

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V02210148

Nye arvelige polyposesyndromer som differentialdiagnose hos patienten med tarmpolypper

Anne Marie Jelsing¹, Niels Jespersen², John Gásdal Karstensen², Zohreh Ketabi³, Karina Rønlund⁴, Lone Sunde^{5, 6}, Ole Thorlacius-Ussing⁷, Karin Wadt¹, Niels Qvist⁸ & Charlotte Kvist Lautrup^{5, 6}

1) Klinisk Genetisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Gastroenheden, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital, 3) Gynækologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Klinisk Genetisk Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle, 5) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, 6) Klinisk Genetisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 7) Mave-tarmkirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 8) Kirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V02210148

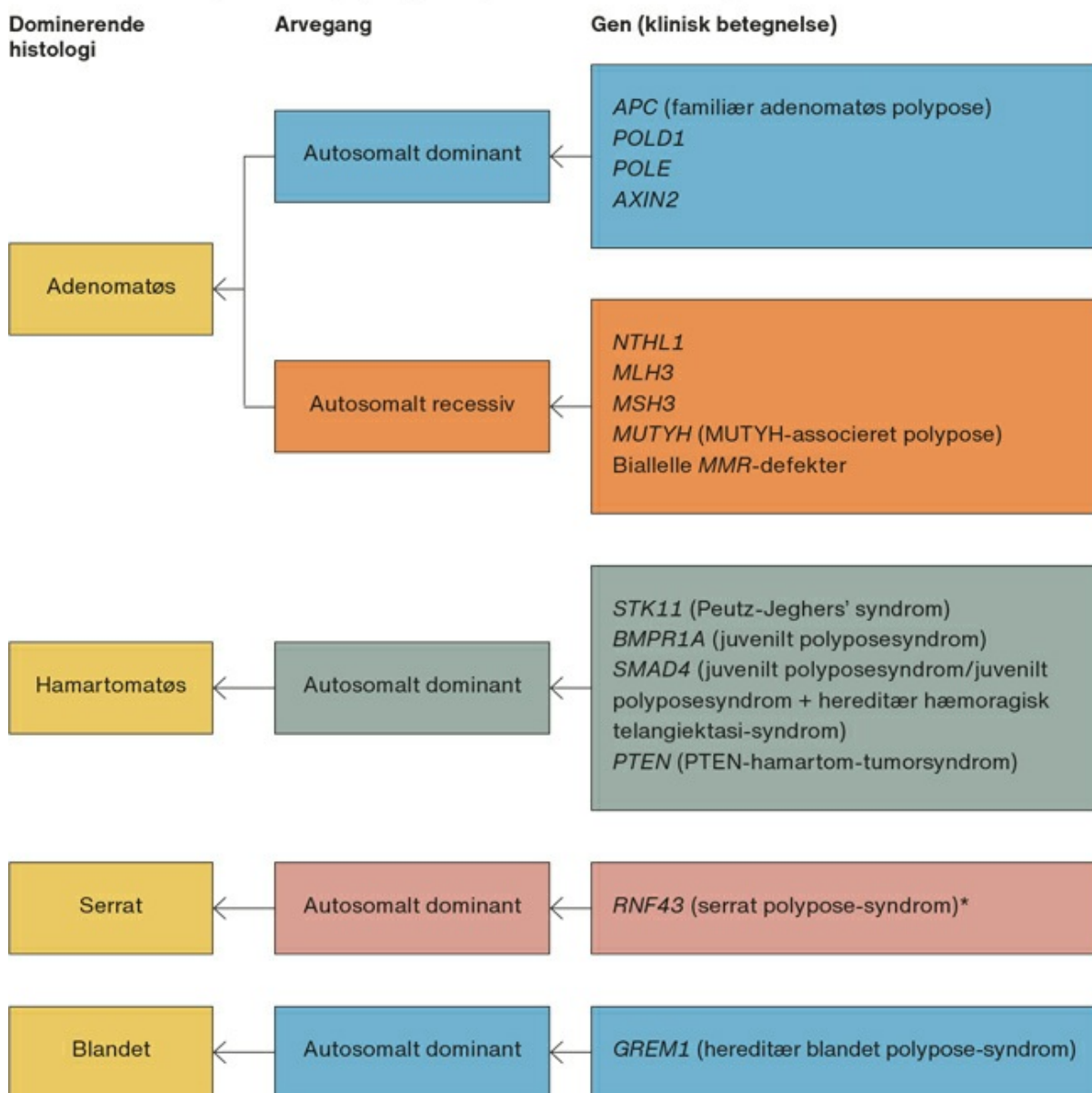
HOVEDBUDSKABER

- Der er identificeret nye arvelige polyposesyndromer i løbet af de seneste ti år.
- Ved mistanke om et arveligt polyposesyndrom bør der henvises til genetisk udredning.
- Ved genetisk udredning kan man stille en præcis diagnose og målrette et kontrolprogram, undersøge familiemedlemmer og evt. tilbyde prænatal diagnostik.

Fund af tarmpolypper ved endoskopiske undersøgelser er hyppige, idet man antager, at 30-50% af befolkningen har en eller flere polypper i tyktarmen efter 50-årsalderen [1]. Som oftest foretages der polypektomi, og patienten kontrolleres efterfølgende i overensstemmelse med gældende retningslinjer for de forskellige underliggende årsager/sygdomme. Polypperne kan dog være en manifestation af et arveligt polyposesyndrom, som er vigtigt at kende, da patienterne og deres familiemedlemmer har en høj risiko for udvikling af kræft i både gastrointestinalkanalen og andre organer. Nogle af syndromerne er også karakteriseret ved ekstraintestinale manifestationer. Behandling og opfølgning afhænger af det tilgrundliggende syndrom.

Traditionelt har de arvelige polyposesyndromer været klassificeret efter den dominerende histologi i de fjernede polypper (**Figur 1**) og den arvegang, som syndromet er nedarvet med. Enkelte af de arvelige polyposesyndromer har været kendt i årtier. Det gælder f.eks. Peutz-Jeghers' syndrom, juvenilt polyposesyndrom og familiær adenomatøs polypose (FAP), hvor en klassisk præsentation med karakteristiske og/eller multiple polypper i en tidlig alder, evt. en positiv familiehistorie og ekstraintestinale manifestationer har været klinisk let genkendelig. Det har hos en del patienter været muligt at påvise patogene germlinevarianter som årsag til syndromerne, f.eks. patogene varianter i *STK11* hos patienter med Peutz-Jeghers' syndrom og patogene varianter i *APC* hos patienter med FAP. Udviklingen i den molekylærgenetiske diagnostik har medført, at der over de senere år er identificeret en række nye genetiske årsager til polypose, og disse syndromer har hver deres karakteristika, risici for cancer og ekstraintestinale manifestationer. Dertil kommer, at man med den øgede brug af genetiske analyser ser, at nogle patienter med patogene varianter i velkendte gener har en mildere fænotype.

FIGUR 1 Inddeling af arvelige polyposesyndromer ift. histologi.



*) Udgør kun en mindre del af patienter med serrat polypose-syndrom.

EPIDEMIOLOGI

Hyppigheden af de arvelige polyposesyndromer er ukendt – især for de sjældnere undertyper. Det hyppigste syndrom er formentlig serrat polypose-syndrom (SPS) med en rapporteret prævalens på ca. 1:100 [2], men hvor man dog (endnu) ikke har påvist en genetisk ætiologi for hovedparten af tilfældene, og hvor der formentlig ikke er tale om en klassisk mendelsk arvegang. I Danmark har vi desuden gode data på antallet af patienter med FAP via Polyposeregistret på Hvidovre Hospital, og det anslås, at der er ca. 360 patienter fra 226 familier i Danmark [3]. Vedrørende Peutz-Jeghers' syndrom er der 30-40 nulevende patienter, og formentligt et tilsvarende antal med juvenil polypose-syndrom [4]. For de resterende syndromer må man antage, at der er betydeligt færre patienter.

ARVEGANG

De arvelige polyposesyndromer nedarves ved enten autosomt dominant arvegang eller autosomt recessiv arvegang. Ved den dominante arvegang har patienten 50% risiko for at videregive den genetiske disposition til sine børn. Typisk påviser man en patogen variant i heterozygot form i et af de gener, som er nævnt i Figur 1 og Tabel 1. En større andel af patienterne – op til 50% – vil have syndromet pga. en nymutation (de novo-variant), dvs. at patienten er den første i familien med syndromet.

TABEL 1 Kliniske manifestationer ved polyposesyndromerne.

| Syndrom | Arvegang | Nyopståede tilfælde, % | Polyposelokalisation | Ekstraintestinale manifestationer | Cancer | | |
|---------------------------------------|----------|------------------------|--|---|--|--|-------------------------|
| | | | | | lokalisering | kumulativ risiko eller hyppighed blandt bærere | debutalder, år |
| Peutz-Jeghers syndrom | AD | 50 | Primært tyndtarm Colon, rectum, ventrikel | Mukokutane pigmenteringer: perioralt, på hænder og fødder, bukkalt og perianalt Polypper kan ses ekstraintestinalt f.eks. vaginalt | Colon, rectum | 39% | 42-46 ^a |
| | | | | | Ventrikel | 29% | 30-40 |
| | | | | | Tyndtarm | 13% | 37-42 |
| | | | | | Mamma | 32-54% | 37-59 |
| | | | | | Ovarier | 21% | 28 |
| | | | | | Cervix: malignt adenom | 10% | 34-40 |
| | | | | | Uterus | 9% | 43 |
| | | | | | Pancreas | 11-36% | 41-52 |
| | | | | | Testikel: Sertoli-celletumor | 9% | 6-9 |
| | | | | | Lunge | 7-17% | 47 |
| Juvenil polypose syndrom | AD | 50 | Colon, rectum, ventrikel især SMAD4-relateret JPS | For SMAD4-relateret JPS: epistaxis, telangiektasi, AV-malformation f.eks. pulmonalt, torakale aortaanerismer | Colon/rectum | 38% | 36 ^b |
| | | | | | Ventrikel (specielt for SMAD4-relateret JPS) | 21% | 44 |
| Familiær Adenomatøs Polypose | AD | 40 | Colon, rectum, duodenum Ventrikel (fundus kirtel hyperplasier) Sjældnere i ileum | Desmoide tumorer, Epidermoid cyster, osteomer, tand-anomalier f.eks. overtallige tænder, CHRPE | Colon, rectum | ≈ 100% | 39 ^a |
| | | | | | Duodenum | 4-12% | 17-81 ^a |
| | | | | | Ventrikel | < 1% | ? |
| | | | | | Pancreas | 1% | ? |
| | | | | | Thyroidea, papillært | 1% primært kvinder | Oftest 18-35 |
| | | | | | Hepatoblastom | < 2% | Oftest før 3 år |
| | | | | | Medullablastom | 1% | ? |
| POLE-relateret polypose | AD | - | Colon, rectum Mere sjældent i duodenum/ventrikel | Café au lait-pletter | Colon, rectum | 21-92% | 50 ^b |
| | | | | | Uterus | 25% | |
| | | | | | Ovarier | ? | |
| | | | | | Pancreas | ? | |
| | | | | | Malignt melanom | ? | |
| | | | | | Colon/rectum | 50-90% | 40 ^b |
| POLD1-relateret polypose | AD | - | Colon, rectum Mere sjældent i duodenum/ventrikel | - | Uterus | 75% | ? |
| | | | | | Usikker, mulig forhøjet risiko for mamma, ovarie, blærecancer | | |
| AXIN2-relateret polypose | AD | - | Colon rectum | Oligodonti, ektodermal dysplasi | Colon, rectum | 13/35 patienter | 36 ≥ 80 |
| MUTYH-relateret polypose | AR | - | Colon, rectum Duodenum/ventrikel | - | Colon, rectum | 80-90% | 48 ^b |
| | | | | | Duodenum | 4% | 61 |
| | | | | | Ovarier | 6-14% | 51 |
| | | | | | Blære | 6-8% (♀), 6-25% (♂) | 61 |
| | | | | | Malignt melanom | ? | ? |
| | | | | | Mamma | ? | ? |
| | | | | | Uterus | 3% | 51 |
| NTHL1-relateret polypose | AR | - | Colon og rectum Sjældnere: duodenum, øsofagus | - | Colon, rectum | 16/29 patienter | 61 ^a (33-73) |
| | | | | | Mamma | 9/15 ♀ | 49 (38-63) |
| | | | | | Uterus | 5/15: præcancer + cancer | 57,0 (6-74) |
| | | | | | Duodenum | ? | - |
| Congenital mismatch repair deficiency | AR | - | Colon, rectum, duodenum Sjældent: lever, ventrikel | Café au lait-pletter Mere sjældent: neurofibromer | Colon, rectum | 59/146 patienter | 16 ^a (8-48) |
| | | | | | Duodenum | 18/149 patienter | 28 ^b (11-42) |
| | | | | | Hæmatologisk malignitet | 48/146 patienter | 6 ^b (0,4-21) |
| | | | | | Hjernetumor | 58/146 patienter | 9 ^b (2-40) |
| | | | | | Usikker, mulig forhøjet risiko for: colon-, rectum-, ventrikel-, mammacancer, astrocytom | ? | ? |
| GREM1-relateret blandet polypose | AD | ? | - | - | Colon, rectum | ? | ? |
| Serrat polyposesyndrom | ? | ? | - | - | Colon, rectum | 15-35% | 54 ^b |

AD = autosomt dominant; AR = autosomt recessiv; AV = arteriovenøs; CHRPE = kongenit hypertrofi af retinal pigmentepitel; JPS = juvenil polyposesyndrom.

a) Gennemsnit.

b) Median.

For de autosomt recessive polyposesyndromer vil der ofte være negativ familiehistorik, og hvis der er andre afficerede i familien, vil de findes blandt patientens søskende. Risikoen for, at patientens børn får syndromet, vil

afhænge af, om patientens partner er anlægsbærer. Der kan være indikation for via en blodprøve at anlægsbærerscreene en partner, men det vil være en vurdering, der foretages på den klinisk genetiske afdeling i forbindelse med den genetiske udredning.

Hos en del patienter er det ikke muligt at påvise patogene genvarianter, selvom de klinisk har polypose. Det kan skyldes tekniske begrænsninger på de genetiske analyser, at vi endnu mangler at afdække en række genetiske årsager, eller måske at syndromerne har en anden ætiologi.

HVORNÅR SKAL MAN MISTÆNKE ET POLYPOSESYNDROM?

Der er et stort fænotypisk overlap mellem syndromerne, og flere polyposesyndromer kan fremstå med en mere blandet polyphistologi. Derfor er det ikke altid klinisk muligt at skelne det ene polyposesyndrom fra det andet. Hertil kommer, at den øgede endoskopiske aktivitet som følge af tarmkræftscreening har medført, at man som kliniker hyppigere vil være i tvivl om, hvorvidt man står over for et arveligt polyposesyndrom eller ej. Patientens alder, familiehistorik, antal polypper, histologi og evt. ekstraintestinale manifestationer skal tages med i overvejelserne om, hvorvidt en henvisning til genetisk udredning er relevant, og ellers er der opstillet vejledende henvisningskriterier til genetisk udredning i Tabel 2.

TABEL 2 Kriterier for henvisning til genetisk udredning.

Hamartomatøse polypper, herunder Peutz-Jeghers-polypper og juvenile polypper

Patient med ≥ 1 Peutz-Jeghers-polypper

Patient med ≥ 2 juvenile polypper

Patient med ≥ 1 hamartomatøse polypper og ≥ 1 ekstraintestinale manifestationer, f.eks. mukokutane pigmenteringer, telangiektasier, epistaxis, aortadilatation, trikilemmomer, papilomatøse læsioner, akral keratose, mamma-, thyroidea og/eller endometrie-cancer, makrocefali

Adenomer

Patient, der i alt har haft > 25 adenomer

Patient, der i alt har haft > 10 adenomer før 50-årsalderen

Patient, der i alt har haft 3 adenomer før 30-årsalderen

Familiehistorie med ≥ 1 af de adenomatøse polyposesyndromer

Patient, der har haft adenomer og/eller ekstraintestinale manifestationer, som indikerer et arveligt polyposesyndrom., f.eks. desmoide tumorer, papillær thyroideacancer, epidermale cyster, osteomer, café au lait-pletter og tandanomalier

Serrate polypper

Patient med ≥ 5 serrate polypper proksimalt for rectum

Patient med > 20 serrate polypper uanset lokalisering

DIAGNOSTISK INDELING

Polyposesyndromerne inddeles efter arvegang og histologi. Histologisk kan de klassificeres som hamartomatøse, adenomatøse, serrate eller blandede. De hamartomatøse polyposesyndromer omfatter Peutz-Jeghers' syndrom, hvor polypperne overvejende er lokaliseret i tyndtarmen, juvenil polypose-syndrom, hvor polypperne typisk findes i tyktarmen og ventriklen, samt *PTEN*-hamartom-tumorsyndrom, hvor man overvejende ser polypper i tyktarmen. Peutz-Jeghers' syndrom debuterer ofte før 20-årsalderen og i halvdelen af tilfældene med akut

abdomen pga. polypinduceret invagination af tyndtarmen [5]. Karakteristisk for Peutz-Jeghers' syndrom er desuden mukokutane pigmenteringer, der findes på læberne og i kindslimhinden samt evt. på hænderne og fødderne. Debutsymptomerne ved juvenil polypose-syndrom er ofte mere uspecifikke med mavesmerter og anæmi – og i nogle tilfælde er cancer i tidlig voksenalder det første symptom. En undergruppe af patienter med juvenil polypose-syndrom har patogene varianter i *SMAD4* og kan have symptomer på hereditær hæmoragisk telangiectasi med recidiverende epistaxis samt aortopati (torakal aortadilatation/aneurisme) [6]. Ved alle tre syndromer har man en øget kræftisiko, der er højest ved Peutz-Jeghers' syndrom, hvor den overordnede kumulative cancerrisiko ved 80 år er på mere end 85% [7]. Det er som oftest – men ikke altid – muligt at påvise en patogen variant i de gener, som er associeret til syndromet.

De adenomatøse polyposesyndromer kan nedarves både autosomt dominant og autosomt recessivt. Syndromerne er domineret af polypper i både tyktarm og ventrikel/duodeum og omfatter FAP, der skyldes patogene varianter i *APC*, men også en række nyere syndromer, der skyldes patogene varianter i *POLD1*, *POLE* og *AXIN2*. De autosomt recessive syndromer omfatter den mere velkendte *MUTYH*-associerede polypose, den sjældne *NTHL1*-relaterede polypose og de ekstremt sjældne *MSH3*-og *MLH3*-relaterede polyposesyndromer.

Ved alle syndromer ses der øget risiko for kolorektal cancer (KRC), men også for andre cancertyper. Det gælder f.eks. *NTHL1*-relateret polypose, hvor man ser en øget risiko for mamma- og endometriecancer [8-15], samt *POLE*- og *POLD1*-relateret polypose, hvor man ser øget risiko for bl.a. endometriecancer [16, 17].

Ekstraintestinale manifestationer ses f.eks. ved *AXIN2*-relateret polypose med oligodonti og/eller ektodermal dysplasi [18]. Klassisk FAP debuterer typisk i teenageårene med polypose, der uden intervention vil udvikle sig til KRC. De andre adenomatøse polyposesyndromer debuterer typisk i voksenalderen. *MUTYH*-associeret polypose skyldes biallele patogene varianter i *MUTYH* og anlægshæftigheden i den danske befolkning er relativt høj, 1-2%. Anlægshæftere for patogene *MUTYH*-varianter har formentlig også en højere risiko for at udvikle KRC, især hvis de har en nær slægtning med KRC [19].

SPS, der tidligere kaldtes hyperplastisk polypose-syndrom, er karakteriseret ved multiple polypper af serrat type i colon. Selvom SPS på nuværende tidspunkt regnes for et arveligt polyposesyndrom, synes tilstanden ikke at følge klassisk mendelsk arvegang. Hos en mindre andel af patienterne har man påvist en monogen årsag i form af en patogenvariant i *RNF43* [20-22], der nedarves autosomt dominant. Personer med SPS har en øget risiko for KRC og bør følges tæt [23].

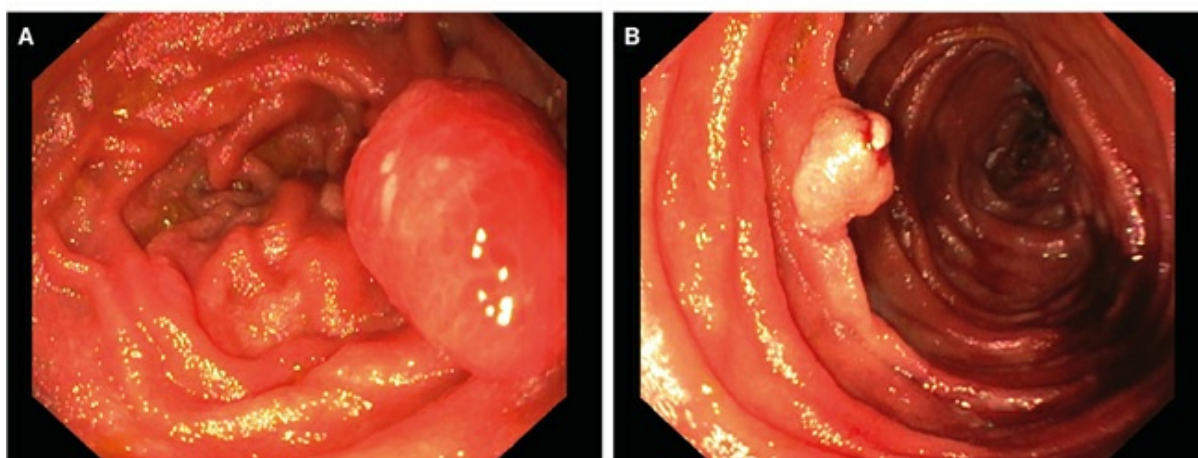
GENETISK UDREDNING OG RÅDGIVNING

Ved genetisk udredning optages der detaljeret familieanamnese, og der igangsættes molekylærgenetisk udredning – som oftest på en blodprøve fra patienten. Hvis patienten er afdød, og de henviste er patientens slægtninge, kan der i mange tilfælde foretages genetiske analyser på DNA fra gemt væv. Typisk vil man screene et panel af gener, der er relateret til polypose og tidlig KRC, men i tilfælde, hvor resultatet af de kliniske undersøgelser med stor sandsynlighed tyder på et specifikt syndrom, kan man overveje at fokusere sin undersøgelse på et enkelt eller få gener. Påvises der en eller flere patogene varianter, skal dette tolkes ift. bl.a. familiehistorien, *in silico*-analyser, variantfrekvens og eventuelt funktionelle analyser. Hvis de molekylærgenetiske undersøgelser har negativt resultat, og det kliniske billede hos patienten tyder på et polyposesyndrom, bør muligheden for mosaïcisme overvejes, eftersom dette er påvist ved flere polyposesyndromer f.eks. FAP og Peutz-Jeghers' syndrom [24, 25]. For patienter, der er i fertil alder, vurderes det, om der er indikation for tilbud om prænatal diagnostik, herunder præimplantationsgenetisk diagnostik.

KONTROL OG BEHANDLING

Det kan være vanskeligt at anbefale en specifik behandling og kontrol for de enkelte syndromer. På baggrund af syndromernes sjældenhed er der meget få langtidsopfølgende studier, og de fleste anbefalinger er erfaringsbaserede. En undtagelse er klassisk FAP, hvor man har et godt kendskab til naturhistorien. Hos denne patientgruppe foretager man typisk kolektomi med ileorektal anastomose eller ileoanal anastomose med J-pouch-reservoir i de sene teenageår/den tidlige voksenalder for at forebygge udviklingen af cancer. For patienter med en af de andre polyposesyndromer vil endoskopisk overvågning i mange tilfælde være tilstrækkelig (Figur 2). For undergruppen af patienter med *SMAD4*-varianter og juvenil polypose-syndrom er det velkendt, at der er en øget risiko for ventrikelpolypose og -cancer, og en del af disse patienter bliver profylaktisk gastrektomeret.

FIGUR 2 Endoskopiske billeder fra tyndtarmen hos en patient med Peutz-Jeghers' syndrom (A) og colon hos en patient med juvenil polyposesyndrom (B).



Der er udgivet retningslinjer for kontrol af Dansk Kirurgisk Selskab og Dansk Selskab for Medicinsk Genetik: »Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer« [26] samt »Udredning og opfølgning for FAP, A-FAP og GAPPS« [27]. For Cowdens syndrom kan der henvises til de danske guidelines fra 2020 [28].

I mange tilfælde er valget af kontrolprogram/behandling en vurdering fra patient til patient, og vi må forvente, at der i de kommende år opnås ny viden om syndromerne, og at der kan komme nye polyposesyndromer til. Det er væsentligt, at patienterne bliver registreret i henh. HNPPC-registret og Polyposeregistret.

Korrespondance Anne Marie Jelsing. E-mail: Anne.marie.jelsing@regionh.dk

Antaget 11. august 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. september 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V02210148

SUMMARY

New hereditary polyposis syndromes in the patient with intestinal polyps

Anne Marie Jelsing, Niels Jespersen, John Gásdal Karstensen, Zohreh Ketabi, Karina Rønlund, Lone Sunde, Ole Thorlacius-Ussing, Karin Wadt, Niels Qvist & Charlotte Kvist Lautrup

Ugeskr Læger 2021;183:V02210148

Hereditary polyposis syndromes (HPS) are a group of rare, inherited syndromes characterised by the presence of histopathological specific or numerous intestinal polyps and a high risk of intestinal and extraintestinal cancer. During the last decade, several new HPS have been discovered, as it is possible to detect pathogenic germline variants in genes not previously known to be associated with polyposis. This review summarises the current knowledge on the syndromes and discusses genetic testing as part of the diagnostic pipeline when suspecting a polyposis syndrome.

REFERENCER

1. Oines M, Helsing LM, Bretthauer M et al. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:419-24.
2. Song H, Tetangco E, Martin E et al. Serrated polyposis syndrome: increasing awareness and importance. *Cureus* 2020;12:e9198.
3. Karstensen JG, Burisch J, Pommergaard HC et al. Colorectal cancer in individuals with familial adenomatous polyposis, based on analysis of the Danish Polyposis Registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2294-300.
4. Jelsig AM, Qvist N, Sunde L et al. Disease pattern in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:997-1004.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Grolleman JE, de Voer RM, Elsayed FA et al. Mutational signature analysis reveals NTHL1 deficiency to cause a multi-tumor phenotype. *Cancer Cell* 2019;35:256-66.
12. Fostira F, Kontopodis E, Apostolou P et al. Extending the clinical phenotype associated with biallelic NTHL1 germline mutations. *Clin Genet* 2018;94:588-9.
13. Groves A, Gleeson M, Spigelman AD. NTHL1-associate polyposis: first Australian case report. *Fam Cancer* 2019;18:179-82.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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;18:311-5.
19. 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.

20. 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;66:1645-56.
21. 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.
22. 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;66:1170-2.
23. 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;69:112-21.
24. Jelsig AM, Bertelsen B, Forss I et al. Two cases of somatic STK11 mosaicism in Danish patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2021;20:55-9.
25. 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.
26. Dansk Kirurgisk Selskab og Dansk Selskab for Medicinsk genetik. Udredning og opfølgning for arvelige polyposesyndromer. <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/> (1. jun 2021).
27. Udredning og opfølgning for FAP, A-FAP og GAPPs. <https://dsmg.dk/kliniske-guidelines/dsmg-guidelines/> (1. jun 2021).
28. 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;63:103873.