

# Celiac Disease and Esophageal Cancer

Masoud Khoshnia<sup>1</sup>, Farhad Islami<sup>2</sup>, Kariem Aghcheli<sup>3</sup>, Reza Malekzadeh<sup>4</sup>,  
**Akram Pourshams<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Assistant Professor, 5th Azar Hospital, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran

<sup>2</sup>Assistant Professor, The Tisch Cancer Institute and Institute for Transitional Epidemiology, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

<sup>3</sup>Assistant Professor, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Professor, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>5</sup>Associate Professor, Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## ABSTRACT

### **Background:**

Northeastern Iran has a high incidence for squamous cell esophageal carcinoma (ESCC). The aim of the study is to assess the relationship between celiac disease (CD) and ESCC.

### **Materials and Methods:**

This was a two-part, cross-sectional, case-control study performed during 2006-2011 in Gonbad, Golestan, Iran. Serum IgA anti-tissue transglutaminase antibody levels were measured for all participants in the cross-sectional study (adult general population) as well as in ESCC cases and their matched (age and gender) controls.

### **Results:**

Out of approximately 1.3% of the 2202 individuals selected from the general population, 0.8% of 258 ESCC cases and 0.2% of 457 controls had positive IgA anti-tissue transglutaminase antibody levels.

### **Conclusion:**

The prevalence of CD in general population of Gonbad district is a little higher than other parts of Iran. Relatively low prevalence of IgA anti-tissue transglutaminase antibody in ESCC cases in northeastern Iran does not support the presumption that CD is a major factor for the high incidence of ESCC in the region. However, as there is little higher prevalence of positivity for the antibody in ESCC cases than in controls, a cohort study of Celiac disease patients is much more suitable study to assess the relation between CD and ESCC.

**Keywords:** Esophageal cancer; Celiac disease; Iran

### **Please cite this paper as:**

Khoshnia M, Islami F, Aghcheli K, Malekzadeh R, Pourshams A. Celiac Disease and Esophageal Cancer. *Govaresh* 2012;17:73-7.

### **Corresponding author :**

Akram Pourshams, MD, MPH

Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital,  
Tehran University of Medical Science, North Kargar Ave.

Tehran 14117, Iran

Tel: + 9821 8241 5140

Fax: + 9821 8241 5400

Email : : pourshams@tums.ac.ir

Received : 25 Mar. 2012

Edited : 12 May 2012

Accepted : 13 May 2012

## بیماری سیلیاک و سرطان مری

مسعود خوش نیا<sup>۱</sup>، فرهاد اسلامی<sup>۲</sup>، کریم آقچه‌لی<sup>۳</sup>، رضا ملک‌زاده<sup>۴</sup>، اکرم پورشامس<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، بیمارستان پنج‌آذر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، دانشگاه علوم پزشکی مانتسانایای نیویورک، آمریکا  
<sup>۳</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۵</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

سرطان مری در شمال شرق ایران شایع است هدف این مطالعه بررسی ارتباط بیماری سیلیاک با استعداد ابتلاء به سرطان مری است.

#### روش بررسی:

این مطالعه شامل یک بخش مقطعی (جمعیت عمومی)، و یک بخش مورد - شاهدی از مبتلایان به سرطان سلول سنگفرشی مری و شاهد های همسان از نظر سن و جنس با آن است. برای تمامی بیماران شرکت کننده در مطالعه IgA anti-tissue transglutaminase antibody سرم اندازه گیری شد. مطالعه در شهرستان گنبد کاووس، استان گلستان طی سال های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۰ انجام گرفت.

#### یافته‌ها:

از ۲۲۰۲ نفر شرکت کننده در مطالعه مقطعی ۱/۳٪ آنتی بادی مثبت داشتند، ۰/۸٪ از ۲۵۸ مورد سرطان سلول سنگفرشی مری و ۰/۲٪ از ۴۵۷ گروه کنترل آنتی بادی مثبت داشتند.

#### نتیجه‌گیری:

شیوع بیماری سیلیاک در استان گلستان کمی بیشتر از نواحی مرکزی ایران و در مبتلایان به سرطان مری کمی بیشتر از گروه کنترل است. این مطالعه از فرضیه دخالت بیماری سیلیاک در ابتلا به سرطان مری در این منطقه حمایت نمی کند. اما مطالعه کوهورت بیماران سیلیاک برای بررسی بیشتر این فرضیه مناسب تر است.

**کلید واژه:** سرطان مری، بیماری سیلیاک، ایران

گوارش/ دوره ۱۷، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۱/ ۷۷-۷۳

#### زمینه و هدف:

سرطان مری شایع ترین سرطان در شمال شرق کشور به ویژه شهرستان گنبد کاووس است. (۱)

#### مسئول مقاله: اکرم پورشامس

تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، کدپستی ۱۴۱۱۷

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۴۰

نمبر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: pourshams@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۲/۲۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۱/۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۱/۲/۲۴

پژوهش های مهمی برای شناسایی علل بروز بالای این سرطان در استان گلستان در حال انجام است. (۶-۲)، بیماری سیلیاک یک آنتروپاتی است که ممکن است از عوامل مستعد کننده سرطان مری باشد (۹-۷) هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین بیماری سیلیاک و افزایش استعداد ابتلا به سرطان سلول های سنگفرشی مری می باشد.

#### روش بررسی:

این مطالعه شامل دو بخش است: بخش اول آن مطالعه مقطعی است که در فاصله سال های ۱۳۸۶-۱۳۸۵ انجام گرفت. از ۲۵۰۰ فرد ۱۸ تا ۷۹ ساله ساکن شهرستان گنبد کاووس شامل شهر گنبد، روستاهای حالی آخوند، آق آباد، کرد، و تمر قره قوزی که به صورت خوشه ای بر اساس شماره خانوار پرونده مراکز بهداشتی درمانی دعوت به عمل آمد که در مطالعه شرکت کنند. پس از دادن آگاهی از مطالعه به افراد مورد بررسی

جدول ۱: ارتباط بین Anti-tTG IgA و سرطان مری در گروه‌های مورد و شاهد

گروه شاهد	تعداد و درصد موردها	تعداد و درصد شاهد‌ها	Unadjusted OR (۹۵٪ CI)	Adjusted OR (۹۵٪ CI)*
شاهد همسایه				
tTG < ۷ AU/ml	(٪۹۹/۲) ۲۵۸	(٪۱۰۰) ۲۱۸	Reference	Reference
tTG ≥ ۷ AU/ml	(٪۰/۸) ۲	(٪۰/۰) ۰	Not estimable	Not estimable
شاهد کلینیک				
tTG < ۷ AU/ml	(٪۹۹/۲) ۲۵۸	(٪۹۹/۶) ۲۳۹	Reference	Reference
tTG ≥ ۷ AU/ml	(٪۰/۸) ۲	(٪۰/۴) ۱	۱/۸۵ (۰/۱۷-۲۰/۶)	۱/۲۰ (۰/۱۱-۱۳/۵۷)
کل شاهد‌ها				
tTG < ۷ AU/ml	(٪۹۹/۲) ۲۵۸	(٪۹۹/۸) ۴۵۷	Reference	Reference
tTG ≥ ۷ AU/ml	(٪۰/۸) ۲	(٪۰/۲) ۱	۳/۵۴ (۰/۳۲-۳۹/۲۶)	۲/۲۹ (۰/۲۶-۳۲/۷۰)

## یافته‌ها:

از ۲۲۰۲ (۱۴۲۵ زن) در مطالعه مقطعی شرکت کردند. میانگین سنی شرکت کنندگان  $41 \pm 11/1$  سال بود. ۲۹ نفر (۲۲ زن) تست anti-tTG (IgA) مثبت داشتند (۱/۳٪). نوزده مورد از ۲۹ نفر حاضر به انجام آندوسکوپی و نمونه برداری از دوازده شدند. یافته‌های آسیب شناسی این ۱۹ نفر به ترتیب زیر بود: ۳ نفر مارش III، یازده نفر مارش II و ۱ نفر مارش I (۱۱ و ۱۲).

دو نفر از ۲۵۸ مورد سرطان سلول سنگفرشی مری تست anti-tTG IgA مثبت داشتند. یک نفر (۰/۸٪)، از ۴۵۷ نفر شاهد تست مثبت anti-tTG IgA داشت (۰/۲٪).

جدول ۱ ارتباط بین anti-tTG IgA و سرطان مری در گروه‌های مورد و شاهد را نشان می‌دهد.

## بحث:

سرطان سلول سنگفرشی مری شایع‌ترین سرطان در استان گلستان می‌باشد، بروز این سرطان در این استان با سایر استان‌های ایران به ویژه

و گرفتن رضایت‌نامه، شرح حال، علایم بالینی و معاینه توسط پزشک عمومی آموزش داده شده انجام، و سپس ۵ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. خون در دمای کمتر از ۸ درجه سانتی‌گراد به آزمایشگاه مرکز کوهپور گلستان منتقل و سپس با یخ خشک به آزمایشگاه مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انتقال می‌یافت. (۶)، سطح سرمی آنتی بادی ضد tTG\* (IgA) با استفاده از کیت Eurospital ساخت کشور ایتالیا به روش الیزا اندازه‌گیری شد. آندسته از افراد که تست مثبت داشتند برای انجام آندوسکوپی و نمونه‌گیری از دوازده به کلینیک اترک دعوت می‌شدند. (۱۰)، نمونه‌های دوازده توسط یک آسیب‌شناس گوارش مورد بررسی قرار می‌گرفت.

بخش دوم مطالعه به صورت موردی شاهدهی است. این مطالعه در سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. دویست و پنجاه و هشت مورد سرطان مری که در کلینیک اترک با تشخیص سرطان سلول سنگفرشی مری ثبت شده بودند با ۲۱۸ شاهد همسایه و ۲۳۹ شاهد کلینیک (جمعاً ۴۵۷ شاهد) مقایسه شدند. (۱۰)، سطح سرمی Anti-tTG IgA موارد و شاهد‌ها با استفاده از کیت آلمانی<sup>۲</sup> به روش الیزا اندازه‌گیری شد. در هر دو کیت سطح سرمی آنتی‌بادی‌ها مساوی یا بیشتر از ۷ واحد در میلی‌لیتر مثبت است.

هر دو بخش مطالعه مصوب کمیته اخلاق مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران بود.

1- Anti tTG IgA

2- Enzyme-linked Immunosorbent Assay method based on human recombinant antigen (IgA anti-tTG: Varelisa Celikey, Phadia GmbH, Freiburg, Germany).

و قوی ترین مطالعه ای که به بررسی ارتباط بیماری سیلیاک و سرطان های دستگاه گوارش می پردازد از کشور سوئد است. (۲۲)، در این مطالعه ۲۸۸۸۲ نفر از بیماران سیلیاک که دارای مارش III در بررسی آسیب شناسی روده باریک بوده و آتروفی مخاطی داشتند (گروه الف)، ۱۲۸۶۰ نفر با مارش I یا II در آسیب شناسی روده باریک (گروه ب) و ۳۷۰۵ نفر با مخاط نرمال روده باریک و تست سرولوژی مثبت Anti-tTG یا آنتی اندومیزیال (گروه ج) از نظر ابتلا به سرطان های دستگاه گوارش مورد بررسی قرار گرفتند. در سال اول سپس از قرار گرفتن افراد در گروه های الف تا ج، خطر بروز تمامی سرطان های دستگاه گوارش به ترتیب ۵/۹۵، ۹/۱ و ۸/۱ برابر افزایش یافته بود، اما پس از یک سال هیچ گونه افزایش خطری در بروز سرطان های دستگاه گوارش به ویژه سرطان مری در هیچ کدام از گروه های الف تا ج دیده نشد.

مطالعه ای از کشور فنلاند بسیار به مطالعه ما شبیه است. (۲۳)، در آن مطالعه ۶۸۴۹ سرم ذخیره شده افراد بالغ که شرح حالی از بیماری سیلیاک یا نوعی از سرطان را نداشتند از نظر Anti-tTG بررسی شدند. اگر فردی آنتی بادی مثبت داشت مجدداً Anti-tTG و آنتی اندومیزیال برایش چک می شد. نهایتاً ۲/۹٪ و ۱/۱٪ افراد به ترتیب Anti-tTG و آنتی اندومیزیال مثبت داشتند. در پیگیری ۲۰ ساله بیماران افزایش خطر سرطان های گوارش دیده نشد.

اطلاعاتی در دست نیست که نشان دهد چنانچه بیماران سیلیاکی رژیم غذایی فاقد گلوتن را رعایت کنند نسبت به آنان که رعایت نمی کنند تفاوتی از نظر ابتلا به سرطان مری خواهند داشت.

### نتیجه گیری:

مطالعه حاضر که شامل دو بخش مقطعی و مورد - شاهدی است از فرضیه استعداد بیماران سیلیاکی به سرطان سلول سنگفرشی مری حمایت نمی کند. مطالعه کوهورت بیماران سیلیاک برای بررسی بیشتر این فرضیه مناسب تر است.

## REFERENCES

1. Sadjadi A, Nouraei M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Parkin DM. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:359-63.
2. Malekshah AF, Kimiagar M, Pourshams A, Yazdani J, KaidiMajid S, Goglan G, et al. Vitamin deficiency in Golestan Province, northern Iran: a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med* 2010 ;13:391-4.
3. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BM J* 2009 26;338:b929.
4. Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, Sotoudeh M, Islami F, Abnet CC, et al. Opium, tobacco, and alcohol use in

استان های مرکزی و جنوبی متفاوت است (۱۳) و این در حالی است که انتشار بیماری سیلیاک در ایران تقریباً یکنواخت است.

اولین مطالعه ایرانی مربوط به شیوع بیماری سیلیاک در اهداء کنندگان خون انجام شد و شیوع سیلیاک را ۱ به ۱۶۶ برآورد کرد. (۱۴) در مطالعه دیگری شیوع بیماری سیلیاک در جمعیت عمومی ساری و در کرمان ۱ به ۱۰۴ ارزیابی شد. (۱۵)، در مطالعه دیگری شیوع بیماری سیلیاک در کوهورت گلستان ۰/۹٪ برآورد شد. (۱۶)، فراوانی نسبی بیماری سیلیاک در جمعیت عمومی شهر و روستاهای شهرستان گنبد با تست حساس و دقیق Anti-tTG در گستره سنی ۱۸-۸۹ سال ۱ به ۷۶ (کمی بیشتر از سایر نواحی ایران) می باشد. (۱۴و۱۵)، این در حالی است که شیوع سرطان مری در ایران در شهرهای مختلف کاملاً متفاوت و در استان های مرکزی و جنوبی کمتر از گنبد می باشد. (۱۳)

این مطالعه موردی شاهدهی که برای اولین بار با استفاده از تست دقیق انجام شد نشان می دهد که بیماری سیلیاک به عنوان فاکتور خطر ابتلا به این سرطان در این منطقه عمل نمی کند.

در مطالعه آینده نگری از فنلاند، ۳۰۵ بیمار مبتلا به درماتیت هرپتیفرم (DH) و ۳۸۳ بیمار سیلیاک به مدت ۲۳ سال پیگیری شدند. حدود ۸۰٪ بیماران رژیم فاقد گلوتن دریافت کردند. پس از ۲۳ سال، ۱۴ نفر از مبتلایان به DH و ۱۳ نفر از مبتلایان به بیماری سیلیاک دچار سرطان شدند که بیشترین آنان لنفوم بود و موردی از سرطان سلول سنگفرشی مری دیده نشد. (۱۷)

در مطالعه گذشته نگری از آمریکا، ۵ نفر از ۸۲ فرد مبتلا به بیماری سیلیاک دچار سرطان سلول سنگفرشی مری شدند. (۱۸)، تعداد اندکی گزارش موردی از بیماران سیلیاک با سرطان سلول سنگفرشی مری (۱۹) و هم چنین افزایش اندکی در میزان بروز سرطان مری و لارنکس در یک سری ۲۳۵ نفری از بیماران سیلیاک و سری ۶۳۵ نفره دیگری از اسکاتلند در مقایسه با جمعیت عمومی گزارش شده است. (۲۰ و ۲۱)، بزرگترین

1. Dermatitis Herpetiformis

relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br J Cancer* 2008;98:1857-63.

5. Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, et al. Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr Cancer* 2008;60:216-21.
6. Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, Islami F, Nouraei M, Sadjadi AR, et al. Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of oesophageal cancer in northern Iran. *Int J Epidemiol* 2010;39:52-9.
7. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyrilainen O, Pasternack A. Coeliac disease: associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215-8.
8. Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JSC. Mor-

- tality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol* 1993; 129:140-4.
9. Leonard JN, Tucker WFG, Fry JS, Coulter CAE, Boylston AW, McMinn RMH, et al. Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. *BMJ* 1983;286:16-8.
  10. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90:1402-6.
  11. Marsh M N. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990;31:111-4.
  12. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1185-94.
  13. Kolaheidozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010 ;13(2):143-6.
  14. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:475-8.
  15. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Zahedi MJ, Shahbazkhani B, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 ;18:1181-6.
  16. Khoshnia M, Pourshams A, Mohammadkhani A, Tavangar SM, Shahbazkhani B, Malekzadeh R. Celiac Disease in Gonbad-Kavoos. *Govaresh* 2005;10:131-33.
  17. P Collin, E Pukkala, T Reunala. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-30.
  18. Pricolo VE, Mangi AA, Aswad B, Bland KI. Gastrointestinal malignancies in patients with celiac sprue. *Am J Surg* 1998;176:344-7.
  19. Reggoug S, Benzoubeir N, Ouazzani L, Errabih I, Krami H, Ouazzani H. Celiac disease complicated by a squamous cell carcinoma of the esophagus: a case report. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:83-4.
  20. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983;1111-5.
  21. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatr Suppl* 1996 ;412:78-81.
  22. Elfström 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.
  23. Lohi S, Mäki M, Montonen J, Knekt P, Pukkala E, Reunanen A, et al . Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: a long-term population-based cohort study. *Gut* 2009;58:643-7.