



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Genetic and clinical aspects of inherited syndromes associated with adenomatous polyposis

Ghorban Oghli, Z.

Citation

Ghorban Oghli, Z. (2023, May 25). *Genetic and clinical aspects of inherited syndromes associated with adenomatous polyposis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3618966>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3618966>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

APPENDICES

A

Samenvatting en Discussie

Publications

Acknowledgments

Curriculum Vitae

SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Dit proefschrift heeft tot doel ons begrip van de genetische en klinische aspecten van erfelijke syndromen geassocieerd met adenomateuze polyposis (APC-geassocieerde polyposis, MUTYH-geassocieerde polyposis en Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome) te vergroten om de surveillance en behandeling te optimaliseren en de levensverwachting van deze patienten te verbeteren.

GENETISCHE MODIFICATIE VAN COLONMANIFESTATIES BIJ APC-GEASSOCIEERDE POLYPOSIS

APC-geassocieerde polyposis is een autosomaal dominant kankerpredispositie syndroom dat wordt veroorzaakt door een kiembaanpathogene variant in het APC-gen. Colonmanifestaties van FAP omvatten de ontwikkeling van honderden tot duizenden adenomateuze poliepen. De correlatie tussen de mutatieplaats in het APC-gen en het colonfenotype van FAP is goed ingeburgerd.¹ De fenotypische variabiliteit die wordt waargenomen bij patiënten met dezelfde APC-mutatie suggereert echter dat naast het genotype, andere factoren het fenotype van de ziekte bij APC-mutatiedragers wijzigen. De rol van modifierende genen bij de ernst van de ziekte van FAP is bestudeerd en er zijn verschillende modifierende factoren voorgesteld.²⁻⁵ Yanaru-Fujisawa *et al.* rapporteerden de associatie van fosfolipase A2 Groep IIa en fundusklierpolyposis bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis.⁵ In een ander onderzoek, suggereerde Crobtee *et al.* dat polymorfismen in NAT1- en NAT2-varianten de ernst van colon-FAP kunnen verklaren.⁶

In hoofdstuk 2 hebben we onderzocht of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) die geassocieerd zijn met CRC in de algemene populatie, mogelijk het fenotype van de dikke darm in APC-mutatiedragers kunnen beïnvloeden. We hebben 16 CRC-geassocieerde SNP's gegenotypeerd die werden geïdentificeerd door Genome Wide Association Studies (GWAS) in een cohort van 419 APC-mutatiedragers en vergeleken de allelfrequentie van deze SNP's bij patiënten met minder dan 100 en meer dan 100 adenomen. In deze studie identificeerden we twee CRC-geassocieerde SNP's, rs16892766 (8q23.3) en rs3802842 (11q23.1),

die een verband vertonen met het aantal adenomen bij APC-mutatiedragers. Dragerschap van het C-allel op 8q13.1 (rs16892766) vertoonde een trend van associatie met de ≥ 100 poliepgroep. Een borderline-associatie werd waargenomen in het codominante overervingsmodel voor rs3802842 en dragers van het risico-allel van deze SNP kwamen ook vaker voor in de meer ernstige fenotypegroep. Vervolgens hebben we de gezamenlijke associatie van deze twee SNP's getest en beide bleven borderline-significant met behulp van de dominante overervingswijze, maar de interactie van de twee SNP's was niet significant. Verder vergeleken we het totale aantal sporadische CRC-risico-allelen in beide groepen en het gemiddelde aantal risico-allelen was vergelijkbaar.

CD36-polymorfismen zijn recentelijk bestudeerd bij patiënten met APC-mutatie en bij deze patiënten werd een verband gevonden met de leeftijd van ontstaan van de ziekte.^{7,8} In de eerste studie van Holmes et al. werden drie SNP's in CD36 (rs1049673, rs1761667 en rs1984112) getest in 275 FAP-patiënten.⁷ In een vervolgonderzoek door Corner et al naar CD36 SNP's in een groter cohort van 395 FAP-patiënten, werd een significant verschil gezien in de leeftijd waarop de ziekte begon bij patiënten met een APC-mutatie in het MCR-gebied en een homozygoot wildtype allel in rs1984111 SNP.⁸

Sinds onze studie zijn er nieuwe CRC-geassocieerde SNP's geïdentificeerd, maar hun associatie met het fenotype van FAP is nog niet onderzocht.^{10,11}

Concluderend is het duidelijk dat SNP's een modifierend effect kunnen hebben op het fenotype van de ziekte, wat de aanvangsleeftijd en de ernst van polyposis beïnvloedt. Het identificeren van deze modifiers zou de gepersonaliseerde behandeling van FAP-patiënten aanzienlijk kunnen verbeteren, waardoor het zoeken naar nieuwe modifiers van groot belang wordt. Daarnaast zijn grote multicenter studies nodig om de impact van nieuw ontdekte SNP's op de medische behandeling van FAP-patiënten te onderzoeken.

TUMORSPECTRUM IN APC-MUTATIEDRAGER

Colorectale kanker (CRC) is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met pathogene varianten in het APC-gen, maar colorectale screening en tijdige preventieve colectomie bij deze patiënten

hebben geleid tot een substantiële vermindering van de mortaliteit als gevolg van CRC.¹²⁻¹⁴ Patiënten met FAP hebben ook een verhoogd risico op buiten het colon gelegen kanker, waaronder kanker van de twaalfvingerige darm, hepatoblastoom, hersen-, schildklier- en alvleesklierkanker. Het risico op deze kankers varieert sterk in eerdere studies.¹⁵⁻¹⁸ Daarom was de waarde van extra-intestinale screeningsprogramma's onbekend en bestond er geen consensus over de noodzaak van aanvullende surveillance-aanbevelingen voor deze kankers. In hoofdstuk 3 onderzochten we het tumorspectrum bij patiënten met APC-geassocieerde polyposis om te begrijpen of de levensverwachting van deze patiënten verder kan worden verbeterd door de bestaande surveillanceprogramma's uit te breiden naar andere organen zoals de schildklier, maag, lever of pancreas.

In deze studie met 582 APC-mutatiedragers werden 85 buiten het colon gelegen maligniteiten gediagnosticeerd bij 74 patiënten. De meest voorkomende tumoren die werden gevonden, waren kanker van de twaalfvingerige darm en huidtumoren. De frequentie van andere FAP-geassocieerde kankers zoals kanker van de schildklier, lever (hepatoblastoom), hersenen en maag was laag. Van de goedaardige laesies waren de meest frequente fundic gland poliepen, duodenum- en maagadenomen en desmoïdtumoren. De meest voorkomende doodsoorzaak was kanker (59%), met 42% van de sterfgevallen door kanker als gevolg van CRC en 21% van de sterfgevallen door kanker als gevolg van duodenum kanker. Andere doodsoorzaken van kanker waren longkanker bij drie patiënten, alvleesklierkanker en kanker van onbekende primaire vorm bij twee patiënten en hersentumor, maagkanker, non-Hodgkin-lymfoom en hepatocellulair carcinoom bij één patiënt. Eén patiënt stierf als gevolg van schildklierkanker op 78-jarige leeftijd. De tweede en derde meest voorkomende doodsoorzaken waren respectievelijk hart- en vaatziekten (12,5% van alle sterfgevallen) en desmoïdtumoren (10,7% van alle sterfgevallen).

In een (recente) systematische review en meta-analyse van de prevalentie van schildklierandoeningen bij FAP werd geconcludeerd dat hoewel goedaardige schildklierandoeningen vaak voorkomen, schildklierkanker zelden voorkomt en dat slechts een kleine subgroep van patiënten baat kan hebben bij screening met



echografie.¹⁹ Deze bevinding wordt ondersteund door de resultaten van onze studie waarbij schildklierkanker werd gedocumenteerd bij 1,5% en slechts één patiënt stierf op 78-jarige leeftijd. Meer recent werd in Japan een retrospectief onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd onder 107 patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP). Kanker en/of desmoïdtumor werd gemeld bij 59% van de patiënten en CRC was de belangrijkste doodsoorzaak (46%), gevolgd door desmoïdtumor, dunnedarmkanker, eierstokkanker, darmkanker en sepsis. Bij de laatste follow-up waren echter alle patiënten met maag- of schildklierkanker nog in leven.²⁰ Gezien de hoge incidentie van goedaardige schildklieraandoeningen, de lage prevalentie van schildklierkanker en de zeldzame mortaliteit bij FAP-patiënten, lijkt het erop dat schildklierscreening extra belasting en angst veroorzaakt maar geen overlevingsvoordeel voor deze patiënten.^{17,18}

Endoscopie van het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal vanaf de leeftijd van 20-25 jaar wordt momenteel aanbevolen voor de behandeling van poliepen in de twaalfvingerige darm, maar er zijn geen aanbevelingen met betrekking tot screening op darmkanker distaal van de twaalfvingerige darm, aangezien bewijs op hoog niveau ontbreekt.²¹⁻²³ In ons cohort hebben we ook geen maligniteiten van de dunne darm ontdekt distaal van de twaalfvingerige darm, maar een recent onderzoek bij 107 FAP-patiënten in Japan, werden drie maligniteiten van de dunne darm ontdekt en de doodsoorzaak bij 2 patiënten.²⁰

Met betrekking tot alveesklieerkanker bij FAP wordt screening ook niet aanbevolen, aangezien er geen bewijs van hoge kwaliteit is en geïndividualiseerde screening misschien aangewezen is als er een familiegeschiedenis aanwezig is.^{22,23}

Routinematige screening op hepatoblastoom is momenteel discutabel en richtlijnen suggereren dat abdominale echografie en meting van α -foetoproteïne elke 3-6 maanden gedurende de eerste 5-10 levensjaren kan worden overwogen, vooral als er een familiegeschiedenis aanwezig is.^{22,23} In ons onderzoek werden 4 gevallen van hepatoblastoom gedocumenteerd, maar er was geen sterfte gerelateerd aan deze maligniteit.

Op basis van ons onderzoek en gegevens in de literatuur concludeerden we dat uitbreiding van deze surveillanceprogramma's naar extra-intestinale kankers de levensverwachting van APC-mutatiedragers niet verder zal verbeteren.

BARRETT'S SLOKDARM IN APC EN MUTYH GEASSOCIEERDE POLYPOSE

Barrett-slokdarm (BE), gekenmerkt door vervanging van plaveiselepitheel door cilindrisch epitheel in distale slokdarm, wordt verondersteld verantwoordelijk te zijn voor de meeste gevallen van adenocarcinoom van de slokdarm (EAC). Chronische ontsteking als gevolg van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) is de belangrijkste oorzaak van BE en EAC. Afgezien van GORZ zijn abdominale obesitas en roken bekende risicofactoren voor Barrett-slokdarm en geassocieerd adenocarcinoom.²⁴⁻²⁷

Genetische factoren spelen ook een rol bij BE en EAC.²⁸⁻³¹ Er werd een hoge genetische correlatie en polygene overlap gerapporteerd tussen BE en EAC.²⁸ Bovendien heeft een genoombrede associatiestudie drie significante vatbaarheidsloci geïdentificeerd in een gecombineerde groep gevallen met adenocarcinoom van de slokdarm en de slokdarm van Barrett.³¹ Dai et al rapporteerden ook een gevoeligheidslocus die de associatie van gastro-oesofageale reflux met de slokdarm van Barrett beïnvloedt.³⁰

MUTYH-geassocieerde polyposis veroorzaakt door biallelische MUTYH-mutaties in de kiembaan werd voor het eerst beschreven in 2002.³² Colon fenotype van patiënten met MUTYH-geassocieerde polyposis (MAP) lijkt grotendeels op AFAP. Verschillende onderzoeken rapporteerden een verhoogd risico op extra-intestinale maligniteiten, waaronder eierstok-, blaas- en huidkanker, en een trend van een verhoogd risico op borstkanker.³³ Goedaardige huidtumoren, lipomen en goedaardige endometrium- en borsttumoren zijn ook gevonden bij MAP-patiënten.³³

Gatalica et al. rapporteerden een hoge frequentie (16%) van Barrett's slokdarm (BE) bij patiënten met adenomateuze polyposis coli (APC)-geassocieerde polyposis (FAP) in een kleine groep van 36 patiënten.³⁴ Om het ziektefenotype beter te begrijpen, onderzochten we daarom de prevalentie van BE en EAC bij

patiënten met MUTYH-mutaties en ook een groot cohort met kiembaan-APC-mutaties in hoofdstuk 4.

We bestudeerden de prevalentie van BE bij 72 patiënten met MAP en 407 patiënten met FAP en beschikbare rapporten over gastro-intestinale endoscopie en/of pathologie. We hebben aangetoond dat de prevalentie van BE bij MAP-patiënten 9,7% was, wat > 5 keer hoger is dan gerapporteerd in de algemene bevolking. In tegenstelling tot de vorige studie werd er echter geen verhoogde frequentie van BE gevonden bij de FAP-patiënten. Een andere observatie van deze studie was dat er bij twee MAP-patiënten een versnelde progressie leek te zijn van respectievelijk lichte dysplasie naar hoogwaardige dysplasie en EAC.

Concluderend toont deze studie aan dat de prevalentie van BE veel hoger is bij patiënten met MAP in vergelijking met de algemene bevolking. De verminderde MUTYH-eiwitfunctie die een rol speelt bij het herstel van DNA-schade veroorzaakt door oxidatieve stress zoals GORZ kan de hoge frequentie van BE in MAP verklaren. Daarentegen is de prevalentie van BE niet verhoogd bij FAP-patiënten.

Op basis van de resultaten van onze studie raden we aan om aandacht te besteden aan de aanwezigheid van BE bij patiënten met MAP wanneer endoscopie van het bovenste deel van het maagdarmkanaal wordt uitgevoerd. Als de waargenomen versnelling van hooggradige dysplasie en EAC-ontwikkeling in meer studies wordt bevestigd, moet intensieve follow-up worden overwogen bij patiënten met BE.

SURVEILLANCEPROTOCOL EN UITKOMST BIJ HET CONSTITUTIONEEL MISMATCH-REPARATIEDEFICIËNTIESYNDROOM

Constitutionele mismatch-reparatiedeficiëntie (CMMRD) is een autosomaal recessief erfelijk kankersyndroom dat wordt veroorzaakt door biallelische MMR-mutaties. Hoewel CMMRD een zeldzame aandoening is, worden er momenteel veel meer patiënten gediagnosticeerd vanwege de recente vorderingen op het gebied van high-throughput sequencing. De klinische presentatie van CMMRD is variabel, variërend van goedaardige poliepen en meerdere café au lait maculae

tot een breed spectrum van maligniteiten die beginnen in de kindertijd, waaronder hersenen, hematologische of gastro-intestinale.

Durno et al. en Sjursen *et al.* rapporteerde over de uitkomst van surveillance van drie CMMRD-patiënten over een periode van respectievelijk 10 en 26 jaar.^{35,36} In deze follow-up periode werden veel kwaadaardige tumoren zoals CRC gediagnosticeerd en behandeld. Bovendien werden meerdere premaligne tumoren, waaronder hooggradige en laaggradige adenomateuze poliepen, opgespoord en verwijderd.

Tot voor kort waren er geen formele richtlijnen beschikbaar voor de behandeling van CMMRD-patiënten. Daarom besloot het nieuw opgerichte Europese Consortium “Care for CMMRD” (C4CMMRD) diagnostische criteria voor CMMRD te ontwikkelen, evenals richtlijnen voor behandeling en surveillance.

De WHO heeft een reeks criteria gedefinieerd waaraan moet worden voldaan voordat screeningsprogramma's worden ingevoerd.³⁷ Deze criteria kunnen ook worden toegepast bij de surveillance van personen met een erfelijk kankersyndroom. In hoofdstuk 5 hebben we de literatuur beoordeeld en klinische gegevens verzameld over het tumorspectrum van bijna alle CMMRD-patiënten die in de literatuur zijn gepubliceerd, d.w.z. 146 CMMRD-patiënten uit 91 families.³⁸ De meest voorkomende kankers bij deze patiënten waren CRC, hersentumoren, hematologische maligniteiten en kankers van de dunne darm. We onderzochten ook de leeftijdsverdeling van de bovengenoemde kankers. Gebruikmakend van alle informatie over het tumorspectrum, het natuurlijk beloop en de leeftijdsverdeling van de maligniteiten, evalueerden we of surveillance van de verschillende kankers geassocieerd met CMMRD voldeed aan de WHO-criteria. Op basis van onze studie en discussies tussen de leden van het Europees Consortium “Care for C4CMMRD”, werd een surveillanceprotocol voorgesteld.³⁸

Het Europese Consortium, C4CMMRD, besloot ook om een Europees register van CMMRD-patiënten op te richten om prospectieve klinische gegevens te verzamelen en klinische studies mogelijk te maken. Een van deze onderzoeken was het evalueren van de effectiviteit van het C4CMMRD-surveillanceprotocol.

In hoofdstuk 6 beschrijven we de resultaten van surveillance bij 22 patiënten over een periode van vier jaar. Ondanks deze korte follow-up ontdekte het programma acht kwaadaardige tumoren, waaronder drie hersentumoren, drie kankers van het bovenste deel van het maagdarmkanaal en twee darmkankers. De meeste van deze tumoren konden met succes worden behandeld. Bovendien ontwikkelden zeven patiënten een symptomatische maligniteit, waaronder twee hersentumoren, één dunnedarmkanker en vier hematologische maligniteiten. Aan het einde van de follow-up zijn 16 van de 22 (73%) patiënten die deelnamen aan het surveillanceprogramma nog in leven. We vergeleken onze resultaten met eerdere studies van het International Replication Repair Deficiency Consortium.³⁹⁻⁴¹ We evalueerden met name het stadium van de gedetecteerde kankers in relatie tot het surveillance-interval en ook de leeftijdsverdeling van de diagnose van de kankers en discussieren over hoe de surveillance programma kan worden verbeterd.

REFERENTIES

1. Nieuwenhuis, M. H. & Vasen, H. F. A. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* **61**, 153–161 (2007).
2. Crabtree, M. D. *et al.* Explaining variation in familial adenomatous polyposis: relationship between genotype and phenotype and evidence for modifier genes. *Gut* **51**, 420 (2002).
3. Crobtree, M. D. *et al.* Analysis of candidate modifier loci for the severity of colonic familial adenomatous polyposis, with evidence for the importance of the N-acetyl transferases. *Gut* **53**, 271–276 (2004).
4. Houlston, R., Crabtree, M., Phillips, R., Crabtree, M. & Tomlinson, I. Explaining differences in the severity of familial adenomatous polyposis and the search for modifier genes. *Gut* **48**, 1–5 (2001).
5. Yanaru-Fujisawa, R. *et al.* Impact of Phospholipase A2 group IIa gene polymorphism on phenotypic features of patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* **50**, 223–231 (2007).
6. Crobtree, M. D. *et al.* Analysis of candidate modifier loci for the severity of colonic familial adenomatous polyposis, with evidence for the importance of the N-acetyl transferases. *Gut* **53**, 271–276 (2004).
7. Holmes, M. *et al.* CD36 - a plausible modifier of disease phenotype in familial adenomatous polyposis. *Hered Cancer Clin Pract* **16**, (2018).
8. Connor, T. *et al.* CD36 polymorphisms and the age of disease onset in patients with pathogenic variants within the mutation cluster region of APC. *Hered Cancer Clin Pract* **19**, (2021).
9. Talseth-Palmer, B. A. The genetic basis of colonic adenomatous polyposis syndromes. *Hered Cancer Clin Pract* **15**, (2017).
10. Huyghe, J. R. *et al.* Discovery of common and rare genetic risk variants for colorectal cancer. *Nat Genet* **51**, 76–87 (2019).
11. Law, P. J. *et al.* Association analyses identify 31 new risk loci for colorectal cancer susceptibility. *Nat Commun* **10**, (2019).
12. Vasen, H. F. A. *et al.* The value of screening and central registration of families with familial adenomatous polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* **33**, 227–230 (1990).

13. Bülow, S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* **52**, 742–746 (2003).
14. Bülow, S., Bülow, C., Nielsen, T. F., Karlsen, L. & Moesgaard, F. Centralized registration, prophylactic examination, and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Results from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol* **30**, 989–993 (1995).
15. Giardiello, F. M. *et al.* Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* **34**, 1394–1396 (1993).
16. Herraiz, M. *et al.* Prevalence of thyroid cancer in familial adenomatous polyposis syndrome and the role of screening ultrasound examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**, 367–373 (2007).
17. van der Linde, K., Vasen, H. F. A. & van Vliet, A. C. M. Occurrence of thyroid carcinoma in Dutch patients with familial adenomatous polyposis. An epidemiological study and report of new cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **10**, 777–781 (1998).
18. Groen, E. J. *et al.* Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* **15**, 2439–2450 (2008).
19. Chenbhanich, J. *et al.* Prevalence of thyroid diseases in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Fam Cancer* **18**, 53–62 (2019).
20. Mori, Y. *et al.* Recent trends in the morbidity and mortality in patients with familial adenomatous polyposis: a retrospective single institutional study in Japan. *Int J Clin Oncol* **27**, 1034–1042 (2022).
21. van Leerdam, M. E. *et al.* Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* **51**, 877–895 (2019).
22. Syngal, S. *et al.* ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* **110**, 223–262 (2015).
23. NCCN Guidelines: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
24. Jankowski, J. A., Harrison, R. F., Perry, I., Balkwill, F. & Tselepis, C. Barrett's metaplasia. *Lancet* **356**, 2079–2085 (2000).

25. Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., Sørensen, H. T. & Funch-Jensen, P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* **365**, 1375–83 (2011).
26. Wong, A. & Fitzgerald, R. C. Epidemiologic risk factors for Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **3**, 1–10 (2005).
27. Engel, L. S. *et al.* Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1404–1413 (2003).
28. Ek, W. E. *et al.* Germline Genetic Contributions to Risk for Esophageal Adenocarcinoma, Barrett's Esophagus, and Gastroesophageal Reflux. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **105**, 1711 (2013).
29. Palles, C., Findlay, J. M. & Tomlinson, I. Common variants confer susceptibility to Barrett's esophagus: Insights from the first genome-wide association studies. *Adv Exp Med Biol* **908**, 265–290 (2016).
30. Dai, J. Y. *et al.* A newly identified susceptibility locus near FOXP1 modifies the association of gastroesophageal reflux with Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **24**, 1739–1747 (2015).
31. Levine, D. M. *et al.* A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Nat Genet* **45**, 1487–1493 (2013).
32. Al-Tassan, N. *et al.* Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* **30**, 227–232 (2002).
33. Vogt, S. *et al.* Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* **137**, (2009).
34. Gatalica, Z., Chen, M., Snyder, C., Mittal, S. & Lynch, H. T. Barrett's esophagus in the patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* **13**, 213–217 (2014).
35. Durno, C. A. *et al.* Oncologic surveillance for subjects with biallelic mismatch repair gene mutations: 10 year follow-up of a kindred. *Pediatr Blood Cancer* **59**, 652–656 (2012).
36. Sjursen, W. *et al.* A homozygote splice site PMS2 mutation as cause of Turcot syndrome gives rise to two different abnormal transcripts. *Fam Cancer* **8**, 179–186 (2009).

37. Wilson, J. M. & Jungner, Y. G. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* **65**, 281–393 (1968).
38. Wimmer, K. *et al.* Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* **51**, 355–65 (2014).
39. Durno, C. *et al.* Survival Benefit for Individuals With Constitutional Mismatch Repair Deficiency Undergoing Surveillance. *J Clin Oncol* **39**, 2779–2790 (2021).
40. Shimamura, Y. *et al.* Role of video capsule endoscopy in patients with constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) syndrome: report from the International CMMRD Consortium. *Endosc Int Open* **6**, E1037–E1043 (2018).
41. Aronson, M. *et al.* Gastrointestinal Findings in the Largest Series of Patients With Hereditary Biallelic Mismatch Repair Deficiency Syndrome: Report from the International Consortium. *Am J Gastroenterol* **111**, 275–284 (2016).