

Premaligní stavy tenkého střeva

Premalignant Conditions of the Small Bowel

Drastich P.

Klinika hepatogastroenterologie, IKEM, Praha

Souhrn

Premaligní stavy tenkého střeva se vyskytují zřídka a jejich včasná detekce je navíc obtížná. Přínosné jsou nové vyšetřovací modalitty, jako je kapslová endoskopie a dvoubalónková enteroskopie. Vhodným přístupem je dispenzarizace vysoce rizikových skupin nemocných. Duodenální adenomy patří mezi nejčastěji detekovatelné léze s možností endoskopického kurativního odstranění. Vzhledem k časté asociaci adenomů tenkého i tlustého střeva je provedení kolonoskopie nezbytné u všech nemocných s nálezem adenomu tenkého střeva. U mladých pacientů je nutno vyloučit familiární polypózy genetickým vyšetřením. Pacienti s celiakií jsou ohroženi vznikem non-hodgkinských lymfomů a adenokarcinomů. Pacienti s familiární adenomatózní polypózou jsou zatíženi vysokým rizikem vzniku ampulomů i jiných adenomů tenkého střeva. Mezi jedince s vyšším rizikem adenokarcinomu tenkého střeva patří i pacienti s dlouhodobým a komplikovaným průběhem Crohnovy choroby, pacienti s Peutz-Jeghersovým syndromem a nemocní s ileoanálním pouchem.

Klíčová slova

adenom tenkého střeva – celiakie – Peutz-Jeghersův syndrom – familiární adenomatózní polypóza – non-hodgkinský lymfom

Summary

Small intestinal dysplastic lesions are rare and difficult to detect before they progress to cancer. New investigative modalities, such as capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy, are very promising in search for premalignant lesions. Screening patients at high-risk for small bowel neoplasia is the only sensible approach. Duodenal adenoma represents the most easily accessible tumors with the possibility of curative endoscopic resection. Due to the strong association of the small bowel and colonic adenomas, it is always necessary to perform colonoscopy. In young patients, the exclusion of familial polyposis by genetic testing is always mandatory. Patients with celiac disease are especially at risk of developing non-Hodgkin's lymphomas and adenocarcinomas. There is a high-risk of ampuloma and other adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. Patients with prolonged and complicated course of Crohn's disease, Peutz-Jegher's syndrome and patients with ileoanal pouch have higher risk of adenocarcinoma of the small intestine.

Key words

small bowel adenoma – celiac disease – Peutz-Jeghers syndrome – familial adenomatous polyposis – non-Hodgkin's lymphoma

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Pavel Drastich, Ph.D.

Klinika hepatogastroenterologie

IKEM, Praha

Vídeňská 1958/9

140 21 Praha 4

e-mail: padr@ikem.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 9. 2013

Přijato/Accepted: 27. 9. 2013

Úvod

Tenké střevo představuje asi 75 % délky a až 90 % slizničního povrchu celého gastrointestinálního traktu. Dosud se uvádělo, že nádory se vyskytují v této oblasti poměrně zřídka a představují pouze 1–5 % nádorů celého gastrointestinálního traktu. Tyto údaje však mohou být nepřesné, protože byly založeny na výsledcích málo citlivých vyšetření tenkého střeva. CT je užitečné při odhalování extraluminálního nebo metastatického šíření nádorů, ale při detekci malých intraluminálních lézí a slizničního postižení je diagnostická výtěžnost CT menší než 20 %. S rozvojem nových vyšetřovacích metod zobrazujících tenké střevo přímo, ať už se jedná o push enteroskopii, dvoubalónkovou (double-balloon) enteroskopii nebo o kapslovou endoskopii (KE), došlo k výraznému nárůstu znalostí o četnosti výskytu benigních a maligních nádorů tenkého střeva včetně prekanceróz. Nádory tenkého střeva se vyskytují až u 6–8 % pacientů podstupujících vyšetření kapslovou endoskopií. Tento fakt svědčí o tom, že prevalence nádorů tenkého střeva mohla být až dosud významně podhodnocena [1].

Ve spektru nádorů tenkého střeva převažují v 60–75 % případů maligní nádory. Nejčastějším primárním nádorem tenkého střeva je adenokarcinom (35–50 %), karcinoid se vyskytuje ve 20–40 %, lymfomy představují cca 14 % nádorů a sarkomy 11–13 % [2]. Příznaky jsou často minimální, laboratorní testy nejsou přínosné a RTG vyšetření tenkého střeva je málo citlivé. Správná diagnóza bývá proto stanovena až opožděně, v průměru až po půl roce od první návštěvy lékaře, což přispívá k špatné prognóze těchto nemocných. Nádory tenkého střeva se nejčastěji vyskytují ve věku kolem 50–60 let, ale výsledky vyšetření při KE odhalily i významné množství nádorů ve věkové skupině pod 50 let.

Prekanceróza je definována jako stav, který předchází vzniku maligního nádoru. Cílem léčebného přístupu je pak logicky tento stav včas odhalit a pokud možno i odstranit. Vzhledem k malému výskytu malignit v tenkém střevě je naše úsilí zaměřeno především na rizikové skupiny nemocných.

Poměrně malá četnost maligních nádorů tenkého střeva je přičítána několika faktorům [3]. V tenkém střevě dochází k rychlé pasáži objemného tekutého obsahu, ve kterém je poměrně malé množství mikrobioty (dříve mikroflóra). V důsledku alkalického pH se tvoří méně karcinogenů pocházejících ze žluče i jiných zdrojů. V chymu jsou přítomny enzymy, jako je benzpyrén hydroláza, které dovedou některé karcinogeny zneškodnit. Tenké střevo je největší imunitní orgán v lidském těle s velkou produkcí imunoglobulinů, což umožňuje dosažení vysokého stupně imunologického dozoru. Ve sliznici tenkého střeva navíc dochází k rychlé proliferaci a obnově buněčných populací, a to ve svém důsledku působí proti maligní transformaci.

Na druhé straně mezi rizikové faktory nádorů tenkého střeva patří vyšší příjem živočišného tuku a proteinů, především soleného a uzeného masa. Na vliv kouření a alkoholu na maligní nádory tenkého střeva nejsou v literatuře jednotné názory.

Adenomy tenkého střeva

Adenomy představují asi třetinu všech benigních nádorů tenkého střeva. Progrese adenomů tenkého střeva od low-grade dysplazie po high-grade dysplazii je podobná jako u kolonických adenomů, proto se jedná o typický prekancerózní stav. Přibližně polovina adenomů se vyskytuje v proximální části tenkého střeva (duodenum a orální jejunum) a z převážné většiny jsou zcela asymptomatické. Duodenální adenomy představují nejčastěji zobrazitelné dysplastické léze tenkého střeva s možností jejich detekce ještě v rané fázi vývoje (low-grade dysplazie). Časně odhalení adenomu pak umožňuje včasnou endoskopickou léčbu. Prevalence duodenálních adenomů je nízká a jsou nalezeny u méně než 0,4 % všech pacientů podstupujících ezofagogastroduodenoskopii [4]. V diferenciální diagnóze je nutno zvážit fibroidní polypy, karcinoid, solitární polypy typu Peutz-Jeghers, gastrointestinální stromální tumory, žaludeční heterotopickou sliznici a brunneromy. Většina duodenálních adenomů je plošná nebo sesilní a vyskytují se v části D2 duodena.

I když je endoskopická slizniční resekce v duodenu brána jako rizikový

výkon, představuje dnes metodu volby. Výzvou pro endoskopistu je tenká svalová vrstva a hojně cévní zásobení submukózy s rizikem perforace a krvácení. Navíc je duodenální sliznice vystavena působení žluči a pankreatické šťávy s vyšším rizikem pozdních perforací. Studie na malých souborech nemocných ukazují přijatelné riziko endoskopické léčby *en bloc* do průměru 20 mm a piecemeal přístupem u větších lézí [5]. Při následujícím endoskopickém vyšetření je reziduální adenomová tkáň popisována u 12–25 % pacientů. Nicméně další endoskopické ošetření je možné a představuje racionální přístup.

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) se zárodečnou mutací v tumor supresorovém genu *APC* stejně jako *MYH* asociovaná polypóza jsou spojeny s vyšším rizikem duodenálních adenomů. Proto je vždy na místě, zvláště u mladých jedinců, na tuto skutečnost myslet. Riziko současného výskytu kolonických polypů se pohybuje od 21 do 73 % [6]. Z toho důvodu u všech nemocných s duodenálním adenomem následuje kolonoskopické vyšetření a k vyloučení vícečetných polypů tenkého střeva pak kapslová endoskopie. Jak již bylo uvedeno, nepřímá vyšetření tenkého střeva (RTG, CT, MR enterografie nebo enteroklyza) jsou v této indikaci málo citlivá.

Ampulární adenomy (ampulomy) reprezentují speciální případ duodenálních adenomů a představují asi 10 % všech duodenálních adenomů. Ampulární adenomy mohou být buď sporadické, typicky solitární, nebo se vyskytují jako součást hereditárních polypózních syndromů. Ve většině případů se jedná o asymptomatický nálezn, některé se mohou prezentovat jako biliární obstrukce či rekurentní pankreatitida. Tyto adenomy jsou typicky prekancerózní, a proto je nezbytná pravidelná endoskopická kontrola Vaterské papily u všech pacientů s FAP, a to vždy s použitím endoskopu s boční optikou (lateroskop). Léčbou volby je endoskopická ampulektomie, kterou je nutné zvážit před případnou chirurgickou léčbou. Komplikace spojené s endoskopickou ampulektomií se vyskytují u 9–20 % pacientů a zahrnují krvácení, akutní pankreatitidu, stenózu papily, cholangitidu a raritně i perforaci [7].

V aborálních částech tenkého střeva klesá výskyt adenomů a ke zlepšení zna-

losti o jejich výskytu v této lokalitě významně přispěla kapslová endoskopie. Toto vyšetření by mělo být provedeno u všech pacientů s FAP a pokročilými adenomy duodena (stadium III a IV Spiegelmanovy klasifikace) [8]. Zatímco celkové riziko karcinomu duodena u nemocných s FAP nepřesahuje 5 %, ve skupině těžké duodenální adenomatózy (III. a IV. stupeň) dosahuje až 36 %.

Crohnova choroba

Riziko adenokarcinomu tenkého střeva je u pacientů s ileální formou Crohnovy choroby zvýšeno až 32krát ve srovnání s běžnou populací. Ale vzhledem k malému výskytu adenokarcinomu tenkého střeva v běžné populaci je absolutní riziko, i přes toto dramatické relativní navýšení, stále velmi nízké [9]. Crohnova choroba představuje výjimku v predilekční lokalizaci jinak proximálně uložených adenokarcinomů tenkého střeva. Mezi rizikové faktory patří mužské pohlaví, dlouhé trvání onemocnění, fistulující forma onemocnění, rozsáhlé postižení a anamnéza chirurgické resekce. Mechanismus karcinogeneze je u nemocných s Crohnovou chorobou podobný mechanismům vedoucím ke vzniku kolorektálního karcinomu u pacientů s ulcerózní kolitidou. Primární, chronicky probíhající zánětlivý proces vede k vzniku dysplastických změn a podporuje progresi do adenokarcinomu [10]. Kumulativní riziko adenokarcinomu tenkého střeva bylo v jedné studii 0,2 % v 10 letech a 2,2 % po 25 letech [11]. Praktické odhalení adenokarcinomu v terénu chronických zánětlivých změn je však velmi obtížné a často bývá až překvapením po chirurgické resekci. Nicméně je na místě biopsie steotických úseků při endoskopickém vyšetření, a to vždy, pokud je to jen možné.

Ileoanální pouch

U nemocných po provedené proktokolektomii, ať už je to z důvodu ulcerózní kolitidy nebo familiární adenomatózní polypózy, s následně chirurgicky vytvořeným ileoanálním pouchem může dojít ke vzniku dysplastických změn ve sliznici tenkého střeva v oblasti pouche. Sliznice pouche se adaptuje do své nové role rezervoáru, což vede ke vzniku tří typů sliz-

ničních změn: 1. normální nebo mírně atrofická sliznice (typ A), 2. transientní atrofické změny s přechodnou středně těžkou a těžkou vilózní atrofií (typ B) a 3. trvalé atrofické změny s totální nebo subtotální vilózní atrofií provázené těžkou pouchitidou (typ C) [12]. Popisovaný typ C je v řadě studií provázen rizikem dysplastických změn. Další riziko dysplastických změn představuje současná přítomnost primární sklerotizující cholangitidy. Incidence dysplastických změn však zůstává stále nízká a v jedné prospektivní studii trvající šest let dosahovala pouze 0,7 % [13].

Celiakie

Celiakie neboli celiakální sprue (CS) je časté, celoživotní onemocnění postihující zejména tenké střevo. CS se vyskytuje u geneticky vnímavých jedinců, kde vyvolávajícím faktorem je bílkovina lepek. Duodenální a jejunální sliznice je u pacientů s floridní CS infiltrována leukocyty a následně strukturálně remodelována. Ve sliznici dochází ke zploštění klků a k hyperplazii krypt s následkem vzniku malabsorpčního syndromu. Ten se typicky projevuje průjmami, bolestí břicha a úbytkem hmotnosti. Popisované symptomy převládají především u dětských pacientů (kdy jsou spojeny s retardací růstu), zatímco latentní a asymptomatické formy CS se vyskytují častěji u jedinců dospělých. Počet nemocných v České republice se odhaduje na asi 40–50 000 (četnost 1 : 200–250), z nichž přibližně jen 10–15 % je vedeno v dispenzární péči a u většiny nemocných není nemoc vůbec diagnostikována [14]. V západních zemích se udává, že CS postihuje až 1 % populace. Diagnóza CS je založena na analýze histologického vzorku duodenální/jejunální biopsie a na přítomnosti cirkulujících protilátek proti gliadinu a protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze, která hraje nezastupitelnou úlohu při screeningu nemoci. Přes rostoucí poznatky role imunitního systému v patogenezi CS je léčba tohoto onemocnění stále založena na vyloučení lepku a jeho příbuzných bílkovin ze stravy pacientů (bezlepková dieta).

Řada studií prokazuje vyšší riziko lymfoproliferativních nádorů (LPN) u pa-

cientů s CS. Riziko LPN klesá s časem po stanovení diagnózy celiakie, především v důsledku zahájení bezlepkové diety. Riziko se pak sice snižuje, ale zůstává trvale zvýšené v porovnání s běžnou populací [15]. Pacienti s přetrvávající vilózní atrofií jsou i přes adekvátní léčbu zatíženi vyšším rizikem LPN ve srovnání s nemocnými, u kterých došlo k slizničnímu zhojení (Marsh skóre 0–1) [16]. Histologicky se jedná z převážné většiny o různé typy non-hodgkinských lymfomů (NHL). V jedné studii pocházející z USA bylo sledováno téměř 30 let 1 285 pacientů s celiakií. U těchto nemocných bylo nalezeno lymfoproliferativní onemocnění u 40 nemocných (3,1 %), z toho se u 33 jednalo o non-hodgkinský lymfom (2,6 %) [17]. Pacienti s CS nesou vyšší riziko všech typů NHL, ale riziko jednoho z nich (s enteropatií asociovaný T buněčný lymfom – EATL), který primárně postihuje tenké střevo, je specificky asociovan s CS [18]. EATL byl recentně rozdělen na dva typy podle patologických a genetických vlastností. Typ I je obecně v silném vztahu s CS a CD3+CD56–CD8–fenotypem a typ II bez významného vztahu s CS a CD3+CD56+CD8+/-fenotypem [19]. EATL má špatnou prognózu s 5letým přežitím 11–20 %. Riziko NHL je zvýšeno u mužů a u jedinců, u nichž byla diagnostikována CS později během života (≥ 50 let věku) [17].

Kromě lymfomů je CS spojena s vyšším rizikem vzniku adenokarcinomu. Ve srovnání s běžnou populací je toto riziko 10–280krát vyšší. Adenokarcinom u CS bývá spojen s vyšší incidencí defektní korekce správného párování bází (mismatch repair) ve srovnání s nemocnými s adenokarcinomem tenkého střeva bez CS. Bývají nacházeny v časném období po stanovení diagnózy CS a mají lepší prognózu [20].

Vzhledem k vyššímu riziku maligních změn je racionální provádět u pacientů s CS vyšetření kapslovou endoskopií každých pět let a vždy při zásadní změně klinického průběhu.

Onemocnění s vyšším rizikem vzniků lymfomů v tenkém střevě

Mezi další rizikové faktory lymfomů tenkého střeva patří autoimunitní onemocnění, syndrom získané imunodeficiencie

(AIDS), dlouhotrvající imunosupresivní léčba (po transplantaci orgánů s nejvyšším rizikem po transplantaci tenkého střeva), Crohnova choroba, anamnéza radiační terapie a nodulární lymfoidní hyperplazie [21].

Familiární adenomatózní polypóza

Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění podmíněné vrozenou mutací tumor-supresorového genu *APC*. Jeho produkt fyziologicky degraduje transkripční faktor β -katenin, který ovlivňuje buněčnou proliferaci. Narušení funkce *APC* proteinu vede ke vzniku mnohočetných (až stovek) adenomů především v kolon, ale i v jiných oblastech gastrointestinálního traktu, jako je duodenum a oblast Vaterské papily. Sporadické adenomy vznikají obdobně následnými mutacemi obou alel *APC* genu v jednotlivých somatických buňkách. Atenuovaná forma polypózy je charakterizována přítomností méně než 100 kolorektálních adenomů a pozdějším nástupem onemocnění. Bývá spojena s mutací N-terminální části *APC* genu. Asi u třetiny nemocných s klinickou diagnózou atenuované formy familiární adenomatózní polypózy (FAP) je *APC* gen intaktní a mutace postihuje oblast tzv. *MYH* genu. V anamnéze převážně většiny nemocných s FAP nalezneme výskyt polypů nebo nádoru tlustého střeva u příbuzných ve věku pod 40 let. Adenokarcinomy duodena a Vaterské papily představují častou příčinu úmrtí pacientů s FAP po provedené totální kolektomii. Proto je screening vždy na místě. Další údaje jsou uvedeny v kapitole Adenomy tenkého střeva.

Peutz-Jeghersův syndrom

Peutz-Jeghersův syndrom (PJS) je autozomálně dominantní choroba způsobená mutací tumor-supresorového genu *STK11(LKB1)*. Pro syndrom je charakteristická přítomnost velkého množství hamartomových polypů v gastrointestinálním traktu a mukokutánních melaninových pigmentací na rtu, bukální sliznici, v axilách, na prstech, víčkách, dlaních, v anogenitální oblasti. Histologicky jsou polypy charakterizo-

vány proliferací hladké svaloviny vyrůstající z vrstvy muscularis mucosae s protáhlým a větveným tvarem. I když mezi nejčastější komplikace patří enteroragie, intususcepce, ileus nebo chronická anemie, je syndrom spojen s vysokým kumulativním rizikem gastrointestinálních, gonadálních tumorů a nádorů prsu a pankreatu. Riziko vzniku nádorů tenkého střeva u pacientů s PJS je oproti zdravé populaci až 18krát vyšší. Kumulativní riziko vzniku jakékoliv malignity u nemocných s PJS ve věku 65 let dosahuje až 93 % [22]. Samotné hamartomy představují benigní nález, ale stromální elementy vytvářejí specifické prostředí, které podporuje dysplastické změny epitelu vedoucí až ke vzniku karcinomu [22]. Současný přístup spočívá v odhalování a odstraňování polypů o průměru nad 1–1,5 cm. Vyšetření tenkého střeva (KE, dvoubalónková enteroskopie, MR enterografie) se pak provádí každé dva roky.

Neurofibromatóza

Jedná se o jednu z nejčastějších autozomálně dominantních nemocí u lidí a dělí se na typ I a typ II. Podkladem onemocnění je mutace v tumor-supresorovém genu *NF1* (neurofibromin) – typ I a familiární mutace v genu *NF2* (typ II). Typ I (von Recklinghausenova nemoc) je spojen s vyšším rizikem vzniku karcinoidů, gastrointestinálních stromálních tumorů a adenomů zvláště duodena a Vaterské papily s možností maligního zvratu.

Závěr

Maligní i nemaligní léze v oblasti tenkého střeva se vyskytují poměrně zřídka. Nové vyšetřovací modalita (kapslová endoskopie, double-balloon enteroskopie, MR a CT enterografie) umožňují kvalitnější diagnostiku časných neoplastických změn. V jejich odhalování se naše pozornost zaměřuje na pacienty s vyšším rizikem nádorového bujení. Pacienti s celiakií mají vyšší riziko adenokarcinomů i lymfomů a pacienti s Crohnovou chorobou, familiární adenomatózní polypózou a Peutz-Jeghersovým syndromem jsou pak zatíženi vyšším rizikem adenokarcinomu.

Literatura

1. Pennazio M. Small-intestinal pathology on capsule endoscopy: tumors. *Endoscopy* 2005; 37(10): 1008–1017.
2. Rustgi A. Small intestinal neoplasms. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Philadelphia: Saunders 2002: 2169–2174.
3. Lowenfels AB. Why are small-bowel tumours so rare? *Lancet* 1973; 1(7793): 24–26.
4. 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(6): 483–487.
5. Alexander S, Bourke MJ, Williams SJ et al. EMR of large, sessile, sporadic nonampullary duodenal adenomas: technical aspects and long term outcome (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009; 69(1): 66–73.
6. Genta RM, Feagins LA. Advanced precancerous lesions in the small bowel mucosa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27(2): 225–233.
7. Patel R, Varadarajulu S, Wilcox CM. Endoscopic ampullectomy: techniques and outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46(1): 8–15.
8. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2(8666): 783–785.
9. Canavan C, Ambrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(8): 1097–1104.
10. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA et al. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(6): 651–655.
11. 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(9): 828–832.
12. Veress B, Reinholdt FP, Lindquist K et al. Prospective studies of the mucosa of the ileoanal pouch. *Gastroenterology* 1995; 108(3): 953–954.
13. Nilubol N, Scherl E, Bub DS et al. Mucosal dysplasia in ileal pelvic pouches after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(6): 825–831.
14. Frič P, Keil R. Celiakie pro praxi. *Med Praxi* 2011; 8(9): 354–359.
15. Elfström P, Granath F, Ekström SK et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(5): 436–444.
16. Lebowhl B, Granath F, Ekholm A et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease. *Ann Intern Med* 2013; 159(3): 169–175.
17. Leslie LA, Lebowhl B, Neugut AI et al. Incidence of lymphoproliferative disorders in patients with celiac disease. *Am J Hematol* 2012; 87(8): 754–759.
18. Al-toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis* 2007; 25(3): 230–236.
19. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: a large retrospective study. *Dig Liver Dis* 2013; 45(5): 377–384.
20. Potter DD, Murray JA, Donohue JH et al. The role of defective mismatch repair in small bowel adenocarcinoma in celiac disease. *Cancer Res* 2004; 64(19): 7073–7077.
21. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(5): 429–442.
22. Arber N, Moschowitz M. Small bowel polyposis syndromes. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13(5): 435–441.