

Marek K. Kowalski, Anita Gąsiorowska

Klinika Chorób Przewodu Pokarmowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

# Czy choroba trzewna predysponuje do rozwoju chorób nowotworowych?

## Does coeliac disease predispose to the development of cancer?

Przedruk z: Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015, tom 11, nr 3, 140–148

### STRESZCZENIE

Choroba trzewna (CD) jest autoimmunologiczną reakcją wywołaną przez gliadynę i pochodne gluteiny u osób predysponowanych genetycznie. Obecnie obserwuje się wzrost częstości rozpoznawania CD w większości krajów wysokorozwiniętych. Z uwagi na przebieg choroby związany z przewlekłym procesem zapalnym w obrębie ściany jelita cienkiego postawiono tezę, że CD predysponuje do rozwoju chorób nowotworowych. Dotychczas przeprowadzono liczne analizy oceniające ryzyko rozwoju choroby nowotworowych wśród pacjentów z CD. Wyniki prowadzonych badań retrospek-

tywnych nie są jednoznaczne, jednakże część z nich wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju niektórych chorób nowotworowych wśród pacjentów z CD. Celem poniższej pracy jest przedstawienie najnowszych badań poświęconych zagadnieniu rozwoju chorób nowotworowych u pacjentów z chorobą trzewną. Zwrócono również uwagę na czynniki ryzyka mogące mieć istotny wpływ na rozwój chorób nowotworowych w tej grupie pacjentów.

**Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 128–138**

**Słowa kluczowe:** choroba trzewna, nowotwór, chłoniak, rak, jelito cienkie

### ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an autoimmune response induced by gliadin and glutenin derivatives in genetically predisposed individuals. There is currently an increase in the frequency of CD diagnosis in most highly developed countries. Because of the course of the disease associated with chronic inflammation within the wall of the small intestine, it is assumed the idea that celiac disease predisposes to the development of cancer. Until now several studies was performed to evaluate the risk of developing malignant disease among patients with celiac disease. The results

of retrospective studies are not conclusive, but some of them indicates an increased risk of developing certain types of cancer among patients with celiac disease. The purpose of this paper is to present the latest research on the issue of the development of cancer among patients with celiac disease. We would also like to draw attention to the risks which may have a significant impact on the development of cancer in this group of patients.

**Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 4, 128–138**

**Key words:** coeliac disease, malignancies, lymphoma, cancer, small intestine

### Adres do korespondencji:

lek. Marek K. Kowalski  
Klinika Chorób  
Przewodu Pokarmowego  
UM w Łodzi  
e-mail: meka1@o2.pl

### WSTĘP

Choroba trzewna (CD, *coeliac disease*) jest chorobą autoimmunologiczną wywołaną przez prolaminy zawarte w zbożach, takich jak pszenica, jęczmień, żyto, występującą u osób predysponowanych genetycznie. U większości

pacjentów z CD stwierdza się antygeny zgodności tkankowej HLA DQ2 (90–95%), zaś u pozostałych — HLA DQ8 (5–10%). W reakcji immunologicznej na gluten wytwarzane są charakterystyczne przeciwciała: przeciwko transglutaminazie tkankowej, przeciwko endomysium i przeciwko deamidowanym pep-

tydom gliadyny. Postępujący proces zapalny prowadzi do wzrostu liczby limfocytów śród nabłonkowych w błonie śluzowej dwunastnicy, stopniowego zaniku kosmków jelitowych oraz pogłębienia krypt jelitowych [1].

Choroba trzewna jest wykrywana zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych. W badaniach epidemiologicznych stwierdzono, że może ona występować u 0,7–1,5% populacji [2–4]. Ponadto wykazano, że częstość rozpoznawania celiakii wzrosła w ciągu ostatnich 20 lat blisko 7-krotnie [5].

Dotychczas opublikowano szereg badań analizujących związek pomiędzy CD a ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Choć wyniki tych prac nie są jednoznaczne, część badań retrospektywnych wskazuje na zwiększoną częstość występowania nowotworów u pacjentów z rozpoznąną celiakią. Ponadto istnieją hipotezy zakładające, że wieloletnie spożywanie wysoko przetworzonej żywności, do których zalicza się produkty bezglutenowe, może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów, w tym m.in. raka jelita grubego.

W niniejszym artykule przedstawiono aktualne dane dotyczące częstości występowania chorób nowotworowych u pacjentów z CD. Ponadto zwrócono uwagę na zależność pomiędzy właściwym przestrzeganiem diety bezglutenowej a ryzykiem powstania chorób nowotworowych.

## **CELIAKIA A NOWOTWORY PRZELYKU**

Jedną z chorób predysponujących do wystąpienia raka płaskonabłonkowego przełyku jest zespół Plummera-Vinsona. W chorobie tej występuje triada objawów: niedokrwistość z niedoboru żelaza, dysfagia oraz obecność cienkich przegród tkankowych w przełyku, przesłaniających jego światło [6]. W piśmiennictwie anglojęzycznym istnieją pojedyncze opisy przypadków współwystępowania celiakii i zespołu Plummera-Vinsona u pacjentów z rakiem przełyku [7, 8].

Przełyk Baretta jest uznawany za stan przednowotworowy raka gruczołowego przełyku. Szacuje się, że ryzyko rozwoju nowotworu wynosi około 0,4% rocznie [9]. W badaniu przeprowadzonym w grupie 60 pacjentów z CD Maieron i wsp. wykazali zwiększoną częstość występowania przełyku Barretta w populacji osób z CD w porównaniu z osobami dobranymi pod względem płci i wieku, u których gastroskopię wykonano z innych przyczyn (26,6% v. 10,9%) [10].

Dotychczas powstało kilka publikacji analizujących częstość występowania nowotworów przełyku u osób z CD. W latach 1964–1994 przeprowadzono w Szwecji badanie w grupie ponad 11 tysięcy pacjentów z celiakią. W populacji tej stwierdzono ponad 4-krotnie częstsze występowanie raka przełyku wśród osób z CD w porównaniu z ogółem populacji [11]. Ponownej analizy pacjentów z celiakią w populacji szwedzkiej dokonali w 2012 roku Elfström i wsp. Badaniem objęto grupę 28 tysięcy pacjentów z histopatologicznie potwierdzonym zanikiem kosmków jelitowych. Grupę kontrolną stanowiło 144 tysiące osób, u których biopsja dwunastnicy nie wykazała zmian typowych dla CD. Dowiedziono, że ryzyko rozwoju raka przełyku u pacjentów z CD rozpoznąną w ciągu ostatniego roku było 6-krotnie większe niż w populacji ogółem. Natomiast u osób będących na diecie bezglutenowej przez okres powyżej roku ryzyko wystąpienia tego nowotworu było zbliżone do poziomu obserwowanego w grupie kontrolnej [12].

Wzrost częstości występowania raka przełyku u osób z CD nieprzestrzegających diety bezglutenowej potwierdzają badania prowadzone w Finlandii. Lohi i wsp. w 2001 roku oznaczyli przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej w surowicy zebranej w latach 1979–1980 w grupie 8000 potencjalnie zdrowych ochotników w przedziale wiekowym 30–95 lat. Na podstawie dodatniego wyniku przeciwciał 202 osoby zaklasyfikowano do grupy pacjentów z CD. Pozostali uczestnicy spełniający kryteria badania stanowili grupę kontrolną (n = 6647). W grupie badanej stwierdzono 2 przypadki raka płaskonabłonkowego oraz 1 przypadek gruczolakoraka przełyku. W stosunku do grupy kontrolnej wykazano 7-krotnie częstsze występowanie raka przełyku u osób z dodatnim wynikiem przeciwciał typowych dla CD [13]. Z kolei inni autorzy pochodzący z Finlandii nie wykazali ani jednego przypadku raka przełyku w grupie 781 pacjentów z histopatologicznie potwierdzoną CD w trakcie 40-letniej obserwacji [14].

Podobne wyniki uzyskali Silano i wsp. w grupie pacjentów z CD stosujących dietę bezglutenową. Badaniem objęto 20 ośrodków medycznych we Włoszech. W grupie 1986 pacjentów z rozpoznąną CD w latach 1986–2005 wykryto 55 przypadków nowotworów złośliwych nowotworów, jednak nie stwierdzono ani jednego przypadku raka przełyku [15].

W badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii w trakcie 24-letniej obserwacji grupy 869 pacjentów z CD stwierdzono 2 przypadki raka przełyku, co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie w porównaniu z ogółem populacji [16]. W roku 2012 opublikowano badanie oceniające częstość występowania nowotworów wśród 435 pacjentów z CD z obszaru Szkocji. U wszystkich pacjentów objętych badaniem diagnoza celiakii została postawiona przed 1983 roku na podstawie obrazu histopatologicznego. W badanej grupie stwierdzono częstsze niż w populacji ogólnej występowanie raka przełyku. Ponadto autorzy poddali analizie związek pomiędzy długotrwałym przestrzeganiem diety bezglutenowej a ryzykiem rozwoju raka przełyku. Wśród pacjentów stosujących dietę bezglutenową dłużej niż 15 lat nowotwór ten nie występował częściej niż w ogóle populacji [17].

W przeciwieństwie do badań europejskich wyniki analiz pochodzących ze Stanów Zjednoczonych wykazały wzrost ryzyka wystąpienia raka przełyku u pacjentów z CD niezależnie od przestrzegania diety bezglutenowej. Landgren i wsp. ocenili związek pomiędzy chorobami autoimmunologicznymi a nowotworami wśród 4,5 miliona weteranów armii amerykańskiej. W grupie tej 289 tysięcy osób leczono się z powodu różnych chorób autoimmunologicznych. Analiza grupy pacjentów z CD wykazała istotnie częstsze występowanie raka przełyku niż w ogóle populacji, pomimo stosowania diety bezglutenowej [18]. Podobne wyniki badań uzyskała grupa badaczy z ośrodka w Nowym Jorku. W trakcie trwającej ponad 20 lat obserwacji grupy 381 pacjentów z rozpoznaną CD stwierdzono 12-krotnie częstsze występowanie raka przełyku. Jednakże w większości przypadków nowotwory przełyku były rozpoznawane przed postawieniem diagnozy choroby trzewnej [19].

Rak przełyku, w porównaniu z innymi nowotworami przewodu pokarmowego, jest rzadką jednostką chorobową, lecz w ostatnich latach stwierdza się wyraźną tendencję do wzrostu częstości występowania raka gruczołowego tego narządu. Do uznawanych czynników ryzyka raka gruczołowego należy wcześniej opisywany przełyk Barreta, natomiast zgodnie z rekomendacjami *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) do czynników ryzyka rozwoju raka płaskonabłonkowego należą achalazja, rozdzielowość i stan po chemicznym oparzeniu przełyku. Zalecenia ASGE nie wskazują na CD

jako potencjalny czynnik ryzyka rozwoju raka przełyku [20]. Mimo to należy podkreślić, że większość przytoczonych badań wskazuje na istotnie częstsze niż w ogóle populacji występowanie tego nowotworu wśród pacjentów z CD. Należy zaznaczyć, że raka przełyku częściej stwierdza się u pacjentów z późno rozpoznaną CD, a niejednokrotnie poprzedza postawienie jej diagnozy. Ponadto obserwuje się związek pomiędzy wzrostem częstości występowania raka przełyku a nieprzestrzeganiem diety bezglutenowej. Z tej przyczyny u pacjentów z CD, u których istnieje podejrzenie nieprzestrzegania diety, należy zwracać szczególną uwagę na zgłaszane objawy dysfagii.

### **CELIAKIA A NOWOTWORY ŻOŁĄDKA**

Rak żołądka jest drugim najczęściej wykrywanym nowotworem przewodu pokarmowego na świecie. W Polsce rozpoznawany jest u 0,07% pacjentów, u których wykonano gastroskopię [21]. Zwiększoną częstość występowania raka żołądka obserwuje się zwłaszcza w populacji azjatyckiej i w Ameryce Południowej [22]. Do czynników ryzyka zalicza się: płęć męską, palenie tytoniu, infekcję *Helicobacter pylori*, otyłość, dietę bogatą w sól oraz alkohol [23, 24]. W analizowanych publikacjach dotyczących związku pomiędzy celiakią a nowotworami żołądka nie uwzględniono częstości występowania łagodnych zmian nowotworowych żołądka. Poddano natomiast ocenie częstość występowania raka żołądka, jak również chłoniaka żołądka typu MALT. W piśmiennictwie dostępne są jednak tylko pojedyncze doniesienia wskazujące na zwiększoną częstość występowania raka żołądka u pacjentów z CD. Wśród nich znajduje się badanie prowadzone przez Silano i wsp. w grupie 1968 pacjentów z rozpoznaną celiakią. Wykazali oni częstsze występowanie raka żołądka u pacjentów z CD w porównaniu z populacją ogólną [15]. Jednakże w większości badań obejmujących analizę duże grupy pacjentów z CD nie potwierdzono zwiększonej częstości występowania raka żołądka w tej grupie pacjentów [11, 12, 14, 16].

### **CELIAKIA A NOWOTWORY JELITA CIENKIEGO**

Nowotwory jelita cienkiego stanowią około 2,7% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego [25]. Na podstawie analizy budowy histologicznej nowotworów jelita cienkiego odnotowanych w Narodowym Rejestrze Nowotworów w Stanach Zjednoczonych

wykazano, że najczęstszymi nowotworami tej części przewodu pokarmowego są: rakowiaki (37,4%), gruczolakoraki (36,9%), chłoniaki (17,3%) i guzy podścieliska (8,4%) [26]. W Polsce w 2010 r. stwierdzono 240 przypadków zachorowań na nowotwory jelita cienkiego, co stanowi 0,2% wszystkich zachorowań na nowotwory [27].

Pierwszy przypadek występowania nowotworu jelita cienkiego u pacjentów z CD został opisany w latach 60. ubiegłego wieku. Creamer i Leppard opisali mięsaka jelita cienkiego u 55-letniego mężczyzny z CD [28]. Jednak późniejsze analizy podkreślają zwiększoną częstość występowania zwłaszcza gruczolakoraków jelita cienkiego u pacjentów z CD.

Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne przeprowadziło analizę wszystkich przypadków nowotworów złośliwych jelita cienkiego wykrytych w latach 1998–2000 w Wielkiej Brytanii. Spośród 395 nowotworów w 175 przypadkach stwierdzono utkanie gruczolakoraka. U 13% pacjentów z gruczolakorakiem (n = 23) zdiagnozowano wcześniej celiakię. Natomiast jedynie 63% osób z CD przestrzegało diety bezglutenową w momencie rozpoznania choroby nowotworowej [29].

Z kolei Rumpertab i wsp. przeanalizowali historię chorób 417 pacjentów z CD, będących pod opieką Centrum Leczenia Choroby Trzewnej w Nowym Jorku. U 3 osób wykryto gruczolaki, natomiast u 4 gruczolakoraki jelita cienkiego. Należy zaznaczyć, że 3 pacjentów w chwili rozpoznania gruczolakoraka jelita cienkiego nie przestrzegało diety bezglutenowej [30].

Wysoki odsetek występowania gruczolakoraka jelita cienkiego wykazano również w badaniu Asklinga i wsp. przeprowadzonym u ponad 12 tysięcy pacjentów z CD w Szwecji. Częstość występowania była 10-krotnie wyższa od spodziewanej [11]. Dodatkowo późniejsze badania Elfstoma i wsp. prowadzone u pacjentów z celiakią wykazały, że ryzyko wystąpienia gruczolakoraka jelita cienkiego jest najwyższe w pierwszym roku od rozpoznania CD i zmniejsza się w grupie osób przestrzegającej diety bezglutenową powyżej roku [12].

Również w przytoczonej powyżej analizie prowadzonej przez Silano i wsp. w grupie 1986 pacjentów z CD stwierdzono większą częstość występowania gruczolakoraka jelita cienkiego u chorych z celiakią w porównaniu z populacją zdrową. Autorzy wykazali, że nowotwór stwierdzano częściej w grupie pacjentów, u których CD rozpoznano po 45. roku życia [15]. Podobne wyniki uzyskali autorzy z Stanów

Zjednoczonych, bowiem w grupie 214 pacjentów z celiakią rozpoznaną w wieku dorosłym w latach 1982–2002 stwierdzono 3 przypadki gruczolakoraków jelita cienkiego [31].

Na podstawie powyższych doniesień należy stwierdzić, że gruczolakorak jelita cienkiego, choć jest chorobą rzadką, występuje ze zwiększoną częstością u pacjentów z CD [11, 12, 15, 29–31]. Ryzyko jego rozwoju wzrasta u pacjentów z celiakią wraz z ich wiekiem, jak również z długością czasu nieprzestrzegania diety bezglutenowej od chwili pierwszych objawów.

## **CELIAKIA A NOWOTWORY JELITA GRUBEGO**

Gruczolaki jelita grubego stanowią jeden ze stanów predysponujących do rozwoju raka jelita grubego. Wykrywa się je u 20% pacjentów w wieku 50–75 lat [32]. Z kolei rak jelita grubego jest drugim najczęstszym nowotworem złośliwym występującym zarówno u mężczyzn, jak i kobiet [33]. Należy zaznaczyć, że większość produktów bezglutenowych jest wysoko przetworzona i uboga w błonnik roślinny. W efekcie dochodzi do spowolnienia pasażu jelitowego, co może mieć wpływ na rozwój procesu nowotworowego w obrębie jelita grubego. Istnieje również teoria o oddziaływaniu fermentacji włókien roślinnych na tworzenie krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych i ich roli w prawidłowym rozwoju mikroflory jelitowej, jak również w regulacji procesu apoptozy [34, 35]. Ponadto u pacjentów z celiakią częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się mikroskopowe zapalenie jelita grubego oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Obie choroby predysponują do rozwoju nowotworu jelita grubego [36]. Z tego powodu w wielu pracach autorzy poddali ocenie częstość występowania polipów gruczolowych i raka jelita grubego wśród pacjentów z CD. Ponadto analizowano również wpływ diety bezglutenowej na wzrost częstości występowania nowotworów jelita grubego.

Badania epidemiologiczne nie potwierdzają jednoznacznie zwiększonej częstości występowania polipów gruczolowych jelita grubego u chorych z celiakią będących na diecie bezglutenowej. W przeprowadzonej u 180 pacjentów z CD kolonoskopii u 12% badanych stwierdzono polipy gruczolowe, głównie o utkaniu cewkowym (83%), zaś w grupie kontrolnej polipy zaobserwowano u 17% (n = 59), również głównie o utkaniu cewkowym (84%) [37]. Podobne wyniki uzyskali Gonza-



les i wsp. podczas analizy wyników badania kolonoskopowego przeprowadzonego u 44 pacjentów z CD [38]. Ta sama grupa badaczy oceniła wpływ diety bezglutenowej na częstość występowania polipów jelita grubego. Wykazano, że są one obecne blisko 7-krotnie częściej u pacjentów nieprzestrzegających diety bezglutenowej w porównaniu z grupą kontrolną [39]. Z kolei Dickey i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 69 pacjentów z celiakią będących na diecie bezglutenowej, u których w badaniach krwi wykazano obniżone stężenie żelaza oraz utrzymujące się zaburzenia wypróżnień. Grupę kontrolną (n = 100) stanowiły osoby z podobnym objawami, u których wykluczono CD. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania gruczolaków jelita grubego pomiędzy badanymi grupami [40]. Powyższe publikacje wskazują, że częstość występowania polipów gruczolowych jelita grubego wśród pacjentów z CD będących na diecie bezglutenowej jest zbliżona do osób bez CD. Czynnikiem mogącym wpływać na wzrost ryzyka rozwoju polipów gruczolowych w tej grupie pacjentów jest nieprzestrzeganie diety bezglutenowej.

Mimo że nie wykazano zwiększonej częstości występowania polipów gruczolowych jelita grubego u chorych z celiakią w porównaniu z populacją ogólną, w literaturze dostępne są prace, które wskazują na podwyższone ryzyko rozwoju raka jelita grubego w tej grupie chorych. Po raz pierwszy w 2007 r. Silano i wsp. zwrócili uwagę na częstsze rozpoznawanie gruczolakoraka jelita grubego u pacjentów z CD [15]. Również Askling i wsp. w badaniu obejmującym grupę ponad 12 tysięcy pacjentów z CD wykazali 2-krotnie częstsze niż w ogóle populacji występowanie raka jelita grubego, zwłaszcza wśród osób po 60. roku życia. U pacjentów z celiakią częściej niż w populacji ogólnej nowotwór zlokalizowany był proksymalnie: we wstępnicy i poprzecznicy [11]. Interesujący wydaje się fakt, że w populacji osób z CD rak jelita grubego występuje częściej niż w populacji ogólnej, pomimo podobnej częstości występowania polipów jelita grubego. Wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych szczegółowych badań.

## **CELIAKIA A CHOROBY LIMFOPROLIFERACYJNE**

Do patologii, które uwzględnia się w analizach oceniających częstość występowania chorób nowotworowych u pacjentów z CD, należą również procesy limfoproliferacyjne (LPM). Opisuje się zwłaszcza związek po-

między chłoniakiem nieziarnicznym (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) a CD, jednakże część publikacji wskazuje również na zwiększoną częstość występowania ziarnicy złośliwej (HL, *Hodgkin lymphoma*) oraz przewlekłej białaczki limfatycznej (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) [27, 41, 44, 47].

W Szwecji Gao i wsp. przeprowadzili analizę historii chorób pacjentów z HL, CLL NHL. Badaniem objęto łącznie ponad 60 tysięcy chorych, a grupę kontrolną stanowiło ponad 200 tysięcy osób zdrowych. Wśród pacjentów z HL celiakię stwierdzono u 7 osób, u osób z CLL rozpoznano 4 przypadki choroby trzewnej, natomiast u pacjentów z NHL stwierdzono 54 przypadki celiakii, zaś w grupie kontrolnej celiakię wykryto u 40 osób. Uzyskane wyniki wskazują, że NHL występował 5-krotnie częściej u pacjentów z CD niż w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju NHL było wyższe zarówno w pierwszych latach od postawienia diagnozy CD, jak i do 10 lat od rozpoznania. Jednocześnie zaobserwowano, że na przestrzeni 10 lat od rozpoznania CD ryzyko wystąpienia NHL u pacjentów z celiakią ulega stopniowej regresji [41]. Z kolei późniejsze badania prowadzone w grupie pacjentów z celiakią z terenu Szkocji wskazują, że podwyższone ryzyko wystąpienia NHL utrzymuje się nawet po upływie 15 lat od rozpoznania CD [17].

Ocenę częstości występowania celiakii u pacjentów z NHL przeprowadzili również Ansell i wsp. Na podstawie analizy retrospektywnej CD stwierdzono u 10 pacjentów z NHL, w tym u 5 z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i u 5 z chłoniakiem T-komórkowym [42]. Badanie to, choć przeprowadzone w mniejszej grupie, potwierdza wcześniejsze obserwacje związane ze zwiększoną częstością występowania celiakii u pacjentów z NHL T-komórkowym.

W badaniu prowadzonym przez Howdle i wsp. pod patronatem Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w latach 1998–2000 w grupie 107 pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem u 39% rozpoznano wcześniej chorobę trzewną. U osób z celiakią większość nowotworów limfoproliferacyjnych stanowiły chłoniaki T-komórkowe (89%), zaś chłoniaka B-komórkowego rozpoznano w 2 przypadkach. Należy zaznaczyć, że wśród pacjentów z CD tylko 59% badanych z rozpoznaniem chłoniakiem stosowało dietę bezglutenową. Ponadto u 16 pacjentów z CD, u których w późniejszym czasie rozpoznano chłoniaka, utrzymywał się zanik kosmków jelitowych,

pomimo włączenia diety bezglutenowej, co wskazuje na CD oporną na dietę [29]. W innym badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii na podstawie baz danych lekarzy pierwszego kontaktu poddano ocenie częstość występowania LPM u pacjentów z chorobą trzewną. Analiza objęła historie chorób pacjentów w latach 1987–2002. W efekcie uzyskano grupę 4732 pacjentów z celiakią oraz 23 620 osób w grupie kontrolnej. U chorych z CD wykazano wyższe prawdopodobieństwo wykrycia LPM, zwłaszcza w pierwszym roku od postawienia diagnozy [43].

Również wśród pacjentów z NHL z terenu Stanów Zjednoczonych dokonano analizy częstości występowania CD. Chorobę trzewną rozpoznawano na podstawie wyników serologicznych krwi oraz badań histopatologicznych biopatów jelita cienkiego. Autorzy stwierdzili występowanie celiakii u 6 pacjentów z NHL oraz u 24 w grupie kontrolnej. Dalsza analiza statystyczna wykazała 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju NHL u osób z CD, a szansa wystąpienia chłoniaka T-komórkowego była blisko 20-krotnie wyższa niż w ogóle społeczeństwa [44]. W późniejszym badaniu prowadzonym przez Andersona i wsp. w ramach badania SMARTCH przeanalizowano wszystkie przypadki chorób limfoproliferacyjnych (LPM) w Stanach Zjednoczonych w latach 1993–2002 wykazane w bazie medycznej *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). Badaniem objęto ponad 44 tysiące pacjentów z NHL oraz ponad 122 tysiące osób stanowiących grupę kontrolną. W grupie badanej zarejestrowano 25 przypadków CD, zaś w grupie kontrolnej 53 przypadki. W wyniku analizy statystycznej stwierdzono nieznacznie podwyższoną częstość występowania NHL wśród pacjentów z CD. Jednak w tej grupie pacjentów odnotowano zwiększoną częstość rozpoznania NHL T-komórkowego [45]. Wyniki te są sprzeczne z wcześniej prowadzonymi badaniami [42, 44].

Z kolei Delco i wsp. poddali ocenie częstość występowania chorób towarzyszących wśród 458 amerykańskich weteranów z rozpoznaną CD w stosunku do zachorowania osób z grupy kontrolnej. Wykazali oni ponad 4-krotnie częstsze występowanie chłoniaków wśród osób z celiakią. Analiza ta nie zawierała szczegółowych danych dotyczących utkania histologicznego chłoniaków [46].

W przeprowadzonej we Włoszech analizie zgonów wśród pacjentów z celiakią zaobserwowano również zwiększoną częstość występowania LPM. Grupę badaną stanowiło

1072 pacjentów z CD. W analizowanej grupie stwierdzono łącznie 53 zgony, głównie z powodu chorób nowotworowych, zwłaszcza NHL. Autorzy dokonali także analizy rodzin pacjentów z CD, nie stwierdzając zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu z powodu chorób nowotworowych [47]. Podobne wyniki uzyskała inna grupa naukowców prowadzących badania na terenie Włoch. Na podstawie analizy historii chorób pacjentów z celiakią odnotowano 6-krotnie częstsze niż spodziewane występowanie NHL T-komórkowego. Wśród pacjentów z NHL tylko 2 ściśle przestrzegało dietę bezglutenową przez okres dłuższy niż 3 lata. Z kolei 5 osób deklarowało nieprzestrzeganie diety [48]. Wyniki te potwierdzają wpływ diety na zmniejszenie ryzyka rozwoju LPM.

Badania prowadzone w Szwecji również wskazują na częstsze występowanie LPM u pacjentów z CD. Pierwszej analizie tej grupy dokonali Askling i wsp., wykazując zwiększoną częstość występowania LPM u osób z chorobą trzewną, w tym głównie NHL oraz HL [11]. W dalszych badaniach pod kierunkiem Elfstrom i wsp. poddano ocenie częstość występowania LPM u blisko 29 tysięcy pacjentów z CD. W grupie osób z celiakią stwierdzono 193 przypadki LPM, zaś w dobranej grupie kontrolnej, obejmującej 144 tysiące osób, 364 przypadki. Na podstawie analizy statystycznej wykazano blisko 3-krotnie zwiększone ryzyko wystąpienia LPM u osób z CD. Prawdopodobieństwo wystąpienia LPM było najwyższe w pierwszym roku od rozpoznania, jednak pozostało istotnie podwyższone nawet po 5 latach od rozpoznania [49], co koresponduje z wcześniejszymi obserwacjami Gao i wsp. i Grainge i wsp. [17, 41]. Ponadto w grupie osób z CD rozpoznaną po 40. roku życia obserwowano wzrost ryzyka wystąpienia LPM. Podobnie jak we wcześniejszych badaniach u pacjentów z celiakią potwierdzono częstsze występowanie zarówno NHL, jak i HL. W szczegółowej analizie autorzy wykazali zwiększone blisko 48-krotnie ryzyko rozwoju NHL T-komórkowego w porównaniu z grupą kontrolną, NHL o nieokreślonej budowie histologicznej 6-krotnie większe niż w grupie kontrolnej, zaś B-komórkowego blisko 2-krotnie [49]. Badanie to potwierdza wcześniej wykazaną zwiększoną częstość występowania LPM u pacjentów z celiakią. Ponadto podkreśla istotną rolę zarówno wieku pacjentów w momencie rozpoznania, jak i czasu od rozpoznania celiakii do zdiagnozowania choroby rozrostowej. W dalszej analizie powyższej grupy pacjentów z CD prowadzonej przez Ludvigssona i wsp. wykazano,

że posiadanie wśród członków rodziny osoby leczonej z powodu chorób limfoproliferacyjnych nie zwiększa ryzyka rozwoju LPM [50]. Porównano również ryzyko zgonu u pacjentów leczonych z powodu LPM oraz CD (n = 316) z ryzykiem u osób leczonych tylko z powodu LPM (n = 689). Wykazano, że w analizowanej grupie pacjentów z celiakią ryzyko zgonu było blisko 2-krotnie wyższe w pierwszym roku od rozpoznania LPM niż u pozostałych chorych. Jednak w kolejnych latach nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami. Autorzy sugerują, że ich obserwacje mogą wynikać z częstszego występowania NHL T-komórkowego u pacjentów z CD, którego progresja jest szybsza niż innych chłoniaków, a śmiertelność wyższa, zwłaszcza w pierwszym roku od rozpoznania [51].

Lebwohl i wsp. dokonali analizy wpływu odbudowy kosmków jelitowych po zastosowaniu diety bezglutenowej u 7625 pacjentów z CD na częstość występowania LPM [52]. Podobnie jak w opisanym powyżej badaniu Howdle i wsp. [29] wykazano, że w grupie osób z utrzymującym się zanikiem kosmków jelitowych ryzyko wystąpienia LPM jest wyższe niż w populacji ogólnej. Jednak częstość występowania LPM, w porównaniu z grupą pacjentów z celiakią, u których kosmki jelitowe uległy odbudowie, jest zbliżona. Dalsza szczegółowa analiza wykazała podwyższone ryzyko rozwoju NHL u osób z utrzymującym się zanikiem kosmków jelitowych. Stwierdzono również zależność pomiędzy utrzymującym się znacznym zanikiem kosmków (3b i 3c wg skali Marsh) a zwiększonym blisko 4-krotnie ryzykiem wystąpienia LPM u pacjentów z CD. W grupie tej odnotowano również ponad 9-krotnie częstsze występowanie NHL T-komórkowego w stosunku do pozostałych pacjentów z CD [52]. Obserwacje te są tym istotniejsze, że u osób dorosłych, pomimo normalizacji stężenia przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej oraz ustąpienia dolegliwości, wielokrotnie nie dochodzi do odbudowy kosmków jelitowych [53–57].

W 2006 r. opublikowano wyniki wielośrodkowego badania mającego na celu ocenę częstości występowania CD u pacjentów z NHL. Badaniem objęto 10 krajów europejskich, w tym także Polskę. Grupę badaną stanowiło 1446 chorych z NHL, zaś grupę kontrolną 9655 osób zdrowych. W obu grupach przeprowadzono diagnostykę w kierunku celiakii. U 13 osób celiakia została zdiagnozowana przed wystąpieniem NHL. Wśród pacjentów z CD ryzyko rozwoju NHL było istotnie większe niż u pozostałych chorych. Jednak wyniki badań

wskazują, że NHL występował częściej u osób z wcześniej zdiagnozowaną CD, zaś bezobjawowa CD, wykryta w trakcie tego badania, nie miała istotnego wpływu na zwiększenie ryzyka wystąpienia NHL [58].

W tym miejscu należy przytoczyć ponownie badanie przeprowadzone przez Lohi i wsp. w grupie 8000 zdrowych ochotników. Na podstawie oznaczenia przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej wysunięto podejrzenie choroby trzewnej u 202 badanych. Choroby limfoproliferacyjne występowały 3-krotnie częściej w grupie osób z dodatnim wynikiem przeciwciał niż u pozostałych badanych (n = 3), choć różnica ta nie była istotna statystycznie [13].

Chłoniaki należą do rzadko występujących chorób nowotworowych, niemniej jednak powyższe doniesienia potwierdzają istotny związek pomiędzy chorobą trzewną a wzrostem częstości występowania LPM. U pacjentów z celiakią głównymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia LPM są: wiek powyżej 40. roku życia, niedostateczne przestrzeganie diety bezglutenowej oraz utrzymujący się zanik kosmków jelitowych. Mimo to obecnie nie ma rekomendacji zalecających wprowadzenie programu badań przesiewowych mających na celu wczesne wykrywanie chłoniaków u pacjentów z chorobą trzewną [58, 59]. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że zgodnie z badaniami Hermana i wsp. w grupie pacjentów z rozpoznaną celiakią rzadko wykonuje się badania kontrolne, w tym ponowne oznaczenie przeciwciał i kontrolną gastroskopię z biopsją. Nadzorem zgodnie z wytycznymi *American Gastroenterology Association* (AGA) po 4 latach od rozpoznania objętych jest jedynie 35% pacjentów [60].

## **CELIAKIA A NOWOTWORY PIERSI I NARZĄDÓW PŁCIOWYCH**

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u kobiet. Stanowi on 1/5 wszystkich chorób nowotworowych rozpoznanych u osób płci żeńskiej [33]. W badaniach populacyjnych oceniających częstość występowania różnych typów nowotworów u osób z CD zwrócono uwagę na zmniejszoną częstość występowania nowotworów piersi u pacjentek z celiakią. Jako pierwsi zwrócili uwagę na ten fakt autorzy z Wielkiej Brytanii w badaniu oceniającym częstość występowania chorób nowotworowych u pacjentów z chorobą trzewną, sporządzonym na podstawie dokumen-

tacji prowadzonej przez lekarzy pierwszego kontaktu [43]. W późniejszym badaniu prowadzonym przez Silano i wsp. wykazano blisko 5-krotnie rzadsze występowanie raka piersi u kobiet z CD niż w populacji ogólnej [15]. Podobne wyniki uzyskali badacze z krajów skandynawskich. W analizie częstości występowania chorób nowotworowych w populacji pacjentów z celiakią Askling i wsp. obserwowali rzadsze występowanie raka piersi w badanej grupie [11]. W badaniu populacji szwedzkiej Ludvigsson i wsp. przeanalizowali historie chorób 17 852 pacjentek, u których CD zdiagnozowano w latach 1969–2007. Grupę kontrolną stanowiło 88 400 kobiet dobranych losowo. Stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zarówno raka piersi, raka endometrium, jak i raka jajnika w grupie pacjentek z CD w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto nie wykazano, aby palenie tytoniu, otyłość i czas rozpoznania celiakii wpływały na wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia chorób nowotworowych narządów płciowych i piersi [61]. Zmniejszone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet z CD może mieć związek z rzadkim występowaniem otyłości w tej grupie pacjentek oraz wtórnie zmniejszoną ekspozycją na działanie estrogenów. Jednak nie ma w tej chwili badań analizujących czynniki ryzyka rozwoju raka piersi u chorych z rozpoznąną celiakią.

## **CELIAKIA A INNE NOWOTWORY**

W piśmiennictwie dostępne są pojedyncze prace analizujące częstość występowania innych nowotworów u pacjentów z CD.

W badaniu prowadzonym przez Westa i wsp. zwrócono uwagę na blisko 3-krotnie zmniejszoną częstość występowania raka płuca u pacjentów z celiakią w porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak zaznaczyć, że wśród pacjentów z CD przeważały osoby niepalące [43]. Późniejsze badania prowadzone przez Ludvigsson i wsp. wykazały, że raka płuca wykrywano częściej u osób z celiakią niż w ogóle populacji szwedzkiej w pierwszym roku od postawienia diagnozy CD. Natomiast w kolejnych latach obserwacji tej grupy pacjentów częstość występowania tego nowotworu była zbliżona do częstości w populacji ogólnej [62].

Askling i wsp. w badaniu nad częstością występowania chorób nowotworowych u osób z celiakią wykazali 3-krotnie częstsze występowanie nowotworów układu dokrewnego u pacjentów z CD [11]. Kent i wsp. zwrócili z kolei uwagę na zwiększoną częstość występowania raka brodawkowego tarczycy w badaniu prze-

prowadzonym w grupie ponad 600 pacjentów z CD [63]. Doniesienie to potwierdzają również późniejsze badania Volta i wsp. wykonane wśród ponad 1500 osób z CD, w których obserwowano ponad 2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju raka brodawkowego tarczycy w badanej grupie [64]. Należy zaznaczyć, że nie prowadzono analizy w kierunku oceny innych nowotworów układu dokrewnego.

W analizowanych badaniach istnieją rozbieżne doniesienia na temat częstości występowania raka pierwotnego wątroby u osób z CD. Askling i wsp. w swoich badaniach wykazali blisko 3-krotnie częstsze występowanie pierwotnego raka wątroby u pacjentów z celiakią niż w populacji ogólnej [11]. Późniejsza analiza Elfstroma i wsp. potwierdziła zwiększoną częstość występowania raka pierwotnego wątroby u pacjentów z CD, nie tylko w pierwszym roku od rozpoznania, lecz również w kolejnych latach [12]. W przeciwieństwie do doniesień szwedzkich badaczy autorzy amerykańscy nie wykazali zwiększonej częstości występowania raka pierwotnego wątroby u chorych z CD [16]. Należy zaznaczyć, że żadne z przytoczonych badań nie uwzględniało częstości występowania infekcji wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B i C w badanych grupach pacjentów z celiakią.

W piśmiennictwie istnieją pojedyncze opracowania oceniające związek CD z ryzykiem rozwoju raka trzustki. W badaniu Landgrena i wsp. stwierdzono istotnie większą częstość zachorowania na raka trzustki [16]. Nowotwór ten występował częściej w pierwszym roku od postawienia diagnozy u pacjentów z CD, jednak w kolejnych latach ryzyko wystąpienia raka trzustki było podobne jak w ogóle populacji [12].

W innych badaniach analizowano związek pomiędzy CD a ryzykiem rozwoju raka prostaty. Wykazano nieznacznie podwyższoną częstość występowania tego nowotworu u osób z celiakią. Należy zaznaczyć, że badaniami objęto nieduże grupy pacjentów [11, 16, 43]. W późniejszym badaniu Ludvigsson i wsp. dokonali analizy historii chorób blisko 11 tysięcy mężczyzn z CD w celu oceny częstości występowania raka prostaty. Nie wykazali oni zależności pomiędzy występowaniem celiakii i rakiem prostaty [65].

## **WNIOSKI**

Liczne badania epidemiologiczne przeprowadzone w ciągu ostatnich 20 lat wskazują



na istotny wzrost częstości występowania CD. Obecnie jedynym dostępnym leczeniem celiakii jest prawidłowe przestrzeganie diety bezglutenowej. Jednakże pacjenci popełniają zarówno świadome, jak i nieświadome błędy dietetyczne, co wiąże się z występowaniem powikłań pod postacią niedokrwistości, osteoporozy oraz zwiększonej częstości występowania niektórych chorób nowotworowych.

Na podstawie przytoczonych badań należy stwierdzić, że u pacjentów z CD istotnie częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się nowotwory przełyku i jelita cienkiego. Ponadto liczne prace wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju NHL, zwłaszcza T-komórkowego. Niektórzy autorzy wykazali ponadto zwiększone ryzyko rozwoju raka tarczycy, jak również raka jelita grubego u pacjentów z CD. Choć wyniki przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne, część z nich wskazuje na związek pomiędzy CD a wzrostem częstości występowania raka płuca, raka pierwotnego wątroby oraz raka trzustki. Dotychczasowe badania nie potwierdziły, aby rak prostaty, jak również rak żołądka występował częściej u pacjentów z CD niż w ogóle populacji. Z kolei rak piersi, jajników oraz endometrium występuje rzadziej u pacjentek z CD w stosunku do ogółu społeczeństwa.

W roku 2012 opublikowano aktualne wytyczne Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Pediatrii, Hepatologii i Żywienia (ESPGHAN, *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) dotyczące rozpoznawania i leczenia choroby trzewnej. Brakuje w nich zaleceń co do konieczności wykonywania kontrolnych badań endoskopowych u pacjentów z rozpoznaną CD [66]. Należy jednak zaznaczyć, że europejskie wytyczne poświęcone są grupie pacjentów pediatrycznych, u których nie stwierdza się częstszego występowania chorób nowotworowych. W 2013 r. opublikowano natomiast zasady postępowania u osób dorosłych z CD ustalone przez *American College of Gastroenterology* (ACG). Zgodnie z nimi u każdego pacjenta z celiakią wskazany jest nadzór dotyczący zarówno właściwego przestrzegania diety bezglutenowej, jak i obecności nowych objawów i powikłań mających związek z chorobą. Pacjenci powinni zostać objęci opieką dietetyka, lekarza pierwszego kontaktu oraz gastroenterologa [67]. W zaleceniach podkreśla się zwłaszcza istotną rolę dietetyka zarówno w przestrzeganiu przez pacjentów diety bezglutenowej, jak i we właściwym interpretowaniu etykiet żyw-

nościowych [68]. Ustalenia zaproponowane przez ACG nie podają jednak szczegółowego schematu przewlekłego nadzoru nad pacjentem z chorobą trzewną. Zwracają natomiast uwagę, że poza prawidłowo zebrany wywiad z uwzględnieniem właściwego przestrzegania diety należy ocenić stężenie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej lub przeciwko deamidowanym peptydom gliadyny po roku od wprowadzenia diety bezglutenowej [67]. Wykazano bowiem, że stężenie przeciwciał obniża się stopniowo w ciągu roku, a ich wartość ściśle zależy od właściwego przestrzegania diety bezglutenowej [69]. Kontrolną gastroscopię z biopsją dwunastnicy zaleca się u pacjentów z utrzymującymi się objawami, jak również z nawrotem dolegliwości pomimo stosowania diety bezglutenowej. Zaleca się także wykonanie kontrolnej gastroscopii z biopsją dwunastnicy w celu oceny odbudowy kosmków jelitowych po 2 latach od wprowadzenia diety bezglutenowej [67]. Wykazanie braku cech odbudowy kosmków jelitowych stanowi czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy, jak również zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju chłoniaka [29, 52, 56, 57].

Na podstawie powyższej kompleksowej analizy przedstawionych wyników badań należy stwierdzić, że u części pacjentów z CD istnieje podwyższone ryzyko rozwoju choroby nowotworowej. Do czynników mających istotny wpływ należą: niedostateczne przestrzeganie diety bezglutenowej, późny wiek rozpoznania CD, jak również utrzymujący się, pomimo stosowania diety, zanik kosmków jelitowych. Dlatego też ta grupa chorych powinna zostać objęta szczególnym nadzorem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. i wsp. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 136–160.
2. Bingley P.J., Williams A.J., Norcross A.J. i wsp. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004; 328: 322–323.
3. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. i wsp. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 286–292.
4. Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J. i wsp. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *Massachusetts Medical Society. N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2517–2524.
5. White L.E., Merrick V.M., Bannerman E. i wsp. The Rising Incidence of Celiac Disease in Scotland. *Pediatrics* 2013; 132: e924–e931.
6. Anderson S.R., Sinacori J.T. Plummer-Vinson syndrome heralded by postcricoid carcinoma. *Am. J. Otolaryngol.* 2007; 28: 22–24.
7. Rashid Z., Kumar A., Komar M. Plummer-Vinson syndrome and postcricoid carcinoma: late complications of unrecognized celiac disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 1991.
8. Jessner W., Vogelsang H., Püspök A. i wsp. Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by costocricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1208–1209.

9. Drewitz D.J., Sampliner R.E., Garewal H.S. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study of 170 patients followed 4.8 years. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 212–215.
10. Maieron R., Elli L., Marino M. i wsp. Celiac disease and intestinal metaplasia of the esophagus (Barrett's esophagus). *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 126–129.
11. Askling J., Linet M., Gridley G., Halstensen T.S., Ekstrom K., Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428–1435.
12. Elfstrom P., Granath F., Ye W., Ludvigsson J.F. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. AGA Institute. Published by Elsevier Inc. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 30–36.
13. Lohi S., Maki M., Henttonen J. i wsp. Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009; 58: 643–647.
14. Viljamaa M., Kaukinen K., Pukkala E., Hervonen K., Reunala T., Collin P. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig. Liver Dis.* 2006; 38: 374–380.
15. Silano M., Volta U., Mecchia A.M., Dessi M., Di Benedetto R., De Vincenzi M. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC Gastroenterol.* 2007; 7: 8.
16. Card T.R., West J., Holmes G.K.T. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 769–775.
17. Grainge M.J., West J., Solaymani-Dodaran M., Card T.R., Logan R.F. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35: 730–739.
18. Landgren A.M., Landgren O., Gridley G., Dores G.M., Linet M.S., Morton L.M. Autoimmune Disease and Subsequent Risk of Developing Alimentary Tract Cancers Among 4.5 Million US Male Veterans. *Cancer* 2011; 117: 1163–1171.
19. Green P.H., Fleischauer A.T., Bhagat G., Goyal R., Jabri B., Neugut A.I. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am. J. Med.* 2003; 115: 191–195.
20. ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA et al. The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus. *Gastrointest. Endosc.* 2012; 76: 1087–1094.
21. Włodarczyk B., Talar-Wojnarowska R., Deroń W., Malecka-Panas E. Ocena częstości występowania nowotworów żołądka na podstawie analizy wykonanych gastroskopii w latach 2006–2009. *Onkol. Info. ROK?* 8: 208–213.
22. Kelley J.R., Duggan J.M. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56: 1–9.
23. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric. Cancer* 2007; 10: 75–83. *Epub* 2007 Jun 25.
24. Leung W.K., Wu M.S., Kakugawa Y. i wsp. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 279–287.
25. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.* 2011; 61: 212–236.
26. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Wayne J.D., Ko C.Y., Bennett C.L., Talamonti M.S. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann. Surg.* 2009; 249: 63–71.
27. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-jelita-cienkiego-c17/>
28. Creamer B., Leppard P. Post-mortem examination of a small intestine in the coeliac syndrome. *Gut* 1965; 6: 466–471.
29. Howdle P.D., Jalal P.K., Holmes G.K., Houlston R.S. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003; 96: 345–353.
30. Rampertab S.D., Forde K.A., Green P.H. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1211–1214.
31. Freeman H.J. Lymphoproliferative and intestinal malignancies in 214 patients with biopsy-defined coeliac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004; 38: 429–434.
32. Pox C.P., Altenhofen L., Brenner H., Theilmeier A., Von Stillfried D., Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012; 142: 1460–1467.
33. <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/>
34. Ben Q., Sun Y., Chai R., Qian A., Xu B., Yuan Y. Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 689–699.
35. Fu Z., Shrubsole M.J., Smalley W.E., Ness R.M., Zheng W. Associations between Dietary Fiber and Colorectal Polyp Risk Differ by Polyp Type and Smoking Status. *J. Nutr.* 2014; 144: 592–598.
36. Casserly I., Stevens F.M., McCarthy C.F. Carcinoma of the right side of the colon and celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 862–864.
37. Lebwahl B., Stavsky E., Neugut A.I., Green P.H. Risk of colorectal adenomas in patients with coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 32: 1037–1043.
38. González R., Pereyra L., Mohaidle A. i wsp. Celiac disease and risk of colorectal neoplasia. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 2012; 42: 87–91.
39. Pereyra L., Gonzalez R., Mohaidle A. i wsp. Risk of colorectal neoplasia in patients with celiac disease: a multicenter study. *J. Crohns Colitis* 2013; 7: e672–e677.
40. Dickey W. Colon neoplasia co-existing with coeliac disease in older patients: coincidental, probably; important, certainly. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002; 37: 1054–1056.
41. Gao Y., Kristinsson S.Y., Goldin L.R., Bjorkholm M., Caporaso N.E., Landgren O. Increased risk for non-Hodgkin lymphoma in individuals with celiac disease and a potential familial association. *Gastroenterology* 2009; 136: 91–98.
42. Ansell P., Simpson J., Lightfoot T. i wsp. Non-Hodgkin lymphoma and autoimmunity: does gender matter? *Int. J. Cancer* 2011; 129: 460–466.
43. West J., Logan R.F., Smith C.J., Hubbard R.B., Card T.R. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004; 329: 716–719.
44. Catassi C., Fabiani E., Corrao G. i wsp. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *JAMA* 2002; 287: 1413–1419.
45. Anderson L.A., Gadalla S., Morton L.M. i wsp. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 398–405.
46. Delco F., El-Serag H.B., Sonnenberg A. Celiac sprue among US military veterans: associated disorders and clinical manifestations. *Dig. Dis. Sci.* 1999; 44: 966–972.
47. Corrao G., Corazza G.R., Bagnardi V. i wsp. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 356–361.
48. Silano M., Volta U., Vincenzi A.D., Dessi M., Vincenzi M.D. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 972–976.
49. Elfstrom P., Granath F., Ekstrom Smedby K. i wsp. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 436–444.
50. Ludvigsson J.F., Lebwahl B., Rubio-Tapia A., Murray J.A., Green P.H., Ekbohm A. Risk of lymphoproliferative malignancy in celiac patients with a family history of lymphoproliferative malignancy. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 1324–1331.
51. Ludvigsson J.F., Lebwahl B., Rubio-Tapia A. i wsp. Does celiac disease influence survival in lymphoproliferative malignancy? *Eur. J. Epidemiol.* 2013; 28: 475–483.
52. Lebwahl B., Granath F., Ekbohm A. i wsp. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2013; 159: 169–175.
53. Lanzini A., Lanzarotto F., Villanacci V. i wsp. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 1299–1308.
54. Kaukinen K., Sulkanen S., Mäki M., Collin P. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14: 311–315.
55. Wahab P.J., Meijer J.W., Mulder C.J. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 118: 459–463.
56. Rubio-Tapia A., Rahim M.W., See J.A. i wsp. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1412–1420.
57. Kaukinen K., Peraaho M., Lindfors K. i wsp. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 1237–1245.
58. Mearin M.L., Catassi C., Brousse N. i wsp. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 187–194.
59. Elli L., Contiero P., Tagliabue G., Tomba C., Bardella M.T. Risk of intestinal lymphoma in undiagnosed coeliac disease: results from a registered population with different coeliac disease prevalence. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44: 743–747.
60. Herman M.L., Rubio-Tapia A., Lahr B.D., Larson J.J., Van Dyke C.T., Murray J.A. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10: 893–899.
61. Ludvigsson J.F., West J., Ekbohm A., Stephansson O. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int. J. Cancer* 2012; 131: E244–E250.

62. Ludvigsson J.F., West J., Hubbard R., Card T. Neutral risk of lung cancer in adults with celiac disease — nationwide cohort study. *Lung Cancer* 2012; 78: 179–184.
63. Kent L., McBride R., McConnell R., Neugut A.I., Bhagat G., Green P.H. Increased risk of papillary thyroid cancer in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1875–1877.
64. Volta U., Vincentini O., Silano M. Papillary cancer of thyroid in celiac disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011; 45: e44–e46.
65. Ludvigsson J.F., Fall K., Montgomery S. Risk of prostate cancer in a population-based cohort of men with coeliac disease. *Br. J. Cancer* 2012; 106: 217–221.
66. Husby S., Koletzko I.R., Korponay-Szabo M.L. i wsp., for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012; 54: 136–160.
67. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A.; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 656–676.
68. D Simpson S., Thompson T. Nutrition assessment in celiac disease. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2012; 22: 797–809.
69. Nachman F., Sugai E., Vazquez H. i wsp. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 23: 473–480.