

## خطر سرطان مری در بیماران سلیاک

سید محمد حسن امامی<sup>۱</sup>، علی غلامرضایی<sup>۲</sup>

۱- دانشیار، گروه بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران  
۲- پژوهشگر، موسسه تحقیقاتی-درمانی پورسینای حکیم، اصفهان، ایران

سرطان سلول سنگفرشی دهان- حلق و مری، لنفوم غیر هوچکین سلول T، و آدنوکارسینوم روده کوچک در بسیاری از مطالعات گزارش شده که مسئول بخشی از مرگ و میر این بیماران تلقی شده است. (۳ و ۵)، در یک مطالعه در انگلستان، بیماری سلیاک در ۱۳٪ از بیماران آدنوکارسینوم روده کوچک گزارش شده است (۶) گرچه در یک مطالعه دیگر در ایرلند، در هیچ کدام از ۶۹ بیمار با آدنوکارسینوم روده کوچک بیماری سلیاک یافت نشده است. (۷)، یک مطالعه کوهورت بزرگ بر روی ۱۱۰۱۹ بیمار سلیاک که به مدت ۳۰ سال در سوئد مورد پیگیری قرار گرفتند افزایش خطر کارسینوم دهان- حلق (نسبت بروز ۲/۳) و مری (نسبت بروز ۴/۲) و هم چنین افزایش خطر سرطان کبد (نسبت بروز ۲/۷) و مختصر افزایش خطر سرطان کولورکتال (نسبت بروز ۱/۵) را نشان داده است. (۸)، در مطالعه ای دیگر بر روی ۹۶۲۷۷ مورد سرطان دستگاه گوارش در ایالات متحده، بیماری های خودایمنی از جمله بیماری سلیاک با افزایش خطر سرطان دستگاه گوارش شامل سرطان مری همراه بوده است (خطر نسبی ۱/۸۶). (۹)، مکانیسم های مسئول ایجاد بدخیمی ها در زمینه بیماری سلیاک هنوز به طور کامل شناخته نشده است، بیش- تحریکی لنفوسیت ها و تجمع ناهنجاری های کروموزومی و هم چنین، به طور مستقل، همراهی فاکتورهای ژنتیکی دخیل در خودایمنی با بدخیمی های لنفویید در ایجاد لنفوم در بیماران سلیاک مؤثر شناخته شده اند. در عین حال مکانیسم های مسئول ایجاد بدخیمی های غیر- لنفویید در بیماران سلیاک کمتر شناخته شده اند، گرچه برخی سرطان ها مانند آدنوکارسینوم روده کوچک به التهاب مزمن روده ربط داده شده اند. (۲) آنچه که در طراحی مطالعه خوش نیا و همکاران نسبت به مطالعات قبلی مورد توجه است نوع مطالعه (مورد-شاهدی) است در حالی که بیشتر مطالعات قبلی به صورت گزارش های موارد، مطالعات مقطعی، یا کوهورت انجام شده اند که ممکن است تا حدودی تحت تأثیر سوگیری اثبات (ascertainment bias) باشند. در مطالعات مورد-شاهدی انجام شده افزایش خطر بروز لنفوم در بیماران سلیاک از آنچه که قبلاً در مطالعات گزارش شده کمتر بوده است. (۱۰)، در مطالعه ای که در سوئد بر روی سیستم ثبت داده های پاتولوژی و سرطان انجام شده، نتایج نشان داده که خطر نسبی یا مطلق بدخیمی های گوارشی در زمینه سلیاک پس از سال اول پیگیری به طور معناداری افزایش

بیماری سلیاک که زمانی جزو بیماری های بسیار نادر تلقی می شد اکنون شیوعی قریب به ۱٪ در اکثر جوامع از جمله در ایران دارد. (۱)، آنچه که مطالعه، تشخیص، و درمان بیماری سلیاک را بیش از همه اهمیت می بخشد عوارض شدید بیماری و مرگ و میر و احتمال کاهش این عوارض و مرگ و میر در صورت تشخیص و درمان بهنگام آن است. مطالعات بسیاری افزایش شیوع استئوپروز، ناباروری، بیماری های خودایمنی، و انواع بدخیمی ها را در این بیماران گزارش کرده اند. افزایش خطر انواع بدخیمی های گوارشی و غیر گوارشی در زمینه سلیاک بسیار مورد بحث بوده است و بین مطالعات در نتایج تفاوت های زیادی وجود داشته است. (۳ و ۲)

در این شماره مجله گوارش گزارشی از مطالعه دکتر خوش نیا و همکاران در خصوص رابطه سرطان مری و بیماری سلیاک به چاپ رسیده است. این محققین به بررسی و مقایسه فراوانی بیماری سلیاک در ۲۵۸ بیمار مبتلا به سرطان مری و جامعه عمومی شهرستان گنبد کاووس پرداختند، تشخیص سلیاک بر اساس سرولوژی و سطح سرمی Anti-tTG Iga و انجام آندوسکوپی و نمونه گیری از دوازدهه در بیماران با سرولوژی مثبت بوده است. طبق نتایج این مطالعه ۰/۱۸٪ (۲ از ۲۵۸) از موارد سرطان سلول سنگفرشی مری، ۰/۲٪ (۱ از ۴۵۷) از گروه شاهد، و ۱/۳٪ (۲۹ از ۲۲۰۲) و ۰/۷٪ با احتساب افرادی که بیوپسی شده اند) از جمعیت عادی سرولوژی مثبت داشتند. در نهایت نویسندگان این گونه نتیجه گیری کرده اند که بیماری سلیاک خطر سرطان سلول سنگفرشی مری را افزایش نمی دهد. (۴) گرچه، نتایج مطالعات گذشته در خصوص افزایش خطر بدخیمی ها در بیماران سلیاک تفاوت هایی داشته است، افزایش خطر بدخیمی هایی نظیر

### نویسنده مسئول: سید محمد حسن امامی

اصفهان، موسسه تحقیقاتی - درمانی پورسینای حکیم، صندوق پستی:

۸۱۴۶۵-۱۷۹۸

تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۳۸۲۱۶

نمبر: ۰۳۱۱-۶۶۳۸۲۱۶

پست الکترونیک: mh\_emami@med.mui.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۱/۳/۱۰

تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۲۸

بدخیمی‌های گوارشی و غیر گوارشی در زمینه بیماری سلیاک کمتر از آن چیزی است که قبلاً تصور می‌شده است. با این وجود، چنان که اکثر مطالعات افزایش خطر لنفوم، آدنوکارسینوم روده کوچک، و سرطان‌های کبد را در این بیماران نشان داده اند، متخصصین می‌بایست به هرگونه علامت جدید، نتایج غیر طبیعی آزمایش‌ها، و بدتر شدن وضعیت بالینی بیماران خود توجه داشته و بررسی‌های لازم را به موقع انجام دهند. (۲)

سؤال دیگری که کمتر بدان پرداخته شده این است که آیا رژیم فاقد گلوتن می‌تواند خطر بروز سرطان را در بیماران سلیاک کاهش دهد؟ شواهد بسیاری نشان می‌دهد که تشخیص زودرس بیماری و شروع به موقع رژیم فاقد گلوتن می‌تواند از بروز بدخیمی‌های مرتبط با بیماری سلیاک و افزایش مورتالیتی در این بیماران جلوگیری کند. (۳ و ۵)، اگرچه، شواهد موجود نشان می‌دهند که رژیم فاقد گلوتن احتمالاً خطر بدخیمی‌های غیر لنفوپرولیفراتیو را کاهش نمی‌دهد. مطالعه اخیر در سوئد نشان می‌دهند که حتی بیماران دارای افزایش لنفوسیت‌های بین اپی تلیال بدون ویلوس آتروفی نیز به اندازه بیماران با ویلوس آتروفی در معرض خطر افزایش بدخیمی‌های گوارشی هستند (۱۱) و با توجه به این که رژیم فاقد گلوتن معمولاً برای این بیماران توصیه نمی‌شود این تساوی در افزایش خطر می‌تواند توجیه شود. با در نظر گرفتن سایر عوارض بیماری سلیاک در صورت عدم رعایت رژیم فاقد گلوتن، متخصصین می‌بایست رژیم فاقد گلوتن را به تمامی بیماران سلیاک با هر درجه از شدت پاتولوژیک یا علائم توصیه نمایند. (۲)، با توجه به این که غیر از مواجهه با گلوتن، عوامل محیطی دیگری نیز در بیماران سلیاک (مانند سبک زندگی و رفتارهای غیر بهداشتی و همراهی با سایر بیماری‌های خودایمنی و ژنتیکی) می‌تواند ایشان را مستعد عوارض مرتبط با سلیاک کند، لازم است در این خصوص مطالعات بیشتری انجام شود.

پیدا نمی‌کند. در حقیقت، سلیاک با ۵/۹۵ برابر افزایش خطر بدخیمی‌های گوارشی در سال اول پس از تشخیص همراه بوده است در حالی که این میزان در بیماران با گذشت یک سال پس از تشخیص به ۱/۷ کاهش پیدا می‌کند. (۱۱)، این یافته‌ها مشابه با سایر مطالعات در خصوص کاهش خطر بدخیمی با افزایش زمان پس از تشخیص و مؤید سوگیری اثبات است. (۲)، هم چنین، علائم بین بیماری سلیاک و بدخیمی‌های گوارشی همپوشانی زیادی دارند که باعث همراهی تشخیص هر دو بیماری می‌شود و در ضمن، علائم مرتبط با سرطان می‌تواند بیمار سلیاک فاقد علائم را به تشخیص هدایت کند. عدم افزایش خطر سرطان مری در زمینه بیماری سلیاک در مطالعه خوش نیا و همکاران هم چنین، می‌تواند به چند علت دیگر باشد: عوامل مختلفی در اتیولوژی سرطان مری در شمال ایران نقش دارند که این منطقه را در کمر بند سرطان سلول سنگفرشی جهان قرار داده است که علاوه بر منطقه جغرافیایی، آداب زندگی نیز در افزایش شدید بروز سرطان سلول سنگفرشی دخیل بوده اند. (۱۲)، بنابراین مقدار اثر بیماری سلیاک در اتیولوژی سرطان مری کمتر نمایان می‌شود. هم چنین، با توجه به اطلاعات موجود در خصوص علل مورتالیتی در بیماران سلیاک ایرانی (در مطالعه ما در اصفهان از ۵ مورد فوت ۳ نفر به علت سیروز، ۱ نفر آدنوکارسینوم و ۱ نفر لنفوم شکم (unpublished data) ممکن است بروز سرطان در بیماران سلیاک در ایران به دلیل تفاوت در فرایندهای خود-ایمنی در نتیجه تحمل ایمنی متفاوت از سایر جوامع باشد و مطالعات بیشتری در جامعه ایرانی در این خصوص نیاز است.

در نهایت در پاسخ به این سؤال که آیا خطر سرطان مری در زمینه بیماری سلیاک افزایش می‌یابد؟ باید گفت که گرچه نتایج موجود بیشتر به نفع افزایش خطر سرطان‌های دهان-حلق، مری، و روده کوچک در زمینه سلیاک است، نتایج مطالعات آن گونه متفاوت بوده است که همچنان نمی‌توان یک نتیجه گیری قاطع ارائه کرد. در حال حاضر، می‌توان گفت که افزایش خطر

## REFERENCES

- Rostami Nejad M, Rostami K, Emami MH, Zali MR, Malekzadeh R. Epidemiology of Celiac Disease in Iran: A Review. *Middle East J Dig Dis* 2011;3:5-12.
- Mukherjee R, Kelly CP, Leffler DA. Gastrointestinal cancer in celiac disease: the first days are the hardest days, don't you worry anymore? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:4-6.
- Loftus CG, Loftus EV, Jr. Cancer risk in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:1726-9.
- Khoshnia M, Eslami F, Aghchelli Karism, Malekadeh R, Pourshams A. Celiac Disease and Esophageal Cancer. *Govarehsh* 2012;17:71-2.
- Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-S86.
- Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with celiac disease. *QJM* 2003;96:345-53.
- Johnston SD, Watson RG. Small bowel lymphoma in unrecognized coeliac disease: a cause for concern? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:645-8.
- Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekstrom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
- Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011;117:1163-71.
- West J. Celiac disease and its complications: a time traveller's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-4.
- Elfstrom P, Granath F, Ye W, Ludvigsson JF. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:30-6.
- Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Moller H, Boffetta P, Malekzadeh R. Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran - a review. *Eur J Cancer* 2009;45:3156-65.