHL1 biallelic mutations seldom cause colorectal cancer, serrated polyposis or a multi-tumor phenotype, in absence of colorectal adenomas. *Scientific reports*. 2019;9(1):9020.
69. Grolleman JE, de Voer RM, Elsayed FA, Nielsen M, Weren RDA, Palles C, et al. Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype. *Cancer cell*. 2019;35(2):256-66 e5.
70. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P, Fragkaki M, Androulakis N, Yannoukakos D, et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clinical genetics*. 2018;94(6):588-9.
71. Groves A, Gleeson M, Spigelman AD. NTHL1-associated polyposis: first Australian case report. *Familial cancer*. 2019;18(2):179-82.
72. Broderick P, Dobbins SE, Chubb D, Kinnersley B, Dunlop MG, Tomlinson I, et al. Validation of Recently Proposed Colorectal Cancer Susceptibility Gene Variants in an Analysis of Families and Patients-a Systematic Review. *Gastroenterology*. 2017;152(1):75-7 e4.

73. Altaraihi M, Gerdes AM, Wadt K. A new family with a homozygous nonsense variant in NTHL1 further delineated the clinical phenotype of NTHL1-associated polyposis. *Human genome variation*. 2019;6:46.
74. Beck SH, Jelsig AM, Yassin HM, Lindberg LJ, Wadt KAW, Karstensen JG. Intestinal and extraintestinal neoplasms in patients with NTHL1 tumor syndrome: a systematic review. *Fam Cancer*. 2022;21(4):453-62.
75. Bakry D, Aronson M, Durno C, Rimawi H, Farah R, Alharbi QK, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014;50(5):987-96.
76. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *Journal of medical genetics*. 2014;51(6):355-65.
77. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, Cabaret O, Caron O, Duval A, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *Journal of medical genetics*. 2014;51(5):283-93.
78. Adam R, Spier I, Zhao B, Kloth M, Marquez J, Hinrichsen I, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *American journal of human genetics*. 2016;99(2):337-51.
79. Olkinuora A, Nieminen TT, Martensson E, Rohlin A, Ristimäki A, Koskenvuo L, et al. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2019;21(8):1868-73.
80. Lieberman S, Walsh T, Schechter M, Adar T, Goldin E, Beerli R, et al. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of GREM1 and Implications for Screening and Surveillance. *Gastroenterology*. 2017;152(8):1876-80 e1.
81. McKenna DB, Van Den Akker J, Zhou AY, Ryan L, Leon A, O'Connor R, et al. Identification of a novel GREM1 duplication in a patient with multiple colon polyps. *Fam Cancer*. 2019;18(1):63-6.
82. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, Segditsas S, Becker M, Cuadrado PR, et al. Hereditary mixed polyposis syndrome is caused by a 40-kb upstream duplication that leads to increased and ectopic expression of the BMP antagonist GREM1. *Nature genetics*. 2012;44(6):699-703.
83. Whitelaw SC MV, Tomlinson IP, Thomas HJ, Cottrell S, Ginsberg A, Bukofzer S, Hodgson SV, Skudowitz RB, Jass JR, Talbot IC, Northover JM, Bodmer WF, Solomon E. Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997 112:327-34.
84. Schreiber IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(2):476-90.
85. Tomlinson I, Rahman N, Frayling I, Mangion J, Barfoot R, Hamoudi R, et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology*. 1999;116(4):789-95.
86. Bleijenberg AG, JE IJ, van Herwaarden YJ, Carballal S, Pellise M, Jung G, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut*. 2020;69(1):112-21.
87. JEG IJ, Bevan R, Senore C, Kaminski MF, Kuipers EJ, Mroz A, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut*. 2017;66(7):1225-32.
88. Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, Leung WK, Law WL, Lee JFY, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut*. 2017;66(9):1645-56.
89. Taupin D, Lam W, Rangiah D, McCallum L, Whittle B, Zhang Y, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Human genome variation*. 2015;2:15013.

90. Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L, Stewart JR, Joseland S, Woodall S, et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut*. 2017;66(6):1170-2.
91. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, Jenkins MA, Sweet K, Frankel WL, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(5):770-8.
92. Tieu AH, Edelstein D, Axilbund J, Romans KE, Brosens LA, Wiley E, et al. Clinical Characteristics of Multiple Colorectal Adenoma Patients Without Germline APC or MYH Mutations. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(7):584-8.
93. Giarola M, Stagi L, Presciuttini S, Mondini P, Radice MT, Sala P, et al. Screening for mutations of the APC gene in 66 Italian familial adenomatous polyposis patients: evidence for phenotypic differences in cases with and without identified mutation. *Human mutation*. 1999;13(2):116-23.
94. Kallenberg FGJ, Latchford A, Lips NC, Aalfs CM, Bastiaansen BAJ, Clark SK, et al. Duodenal Adenomas in Patients With Multiple Colorectal Adenomas Without Germline APC or MUTYH Mutations. *Diseases of the colon and rectum*. 2018;61(1):58-66.

Figurer og tabeller

Figur 1. Inddeling af arvelige polyposesyndromer ift. histologi

Arvelige polyposesyndromer		
Histologi	Arvegang	Gen (klinisk betegnelse)
Adenomatøs	AD	<i>APC</i> <i>AXIN2</i> <i>POLD1</i> <i>POLE</i>
	AR	<i>MBD4</i> <i>MLH3</i> <i>MSH3</i> <i>MUTYH</i> (MAP) <i>NTHL1</i> Biallelle <i>MMR</i> -defekter (Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD))
Hamartomatøs	AD	<i>BMPR1A</i> (Juvenil polyposesyndrom) <i>SMAD4</i> (Juvenil polyposesyndrom /JP-HHT-syndrom) <i>STK11</i> (Peutz-Jeghers syndrom) <i>PTEN</i> (<i>PTEN</i> -Hamartoma tumour syndrome)
Serrat	AD	<i>RNF43</i> * (Serrat polyposesyndrom)
Blandet	AD	<i>GREM1</i> (tidl. Hereditary Mixed Polyposis Syndrome 1)

* Variant i *RNF43* påvises kun hos en beskedent del af patienter med serrat polyposesyndrom.
 AD=Autosomal dominant, AR=Autosomal recessiv.

Figur 2. Kriterier for henvisning til genetisk udredning ved fund af kolorektale polypper

For alle kriterier gælder det, at der er tale om det kumulerede antal polypper over tid.

2a: Hamartomatøse polypper (herunder Peutz-Jeghers-polypper og juvenile polypper)

- En patient med ≥ 1 Peutz-Jeghers polyp
- En patient med ≥ 2 flere juvenile polypper
- En patient med ≥ 1 hamartomatøs polyp og en eller flere ekstraintestinale manifestationer, f.eks. mukokutane pigmenteringer, telangiektasier, epistaxis, aortadilatation, trichilemmomer, papilomatøse læsioner, acral keratose, mamma-, thyroidea- og/eller endometrie-cancer samt makrocephali

2b: Adenomer

- En patient der i alt har haft > 25 adenomer
- En patient der i alt har haft > 10 adenomer før 50-årsalderen
- En patient der i alt har haft ≥ 3 adenomer før 30-årsalderen
- Familieanamnese med et af de adenomatøse polyposesyndromer
- En patient, der har haft adenomer og/eller ekstraintestinale manifestationer, som indikerer et arveligt polyposesyndrom, f.eks. desmoide tumores, papillær thyroideacancer, epidermale cyster, osteomer, *café-au-lait*-pletter eller tandanomalier

2c: Serrate polypper

- En patient med ≥ 5 serrate læsioner/polypper proksimalt for rectum (hvor alle er på 5 mm eller større, og hvor to eller flere er minimum 10 mm)
- En patient med > 20 serrate læsioner/polypper uanset lokalisation, men hvor fem eller flere er lokaliseret proksimalt for rektum.

Tabel 1. Generelle anbefalinger

Generelle anbefalinger	
A	Alle patienter, der diagnosticeres med et arveligt polyposesyndrom, som er behandlet i denne guideline, bør registreres i HNPCC-registret. Det gælder dog ikke patienter med serrat polyposesyndrom eller heterozygote bærere af patogene <i>MUTYH</i> -varianter.
B	Patienter, der er mistænkt for eller diagnosticeret med et arveligt polyposesyndrom og/eller har en familieanamnese med et arveligt polyposesyndrom, bør henvises til genetisk udredning og rådgivning.
C	Genundersøgelse af en patient mistænkt for et arveligt polyposesyndrom, men hvor de kliniske manifestationer ikke peger mod et specifikt syndrom, bør som minimum omfatte undersøgelse af følgende gener: <i>APC, POLE, POLD1, MUTYH, NTHL1, MSH2, MLH1, MLH3, MSH3, MSH6, STK11, SMAD4, BMPR1A, PTEN, GREM1, MLH2, PMS2, AXIN2</i> . Følgende kan overvejes: <i>RNF43, MBD4</i>
D	Hos patienter, hvor der klinisk er stærk mistanke om et arveligt polyposesyndrom, og hvor relevante genundersøgelser ikke har afsløret ætiologien, bør man overveje at undersøge for mosaicisme.
E	Ved tilrettelæggelse af et kontrolprogram for en patient og/eller familiemedlemmer bør patienten og familiens kliniske manifestationer, herunder alder ved diagnose af polypose/cancer, indgå i overvejelserne.
F	Kolektomi eller subtotal kolektomi samt gastrektomi bør overvejes hos patienter, hvor man ikke kan håndtere polypbyrden ved regelmæssig endoskopisk polypektomi.
E	Ved polypose i ventriklen er genetisk rådgivning og udredning indiceret, hvis der er klinisk mistanke om et polyposesyndrom eller hvis der er et tilfælde af ventrikelcancer under 50 år og/eller 2 eller flere tilfælde af ventrikelcancer hos første-eller andengrads slægtninge.

Tabel 2. Specifikke kliniske anbefalinger

Forkortelser: APC=Argon Plasmakoagulation, EMR=endoskopisk mucosaresektion, VCE= video capsule endoskopi

Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
Peutz-Jeghers syndrom				
Øvre GI-kanal	8-	3 (hvert 2.år fra 50 år)	Oesofago-gastro-duodenoskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Kontrolprogram bør begynde tidligere ved symptomer. Hvis der ikke påvises polypper ved 8 år, gentag da ved 18 år.
Tyndtarm	8-	3 (hvert 2. år fra 50 år)	Kapselendoskopi med polypektomi af polypper >20 mm (fortrinsvis ved device-assisted enteroskopi)	Kontrolprogram bør begynde tidligere ved symptomer.
Kolon	8-	3 (hvert 2. år fra 50 år)	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Kontrolprogram bør begynde tidligere ved symptomer. Hvis der ikke påvises polypper ved 8 år, gentag da ved 18 år.
Pancreas	40-	1	MR-CP og EUS udføres skiftevis årligt, således at der det ene år foretages MR-CP og det følgende år foretages EUS	Eller 10 år før det tidligste tilfælde af pancreascancer i familien
Ovarier/cervix	25-	1	Vaginal UL, CA125 og Smear	Patienter skal informeres om at reagere på kontaktblødning og/eller øget udflåd. Profylaktisk bilateral salpingo-oophorektomi kan overvejes efter endt reproduktion.
Mammae (kvinder)	30-70	1	Årlig klinisk mammografi+ MR-mammae	Information om mulighed for risikoreducerende profylaktisk mastektomi med rekonstruktion. Efter 70 år: Screeningsmammografi hvert 2. år. Årlig MR af

				mammæ ophører, når det radiologisk vurderes at klinisk mammografi er sufficient.
Testes	0 (fødsel)-12	1	Palpation og supplerende ultralyd ved mistanke om abnormitet	
Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
Peutz-Jeghers syndrom (fortsat)				
<i>1.-gradsslægtning til patienter uden påvist patogen variant i STK11</i>	8-	Se kommentar	Dermatologisk undersøgelse Undersøges for mukokutane pigmenteringer	Ved fravær af mukokutane pigmenteringer foretages gastroskopi, koloskopi og VCE ved 18-årsalderen. Hvis der ikke påvises hamartomatøse polypper, er der ikke indikation for yderligere klinisk opfølgning, ellers følges kontrolprogrammet for Peutz-Jeghers syndrom.
Juvenil polypose syndrom				
Øvre GI-kanal	12-75	3	Oesofago-gastro-duodenoskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Kontrolprogram bør begynde tidligere ved symptomer.
Kolon	12-75	3	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Kontrolprogram bør begynde tidligere ved symptomer.
<u>JP-HHT (SMAD4-bærere)</u>				
GI (øvre og nedre)	Som under Juvenil polyposesyndrom			
Aortopati/HHT	Henvist til det Danske HHT-center, OUH			
<u>1.-gradsslægtning i familier, hvor der ikke er påvist patogen variant</u>				

Øvre GI-kanal	En enkelt undersøgelse mellem 15-18		Oesofago-gastro-duodenoskopi med polypektomi af alle polypper	Hvis der hverken påvises hamartomatøse polypper i øvre eller nedre GI-kanal, er der ikke indikation for yderligere kontrol. Ellers kontrol som for Juvenil polypose syndrom.
Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
Juvenil polypose syndrom (fortsat)				
Kolon	En enkelt undersøgelse mellem 15-18		Koloskopi med polypektomi af alle polypper	Hvis der hverken påvises hamartomatøse polypper i øvre eller nedre GI-kanal, er der ikke indikation for yderligere kontrol. Ellers kontrol som for Juvenil polypose syndrom.
POLE-relateret polypose c.1270C>G, p.Leu424Val				
Øvre GI-kanal	20-	Spigelman kriterierne	Oesofago-gastro-duodenoskopi Polypektomi eller EMR af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polypdannelsen afficerer papillen og er >10 mm eller suspekt.. Påfaldende læsioner i ventriklen bør fjernes, dog ikke klassisk fundus hyperplasi	For bærere af andre patogene missense-varianter bør man skræddersy kontrolprogrammet ud fra det konkrete tilfælde sammenholdt med familiehistorien; kontrolprogrammet bør generelt starte i barnealderen som ved CMMRD.
Kolon	20-75	2	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	
Hud	25-75	1	Dermatologisk undersøgelse	
Ovarier/uterus	35-75	2	Vaginal UL/CA125	
POLD1-relateret polypose				

Øvre GI-kanal	20-75	Spigelman kriterierne	Oesofago-gastro-duodenoskopi Polypektomi eller EMR af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polypdannelsen afficerer papillen og er >10 mm eller suspekt. Påfaldende læsioner i ventriklen bør fjernes, dog ikke klassiske corpus fundus hyperplasier.	
Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
POLD1-relateret polypose (fortsat)				
Kolon	20-75	2	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	
Ovarier/uterus	35-75	2	Vaginal UL/CA125	
AXIN2-relateret polypose				
Kolon	20-75	2	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Kontrol startes tidligere ved familieanamnese med polypper med debut <20 år.
MAP (homozygot/-compound heterozygot)				
Øvre GI-kanal	35-75	Spigelman kriterierne	Oesofago-gastro-duodenoskopi Polypektomi eller EMR af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polypdannelsen afficerer papillen og er >10 mm eller suspekt. Påfaldende	

			læsioner i ventriklen bør fjernes, dog ikke klassise corpus fundus hyperplasier	
Kolon	20-75	1	Koloskopi med fjernelse af polypper >5 mm	
Syndrom/lokalisat	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
NTHL1-relateret polypose				
Øvre GI-kanal	40-75	2-3	Oesofago-gastro-duodenoskopi Polypektomi eller EMR af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polypdannelsen afficerer papillen og er >10 mm eller suspekt. Påfaldende læsioner i ventriklen bør fjernes, dog ikke klassiske corpus undus hyperplasier	
Kolon	25-75	2-3	Koloskopi med polypektomi >5 mm	Hvis der påvises adenomer da koloskopi hvert 1-2 år.
Mammae (kvinder)	40-49	1	Klinisk mammografi	Efter 50-årsalderen overgår man til befolkningsscreeningsprogrammet.
Uterus	40-75	2	Vaginal UL	
CMMRD				
Øvre GI-kanal	10-	1	Oesofago-gastro-duodenoskopi med polypektomi	
Tyndtarm	10-	1	Kapselendoskopi	
Kolon	8-	1	Koloskopi med polypektomi	

Andre organsystemer: Vasen et al. (2014) (70)				
MSH3-and MLH3 relateret polypose				
Øvre GI-kanal	40-75	2	Esofago-gastro-duodenoskopi med polypektomi	Hvis der påvises adenomer da koloskopi hvert år.
MSH3-and MLH3 relateret polypose (fortsat)				
Kolon	25-75	2-3	Koloskopi med polypektomi	
Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
GREM1- relateret mixed polypose (HMPS)				
Kolon	20-50	3	Koloskopi med polypektomi	
Kolon	51-75	2	Koloskopi med polypektomi	
Serrat polyposesyndrom				
Kolon (afficeret)	Fra diagnosen stilles	3	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Evt. fund af dysplasi kan give anledning til kortere interval mellem koloskopier
Kolon (1.-gradsslægtninge til afficeret og RNF43-bærere med en 1.-gradsslægtning med KRC)	50	En enkelt undersøgelse ved 50 år	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Hvis 1.gradsslægtninge er over 50-70 år, da en enkelt koloskopi på diagnosetidspunktet.
Polypose uden kendt ætiologi				
Personer med 30 til 99 kolorektale adenomer	Fra diagnosen stilles til 75 år-	3-	Koloskopi med polypektomi	Kontrolstart og -hyppighed vurderes ud fra klinik, familiehistorik, alder samt det samlede antal adenomer,

1.-gradsslægtninge til afficerede	40 år eller tidligere til 75 år	3	Koloskopi med polypektomi	Kontrol kan udelades på baggrund af et individuelt skøn og eventuel kontrolstart og hyppighed vurderes ud fra klinik, familiehistorik, alder samt det samlede antal polypper
-----------------------------------	---------------------------------	---	---------------------------	--

Tabel 3: Gener der anbefales inkluderet i genpanel

<i>APC</i>
<i>AXIN2</i>
<i>BMPR1A</i>
<i>GREM1</i> (duplikationer)
<i>MLH1</i>
<i>MLH3</i>
<i>MSH2</i>
<i>MSH3</i>
<i>MSH6</i>
<i>NTHL1</i>
<i>PMS2</i>
<i>POLD1</i>
<i>POLE</i>
<i>PTEN</i>
<i>SMAD4</i>
<i>STK11</i>
<i>Gener, der kan overvejes</i>
<i>MBD4</i>
<i>RNF43</i>

