소장의 전암성 병변

김수환, 김지원

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울특별시보라매병원 내과

Premalignant Lesions of the Small Intestine

Su Hwan Kim, Ji Won Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Received October 26, 2021
Revised November 9, 2021
Accepted November 10, 2021

Corresponding author:

Ji Won Kim

E-mail: kjwjor@snu.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-1214-5544>

Tumors of the small intestine are rare and generally asymptomatic or with nonspecific symptoms. The small intestine is difficult to approach using conventional endoscopy, and early diagnosis of the small intestinal tumors is difficult. Therefore, many of the small intestinal tumors are diagnosed at an advanced stage, which makes the prognosis poor. Premalignant lesions of the small intestine or known risk factors of small bowel cancer are sporadic adenoma, adenoma associated with familial adenomatous polyposis, hamartomatous polyp associated with Peutz-Jeghers syndrome, Crohn's disease, and celiac disease. Therefore, it is necessary to recognize that the small bowel cancer can occur in these patients with premalignant lesions or risk factors of small bowel cancer. To reduce the possibility of small bowel cancer or to detect at an earlier stage, attention should be paid to screening and surveillance of these patients with premalignant lesions or risk factors of the small bowel cancer.

Key Words: Small intestine; Adenoma; Familial adenomatous polyposis; Peutz-Jeghers syndrome

INTRODUCTION

소장은 전체 소화관 길이의 75%를 차지하지만, 소장의 종양은 드물고, 소장의 악성 종양은 전체소화관 악성 종양 중에서 1-3%를 차지한다고 보고되었다[1]. 게다가 소장의 종양은 무증상이거나 증상이 있더라도 위장관 출혈, 빈혈, 복통, 체중감소 등의 비특이적 증상으로 나타나는 경우가 많다[2]. 또한, 소장은 일반적인 위내시경, 대장내시경으로는 접근하기 어렵기 때문에 소장 종양의 진단은 어렵다[3]. 따라서, 소장의 종양은 일반적으로 상당히 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많아서 예후가 좋지 않은 경향이 있다[4]. 최근에 보고된 국가암등록 통계자료에 따르면 2018년에 한국에서 소장암은 976건 진단되어, 같은

해에 위암이 29,279건, 대장암이 16,468건 발생한 것과 비교했을 때 더 낮은 발생률을 보였다[5]. 2018년 기준으로 소장암은 인구 10만명당 약 1.9명의 비율로 발생했다. 소장의 종양은 드물게 발생하지만, 캡슐내시경, 소장내시경이 도입된 이후에 소장 종양의 진단이 이전에 비해서는 늘어나고 있는 추세이다[4,6]. 소장암의 전단계 병변을 파악하고 이들 병변을 가진 환자들에 대해서 주의를 기울이면, 소장암으로 진행되는 것을 미리 예방하거나, 소장암을 조기에 진단하여 소장암의 완치 가능성을 높일 수 있을 것이다. 본 리뷰에서는 소장암의 전단계 병변들에 대해서 살펴보려고 한다.

MAIN SUBJECTS

산발성 소장 선종(Sporadic Adenoma of the Small Intestine)

소장의 이형성 병변 중에서 십이지장 선종(Fig. 1A)은 위내시경을 통해 접근하여 별 어려움 없이 관찰할 수 있다(Fig. 1). 따라서 초기에 저도 이형성일 때 발견할 수 있고, 고도 이형성 또는 침습성 암으로 진행하기 전에 내시경적 절제(Fig. 1B)가 가능하다. 십이지장 선종은 위내시경 검사에서 드물게 관찰되는데, 위내시경을 받은 환자의 0.4%에서 십이지장 선종이 발견되었다는 보고가 있었다[7].

십이지장 선종은 침습성 암으로 진행할 가능성이 있고[8], 저도 이형성에서 고도 이형성 및 암으로의 진행은 대장 선종의 경우와 유사하다고 알려져 있다[9]. 한 연구에 따르면 위내시경을 받은 825,700명 중에서 2,044명의 십이지장 선종이 있었고 그중 36명(1.8%)에서 고도 이형성이 확인되었는데[10], 이는 타 연구에서 대장 선종 113,539건 중에서 고도이형성 및 대장암의 비율이 1.5%로 보고된 것과 유사한 수준이다[11].

십이지장은 근육층이 얇고 점막하층의 혈관이 풍부하여 천공과 출혈의 위험성이 높으므로 십이지장 선종에 대한 내시경적 절제는 고위험 시술로 간주된다[12,13]. 하지만, 소규모 연구들에서 십이지장의 선종을 천공 없이 내시경적점막절제술(endoscopic mucosal resection, EMR)로 안전하게 절제했다고 보고되었다[14,15]. 다른 일본의 연구에서는 내시경적점막하박리절제술(endoscopic submucosal dissection, ESD)을 시행했을 때 잔존 병변 비율이 낮았지만, 천공 및 지연 출혈의 비율이 높았다

[12,16]. 게다가, 십이지장은 혈액과 담즙에 노출되어 지연성 천공의 위험이 높다고 알려졌다[12,16]. Inoue 등 [12]은 십이지장의 EMR, ESD를 받은 환자 63명을 분석했는데, 지연천공이 발생한 환자 4명 모두 바터팽대부의 원위부에 병변이 위치했고, EMR, ESD에 의한 인공궤양의 바닥이 혈액, 담즙에 직접 노출되고 고유근층이 노출되어 지연천공이 발생했을 것으로 추정하였다.

십이지장 선종 진단 환자의 다른 문제는 대장 선종과의 관련성이다. 가족성선종용종증(familial adenomatous polyposis, FAP) 환자는 십이지장 선종 위험도가 높다[17,18]. 특히 젊은 환자에서 십이지장 선종이 돌연 발견되면 폴립증 증후군을 의심해야 한다[10]. 게다가, 여러 연구에서 산발성 십이지장 선종(sporadic duodenal adenoma) 환자는 대조군에 비해 대장선종의 위험도가 2.8에서 7.8배 정도로 유의하게 더 높음을 보고했다[19-22]. 또한, 십이지장 선종 환자에서 대장 선종의 유병률은 42%에서 75% 정도로 보고되었다[19-23]. Awadie 등 [23]에 의한 2021년 논문에 따르면, 십이지장 선종 환자 중에서 대장 선종을 가진 비율은 46%였고, 산발성 십이지장 선종 환자 전체를 대상으로 시행한 캡슐내시경에서 추가적인 소장 용종은 발견되지 않아서, 산발성 십이지장 선종 환자에서 추가적인 소장 용종의 위험도가 높지 않음을 보여 주었다. 국내에서 산발성 십이지장 선종 환자에 대해 대장 용종의 유병률을 조사한 연구에서는 대장의 선종 42%, 대장의 진행성 선종 19%로 보고하였다[20].

비팽대부 종양(non-ampullary neoplasm)은 검진 내시경에서 우연히 발견되는 경우가 대부분인데, 바터팽대부의 종양은 크기가 작더라도 바터팽대부 입구를 막을 수 있으므로 폐쇄성 황달이나 췌장염을 일으킬 수 있다[24]. 반면에 위장관 출혈이나 장폐쇄 등의 증상을 동반한 비팽

Fig. 1. (A) Sporadic duodenal adenoma. (B) Endoscopic resection of sporadic duodenal adenoma.

대부 종양은 진행된 병기에 발견되어 예후가 좋지 않을 가능성이 높다[25]. 바터팽대부 선종은 십이지장 선종의 10% 정도를 차지하며, 악성화의 위험도가 특히 높아서 완전절제가 권고되었다[8,26].

원위부 소장 선종은 드물게 보고되었는데, 대부분의 경우 검진 대장내시경에서 말단 회장을 관찰했을 때 우연히 발견된다[27,28]. 회장 선종(Ileal adenoma)은 대부분 암 발생 전까지는 무증상이므로, 이 위치에서 암 진단에 발견되는 일은 드물다[29]. 회장 부위의 암은 대부분 진행된 병기에서 발견되며, 예후와 생존율이 매우 불량하다고 보고되었다[30].

가족성선종용종증과 관련된 소장의 선종(Small Intestinal Adenoma Associated with Familial Adenomatous Polyposis)

FAP 환자의 80%에서 십이지장 선종을 동반한다[18]. FAP 환자 중에서 십이지장암은 60세에 누적 위험도가 4-10%로 보고되었다[17,31]. FAP 환자에서 대장암에 이어서 두 번째로 많이 발생하는 암이 소장암이며, 대장절제술을 받은 FAP 환자의 주요 사망원인이 소장암이라고 알려졌지만[32], 정기적인 내시경검사 및 예방적 수술을 통해 FAP 환자의 예후가 개선되었다[33]. 십이지장 용종증의 중증도는 Spigelman 점수로 계산하는데, 용종의 개수, 크기, 조직소견, 이형성 정도에 대해서 각각 점수를 부여하여 계산하고, 이를 바탕으로 감시 위내시경 검사의 간격을 결정할 수 있다[34]. 최근에 출판된 가이드라인들이 제시한 위내시경 검사 간격은 서로 약간의 차이를 보

였는데, 이를 종합하면 Table 1과 같이 요약할 수 있겠다[35-37]. Spigelman 점수를 계산할 때 병리 결과가 포함되고, 특히 암종이 잘 발생하는 장소인 바터팽대부의 선종에 대한 항목이 없다는 점은 Spigelman 점수의 제한점이다[8]. 특히 바터팽대부는 세심하게 관찰하고 정확하게 기술해야 하는데, 선종이나 암종이 잘 발생하는 장소이기 때문이다[38]. 만약 십이지장 용종이 크지 않고 종양의 침습성 성장이 의심되지 않는다면 조직검사는 시행하지 않고 Spigelman 점수는 이전의 병리 보고서를 기준으로 계산하거나 육안적 진단을 바탕으로 십이지장 용종증의 중증도를 판단하면 되겠다[36].

최근 캡슐내시경과 소장내시경을 이용한 연구에 따르면, FAP 환자의 90%가 공장 또는 회장에 선종이 있었다고 보고되었다[39]. 재미있게도, FAP 환자에서의 십이지장 용종증의 중증도가 공장이나 회장의 선종과 관련성이 있음이 보고되었다[40]. 그러나, FAP 환자에서 공장 및 회장의 선종이 가지는 임상적 의미는 아직 불명확하다[41]. 2019년 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) 가이드라인에 따르면, FAP 환자에서 25세부터 위내시경을 통해 십이지장 및 바터팽대부를 자세히 관찰할 것을 권고했으나, 그 외에 캡슐내시경 등의 소장 검사는 권고되지 않았다[36]. ESGE 가이드라인에서 10 mm 이상의 십이지장 선종은 내시경적 절제를 고려하도록 했다[36]. 또한, 십이지장 용종이나 바터팽대부가 너무 크거나 침습성 종양 증식이 의심되어 내시경적 제거가 불가능해 보일 때만 조직검사를 시행할 것을 제안했는데, 십이지장 용종에 대한 습관적인 조직검사는 섬유화를 유발하여 이후에 내시경적 절제술

Table 1. Staging of Duodenal Adenomatosis

Duodenoscopic findings	1 point	2 points	3 points
Number of duodenal adenomas	1-4	5-20	> 20
Size (mm)	0-4	5-10	> 10
Histology	Tubular	Tubulovillous	Villous
Dysplasia	Low grade	-	High grade
Spigelman stage	Spigelman score	Surveillance interval	
0	0 point	4 years	
I	1-4 points	2 years	
II	5-6 points	1 year	
III	7-8 points	6 months	
IV	9-12 points	3-6 months, surgical evaluation	

Adapted from Syngal et al. [35], van Leerdam et al. [36], and Yang et al. [37].

을 방해할 가능성이 있기 때문이다[36]. 또한, 바터팡대부에 대한 조직검사는 췌장염, 담관염의 위험도를 증가시킬 수 있다[8].

포이츠제거스증후군과 관련된 소장의 과오종성 용종 (Hamartomatous Polyp Associated with Peutz-Jeghers Syndrome)

포이츠제거스증후군(Peutz-Jeghers syndrome, PJS)은 유전성 폴립증 증후군으로서 소화관의 다발성 폴립증이 점막피부의 색소침착과 함께 나타나는 질환이다[42]. PJS 환자의 위장관에 나타나는 다발성 과오종성 용종은 크기와 위치가 다양하며 전체 위장관에서 발생할 수 있지만, 소장에 가장 많이 나타난다. PJS는 젊은 나이부터 위장관암, 장관외암의 위험도가 높는데, 평생 누적 암 발생 위험도는 최대 93%, 평생 누적 소화기 암 발생 위험도는 최대 66%에 이르는 것으로 보고되었다[42]. PJS 환자는 일반 인구와 비교하여 소장암의 상대위험도가 520배나 높다고 보고되었고, 평생 누적 소장암 발생 위험도는 13%로 보고되었다[43]. PJS 환자에서의 암 발생 기전은 Hamartoma-adenoma-carcinoma sequence가 제안되었으며[44], PJS 용종 내에서 선종성 미세병소가 발견된 점, PJS 용종 내에서 확인된 암 발생에 대한 보고 등이 이를 뒷받침한다[45,46]. 하지만, PJS 환자에서 대장보다 소장에 과오종(Fig. 2A)이 더 호발하는데도 소장암보다 대장암이 더 많이 발생한다는 점은 Hamartoma-adenoma-carcinoma sequence 가설만으로는 잘 설명되지 않으며, 향후 추가 연구가 필요해 보인다[42,47]. 2019년의 ESGE 가이드라인에 따르면 PJS 환자는 8세부터 1-3년 간격으로 캡슐내시경 또는 magnetic reso-

nance imaging을 이용해서 소장 검사를 하도록 권고했으며, 소장 폴립이 15-20 mm보다 크면 소장내시경을 이용한 용종절제술(Fig. 2B)을 시행할 것을 권고했다[36]. 이를 통해 장중첩증을 예방하고 응급수술을 방지할 수 있었다[48,49]. Latchford 등[48]의 연구에서 제거된 2,461개의 PJS 용종 중에서 6개의 용종에서만 비정형성 세포 또는 이형성이 발견되었고, 암은 발견되지 않았다. 감시 검사 및 용종절제술을 통해 암 발생을 예방했을 가능성이 있지만, PJS 환자의 소장 용종절제술을 통한 소장암 예방 효과는 아직 명확히 밝혀지지 않았다[36]. 또한, PJS 환자에서는 각종 위장관암 및 장관외암이 발생할 위험도가 높으므로, 소장 뿐 아니라 여러 장기에 대한 정기적인 암 선별검사가 권고되고 있다[36].

크론병(Crohn's Disease)

크론병은 소화관의 만성 염증을 유발하며, 원위부 회장이 가장 흔한 침범 부위이다. 만성 염증에 의해 분비되는 사이토카인이 세포 표면의 수용체 및 target gene과 반응하여 암 발생을 촉진할 수 있다[50]. 크론병 환자는 일반 인구에 비해 소장암 발생의 위험도가 33배 높다고 보고되었다[51]. 또한, 소장암의 누적 위험도는 만성 염증의 지속 기간과 관계되며, 크론병에 이환된 기간이 10년을 경과했을 때 소장암 위험도는 0.2%였고 25년을 경과했을 때 소장암 위험도는 2.2%로 보고되었다[52]. 산발성 소장암과 달리 크론병에서의 소장암은 30대 정도의 젊은 연령대부터 발생한다[53]. 크론병은 소장암 원인의 8% 정도를 차지하고, 크론병 환자의 소장암은 대부분 회장에서 발생한다[54]. 크론병 환자에서 소장암은 장폐쇄형 크론병과 증상이 유사하므로 수술 전에 진단하기가 어렵다[32].

Fig. 2. (A) Hamartomatous polyp of the small bowel in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. (B) Endoscopic resection of the small bowel polyp in a patient with Peutz-Jeghers syndrome.

크론병에서의 암 발생 기전은 궤양성 대장염에서의 대장암 발생 기전과 유사해 보이며[55], 크론병과 궤양성 대장염에서 유사하게 만성 활동성 염증이 이형성으로 이어지고 선암종으로 진행되는 것으로 보인다[56,57]. 한 증례는 크론병 환자를 18개월 동안 추적하는 동안 저도 이형성이 선암종으로 진행되는 과정을 상세히 보고하였다[56]. 최근에는 대장염 연관 대장암처럼 크론병에 연관된 소장암의 반 이상에서 inflammation-dysplasia-adenocarcinoma sequence가 확인되었다[58].

회장낭(Ileal pouch) 형성 후 회장낭에서 이형성 발생에 대한 보고가 있지만, 발생률은 낮다. 한 전향적 연구에서 138명의 회장낭에 대한 감시 결과 1명(0.7%)에서만 이형성이 발생하였다[59].

셀리악병(Celiac Disease)

셀리악병은 글루텐의 섭취에 의해 악화되는 흡수 장애를 동반하는 장병증으로 소장암 원인의 2% 정도를 차지하고 주로 공장에서 발생한다[54]. 셀리악병에서는 소장 점막에 림프구가 침윤하여 상피세포를 손상시켜 만성 염증 상태가 되고 전암성 변화를 유발하여 소장암과 소장 림프종의 위험도를 높이는 것으로 알려졌다[53,60]. 셀리악병 환자는 일반 인구에 비해 소장암의 상대 위험도가 34배에 이른다고 보고되었다[61]. 영국에서 시행된 연구에서 소장암 환자 중 13%에서 셀리악병이 발견되었고, 소장 림프종 환자 중 39%에서 셀리악병이 발견되었다[62]. 서구에서 셀리악병의 유병률은 1% 정도로 알려져 있고[60], 국내에서는 매우 드물게 보고되었다[63,64].

CONCLUSION

소장의 종양은 드물고, 무증상이거나 증상이 비특이적인 경우가 많으며, 일반적인 내시경으로는 소장으로의 접근이 어렵기 때문에 소장 종양의 진단은 어렵다. 따라서, 소장의 종양은 조기에 진단하기 힘들고, 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많아 예후가 좋지 않을 가능성이 높다. 소장암의 전단계 병변으로 알려져 있는 소장의 산발성 선종, 가족성선종용종증에 동반된 소장의 선종, 포이츠제거스증후군에 동반된 소장의 과오종성 용종, 크론병, 셀리악병 환자들에서 소장암의 발생 위험도가 높다. 따라서, 이들 환자에서 소장암의 발생 가능성이 높다는 것을 인지하

고, 소장암에 대한 선별검사 및 감시에 주의를 기울여서 소장암 발생 가능성을 낮추거나 조기에 소장암을 진단하여 완치 가능성을 높일 수 있도록 주의가 필요하겠다.

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Ji Won Kim, Su Hwan Kim. Supervision: Ji Won Kim. Writing—original draft: Su Hwan Kim. Writing—review & editing: Ji Won Kim, Su Hwan Kim.

ORCID

Su Hwan Kim, <https://orcid.org/0000-0001-6444-7969>

Ji Won Kim, <https://orcid.org/0000-0002-1214-5544>

REFERENCES

- Islam RS, Leighton JA, Pasha SF. Evaluation and management of small-bowel tumors in the era of deep enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2014;79:732-740.
- Kim ER. Roles of capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy in the diagnosis and treatment of small-bowel tumors. *Clin Endosc* 2020;53:410-416.
- Volk N, Lacy B. Anatomy and physiology of the small bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27:1-13.
- Pourmand K, Itzkowitz SH. Small bowel neoplasms and polyps. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:23.
- Korea Central Cancer Registry; National Cancer Center. Annual report of cancer statistics in Korea in 2018. Goyang: National Cancer Center, 2021.
- Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel tumors. *Clin Endosc* 2011;44:13-21.
- Jepsen JM, Persson M, Jakobsen NO, et al. Prospective study of prevalence and endoscopic and histopathologic characteristics of duodenal polyps in patients submitted

- to upper endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:483-487.
8. Pittayanon R, Imraporn B, Rerknimitr R, Kullavanijaya P. Advances in diagnostic endoscopy for duodenal, including ampullary, adenoma. *Dig Endosc* 2014;26 Suppl 2:10-15.
 9. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;54:1034-1043.
 10. Genta RM, Feagins LA. Advanced precancerous lesions in the small bowel mucosa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:225-233.
 11. Gupta S, Balasubramanian BA, Fu T, Genta RM, Rockey DC, Lash R. Polyps with advanced neoplasia are smaller in the right than in the left colon: implications for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1395-1401.e2.
 12. Inoue T, Uedo N, Yamashina T, et al. Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm. *Dig Endosc* 2014; 26:220-227.
 13. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. *Endoscopy* 2013;45:136-137.
 14. Sohn JW, Jeon SW, Cho CM, et al. Endoscopic resection of duodenal neoplasms: a single-center study. *Surg Endosc* 2010;24:3195-3200.
 15. Alexander S, Bourke MJ, Williams SJ, Bailey A, Co J. EMR of large, sessile, sporadic nonampullary duodenal adenomas: technical aspects and long-term outcome (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009;69:66-73.
 16. Honda T, Yamamoto H, Osawa H, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal neoplasms. *Dig Endosc* 2009;21:270-274.
 17. Björk J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Perampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001;121:1127-1135.
 18. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:63-75.
 19. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Dekker E, Ouwendijk RT, van Dekken H, Kuipers EJ. Sporadic duodenal adenoma and the association with colorectal neoplasia: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1505-1509.
 20. Chung WC, Lee BI, Roh SY, et al. Increased prevalence of colorectal neoplasia in Korean patients with sporadic duodenal adenomas: a case-control study. *Gut Liver* 2011;5:432-436.
 21. Dariusz A, Jochen R. Increased prevalence of colorectal adenoma in patients with sporadic duodenal adenoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:816-818.
 22. Sharaiha RZ, Cohen MS, Reimers L, Khashab MA, Giardiello FM, Neugut AI. Sporadic duodenal adenoma and association with colorectal neoplasia: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2014;59:2523-2528.
 23. Awadie H, Klein A, Tate D, et al. The prevalence of small-bowel polyps on video capsule endoscopy in patients with sporadic duodenal or ampullary adenomas. *Gastrointest Endosc* 2021;93:630-636.
 24. Jean M, Dua K. Tumors of the ampulla of Vater. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:171-175.
 25. Chini P, Draganov PV. Diagnosis and management of ampullary adenoma: the expanding role of endoscopy. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:241-247.
 26. Martin JA, Haber GB. Ampullary adenoma: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:649-669.
 27. Uedo N, Nemeth A, Toth E, Thorlacius H. Underwater endoscopic mucosal resection of a large depressed adenoma in the ileum. *Endoscopy* 2014;46 Suppl 1 UCTN:E336-E337.
 28. Tsuchida K, Okayama N, Yokoyama Y, et al. EMR of ileal adenoma: report of two cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:443-446.
 29. Overman MJ, Hu CY, Kopetz S, Abbruzzese JL, Wolff RA, Chang GJ. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1439-1445.

30. Bauer RL, Palmer ML, Bauer AM, Nava HR, Douglass HO Jr. Adenocarcinoma of the small intestine: 21-year review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 1994;1:183-188.
31. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;53:381-386.
32. Maguire A, Sheahan K. Primary small bowel adenomas and adenocarcinomas-recent advances. *Virchows Arch* 2018;473:265-273.
33. Bülow S, Christensen IJ, Højen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012;14:947-952.
34. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783-785.
35. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262; quiz 263.
36. 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.
37. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2020;91:963-982.e2.
38. Kashiwagi H, Spigelman AD, Debinski HS, Talbot IC, Phillips RK. Surveillance of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1994;344:1582.
39. Günther U, Bojarski C, Buhr HJ, Zeitz M, Heller F. Capsule endoscopy in small-bowel surveillance of patients with hereditary polyposis syndromes. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:1377-1382.
40. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1498-1502.
41. Koornstra JJ. Small bowel endoscopy in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:359-368.
42. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-1264; author reply 1265.
43. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
44. Bosman FT. The hamartoma-adenoma-carcinoma sequence. *J Pathol* 1999;188:1-2.
45. Gruber SB, Entius MM, Petersen GM, et al. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res* 1998;58:5267-5270.
46. Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamartomatous polyps of the small intestine (Peutz-Jeghers syndrome): report of a case and review of the literature. *Cancer* 1982;49:971-983.
47. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-147.
48. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1547-1551.
49. Chen TH, Lin WP, Su MY, et al. Balloon-assisted enteroscopy with prophylactic polypectomy for Peutz-Jeghers syndrome: experience in Taiwan. *Dig Dis Sci* 2011;56:1472-1475.
50. Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol* 2009;19:58-69.
51. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-1104.
52. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:828-832.
53. Aparicio T, Zaanen A, Svrcek M, et al. Small bowel ad-

- enocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014;46:97-104.
54. Aparicio T, Zaanani A, Mary F, Afchain P, Manfredi S, Evans TR. Small bowel adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:447-457.
55. Feagins LA, Souza RF, Spechler SJ. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:297-305.
56. Watermeyer G, Locketz M, Govender D, Mall A. Crohn's disease-associated small bowel adenocarcinoma with pre-existing low-grade dysplasia: a case report. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1545-1546.
57. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999;23:651-655.
58. Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1584-1592.
59. Nilubol N, Scherl E, Bub DS, et al. Mucosal dysplasia in ileal pelvic pouches after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007;50:825-831.
60. Pinto-Sanchez MI, Silvester JA, Lebwohl B, et al. Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021 doi: 10.1038/s41575-021-00511-8. [Epub ahead of print]
61. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003;115:191-195.
62. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003;96:345-353.
63. Gweon TG, Lim CH, Byeon SW, et al. A case of celiac disease. *Korean J Gastroenterol* 2013;61:338-342.
64. Ham H, Lee BI, Oh HJ, et al. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis. *Intest Res* 2017;15:540-542.