

Guideline:

Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer

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

Godkendt 05.08.2020

Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppens medlemmer	3
Forkortelser	4
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
- <i>Peutz-Jeghers syndrom</i>	10
- <i>Juvenil polypose syndrom</i>	12
Autosomal dominante adenomatøse polyposesyndromer	14
- <i>POLE-relateret polypose</i>	14
- <i>POLD1-relateret polypose</i>	16
- <i>AXIN2-relateret polypose</i>	17
Autosomal recessive adenomatøse polyposesyndromer	18
- <i>MUTYH-relateret polypose</i>	18
- <i>NTHL1-relateret polypose</i>	20
- <i>Constitutional mismatch repair deficiency syndrome</i>	21
- <i>MSH3- og MLH3-relateret polypose</i>	22
Andre polyposesyndromer	23
- <i>GREM1-relateret mixed polypose</i>	23
- <i>Serrat polyposesyndrom</i>	24
- <i>Polypose uden kendt ætiologi</i>	25
Referencer	28
Figurer og tabeller	34
Figur 1. Inddeling af arvelige polyposesyndromer ift. histologi	34
Figur 2. Kriterier for henvisning til genetisk udredning	35
Figur 3. Forløb af genetisk udredning	36
Tabel 1. Generelle anbefalinger	37
Tabel 2. Specifikke kliniske anbefalinger.....	38

Arbejdsgruppens medlemmer

Udpeget af Dansk Selskab for Medicinsk Genetik:

Anne Marie Jelsing, 1.-reservelæge, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet (tovholder)

Charlotte Lautrup, overlæge, Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital (tovholder)

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

Karin Wadt, overlæge, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

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

Udpeget af Dansk kirurgisk Selskab

John Gasdal Karstensen, afdelingslæge, forskningslektor, 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

Forkortelser

A-FAP=Attenuated familiær adenomatøs polypose

CMMRD=Constitutional Mismatch Repair Deficiency

FAP= Familiær adenomatøs polypose

HHT=Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi

HMPS=Hereditær mixed polypose syndrom

JPS=Juvenil polypose syndrom

KRC=Kolorektal cancer

MAP=*MUTYH*-associeret polypose

MKP=Mukokutane pigmenteringer

PJS=Peutz-Jeghers syndrom

SPS= Serrat polypose syndrom

VCE=Videokapsel endoskopi

Formål

Baggrunden for nedsættelse 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.

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 gastro-intestinalkanalen (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 ekstra-intestinale 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 polyppbyrden 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 årsagsgivende 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 årsagsgivende patogen genvariant giver endvidere mulighed for prænatal diagnostik.

De fleste af de arvelige polyposesyndromer nedarves ved 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 intrafamilier 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 gen-teknologiske udvikling, herunder Next-Generation Sequencing (NGS), der har gjort genanalyser hurtigere og billigere. Man kan nu undersøge en stor mængde gener på meget kort tid, og det har afstedkommet påvisning af en række hidtil ukendte genetiske årsager til polypose; det gælder f.eks. *POLD1*-, *POLE*-, *MLH3*-, *MSH3*-, og *AXIN2*-relateret 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 kræver udredning af eventuel arvelig ætiologi.

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 et stort 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 ekstra-intestinale manifestationer samt stamtræsoptegnelse. Genundersøgelse foregår på flere forskellige laboratorier i landet. For polyposepatienten, som ikke er mistænkt

for et specifikt syndrom, vil genundersøgelse som oftest udføres med et genpanel relateret til polypose og tidlig KRC. I **Figur 3** er forløbet af den genetiske udredning skitseret. Den foreslåede liste af gener, som bør undersøges, vil være dynamisk, da der formentlig løbende bliver identificeret flere polyposegener. 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, bør man overveje muligheden for mosaicisme. Der er rapporteret mosaicisme for patogene varianter i polyposegener hos flere patienter med polypose, og disse familier udgør en del af de tidligere såkaldt mutations-negative familier (4-6). Med NGS er muligheden for at detektere mosaicisme bedre end med Sanger-sekventering (7), og man bør benytte en teknik, der kan påvise tilstedeværelse af en mosaikgrad 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 (6).

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 præimplantations genetisk diagnostik (PGT-M). Ved genetisk test af børn gælder særlige forhold; se DSMG's guideline vedrørende genetisk testningen af børn (8).

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 omtalte 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 eksempelvis invagination og blødning fra store polypper foretages segmentresektion 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. Polyppbyrden 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 ekstra-intestinalt. MKP er typisk tilstede fra barnealderen og er ofte første manifestation. De findes på læberne og kindslimhinden, men kan også ses perianalt og på hænder og fødder. Incidensen og prævalensen af PJS er ukendt. I Danmark er der ca. 30 nulevende patienter med diagnosen (9). Der er betydelig intra- og interfamilær variation i ekspressivitet, men ca. 50-75% har GI-symptomer før 20-årsalderen (10, 11). Det hyppigste alvorlige debutsymptom, som ses hos 50% før voksenalderen, er akut abdomen med invagination af tyndtarmen (12, 13). Tilstanden kan være forudgået af ukarakteristiske mavesmerter, rektal blødning og træthed grundet anæmi.

PJS nedarves ved autosomal dominant arvegang, med 50% risiko for at videregive den genetiske disposition ved hver graviditet. Hos 50% af patienterne er den disponerende variant i *STK11* ikke nedarvet, men er nyopstået hos patienten (10). *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 være stillet klinisk, og de typisk benyttede kriterier (14) (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 (15-17). *Giardiello et al.* (17) fandt en overordnet kumulativ cancerrisiko på mere end 90%. *Hearle et al.* (15) fandt ligeledes en kumuleret cancerrisiko på 85%. Det vil typisk dreje sig om GI-cancer, men der ses betydelig aldersafhængig øget risiko for testikel-, cervix-, mamma-, pancreas- og ovariecancer. De nævnte cancertyper vil – fraset testikelcancer – udvikle sig i voksenalderen, men med tidligere debut end i baggrundsbefolkningen.

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**). *Beggs et al.* skitserer et kontrolprogram, som er anbefalet af et europæisk ekspertpanel; disse anbefalinger er under revision (14). Specielt er pancreaskontrol omdiskuteret (14, 18) og er ikke anbefalet af *Beggs et al.*, men af the American Society of Gastroenterology (11) og CAPS (International Cancer of the Pancreas Screening Consortium) (19). PJS er det arvelige cancerdispositionssyndrom, 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. prædiktiv 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 isoleret MKP

Patienter med én PJS-polyp bør uanset polyppens størrelse og anatomisk lokalisation samt patientens alder udredes endoskopisk. Der bør laves gastro- og koloskopi samt videokapsel endoskopi (VCE), og der bør henvises til genetisk udredning. 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 er normale, 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.* (20) 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) (21) såvel som aortopati (thorakal dilatation/aneurisme) (22). Incidencen af JPS er ca. 1:100,000 til 1:160,000 (23). Typiske symptomer er blødning fra polypper (rektalblødning, melæna og anæmi) i teenageårene og i nogle tilfælde også tidligere (24). Det fænotypiske spektrum er bredt med betydelig intra- og interfamiliær variation i ekspressivitet.

JPS nedarves ved autosomal dominant arvegang, med 50% risiko for at videregive den genetiske disposition ved hver graviditet. Hos 50% af patienterne er den genetiske disposition nedarvet fra en af forældrene.

Hos ca. 2/3 af de afficerede kan man påvise en patogen variant i *SMAD4* (1/3) eller *BMPR1A* (1/3). Der er rapporteret tilfælde af større deletioner involverende både *BMPR1A* og *PTEN* – her ses typisk en sværere fænotype, herunder 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 kan man sige, at patienter med én eller få juvenile polypper har lav risiko for at have JPS (25, 26). 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 (27), hvor et eller flere af følgende skal være opfyldt:

- 1) Mere end fem juvenile polypper i kolon eller rektum.
- 2) Multiple juvenile polypper i hele 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.* (28) rapporterede en forekomst af KRC på 38% og ventrikeltumor på 21%. *Brosens et al.* (29) 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 (29, 30). 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 *BMPR1A* eller med patienter, hos hvem man ikke kan påvise en genetisk årsag (31-33).

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, telangiektasier samt pulmonale, GI, lever og cerebrale arterio-venøse malformationer samt aortopati. Der er beskrevet flere patienter med medfødt hjertefejl også hos *BMPR1A*-bærere, men fundene er ikke konsistente nok til, at man rutinemæssigt skal 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 i andre tilfælde. Profylaktisk kirurgi kan overvejes hos patienter med svære symptomer fra polypper eller i familier, hvor der ses høj forekomst af KRC (34-36). Britiske guidelines er publiceret i 2009-10 (37) og amerikanske i 2015 (18). Nyligt er en guideline fra

ESPGHAN publiceret (38). Der er generelt enighed om, at koloskopi skal påbegyndes i teenageårene, men usikkerhed om hvornår gastrokopi bør opstartes. De britiske retningslinjer anbefaler gastrokopi fra voksenalderen, mens de amerikanske anbefaler opstart fra teenageårene. 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.* (39) og *Shovlin et al.* (40). Kontrol for HHT bør ud fra de nuværende retningslinjer starte ved 12-årsalderen, mens der er større usikkerhed om undersøgelse for thorakal aortopati. I Danmark anbefales på nuværende tidspunkt trans-torakal ekkokardiografi i første leveår og derefter hvert 5. år.

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 adenomatøse polypper i kolon og tidlig KRC (41, 42). Siden da er der rapporteret patogene varianter hos over 300 patienter, primært hos patienter med KRC (43, 44). Dog er fænotypen, herunder penetrans og risiko for udvikling af cancer sparsomt belyst – specielt i forhold til ekstra-intestinal 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, med 50% risiko for at videregive den genetiske disposition ved hver graviditet (43). Der er både inter- og intrafamiliar variation i ekspressivitet.

Specielle forhold vedr. genotype-fænotype korrelation

Der er påvist en række forskellige varianter i *POLE*, med NM_006231.3 c.1270C>G, p.Leu424Val som den hyppigste. De varianter i *POLE*, som er forbundet med et arveligt polyposesyndrom, er alle missense-varianter. 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 splice-varianter synes at have en helt anden fænotype: IMAGE syndrome (IUGR,

metafyseal dysplasi, kongenit adrenal hypoplasi og anomalier i genitalier og urinveje (MIM: 614732)) og FILS syndrom (ansigtsdysmorfi, 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 missense-varianter (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 missense-variant i exonucleasedomænet (exon 9-14) i *POLE*.

Cancerrisiko

Buchanan et al. (45) fandt en kumulativ cancerrisiko på 28% og 21% ved 70-års alderen for hhv. mænd og kvinder. For bærere af p.Leu424Val var den kumulative 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 missense-varianter (46) (47).

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 missense-varianter 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 (41, 42). 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 intrafamiliar variation i ekspressivitet.

Specielle forhold vedr. genotype-fænotype korrelation

Der er påvist en række forskellige varianter i *POLD1*, med NM_002691 c.1433G>A, p.Ser478Asn som den hyppigste. De varianter i *POLD1*, som er forbundet med et arveligt polyposesyndrom, er missense varianter, og der er ikke belæg for, at tronkerende 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 missense-variant i exonucleasedomænet (exons 6-12) i *POLD1*.

Cancerrisiko

Cancerrisikoen for *POLD1*-bærere er vanskelig at vurdere grundet den sjældne forekomst af syndromet. *Buchanan et al.'s* (2018) observationelle studium fra 2018 fandt en kumulativ cancerrisiko ved 70-års alderen på 90% (mænd) og 82% (kvinder). Den mediane alder ved diagnostidspunktet 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-associeret polypose er sjælden og fænotypen er ikke velbeskrevet. Det står dog klart, at der kan ses manifestationer i GI-kanalen, overvejende i form af adenomatøs polypose og KRC, såvel som ekstra-intestinale 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-sensevariant og i tre familier en missensevariant (48-50). De fleste rapporterede patienter havde også oligodonti og/eller ektodermal dysplasi (51-53).

Polypbyrden kan være betydelig; hos to patienter i 60'erne påviste man over 100 adenomer i kolon (52, 53). De patienter som var yngre på tidspunktet for opgørelsen havde haft 1-68 polypper (48, 50-53). I to familier fandt man KRC, men ikke polypper (49).

Tilstanden nedarves ved autosomal dominant arvegang, med 50% risiko for at videregive den genetiske disposition ved hver graviditet.

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 neoplasi 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 (53).

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 (54). 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 (55).

MAP skyldes homozygote eller compound heterozygote patogene varianter i *MUTYH*, hvorfor tilstanden nedarves ved autosomal recessiv arvegang.

Anlægsbærerhyppighed i særligt den nordeuropæiske befolkning er mellem 1-2% (54), 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 (55). Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for KRC var 48 år (21-77 år). Mere end halvdelen af tilfældene af KRC var højresidige.

Ekstra-intestinal 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 (56). Hyppigheden af ekstra-intestinal cancer hos patienter med MAP er omtrent dobbelt så høj som i baggrundsbefolkningen (56) – der er en moderat øget risiko for late-onset malignitet i form af ovarie-, blære- og hudcancer (56). Der er desuden beskrevet en øget risiko for late-onset brystcancer, mens risikoen for endometrie-cancer ikke er signifikant. Nogle MAP-patienter udvikler sebaceøse kirteltumorer i lighed med Lynch syndrom patienter. Thyroidea-abnormiteter (struma, noduli og papillær thyroideacancer) er blevet rapporteret (18).

Cancerrisiko for anlægsbærere

Risiko for adenomer i kolon og rektum hos anlægsbærere (heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*) har været undersøgt i et prospektivt studium fra 2019 (57). Alle deltagere havde en 1.-gradsslægtning med GI-polypose og genetisk verificeret MAP, og der blev foretaget koloskopi og gastroskopi. Af de i alt 62 forsøgsdeltagere 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 tilbyde kontrol af øvre GI. Personer, der er heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*, har en øget risiko for at udvikle KRC sammenlignet med baggrundsbefolkningen, mens anlægsbærere, der samtidigt har en førstegradsslægtning med KRC, har en op til 5 gange øget risiko for KRC (54).

Genetisk udredning

Det er omdiskuteret, om der skal tilbydes reel kaskadegentest i familier, hvor man enten påviser MAP, eller som et tilfældigt fund ved genpanelscreening finder, at en person er heterozygot for en patogen *MUTYH*-variant. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline anbefaler kaskadegentest af 1.-gradsslægtninge og koloskopi hvert 5. år til heterozygote personer, der er beslægtede til en person med MAP (58). Modsat anbefaler ESGE ikke kontrol til heterozygoter (59).

Vi anbefaler, at alle førstegradsslægtninge til patienter med MAP tilbydes genetisk udredning og at:

- 1) Søskende til en patient med MAP undersøges for familiens patogene varianter.
- 2) Partnere til patienter med MAP og partnere til patienter, der er heterozygote for en patogen variant i *MUTYH*, anbefales screening af *MUTYH*.
- 3) Hvis partner ikke kan undersøges, bør børn i risiko tilbydes screening af *MUTYH* efter 18-årsalderen.

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**.

-NTHL1-relateret polypose

Kort klinisk beskrivelse

Pr januar 2020 var der rapporteret 34 patienter med *NTHL1-relateret* polypose (60-67). Prævalensen angives til ca. 1:114.000. 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 ved autosomal recessiv arvegang.

De fleste patienter er homozygote for den rekurrente patogene variant NM_002528 *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 (60-67).

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 præsentation

Constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) er karakteriseret ved en øget risiko for forskellige cancertyper i specielt 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 således ved autosomal recessiv arvegang.

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* (68).

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 (69). 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).

Henvisning 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 mht. til andre organsystemer er beskrevet af det europæiske konsortium for CMMRD (70).

-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* (71). Tilstanden nedarves således ved 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), ventrikelcancer (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) (72). 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 mikrosatellit-stabile.

Tilstanden nedarves ved 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 polypose (tidligere Hereditary Mixed Polyposis syndrom 1) er en meget sjælden tilstand uden kendt incidens. Tilstanden nedarves ved autosomal dominant arvegang og skyldes heterozygoti for *GREM1* duplikationer (49, 73-75). Tilstanden blev første gang benævnt HMPS af *Whitelaw et al.* (76), som beskrev en stor familie med forekomst af atypiske polypper og autosomal dominant arvegang. Polypperne udviser blandet histologi, og man kan se atypiske juvenile polypper og/eller hyperplastiske polypper såvel som adenomer og serrate adenomer (77). 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 polypose syndrom (SPS) og MAP. Ekstra-intestinale manifestationer, som man også ser ved FAP, f.eks. desmoide tumorer, er beskrevet (73).

Cancerrisiko

Der er øget risiko for KRC. Pancreas-, prostata-, duodenal - og nyrecancer er ligeledes beskrevet i enkelte tilfælde (78).

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 (73).

-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 (79, 80), hvilket gør SPS til det hyppigste arvelige 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. Sessil 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. Hos en mindre del har man påvist en monogen årsag i form af patogene varianter i *RNF43* (81-83).

Cancerrisiko

Personer med SPS har en øget risiko for KRC. Den præcise livstidsrisiko kendes ikke – den estimeres på nuværende tidspunkt til 15-35% (79). Udviklingen af KRC kan være meget hurtig, og der er beskrevet flere patienter med intervalcancer. Derudover har slægtninge til personer med SPS en erkendt væsentlig øget risiko for KRC, men risikoens størrelse er ikke velbeskrevet (84).

Henvisning og diagnose

Henvisningskriterier er oplistet i **Figur 2c**. Diagnosen er klinisk, og kriterierne er nyligt reviderede. Diagnosen stilles, når man opfylder 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 i hele kolon, men hvor fem eller flere er lokaliseret proksimalt for rektum.

Kontrolprogram

Se **Tabel 2**. Det i litteraturen anbefalede kontrolprogram med koloskopier hvert 1-2 år er muligvis for intensivt for mange patienter med SPS, men risikostratificering for den enkelte patient er vanskelig. Der er dog meget, der tyder på, at risikoen for avanceret sygdom ikke stiger, hvis intervallerne mellem endoskopierne øges (79).

-Polypose uden kendt ætiologi

Kort klinisk beskrivelse

Hos en del patienter, både med og uden andre familiemedlemmer med polypose, vil man til trods for grundig genetisk udredning ikke kunne påvise en årsag. Det vil være patienter og/eller familiemedlemmer med et betydeligt antal adenomer i nedre del af GI-kanalen. 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, hvor den initiale genetiske screening er negativ, bør man i første omgang 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 (6) jf. indledningens afsnit om dette. Hvis undersøgelser for mosaicisme også er negative, skal man vurdere, hvorvidt der er indikation for at tilbyde kontrol til familiemedlemmer, og hvordan den afficerede skal følges. Man bør derfor, jf. de generelle anbefalinger (**Tabel 1E**), vurdere den enkelte patient og familie samt alder ved tilfælde af cancer og polypose i familien. De nedenfor anførte definitionskræterier samt de anførte retningslinjer i **Tabel 2** er vejledende.

Familiær kolonpolypose defineres ud fra følgende kriterier:

- 1) Ingen påviselig KRC-disponerende genvariant, der kan forklare familiehistorien og
- 2) Ingen anden ætiologi til de GI-polypper/cancere, der er observeret i familien, er sandsynlig (f.eks. genetiske syndromer, inflammatorisk tarmsygdom, osv.), men
- 3) Mindst et familiemedlem har haft mindst 20-30 til 99 kolorektale adenomer. Hvis patienten har 100 polypper eller derover, bør man følge retningslinjerne for FAP-kontrol.

Herudover kan en familieanamnese med en signifikant forekomst af kolorektale adenomer/polypper hos 2 eller flere slægtninge være tegn på en klinisk betydende disposition.

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 ekstra-intestinal cancer er formentlig også lavere, men det skal bemærkes, at inklusionskræterierne i de her refererede artikler ikke fuldstændigt stemmer overens med de definitionskræterier, som benyttes i denne guideline (85-87).

Kontrolprogram

Der findes ikke evidens på området; NCCN) foreslår, at kontrolprogrammet tager udgangspunkt i patientens anamnese samt i familieanamnese (88).

Generelt bør afficerede og disses førstegradsslægtinge tilbydes kontrol. Se **Tabel 2**.

Referencer

1. Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, et al. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden Syndrome. *Eur J Med Genet* 2020;103873.
2. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. 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.
3. Oines M, Helsingen LM, Bretthauer M, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:419-424.
4. Butel-Simoes GI, Spigelman AD, Scott RJ, et al. Low-level parental mosaicism in an apparent de novo case of Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2019;18:109-112.
5. McKay V, Cairns D, Gokhale D, et al. First report of somatic mosaicism for mutations in STK11 in four patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2016;15:57-61.
6. Spier I, Drichel D, Kerick M, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *J Med Genet* 2016;53:172-9.
7. Gajecka M. Unrevealed mosaicism in the next-generation sequencing era. *Mol Genet Genomics* 2016;291:513-30.
8. <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/>.
9. Jelsig AM, Qvist N, Sunde L, et al. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2016.
10. Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:35-8.
11. Amos CI, Keitheri-Cheteri MB, Sabripour M, et al. Genotype-phenotype correlations in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 2004;41:327-33.
12. Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71-82.
13. Hinds R, Philp C, Hyer W, et al. Complications of childhood Peutz-Jeghers syndrome: implications for pediatric screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:219-20.
14. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
15. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res* 2006;12:3209-15.
16. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, 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;45:606-11.
17. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.

18. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-62; quiz 263.
19. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, 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;69:7-17.
20. Latchford A, Cohen S, Auth M, et al. Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:442-452.
21. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:333-9.
22. Teekakirikul P, Milewicz DM, Miller DT, et al. Thoracic aortic disease in two patients with juvenile polyposis syndrome and SMAD4 mutations. *Am J Med Genet A* 2013;161A:185-91.
23. Latchford AR NK, Phillips RKS, Clark SK Juvenile Polyposis Syndrome: A Study of Genotype, Phenotype, and Long-term Outcome. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1038-1043.
24. M M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol* 2010;6:185-96.
25. Jelsig AM, Ousager LB, Brusgaard K, et al. Juvenile Polyps in Denmark From 1995 to 2014. *Dis Colon Rectum* 2016;59:751-7.
26. Jelsig AM, Brusgaard K, Hansen TP, et al. Germline variants in Hamartomatous Polyposis Syndrome-associated genes from patients with one or few hamartomatous polyps. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1118-25.
27. Jass JR, Williams CB, Bussey HJ, et al. Juvenile polyposis--a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619-30.
28. Howe JR MF, Summers RW. The Risk of Gastrointestinal Carcinoma in Familial Juvenile Polyposis. *Ann Surg Oncol*. 1998;5:751-756.
29. Brosens LAA vHA, Hylind 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;56:965-967.
30. Coburn MC PV, DeLuca FG, Bland KI. Malignant potential in intestinal juvenile polyposis syndromes. *Ann Surg Oncol*. 1995;2 386-91.
31. 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;44:702-709.
32. 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;111:108-111.

33. 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:113-117.
34. 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 colo cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). . Gut 2010;59:666-89.
35. Howe JR RJ, Hughes JH, Summers RW. Direct genetic testing for Smad4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. Surgery. 1999;126:162-170.
36. 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.
37. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010;59:666-89.
38. Cohen S, Hyer W, Mas E, et al. Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adolescents: A Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2019;68:453-462.
39. McDonald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview of diagnosis, management, and pathogenesis. Genet Med 2011;13:607-16.
40. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2010;24:203-19.
41. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of *POLE* and *POLD1* predispose to colorectal adenomas and carcinomas. Nat Genet 2013;45:136-44.
42. Valle L, Hernandez-Illan E, Bellido F, et al. New insights into *POLE* and *POLD1* germline mutations in familial colorectal cancer and polyposis. Hum Mol Genet 2014;23:3506-12.
43. Bellido F, Pineda M, Aiza G, 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. Genet Med 2016;18:325-32.
44. Rosner G, Gluck N, Carmi S, et al. *POLD1* and *POLE* Gene Mutations in Jewish Cohorts of Early-Onset Colorectal Cancer and of Multiple Colorectal Adenomas. Dis Colon Rectum 2018;61:1073-1079.
45. Buchanan DD, Stewart JR, Clendenning M, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of a germ-line mutation in *POLE* or *POLD1*. Genet Med 2018;20:890-895.
46. Lindsay H, Scollon S, Reuther J, et al. Germline *POLE* mutation in a child with hypermutated medulloblastoma and features of constitutional mismatch repair deficiency. Cold Spring Harb Mol Case Stud 2019;5.
47. Wimmer K, Beilken A, Nustede R, et al. A novel germline *POLE* mutation causes an early onset cancer prone syndrome mimicking constitutional mismatch repair deficiency. Fam Cancer 2017;16:67-71.

48. Rivera B, Perea J, Sanchez E, et al. A novel AXIN2 germline variant associated with attenuated FAP without signs of oligodontia or ectodermal dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2014;22:423-6.
49. Rohlin A, Rambech E, Kvist A, et al. Expanding the genotype-phenotype spectrum in hereditary colorectal cancer by gene panel testing. *Fam Cancer* 2017;16:195-203.
50. Parekh P, Lamba A, Dvorak C, et al.
51. Lammi L, Arte S, Somer M, et al. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to colorectal cancer. *Am J Hum Genet* 2004;74:1043-50.
52. Marvin ML, Mazzoni SM, Herron CM, et al. AXIN2-associated autosomal dominant ectodermal dysplasia and neoplastic syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:898-902.
53. Beard C, Purvis R, Winship IM, et al. Phenotypic confirmation of oligodontia, colorectal polyposis and cancer in a family carrying an exon 7 nonsense variant in the AXIN2 gene. *Fam Cancer* 2019;18:311-315.
54. Win AK, Dowty JG, Cleary SP, et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. *Gastroenterology* 2014;146:1208-11 e1-5.
55. Nieuwenhuis MH, Vogt S, Jones N, et al. Evidence for accelerated colorectal adenoma--carcinoma progression in MUTYH-associated polyposis? *Gut* 2012;61:734-8.
56. Vogt S, Jones N, Christian D, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-85 e1-10.
57. El Hachem N, Abadie C, Longy M, et al. Endoscopic Phenotype of Monoallelic Carriers of MUTYH Gene Mutations in the Family of Polyposis Patients: A Prospective Study. *Dis Colon Rectum* 2019;62:470-475.
58. NCCN Guidelines Version 3.2019 - December 13.
59. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019;51:877-895.
60. Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al. A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. *Nat Genet* 2015;47:668-71.
61. Rivera B, Castellsague E, Bah I, et al. Biallelic NTHL1 Mutations in a Woman with Multiple Primary Tumors. *N Engl J Med* 2015;373:1985-6.
62. Belhadj S, Quintana I, Mur P, et al. NTHL1 biallelic mutations seldom cause colorectal cancer, serrated polyposis or a multi-tumor phenotype, in absence of colorectal adenomas. *Sci Rep* 2019;9:9020.
63. Grolleman JE, de Voer RM, Elsayed FA, et al. Mutational Signature Analysis Reveals NTHL1 Deficiency to Cause a Multi-tumor Phenotype. *Cancer Cell* 2019;35:256-266 e5.
64. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P, et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clin Genet* 2018;94:588-589.

65. Groves A, Gleeson M, Spigelman AD. NTHL1-associated polyposis: first Australian case report. *Fam Cancer* 2019;18:179-182.
66. Broderick P, Dobbins SE, Chubb D, et al. Validation of Recently Proposed Colorectal Cancer Susceptibility Gene Variants in an Analysis of Families and Patients—a Systematic Review. *Gastroenterology* 2017;152:75-77 e4.
67. 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. *Hum Genome Var* 2019;6:46.
68. Bakry D, Aronson M, Durno C, et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer* 2014;50:987-96.
69. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-65.
70. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium "Care for CMMR-D" (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014;51:283-93.
71. Adam R, Spier I, Zhao B, et al. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet* 2016;99:337-51.
72. Olkinuora A, Nieminen TT, Martensson E, et al. Biallelic germline nonsense variant of MLH3 underlies polyposis predisposition. *Genet Med* 2019;21:1868-1873.
73. Lieberman S, Walsh T, Schechter M, et al. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of GREM1 and Implications for Screening and Surveillance. *Gastroenterology* 2017;152:1876-1880 e1.
74. McKenna DB, Van Den Akker J, Zhou AY, et al. Identification of a novel GREM1 duplication in a patient with multiple colon polyps. *Fam Cancer* 2019;18:63-66.
75. Jaeger E, Leedham S, Lewis A, 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. *Nat Genet* 2012;44:699-703.
76. 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.
77. Schreibman IR, Baker M, Amos C, et al. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
78. Tomlinson I, Rahman N, Frayling I, et al. Inherited susceptibility to colorectal adenomas and carcinomas: evidence for a new predisposition gene on 15q14-q22. *Gastroenterology* 1999;116:789-95.

79. Bleijenberg AG, JE IJ, van Herwaarden YJ, et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5-year international cohort study. *Gut* 2020;69:112-121.
80. JEG IJ, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2017;66:1225-1232.
81. Yan HHN, Lai JCW, Ho SL, et al. RNF43 germline and somatic mutation in serrated neoplasia pathway and its association with BRAF mutation. *Gut* 2017;66:1645-1656.
82. Taupin D, Lam W, Rangiah D, et al. A deleterious RNF43 germline mutation in a severely affected serrated polyposis kindred. *Hum Genome Var* 2015;2:15013.
83. Buchanan DD, Clendenning M, Zhuoer L, et al. Lack of evidence for germline RNF43 mutations in patients with serrated polyposis syndrome from a large multinational study. *Gut* 2017;66:1170-1172.
84. Win AK, Walters RJ, Buchanan DD, et al. Cancer risks for relatives of patients with serrated polyposis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:770-8.
85. Tieu AH, Edelstein D, Axilbund J, et al. Clinical Characteristics of Multiple Colorectal Adenoma Patients Without Germline APC or MYH Mutations. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:584-8.
86. Giarola M, Stagi L, Presciuttini S, 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. *Hum Mutat* 1999;13:116-23.
87. Kallenberg FGJ, Latchford A, Lips NC, et al. Duodenal Adenomas in Patients With Multiple Colorectal Adenomas Without Germline APC or MUTYH Mutations. *Dis Colon Rectum* 2018;61:58-66.
88. <https://http://www.nccn.org> NCPgiONGGFH-RACV.

Figurer og tabeller

Figur 1. Inddeling af arvelige polyposesyndromer ift. histologi

Arvelige polyposesyndromer		
Histologi	Arvegang	Gen (klinisk betegnelse)
Adenomatøs	AD AR	<i>NTHL1</i> <i>MLH3</i> <i>MSH3</i> <i>MUTYH</i> (MAP) Biallele <i>MMR</i> -defekter (Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD))
Hamartomatøs	AD	<i>STK11</i> (Peutz-Jeghers syndrom) <i>BMPR1A</i> (Juvenil polypose syndrom) <i>SMAD4</i> (Juvenil polypose syndrom /JP-HHT syndrom) <i>PTEN</i> (<i>PTEN</i> -Hamartoma tumour syndrome)
Serrat	AD	<i>RNF43</i> (Serrat polyposesyndrom)*
Blandet	AD	<i>GREM1</i> (tidl. Hereditær Mixed Polypose Syndrom 1)

* Udgør kun en mindre del af patienter med serrat polyposesyndrom. AD=autosomal dominant, AR=Autosomal recessiv.

Figur 2. Kriterier for henvisning til genetisk udredning

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 ekstra-intestinale manifestationer, f.eks. mukokutane pigmenteringer, telangiektasier, epistaxis, aortadilatation, trichilemmomer, papilomatøse læsioner, acral keratose, mamma-, thyroidea- og/eller endometrie-cancer samt makrocephali

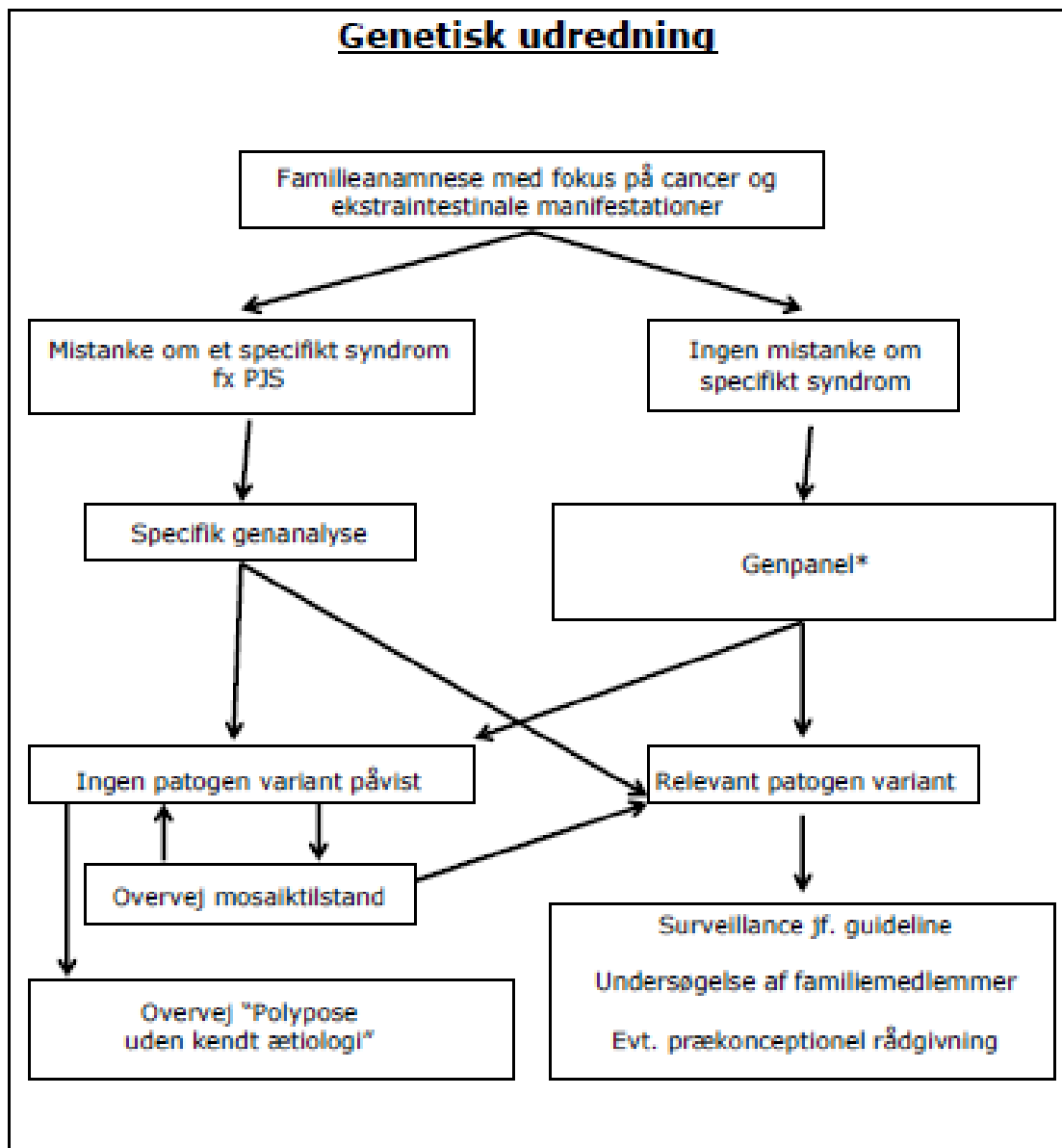
2b: Adenomer

- 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
- Familiehistorie 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 og tandanomalier

2c: Serrate polypper

- En patient med ≥ 5 serrate læsioner/polypper proksimalt for rectum
- En patient med > 20 serrate læsioner/polypper uanset lokalisation

Figur 3. Forløb af genetisk udredning



* Listen over gener, der bør undersøges, vil være dynamisk. Men på nuværende tidspunkt (marts 2020) bør følgende gener være omfattet af genpanelet: APC, POLE, POLD1, MUTYH, NTHL1, MSH2, MLH1, MSH3, MSH6, STK11, SMAD4, BMPR1A, PTEN, RNF43, GREM1, MLH3, PMS2, AXIN2

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.
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, RNF43, GREM1, MLH2, PMS2, AXIN2</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.

Tabel 2. Specifikke kliniske anbefalinger

Forkortelser: APC=Argon Plasma koagulation, EMR=endoskopisk mucosa resektion

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/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 mammae ophører, når det radiologisk vurderes at klinisk mammografi er sufficient.
Testes	0 (fødsel)-12	1	Klinisk 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.
<i>JP-HHT (SMAD4-bærere)</i>				
GI (øvre og nedre)	Som under Juvenil polypose syndrom			
Aortopati/HHT	Henvi til det Danske HHT-center, OUH			
<i>1.-gradsslægtning i familier, hvor der ikke er påvist patogen variant</i>				
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 helst med sidekiggende instrument. Polypektomi, EMR eller APC duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polyppdannelsen afficerer papillen. Duodenal polyp <10 mm bør biopteres. Påfaldende læsioner i ventriklen bør biopteres eller 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 helst med sidekiggende instrument. Polypektomi, EMR eller APC af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polyppdannelsen afficerer papillen. Duodenal polyp <10 mm bør biopteres. Påfaldende læsioner i ventriklen bør biopteres eller fjernes, dog ikke klassisk fundus hyperplasi	

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	Polypektomi, EMR eller APC af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polyppdannelsen afficerer papillen. Duodenal polyp <10 mm bør biopteres. Påfaldende læsioner i ventriklen bør biopteres eller fjernes, dog ikke klassisk fundus hyperplasi	
Kolon	20-75	1	Koloskopi med fjernelse af polypper >5 mm	
MAP (heterozygot m. 1.gradsslægtning med KRC)				
Kolon	50-75	5	Koloskopi med polypektomi	

Syndrom/lokalisering	Alder for kontrol (år)	Kontrol-interval (år)	Screeningsmodalitet	Kommentarer
NTHL1-relateret polypose				
Øvre GI-kanal	40-75	2-3	Polypektomi, EMR, APC af duodenale polypper >10 mm. Papillektomi hvis polyppdannelsen afficerer papillen. Duodenal polyp <10 mm bør biopteres. Påfaldende læsioner i ventriklen bør biopteres eller fjernes, dog ikke klassisk fundus hyperplasi	
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	1-2	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	
Kolon (1.-gradsslægtninge til afficeret og <i>RNF43</i> -bærere med en 1.-gradsslægtning med KRC)	40-60	5	Koloskopi med polypektomi af polypper >5 mm	Eller 10 år før den tidligste diagnose af KRC i familien. 1.-gradsslægtninge, der er over 60 år, når et familiemedlem bliver diagnosticeret, anbefales en enkelt koloskopi.
Polypose uden kendt ætiologi				
Personer med 20-30 til 99 kolorektale adenomer	Fra diagnosen stilles til 75 år	3	Koloskopi med polypektomi	Hvis der påvises ≥ 100 adenomer hos en patient, følges retningslinjerne for familiær adenomatøs polypose (FAP).
1.-gradsslægtninge til afficerede	40 år eller tidligere (se kommentar) til 75 år	3	Koloskopi med polypektomi	Kontrollerne starter senest i samme alder som den yngste slægtning med polypose, 5 år før yngste slægtning med KRC eller ved 40 år.