

# Maligne bolesti u bolesnika s celijakijom

---

Rode, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:302574>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirta Rode**

**Maligne bolesti u bolesnika s celijakijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Silvije Čuković-Čavke i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018/2019.

## Kratice

EATL – T-stanični limfom povezan s enteropatijom (engl. *enteropathy associated T-cell lymphoma*)

ATC – adenokarcinom tankog crijeva

NHL – non-Hodgkinov limfom

RCD – refraktorna celijakija (engl. *refractory coeliac disease*)

BG – bezglutensko

anti-tTG – protutijelo na tkivnu transglutaminazu

EMA – endomizijsko protutijelo (engl. *endomysial antibody*)

NK – engl. *natural killer*

TCL – T-stanični limfom (engl. *T-cell lymphoma*)

Ig – imunoglobulin

LDH – laktat dehidrogenaza

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

MR – magnetska rezonancija

VCE – endoskopija video kapsulom (engl. *video capsule endoscopy*)

DBE – enteroskopija dvostrukim balonom (engl. *double balloon enteroscopy*)

PET – pozitronska emisijska tomografija

FDG – fluorodeoksiglukoza

JAK – Janus-kinaza

STAT – engl. *signal transducers and activators of transcription*

HLA – humani antigeni tkivne podudarnosti (engl. *human leukocyte antigens*)

CD – engl. *cluster of differentiation*

ATMS – autologna transplantacija matičnih stanica

MEITL – monomorfni epiteliotropni T-stanični limfom (engl. *monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma*)

EBV – Epstein-Barr virus

GNAI2 – alfa-2 podjedinica G-proteina

BRCA – gen raka dojke

IL – interleukin

ALK – engl. *anaplastic lymphoma kinase*

TNF $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *tumour necrosis factor  $\alpha$* )

IPTCL – engl. *International Peripheral T-cell Lymphoma Project*

PIT – engl. *Prognostic Index for Peripheral T-cell Lymphoma*

## Sadržaj

Sažetak	-----	
Summary	-----	
1. Uvod	-----	1
2. Celijakija	-----	2
2.1. Etiologija	-----	2
2.2. Klinička slika	-----	3
2.3. Dijagnoza	-----	3
2.4. Terapija	-----	4
2.5. Komplikacije	-----	5
3. Maligne bolesti	-----	7
3.1. Non-Hodgkinov limfom	-----	7
3.2. T-stanični limfom povezan s enteropatijom	-----	8
3.2.1. Etiologija	-----	9
3.2.2. Klinička slika	-----	9
3.2.3. Dijagnostika	-----	9
3.2.4. Diferencijalna dijagnoza	-----	11
3.2.5. Određivanje stadija bolesti	-----	11
3.2.6. Terapija	-----	12
3.2.7. Prognostički čimbenici	-----	12
3.2.8. Ishodi	-----	13
3.3. Karcinom tankog crijeva	-----	13
3.4. Karcinom jednjaka	-----	14
3.5. Rak dojke	-----	16
4. Rasprava	-----	17
5. Zahvale	-----	20
6. Literatura	-----	21
7. Životopis	-----	27

## **Sažetak**

Autor: Mirta Rode

Naslov rada: Maligne bolesti u bolesnika s celijakijom

Celijakija je kronična bolest koja se javlja u oko 1% populacije. Maligne bolesti su ozbiljna komplikacija celijakije, s vrlo lošom prognozom. Najčešće neoplazme povezane s celijakijom su non-Hodgkinovi limfomi, adenokarcinom tankog crijeva i karcinom jednjaka. Nije potpuno razjašnjeno postoje li zajednička etiološka podloga između celijakije i maligniteta, ali pretpostavlja se da je patogeneza ovih tumora u bolesnika s celijakijom drugačija nego u opće populacije. Posebno se razmatra povezanost raka dojke i celijakije, budući da je incidencija ovog maligniteta u osoba s celijakijom snižena. Vrsta non-Hodgkinovog limfoma koja pokazuje najveću incidenciju u ovih bolesnika je T-stanični limfom povezan s enteropatijom. To je rijetka agresivna neoplazma, primarno sijelo joj je gotovo uvijek u tankom crijevu, te ima specifičan imunofenotip po kojem se razlikuje od ostalih ektranodalnih limfoma. Najveću učestalost pokazuje u osoba s tipom 2 refraktorne celijakije. Refraktorna celijakija je oblik celijakije koji ne reagira na bezglutensku dijetu, karakteriziran proliferacijom intraepitelnih limfocita. Dijeli se na tip 1 i tip 2, koji se međusobno razlikuju po vrsti, tj. imunofenotipu intraepitelnih limfocita. Abnormalni intraepitelni limfociti u tipu 2 vrlo su slični limfocitima nađenim u T-staničnom limfomu povezanom s enteropatijom, zbog čega se refraktorna celijakija tipa 2 smatra premalignom lezijom ovog limfoma. Postavljanje dijagnoze može biti vrlo zahtjevno, pogotovo s obzirom da klasičnim dijagnostičkim metodama nije moguće vizualizirati tanko crijevo koje je najčešće sijelo malignih lezija. Patohistološka analiza bioptata crijeva ili kirurškog materijala pruža konačnu dijagnozu. Zakašnjela dijagnoza je glavni čimbenik koji pogoršava mortalitet i ograničava terapijske mogućnosti. Celijakija se često otkriva tek istovremeno s malignitetom. S obzirom da bolesnici koji se striktno pridržavaju bezglutenske dijetete nemaju povećan rizik od malignih bolesti, te da rano uvođenje bezglutenske dijetete smanjuje rizik od razvoja komplikacija celijakije, rano prepoznavanje bolesti i početak terapije ključni su u poboljšanju preživljenja ovih bolesnika.

Ključne riječi: celijakija, limfom, karcinom, refraktorna celijakija

## **Summary**

Author: Mirta Rode

Title: Malignant disease in coeliac patients

Coeliac disease is a chronic disease which occurs in about 1% of population. Malignant diseases are a severe complication of coeliac disease with a very poor prognosis. Most common malignancies associated with coeliac disease are non-Hodgkin lymphomas, small bowel adenocarcinoma and oesophageal carcinoma. It is not clear whether there is a joint aetiological background between coeliac disease and malignancies, but it is presumed that the pathogenesis of these tumours in coeliac patients differs from the general population. The correlation between coeliac disease and breast cancer is specific, considering the lower incidence of this malignancy in coeliac patients. Although all types of non-Hodgkin lymphomas occur more often in coeliac patients, the risk is higher for T-cell lymphomas and intestinal lymphomas compared to B-cell and extraintestinal lymphomas. Enteropathy associated T-cell lymphoma is a rare and aggressive type of non-Hodgkin lymphoma, which shows the strongest correlation with coeliac disease. It is typically located in the small intestine and has a specific immunophenotype that distinguishes it from other extranodal lymphomas. Most commonly, it affects patients with type 2 refractory coeliac disease. Refractory coeliac disease is a non-reactive type of coeliac disease, in which the patient's condition does not improve despite adherence to a gluten-free diet for more than a year. It is further divided into type 1 or 2, based on the whether the intraepithelial lymphocytes are phenotypically normal or abnormal. The immunophenotype of abnormal intraepithelial lymphocytes in type 2 shows a high resemblance to that in enteropathy associated T-cell lymphoma, therefore type 2 refractory coeliac disease is considered a premalignant lesion of this lymphoma. Diagnosing these patients tends to be very complicated, since most localizations of lesions are difficult to reach using standard diagnostic methods. Pathohistological analysis enables the final diagnosis. Diagnostic delay increases mortality as well as limits the therapeutic options. Coeliac disease is often discovered simultaneously with malignancy. Considering the fact that patients who adhere to a gluten-free diet do not have an increased risk of malignant diseases, and that early introduction of gluten-free diet reduces the risk of developing complications, early recognition and treatment of coeliac disease are crucial in improving survival of these patients.

Key words: coeliac disease, lymphoma, carcinoma, refractory coeliac disease



## 1. Uvod

Celijakija je kronična enteropatija, karakterizirana atrofijom crijevne sluznice koju izaziva gluten u prehrani, te kliničkim, histološkim i serološkim oporavkom kad se gluten potpuno izbacuje iz prehrane. Najteže komplikacije koje doprinose mortalitetu i morbiditetu osoba s celijakijom su maligne bolesti. Limfomi su drugi najčešći uzrok smrti u tih bolesnika. Već 1936. godine prepoznata je povezanost između poremećaja koji se tada smatrao idiopatskom steatorejom i limfoma (1), a mnoga sljedeća istraživanja su potvrdila ovu teoriju. Razvitak limfoma klinički je prepoznatljiv po pogoršanju općeg stanja, kako u osoba koje su prethodno bile stabilne i na bezglutenskoj (BG) dijeti, tako i kod onih koji se dijetu nisu pridržavali. Gubitak težine, bol u abdomenu, dijareja, vrućica, bolovi u mišićima, zajedno s anemijom, povišenim upalnim parametrima, hipoalbuminemijom i steatorejom važni su znakovi koji mogu upućivati na razvoj non-Hodgkinovih limfoma (NHL). Posebno je značajna pojava T-staničnog limfoma povezanog s enteropatijom (engl. *enteropathy-associated T-cell lymphoma* – EATL), koji se javlja gotovo isključivo u bolesnika s celijakijom (2). Rizik od razvoja EATL-a je 40-100 puta veći u odnosu na opću populaciju koja ne boluje od celijakije (3). Osim limfoma, značajno je povećana i incidencija karcinoma jednjaka i ždrijela, te adenokarcinoma tankog crijeva (ATC) (4). Adenokarcinomi i limfomi su uglavnom lokalizirani u proksimalnom dijelu tankog crijeva, zato što je oštećenje stijenke crijeva uzrokovano celijakijom tamo najizraženije. Otprilike polovica pacijenata s adenokarcinomom i trećina pacijenata s limfomom u trenutku dijagnoze imaju uznapredovalu bolest, te posljedično lošu prognozu (5). Ostale maligne komplikacije se prezentiraju jednako u ovih pacijenata kao i u oboljelih koji nemaju celijakiju.

Otkad je uvedena serološka dijagnostika, dijagnoza se postavlja ranije, ranije se započinje s terapijom, te se mortalitet bolesnika s celijakijom smanjio, iako i dalje ostaje veći nego u općoj populaciji (6). Mnogo je razmatranja treba li uvesti masovni probir za celijakiju serološkim testiranjem, ali istraživanja su pokazala da rizik asimptomatskih bolesnika nije značajno veći nego u opće populacije, tako da se takav probir ne provodi, no definirane su smjernice za probir osoba s visokim rizikom za razvoj celijakije (7–9). Prognoza i smrtnost od limfoma u pacijenata koji boluju od celijakije, lošije su nego pacijenata koji ne boluju, dok u pacijenata s adenokarcinomom, celijakija ne utječe na ishod (5). Učestalost karcinoma debelog crijeva je prema nekim studijama granično povećana (4), a prema nekima smanjena. Podaci vezani uz povezanost celijakije i raka pluća su kontradiktorni, dok se rizik za rak dojke pokazao smanjenim (6).

## **2. Celijakija**

Celijakija je imunološki poremećaj pri kojem sluznica tankog crijeva u kontaktu s glutenom postaje inicijalno upaljena, a potom atrofična. Upala se povlači kad se isključi gluten iz prehrane, a ponovno se javlja ako se gluten vrati u prehranu. Zahvaćeno je oko 1% populacije, iako većina nije klinički manifestna (9).

### **2.1. Etiologija**

Gluten je protein koji se nalazi u pšenici, ječmu, raži i srodnim žitaricama. Dijelovi glutena koji su štetni za sluznicu su prolamini, odnosno glijadin u pšenici, hordein u ječmu i sekalin u raži. Prolamini su otporni na razgradnju pepsinom i kimotripsinom u tankom crijevu jer su građeni od mnogo glutamina i prolina koji ostaju u lumenu crijeva i potiču imunosni odgovor. Glijadin prolazi kroz epitel gdje ga tkivna transglutaminaza deamidira, te tako povećava njegovu imunogeničnost. Glijadin pokreće upalnu kaskadu vezanjem za antigen-prezentirajuće stanice koje reagiraju s CD4<sup>+</sup> T-limfocitima putem HLA-DQ2 ili HLA-DQ8 molekula na njihovoj membrani. Time je pokrenuta proizvodnja proupalnih citokina, posebice interferona  $\gamma$ , u T-limfocitima. CD4<sup>+</sup> T-limfociti također reagiraju s B-limfocitima, te ih potiču na proizvodnju protutijela protiv tkivne transglutaminaze (anti-tTG) i antiendomizijska protutijela (EMA). Glijadin potiče i otpuštanje interleukina-15 (IL-15) iz enterocita. IL-15 aktivira intraepitelne limfocite koji izražavaju „natural killer“ (NK) receptor. Aktivirani intraepitelni limfociti, zajedno s metaloproteinazama i ostalim upalnim medijatorima reagiraju s crijevnim epitelom i uzrokuju atrofiju crijevnih resica i hiperplaziju kriпти, koji su karakteristični za ovu bolest (10). Najzahvaćenija je sluznica proksimalnog dijela tankog crijeva, zato što je najizloženija glutenu. Naime, kako gluten prolazi distalnije kroz probavnu cijev, probavlja se na manje fragmente koji više ne potiču upalni odgovor.

Molekule HLA-DQ2 i HLA-DQ8 su povezane s celijakijom. Incidencija celijakije unutar obitelji je povećana, te genetska podloga zasigurno postoji, ali točan način nasljeđivanja nije poznat. HLA-DQ2 alel je prisutan u 90-95% pacijenata s celijakijom, a HLA-DQ8 u otprilike 8%, odnosno u većini ostalih koji nemaju HLA-DQ2, no HLA-DQ2 je prisutan i u 20-30% zdrave populacije. Studije na blizancima, te braći i sestrama pokazale su da su HLA geni odgovorni za manje od 50% oboljenja. S obzirom na to da i mnogi nezahvaćeni pojedinci nose taj gen, znači da su i drugi faktori, kao što su kromosomske regije 19p13.1, 11q, 5q31-33 i 6q21-22, zasigurno uključeni u nastanak bolesti. Među okolišnim čimbenicima, značajno je dojenje, a rizik vjerojatno povećavaju infekcije u dojenačkoj dobi (11).

## 2.2. Klinička slika

Celijakija se češće javlja u žena, a može se prezentirati u svakoj životnoj dobi. Ponekad se javlja već u dojenačkoj dobi pri uvođenju glutena u prehranu, no vršna incidencija je u petom desetljeću života (11). Simptomi jako variraju između pojedinaca i često su nespecifični, a mnogi bolesnici nemaju nikakvih simptoma, te se dijagnoza otkriva slučajno. Gastrointestinalni simptomi, osobito u odrasloj dobi, mogu biti blagi ili potpuno nedostajati. Klasični simptomi su blijeda i masna stolica neugodnog mirisa (steatoreja), gubitak na težini, te nemogućnost dobivanja na težini. Svi pacijenti kod kojih postoji sumnja na sindrom iritabilnog crijeva, trebaju biti testirani na celijakiju. Proljevi, bolovi i grčevi u abdomenu, nadutost i abdominalna distenzija, te ulceracije u usnoj šupljini i angularni stomatitis su česti i katkad intermitentni. U nekih bolesnika javljaju se neuropsihijatrijski poremećaji poput anksioznosti i depresije, a žene ponekad pate od neplodnosti. Gubitak na težini često je uzrokovan slabom apsorpcijom ugljikohidrata i masti. Može se javiti anemija zbog manjka željeza ili megaloblastična anemija ako je onemogućena apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> ili folne kiseline. Hipovitaminoze se uglavnom javljaju zbog manjka vitamina topivih u mastima, odnosno vitamina A, D, E i K. Zbog nedostatka vitamina D i kalcija može se razviti osteopenija i osteoporoza. Manjak vitamina K i poremećaji u koagulaciji se javljaju kod malog broja oboljelih (12). Rijetki simptomi su tetanija, osteomalacija i teška malnutricija s perifernim edemima. Neurološki simptomi kao što su parestezije, ataksija zbog cerebelarne kalcifikacije, i slabost mišića i polineuropatija se također ponekad javljaju. Povećana je incidencija atopijskih i autoimunih bolesti, uključujući Hashimotov tireoiditis, dijabetes tipa 1 i Sjögrenov sindrom. Ostale bolesti povezane s celijakijom su upalne bolesti crijeva, primarna bilijarna ciroza, kronična bolest jetre, bolesti plućnog intersticija i epilepsija. IgA deficiencija je učestalija nego u opće populacije. Dugoročna komplikacija je osteoporoza, koja se javlja čak i u liječenih bolesnika. Fizikalni znakovi su rijetki, te najčešće nespecifični i povezani s anemijom i malnutricijom (11).

## 2.3. Dijagnoza

Uz serološki test na celijakiju biopsija tankog crijeva još uvijek je zlatni standard u dijagnostici celijakije u odrasloj dobi. Patohistološku analizu radi dokazivanja atrofije sluznice potrebno je uvijek provesti jer je terapija doživotna, skupa i često socijalno limitirajuća. Prije izvođenja endoskopije s biopsijom, obavezno je napraviti serološko testiranje. U obradi anemije zbog manjka željeza, ako pacijent ima negativna anti-tTG i EMA, vrijednost histologije tankog crijeva je manja od 0.3% (11). Tijekom endoskopskog pregleda uzima se četiri do šest uzoraka s različitih lokacija bulbosa i postbulbarnog dijela dvanaesnika jer bolest nije proširena u kontinuitetu. Endoskopski vidljivi znakovi su izravnati crijevni nabori, mozaicizam crijevne površine, te „nazubljenost“ crijevnih nabora. Uglavnom su pokazatelji da se radi o teškom

obliku bolesti. Histološke promjene variraju ovisno o težini bolesti, te iako su karakteristične, nisu specifične. Glavne karakteristike su infiltracija limfocita, hiperplazija kripti i atrofija crijevnih resica. Atrofija crijevnih resica može biti uzrokovana mnogim poremećajima, ali celijakija je najčešći uzrok subtotalne vilozne atrofije. Enterociti poprimaju kuboidni oblik, te je povećan broj intraepitelnih limfocita s pozitivnim površinskim CD3 i CD8 imunofenotipom (4). Najteže promjene sa sluzničnom atrofijom i hipoplazijom se viđaju u pacijenata koji su rezistentni na BG dijetu. U blažih slučajeva, arhitektura crijevnih resica je normalna, te je jedini nalaz povećan broj intraepitelnih limfocita (9). Histološke promjene klasificiraju se po Marsh klasifikaciji (9).

Perzistentni proljevi, deficijencija folata ili željeza i obiteljska anamneza celijakije, te povezana autoimuna bolest indikacije su za serološko testiranje. Najosjetljiviji su serološki testovi (anti-tTG i EMA). Osjetljivost im je veća od 90%, ali ne moraju oba biti pozitivna u istog ispitanika. Titrovi ovih protutijela proporcionalni su s težinom oštećenja sluznice, te su korisni u nadzoru pridržavanja BG dijetu. Standardni testovi detektiraju protutijela klase IgA. S obzirom da se u 2.5% bolesnika s celijakijom javlja selektivna IgA deficijencija, nasuprot 0.25% u općoj populaciji, potrebno je odrediti razinu IgA u pacijenata kod kojih se sumnja na celijakiju, te ako je snižena, učiniti testove bazirane na detektiranju IgG protutijela kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati (11).

HLA tipizacija ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost, ali može biti korisna u određivanju rizika, npr. u pacijenata koji su već na BG dijeti. Krvna slika u 50% slučajeva pokazuje blagu ili umjerenu anemiju, koja može biti mikrocitna zbog manjka željeza ili makrocitna zbog deficijencije folata i/ili vitamina B<sub>12</sub>. Pasaža crijeva ponekad pokazuje dilataciju tankog crijeva sa sporim prolaskom sadržaja. Nabori postaju sve deblji, a u teških slučajeva vidljivo je potpuno brisanje nabora. Radiološka dijagnostika se uglavnom koristi pri otkrivanju komplikacija kao što su limfomi. Endoskopija video kapsulom (engl. *video capsule endoscopy* – VCE) se koristi ako postoji sumnja na komplikacije u tankom crijevu, a denzitometrijom se provjerava gustoća kostiju.

## **2.4. Terapija**

Terapija celijakije je doživotna bezglutenska dijeta koja se ne smije prekidati jer se tada simptomi vraćaju. Potpuno isključivanje pšenice, ječma i raži iz prehrane dovodi do kliničkog poboljšanja ponekad već unutar nekoliko dana ili tjedana. Do morfološkog poboljšanja crijevne sluznice dolazi obično kroz nekoliko mjeseci. Pitanje kontrolne biopsije predmet je diskusije u odrasloj populaciji, u djece prema zadnjim uputama ESPHGAN-a nije potrebna biopsija ni za postavljanje dijagnoze u nekim slučajevima (10,13). Većina bolesnika dobro tolerira zob, međutim, ona ne smije biti kontaminirana glutenom za vrijeme proizvodnje. Meso, mliječni

proizvodi, voće i povrće ne sadrže gluten sami po sebi, te su sigurni za upotrebu. Bezglutenska prehrana može biti veoma skupa ako se temelji samo na tvornički proizvedenim namirnicama. Najčešći razlog neuspjeha terapije je slaba suradljivost pacijenata, što ima različite učinke kod različitih pacijenata. Dapače, neki mogu biti dobrog zdravlja unatoč nepridržavanju, dok se kod drugih mogu razviti komplikacije neovisno pridržavaju li se dijete ili ne. Ako klinički oporavak nije potpun unatoč terapiji, treba ponoviti biopsiju. U slučaju dvosmislene dijagnoze, ili ako je pacijent već započeo s BG prehranom, potrebno je učiniti test opterećenja glutenom i ponovnom biopsijom potvrditi dijagnozu. U početku terapije, potrebno je nadomjestiti potencijalni nedostatak vitamina i minerala kao što su željezo, folna kiselina, kalcij i vitamin D (9). Uspješna farmakološka terapija koja bi držala bolest pod kontrolom ili ju izliječila za sada ne postoji.

## **2.5. Komplikacije**

Komplikacije celijakije su rijetke, ali mnogobrojne, a najučestalije su nereaktivna i refraktorna celijakija, ulcerozni jejunitis, maligne bolesti, autoimune komplikacije i osteoporoza (14). Najznačajnije maligne komplikacije opisane su u odlomku 3. Vrućica, bol u abdomenu, perforacija crijeva i krvarenje pobuđuju sumnju na ulcerozni jejunitis. Potrebno je učiniti enterografiju magnetskom rezonancijom (MR) ili kompjutoriziranom tomografijom (CT), a konačna dijagnoza postavlja se biopsijom tankog crijeva tijekom enteroskopije ili laparoskopije. Ulcerozni jejunitis liječi se steroidima i imunosupresivima (11). Nekolicini pacijenata se stanje ne popravlja unatoč strogoj dijeti. Dio pacijenata boluje od konkomitantnih poremećaja kao što su mikroskopski kolitis, upalne bolesti crijeva, sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva ili deficijencija laktaze, a ako se ti poremećaji isključe radi se o nereaktivnoj celijakiji (9). Asimptomatska perzistentna vilozna atrofija nije povezana s povećanim mortalitetom, ali nešto povećan rizik za limfoproliferativne malignitete je prisutan (14).

U manje od 1% bolesnika javlja se refraktorna celijakija (RCD) (15). RCD se definira kao perzistentna malapsorpcija i vilozna atrofija nakon godinu dana provođenja striktno BG dijeti. Postoje dva tipa RCD. Oba tipa se češće javljaju u žena, a prosječna dob u kojoj se postavlja dijagnoza je 50 godina. RCD tipa 1 ima povećan broj fenotipski normalnih intraepitelnih limfocita (površinski CD3<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>). Kod RCD tipa 2 postoji klonalna ekspanzija intraepitelnih limfocita aberantnog imunofenotipa (površinski CD3<sup>-</sup>, citoplazmatski CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD7<sup>+</sup> i CD103<sup>+</sup>), s promjenama u gama (γ) genu T-staničnog receptora (16). Postoje i genetske razlike između tipova. Bolesnici s RCD tipa 2 su mnogo češće homozigoti za HLA-DQ2 gen (44,1%) nego oni s RCD tipa 1 (25,5%) i nekompliciranom celijakijom (20,7%), a slična povećana učestalost homozigotnosti je uočena i u bolesnika s EATL (53,3%) (17). RCD tipa 2

ima tešku kliničku prezentaciju. Često se javlja zajedno s ulceroznim jejunitisom, što rezultira velikim gubitkom proteina. Mortalitet osoba s tipom 2, veći je od mortaliteta kod tipa 1, posebice na račun češće teške malnutricije i većeg rizika za razvoj limfoma u tipa 2. Simptomi RCD-a tipa 1 su vrlo slični simptomima neliječene celijakije, te se razlikuju od nje samo po neučinkovitosti BG dijeta. Unatoč boljoj prognozi RCD-a tipa 1 u odnosu na tip 2, oba tipa imaju veću stopu komplikacija i mortaliteta nego nekomplicirana celijakija.

Ako je zadovoljen uvjet nereaktivnosti na BG dijetu, pretraga izbora je endoskopija s biopsijom. Potrebno je isključiti druge potencijalne uzroke atrofije crijevnih resica poput tropske sprue, sindroma varijabilne imunodeficijencije i upalnih bolesti crijeva, te potvrditi dijagnozu celijakije. RCD tipa 1 histološki nalikuje na aktivnu celijakiju. Nakon isključivanja drugih uzroka, slijedi određivanje tipa RCD-a protočnom citometrijom. Protočna citometrija također razlikuje RCD od velike granularne limfocitne leukemije koja se također javlja u bolesnika s celijakijom, što je bitno zbog terapijskih razlika. Velika granularna limfocitna leukemija se liječi ciklosporinom i metotreksatom i vraća dobru reaktivnost bolesnika na BG dijetu. Proširenost RCD se određuje endoskopijom kapsulom, ali je prethodno potrebno utvrditi da ne postoje strikture koje su učestala malformacija u tankom crijevu osoba s RCD. VCE također otkriva prisutnost ulceracija duž tankog crijeva, tj. ulceroznog jejunitisa. MR i CT detektiraju povećane mezenteričke limfne čvorove koji su često prožeti abnormalnim stanicama. Kurativna terapija za RCD za sada ne postoji. Steroidi mogu prolazno poboljšati simptome u oba tipa RCD-a, s histološkim poboljšanjem u 30-40% bolesnika. Imunosupresivi poput azatioprina, ciklosporina i anti-TNF $\alpha$  lijekova rijetko dovode do poboljšanja, u RCD tipa 2 ne utječu na abnormalne populacije intraepitelnih limfocita, već dapače mogu povećati rizik od razvoja limfoma. Analozii purina, poput pentostatina i kladribina, također imaju slabi učinak, a kladribin može čak povećati rizik od EATL-a. Autologna transplantacija matičnih stanica (ATMS) je pokazala pozitivan klinički i histološki učinak u nekolicine pacijenata, ali bez redukcije abnormalnih intraepitelnih limfocita (14).

### 3. Maligne bolesti

U ovom odlomku bit će detaljnije opisani non-Hodgkinov limfom, adenokarcinom tankog crijeva, karcinom jednjaka i rak dojke, te njihove povezanosti s celijakijom. T-stanični limfom povezan s enteropatijom je vrsta non-Hodgkinovog limfoma, ali je opisan zasebno zbog svoje velike važnosti i jedinstvene prezentacije u bolesnika s celijakijom.

#### 3.1. Non-Hodgkinov limfom

Skupini non-Hodgkinovih limfoma pripadaju svi limfomi koji ne spadaju u skupinu Hodgkinovih limfoma. Mogu zahvatiti sve organe u tijelu, te se prezentirati širokim spektrom simptoma. Dijagnoza se postavlja biopsijom i citološkom punkcijom, a mogu se liječiti kemoterapijom, zračenjem, imunoterapijom, ciljanom terapijom, transplantacijom koštane srži, te ponekad kirurški (18). Osobe s celijakijom su pod povećanim rizikom za razvoj non-Hodgkinovog limfoma, posebice zbog povećane učestalosti T-staničnog limfoma (engl. *T-cell lymphoma* – TCL) i limfoma s primarnim sijelom u crijevima. Rizik za pojavu bilo kojeg oblika NHL u bolesnika s celijakijom je 2,5 puta veći, u odnosu na zdravu populaciju. To se poglavito odnosi na pacijente koji konzumiraju dijetu koja sadrži gluten, dok skupina koja uzima strogo bezglutensku dijetu nema značajno povišen rizik za sve maligne bolesti. Iako obje skupine imaju povišen rizik na NHL, relativni rizik skupine koja se strogo drži BG dijetete je značajno manji od neliječene skupine (19). Između skupina ne postoji razlika u pojavnosti limfoma na određenim lokalizacijama, u obje se skupine limfom mnogo češće pojavljuje u tankom crijevu nego na bilo kojoj drugoj lokaciji (3,19).

Bitno je razmotriti celijakiju kao moguću dijagnozu u osnovi u svih pacijenata koji se prezentiraju s TCL ili intestinalnim limfomom (3). Najjača je povezanost između celijakije i T-staničnog limfoma povezanog s enteropatijom, što je detaljnije opisano u odlomku 3.2. Ekstraintestinalna sijela T-staničnih limfoma su iznimno rijetka, te uključuju jetru i slezenu (tzv. hepatosplenični tip T-staničnog limfoma), i tkiva koja su embriološki povezana s crijevom, tj. štitnjaču, pluća i pleuru (4). Patogenetski mehanizam nastanka T-staničnog limfoma ne-intestinalnog podrijetla je nepoznat, no postoje dokazi da se aberantni monoklonalni intraepitelni limfociti tipični za EATL nalaze u krvi, što je moguć mehanizam diseminacije ovog limfoma na daljnje lokacije.

Čini se da u ovih bolesnika postoji veća učestalost i ostalih limfoma, kao što su B-stanični limfomi. Nije moguće to tvrditi sa sigurnošću jer za sad ne postoji mnogo istraživanja koja su analizirala rizik za razvoj limfoma koji nisu EATL. Jedna studija provedena u Švedskoj na relativno velikom broju ispitanika, dokazala je značajno povišen rizik za razvoj B-staničnog limfoma i limfoma koji nema primarno sijelo u crijevima (20). Pokazalo se da je najčešći tip B-

staničnog limfoma difuzni B-velikostanični limfom. Celijakija se smatra autoimunim poremećajem s kroničnom upalom, što se smatra potencijalnim uzrokom limfoma u osoba s drugim autoimunim bolestima. Također, pokazuje povezanost s autoimunim poremećajima kao što su reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, lupus, autoimuni poremećaji štitnjače i sarkoidoza, u kojih je povećana incidencija B-staničnog limfoma. Međutim, unatoč tome što je prevalencija autoimunih poremećaja u osoba s celijakijom povećana, kao što je i prevalencija B-staničnog limfoma kod autoimunih poremećaja viša, ne može se zaključiti da su B-stanični limfomi u osoba s celijakijom trigerirani drugim autoimunim bolestima. Moguće je objašnjenje da celijakija postane izrazito limfomatogena u pojedinaca s drugim autoimunim poremećajem ili predispozicijom (20). Rizik za razvoj bilo kojeg NHL značajno se smanjuje ako se bolesnici pridržavaju BG dijete, što je moguće objašnjenje zašto neke studije ne nalaze povećan rizik u bolesnika s celijakijom (3).

### **3.2. T-stanični limfom povezan s enteropatijom**

T-stanični limfom povezan s enteropatijom je rijetka maligna bolest agresivnog tijeka koja nastaje iz intestinalnih T-stanica. To je ekstranodalni tip T-staničnog limfoma, te predstavlja 5-8% svih T-staničnih non-Hodgkinovih limfoma, odnosno 10-25% primarnih intestinalnih limfoma (2,21). Godišnja incidencija mu je 0,5-1 na milijun (22,23), s petogodišnjim preživljenjem od oko 20% (14). Najčešće se javlja u šestom i sedmom desetljeću života, nešto češće kod muškaraca. Relativna pojavnost EATL-a prema svim perifernim TCL-ima iznosi 1,9% u Aziji, 5,8% Sjevernoj Americi i 9,1% Europi. Postoje dva tipa T-staničnog limfoma povezanog s enteropatijom. EATL tipa 1 je češći u Europi, a EATL tipa 2 je češći u Aziji, dok je učestalost oba tipa u Sjevernoj Americi jednaka (2). EATL tipa 1 je općenito češći tip (80-90%), te se najčešće javlja u područjima s najvišom prevalencijom celijakije, posebice u sjevernoj Europi i Nizozemskoj. S obzirom na porast seroprevalencije anti-tTG i EMA i napredak u dijagnostici perifernih T-staničnih limfoma, incidencija ovog tipa limfoma u zadnjih nekoliko desetljeća raste (24). Vremenski period između dijagnoze celijakije i nastanka limfoma varira od nekoliko mjeseci do nekoliko desetljeća (22,25). Intraepitelni limfociti bez ili sa znatno smanjenim CD3 markerom na svojoj membrani, koji se nalaze u pacijenata s RCD tipa 2, smatraju se prekursorskim stanicama limfoma, stoga više od 50% pacijenata s RCD tipa 2 razvije limfom unutar 5 godina (26).

EATL tipa 2 (monomorfna varijanta) ima širu distribuciju, javlja se u područjima gdje je celijakija rijetka, s višom incidencijom u Aziji (27). Njegova povezanost s EATL-om nije u potpunosti dokazana, te je nedavno preimenovan u monomorfni epiteliotropni T-stanični limfom (engl. *monomorphic epitheliotropic T-cell lymphoma* – MEITL).



### 3.2.1. Etiologija

EATL tipa 1 pokazuje visoku povezanost s celijakijom i HLA-DQ2/-DQ8 genotipom. Može se razviti iz *in situ* lezije refraktorne celijakije. Histološke abnormalnosti napreduju postupno od intraepitelne limfocitoze, preko intermedijarnog, premalignog stanja refraktorne celijakije ili ulceroznog jejunitisa do limfoma. U sluznici crijeva bolesnika s celijakijom luči se IL-15 koji inhibira apoptozu intraepitelnih limfocita i potiče proliferaciju T-limfocita. Tkivna transglutaminaza omogućuje prezentaciju peptida glutena T-stanicama pomoću dendritičkih stanica s HLA-DQ2 i HLA-DQ8 molekulama, što pokreće citotoksičnu reakciju limfocita koja uništava enterocite (28).

Specifični čimbenici povezani s nastankom EATL-a tipa 2, odnosno MEITL-a, nisu utvrđeni. Prekursorska lezija za ovaj tip nije do sada opisana, ali se relativno često uočava intraepitelna komponenta T-stanica koja ima jednaki imunofenotip kao tumorske stanice EATL-a tipa 2. Iako je analiza u sklopu IPTCL projekta (engl. *International Peripheral T-cell Lymphoma Project*) pokazala povezanost celijakije i oba tipa EATL, korelacija između celijakije i EATL tipa 2 nije dokazana u Aziji, već se smatra da se radi o posebnom entitetu s mogućim regionalnim ili okolišnim čimbenikom ili nekim intrinzičnim podražajem koji uzrokuje bolest (2,27).

### 3.2.2. Klinička slika

Oba tipa EATL-a mogu se prezentirati jednakim simptomima, no tipu 1 mogu prethoditi simptomi glutenske enteropatije, a naglo pogoršanje simptoma snažno pobuđuje sumnju na razvitak maligniteta. Gastrointestinalni simptomi ovise o lokalizaciji tumora. Najčešće sjelo tumora je tanko crijevo (80-90%), a rjeđe su zahvaćeni debelo crijevo (<20%), mezenterički limfni čvorovi (35%) i koštana srž (<10%) (2,27,29–31). Uglavnom postoji samo jedna intestinalna lezija, međutim, opisani su i slučajevi s multiplim lezijama. Najčešći simptomi su bol u abdomenu, proljevi, gubitak na težini, mučnina i povraćanje, te prisutnost B simptoma (16). U 20-55% pacijenata dolazi do intestinalne opstrukcije i perforacije što zahtjeva hitnu kiruršku intervenciju. Znakovi infekcije prezentiraju se u jedne petine pacijenata u trenutku dijagnoze. U manjeg broja pacijenata vide se znakovi malapsorpcije i malnutricije. Ako se razviju akutni peritonitis i sepsa, ishodi su često loši. Laboratorijski nalazi nerijetko pokazuju anemiju, abnormalne leukocite, povišenu laktat-dehidrogenazu (LDH), ubranu sedimentaciju eritrocita (SE) i povišeni C-reaktivni protein (CRP), te snižene albumine.

### 3.2.3. Dijagnostika

Lumen tankog crijeva se inicijalno vizualizira endoskopijom kapsulom, nakon čega slijede invazivne metode kojima se uzimaju biopsije sumnjivih promjena. Patohistološka analiza

bioptata crijeva ili kirurškog materijala pruža konačnu dijagnozu. Tumor može biti u obliku velike mase, može nalikovati na benigni ulkus ili fisuru, ili oblikovati multifokalne strikture. Ponekad zahvaća lokalne mezenterične limfne čvorove, a rjeđe se širi u jetru, slezenu, koštanu srž, pluća ili kožu (16). Neobičan nalaz koji se povremeno vidi u mezenteričkim limfnim čvorovima jest selektivna nekroza i kavitacije (32). U nekih pacijenata s ovim tipom limfoma nalazi se atrofija slezene, zbog čega su izrazito podložni infekcijama. EATL je povezan s abnormalnostima na 9q kromosomu, što se ponekad nalazi i u tumorima drugih lokalizacija, kao što su debelo crijevo ili želudac, te upućuje na to da se radi o istoj vrsti tumora (33). Ovu teoriju također potvrđuje činjenica da pacijenti s refraktornom celijakijom imaju klonalne populacije T-limfocita na raznim lokacijama u gastrointestinalnom traktu, a te populacije se smatraju prekursorima za razvoj EATL-a (34,35).

Histološki, EATL tipa 1 je građen od pleomorfnih, neoplastičnih limfocita, srednje ili velike veličine, pomiješanih s drugim upalnim stanicama kao što su histiociti i eozinofili. Jezgre limfocita su nepravilnog oblika, a na membrani limfocita nalazi se CD30. Karakteristična je transmuralna infiltracija, često prožeta nekrozama i mitotičkim figurama. Enteropatske promjene u vidu atrofije crijevnih resica, hiperplazije kripti i intraepitelne limfocitoze nalaze se na području tumora, ali i na drugim dijelovima sluznice crijeva koji nisu zahvaćeni tumorom. In-situ hibridizacija za Epstein-Barr virus (EBV) je negativna (36–38).

MEITL je također karakteriziran transmuralnim rastom i može tvoriti ulceracije. Međutim, neoplastične stanice su monotone, male do srednje veličine s okruglim ili blago nepravilnim jezgrama i malom količinom citoplazme. Ekspresija CD56 i CD8 je češća kod ovog tipa, nego kod EATL-a tipa 1. Rijetko može nalikovati ekstranodalnom limfomu marginalne zone limfnog tkiva povezanom sa sluznicom. Oko centralnog dijela tumora nalazi se „periferna zona“ s lateralnim širenjem neoplastičnih limfocita, što nalikuje lateralnom rastu malignog melanoma. Za razliku od EATL tipa 1, MEITL pokazuje snažni epiteliotropizam, u okolini tumora se ne nalazi slika upale, te na sluznici crijeva nema atrofije resica i hiperplazije kripti (16). Masa tumora u trenutku dijagnoze je često velika, veća nego u slučaju EATL tipa 1, te je stoga povezana s lošijom prognozom (2).

Genetska karakteristika EATL-a tipa 1 je dodatak na 9q31.3 kromosomu i delecija na 16q12.1, te snažna povezanost s celijakijom i HLA-DQ2 haplotipom. HLA-tipizacija pokazuje veću učestalost homozigotnosti za HLA-DQ2, kao i u bolesnika s RCD tipa 2. MEITL često ima dodatak na 8q24 kromosomu, a rjeđe na 1q i 5q (39,40). Mutacije JAK/STAT mehanizma su do sada identificirane u mnogim NK- i T-staničnim limfomima. U jednoj studiji, STAT5B mutacije su nađene u 36% MEITL tumora (41), dok su u drugoj nađene u čak 63% slučajeva, također sa značajnim postotkom JAK3 i GNAI2 mutacija. Inhibicija JAK/STAT mehanizma

mogla bi omogućiti nove oblike terapije (42). Sekvencioniranje cijelog egzoma EATL tumora pokazuje da je najčešće disregulirani mehanizam JAK/STAT. Oba tipa EATL-a imaju neke zajedničke mutacije, što ukazuje na moguć zajednički patogenetski mehanizam (16).

#### **3.2.4. Diferencijalna dijagnoza**

Diferencijalna dijagnoza EATL-a najčešće uključuje ostale tipove perifernih T-staničnih limfoma. Ekstranodalni NK/T-stanični limfom rijetko zahvaća tanko crijevo, ali ako se slučajno tamo nađe, uglavnom se razlikuje od EATL-a po tome što je pozitivan na EBV (43). Korisno je pri postavljanju dijagnoze odrediti stupanj bolesti, te istražiti postoji li tumorska masa u nosu. Anaplastični velikostanični limfom, ALK-negativni (engl. *anaplastic lymphoma kinase*), se lako može zamijeniti za EATL, s obzirom da oba mogu biti CD30 pozitivna, ali tada je potrebno uključiti ostale dijagnostičke kriterije, kao što su specifične morfološke karakteristike, distribucija bolesti i imunofenotipizacija (44). Nespecificirani periferni T-stanični limfom ponekad zahvaća gastrointestinalni trakt. Lokacija tumora, zahvaćenost čvora na nekom drugom mjestu u tijelu, te povijest celijakije obično su dovoljni da razriješe dilemu, ali ponekad je potrebno učiniti imunofenotipizaciju i odrediti uzorak rasta (45). Konačno, u zadnje vrijeme su opisivane indolentne T-stanične limfoproliferacije u gastrointestinalnom traktu, ali se patohistološkom dijagnostikom mogu razlučiti od EATL-a po tome što ne pokazuju transmuralni rast.

#### **3.2.5. Određivanje stadija bolesti**

Pri evaluaciji novootkrivenog EATL-a, potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, metabolički panel, LDH, CRP i uričnu kiselinu. Ako nije od prije poznata povijest celijakije, potrebno je odrediti vrijednosti protutijela (anti-tTG, EMA), te ukupnog IgA u krvi. CT je koristan u otkrivanju zadebljanja stijenke crijeva, mase u lumenu crijeva, mezenteričke ili bilo koje druge limfadenopatije, te ekstranodalnog širenja bolesti. Abnormalan nalaz CT-a nalazi se u 71% pacijenata u trenutku dijagnoze (31). S obzirom da je većina EATL-a lokalizirana u tankom crijevu, VCE može točno odrediti lokalizaciju potencijalnih lezija tankog crijeva, mjesta krvarenja ili ulceracija kao posljedica celijakije (46). Nakon učinjene VCE, sljedeća dijagnostička metoda je enteroskopija dvostrukim balonom (engl. *double balloon enteroscopy* – DBE), koja uz vizualizaciju omogućuje uzimanje biopsija i neke terapijske intervencije. Gastroskopija i kolonoskopija se koriste za vizualizaciju gornjeg i donjeg GI trakta, te se njima otkriva EATL u otprilike 10% slučajeva (31). Pozitronska emisijska tomografija s CT-om (PET-CT) je efektivnija od klasičnog CT-a (100% naspram 87%), te je korisna u ranoj detekciji EATL-a u pacijenata s dugogodišnjom celijakijom (16).

### 3.2.6. Terapija

Kao kod većine T-staničnih limfoma, ne postoji zlatni standard liječenja. S obzirom na rijetkost bolesti i velike geografske varijacije u distribuciji, teško je provesti kvalitetnu prospektivnu studiju koja bi ocijenila učinkovitost različitih režima terapije. Prva linija terapije ostaje protokol ciklofosfamidom, adriamicinom, vinkristinom i prednizonom (CHOP) s ili bez konsolidacijske autologne transplantacije matičnih stanica. Uključivanje kirurškog liječenja ovisi o lokalizaciji tumora i kliničkoj prezentaciji pacijenata. Većina pacijenata (>80%) zahtjeva kiruršku intervenciju već po prvoj prezentaciji bolesti, a više od 40% pacijenata mora biti operirano po hitnom postupku zbog opstrukcije i/ili perforacije (31). Ishodi su lošiji ako pacijenti ne prime nikakvu dodatnu terapiju postoperativno (29). Prema IPTCL studiji, 8% pacijenata zbog izrazito lošeg stanja nije sposobno ni za kakav oblik intervencije u trenutku dijagnoze (2). U Aziji, 72% pacijenata s MEITL-om je liječeno kemoterapijom, a 58% je liječeno i kirurški (27). U europskih pacijenata s EATL-om, terapijski postupak je sličan, 91% pacijenata je liječeno kirurški, a 56% kemoterapijom (31). Unatoč različitostima među tumorima, 50-96% pacijenata je primilo kemoterapiju koja sadrži antraciklin, koja se smatra kurativnom (2,29,31). Glavna prepreka kod ovog oblika terapije je visoka stopa prekidanja terapije zbog progresije bolesti ili zbog štetnih učinaka terapije. SNLG (engl. *The Scotland and Newcastle Lymphoma Group*) je provela prospektivnu studiju gdje su pacijente liječili IVE/MTX (ifosfamid, vinkristin, etopozid i metotreksat) protokolom, nakon čega je slijedila ATMS, te je pokazano da je odgovor na ovaj tip terapije bolji nego na antraciklinski režim (31). Petogodišnje preživljenje je poraslo s 20 na 50%, a stopa smrtnosti je bila smanjena. Više europskih studija pokazalo je da konsolidacijska ATMS smanjuje stopu relapsa, poboljšava preživljenje, te smanjuje smrtnost, kako u slučaju EATL, tako kod perifernog TCL. Krivulja preživljenja je postigla plato nakon 30 mjeseci što upućuje na to da bi ATMS mogla biti ključ za izlječenje kod nekih bolesnika (16).

### 3.2.7. Prognostički čimbenici

Prema IPTCL studiji, smanjen broj bodova pri procjeni općeg tjelesnog stanja bolesnika, veličina tumora  $\geq 5$ cm, te povišeni LDH i CRP povezani su s manjim preživljenjem, a upotreba antraciklina poboljšava preživljenje (2). Odgovor na terapiju je značajan prediktor preživljenja u pacijenata s EATL-om tipa 2 (27). Većina pacijenata s lošijim općim tjelesnim stanjem ne odgovara dobro na terapiju, odnosno nerijetko nisu u stanju uopće primiti terapiju. Masa EATL tipa 2 u trenutku dijagnoze je često velika, veća nego u slučaju EATL tipa 1, te je stoga povezana s lošijom prognozom i sklonija perforaciji i infekciji. Povišena razina serumskog LDH pokazatelj je tereta same bolesti. Razina CRP-a proporcionalna je količini oštećenja tkiva, ulceracija, perforacija i sekundarnih upala (2). U jednom istraživanju također se pokazalo da su dob veća od 60 godina, uznapredovali stadij, vrijeme postavljanja dijagnoze prije 2003.

godine i azijska rasa glavne odrednice smanjenog preživljenja (47). Dobru prediktivnu vrijednost preživljenja može pružiti PIT ljestvica (engl. *Prognostic Index for Peripheral T-cell Lymphoma*). PIT ljestvica uključuje četiri parametra: LDH, dob, zahvaćenost koštane srži i procjenu općeg tjelesnog stanja bolesnika (2).

### **3.2.8. Ishodi**

Zbog rezistencije na terapiju, sepse i perforacije u trenutku postavljanja dijagnoze ili tijekom liječenja, prognoza EATL-a je loša. Srednje preživljenje je manje od 10 mjeseci, a medijan do prve pojave relapsa je 6 mjeseci. Medijan preživljenja za MEITL je 7 mjeseci (27). Petogodišnje preživljenje kod pacijenata koji su liječeni ATMS-om nakon inicijalne terapije je značajno bolje, sa smanjenom incidencijom relapsa, posebice u bolesnika s kemosenzitivnom bolešću (48).

### **3.3. Karcinom tankog crijeva**

Adenokarcinom tankog crijeva (ATC) je izrazito rijedak tumor u općoj populaciji, s incidencijom od 5,7 na milijun stanovnika. Najčešće je lokaliziran u duodenumu (55-82%), zatim u jejunumu (11-25%), te najrjeđe u ileumu (7-17%). Može se pojaviti sporadično ili može biti povezan s nekim nasljednim ili imunosno posredovanim poremećajima. Nasljedni poremećaji povezani s adenokarcinomom tankog crijeva su obiteljska adenomatozna polipoza, Lynchov sindrom i Peutz-Jeghersov sindrom, a imunosno posredovani su Crohnova bolest i celijakija (49). Bolesnici s celijakijom imaju značajno povećan rizik od razvoja ATC-a, s doživotnim rizikom od 1% (50). Pod najvećim su rizikom osobe kojima je dijagnoza celijakije postavljena kasno, te bolesnici koji se ne pridržavaju BG dijete. Zadnjih nekoliko godina incidencija ATC je u porastu. Postoji mnogo potencijalnih objašnjenja patogenetskog mehanizma nastanka adenokarcinoma u bolesnika s celijakijom. Najizgledniji su kronična upala u sluznici tankog crijeva, povećana permeabilnost za kancerogene čimbenike, malapsorpcija anti-kancerogenih supstanci kao što su vitamini, te oštećeni imunosni nadzor nad procesima u tankom crijevu (51,52). Opisani su slučajevi gdje je karcinom nastao iz adenoma, kao što je inače slučaj u nastanku sporadičnog adenokarcinoma (53), ali većina istraživanja pokazuje da taj slijed nije tipičan u bolesnika s celijakijom, po čemu se razlikuje od ATC-a povezanog s Crohnovom bolesti.

S obzirom na limitiran broj istraživanja, nije poznato razlikuje li se zaista adenokarcinom u bolesnika s celijakijom od sporadičnog ATC ili od ATC-a povezanog s ostalim nasljednim i imunosno posredovanim poremećajima (51). ATC povezan s celijakijom se podjednako javlja u muškaraca i žena, uglavnom ranije, u prosjeku u 53. godini, od ostalih ATC-a koji se javljaju u prosjeku u 63. godini. Uglavnom se javlja u bolesnika s dugogodišnjom celijakijom, koji imaju

klasične simptome kao što su proljevi i malapsorpcija, ali može se pojaviti i u bolesnika s neklasičnim simptomima poput sideropenične anemije, konstipacije, rekurentnih pobačaja, nepravilnih menstruacija i defekata cakline. Znatno češće se javlja u bolesnika kojima nikad nije postavljena dijagnoza celijakije, te u neliječenih. Iako je HLA-DQ2 pozitivan, ATC nije povezan s refraktornom celijakijom niti su pacijenti homozigoti za HLA-DQ2, što je čest slučaj kod EATL. ATC povezan s celijakijom je najčešće lokaliziran u jejunumu, za razliku od svih ostalih tipova ATC koji se u 60% slučajeva nalaze u duodenumu (49). Manje od 10% ovih neoplazmi nastaje u ileumu. U nekolicine pacijenata javlja se na multiplim sjelima. Glavni simptom ATC-a je povraćanje, a javljaju se i anemija, gubitak na težini, intestinalno krvarenje, palpabilna masa u abdomenu i perforacija (50).

Terapija može biti kirurška ili kemoterapija. Segmentalna enterektomija je najbolji izbor za sve oblike ATC-a, a postoperativna adjuvantna kemoterapija se nije pokazala korisnom u ovim bolesnika. Međutim, kemoterapija produljuje preživljenje u slučaju uznapredovale bolesti s metastazama. Koriste se FOLFOX protokol (kombinacija oksiplatine, 5-fluorouracila i leukovorina), XELOX (kapecitabin i oksiplatina) i FOLFIRI (irinotekan, 5-fluorouracil i leukovorin) s ili bez bevacizumaba. Bevacizumab je anti-vaskularni endotelni čimbenik rasta (VEGF) humano monoklonalno protutijelo. Nove dijagnostičke tehnike, poput VCE, DBE, MR-enterografije, ultrazvuka tankog crijeva, CT-enterografije i pozitronske emisijske tomografije fluorodeoksiglukozom (FDG-PET), znatno su poboljšale ranu dijagnostiku i rano otkrivanje metastaza. Patohistološka dijagnostika za celijakiju mora biti učinjena prije operacije, ili se biopsija može učiniti intraoperativno, zato što uvođenje BG dijete može smanjiti postoperativne komplikacije i poboljšati učinkovitost terapije. Ne može se sa sigurnošću reći smanjuje li BG dijeta rizik od razvoja ATC-a, ali se definitivno preporučuje liječenje i praćenje ovih pacijenata, pogotovo zato što je njihovo preživljenje uz terapiju bolje nego u ostalih tipova ATC-a (49).

### **3.4. Karcinom jednjaka**

Karcinom jednjaka je osma najčešća maligna bolest u svijetu. Najčešći je oblik planocelularni karcinom, iako incidencija adenokarcinoma u zadnjih nekoliko godina ubrzano raste. Petogodišnje preživljenje karcinoma jednjaka varira od 15 do 25%, te ga čini šestim vodećim uzrokom smrti povezane s malignom bolešću. Glavni rizični čimbenici za planocelularni karcinom su pušenje, konzumacija alkohola, zračenje toraksa, niski socioekonomski status, loša oralna higijena i prehrambeni deficiti, dok su za adenokarcinom glavni rizični čimbenici manifestni gastroezofagealni refluks, Barrettov jednjak, pretilost, zračenje toraksa, pušenje i nedostatak voća i povrća u prehrani (54).

Incidencija karcinoma jednjaka u bolesnika s celijakijom je povećana, i to pretežno na račun planocelularnog karcinoma, iako postoje i slučajevi adenokarcinoma u ovih bolesnika (55). Rizik je najviši unutar godinu dana od postavljanja dijagnoze celijakije. Potencijalna korelacija između celijakije i dismotiliteta jednjaka, kroničnog gastroezofagealnog refluksa te posljedičnog kroničnog ezofagitisa, možda pridonosi nastanku bolesti, iako bi tada bilo očekivano da će biti veća incidencija adenokarcinoma (56). Unatoč relativno čestom nalazu Barrettovog jednjaka u bolesnika s celijakijom, treba uzeti u obzir i izloženost raznim okolišnim čimbenicima u raznim geografskim sredinama (4).

Nastanak karcinoma započinje razvojem intraepitelne neoplazije, odnosno prvo displazije niskog stupnja, zatim visokog stupnja koja prelazi u rani karcinom, nakon kojeg se razvija uznapredovali karcinom (57). Najčešći simptom karcinoma jednjaka je disfagija. Progresivnog je tipa, te se prvo javljaju poteškoće u gutanju krutih tvari, a unutar nekoliko tjedana i tekućih. Bol se može javiti zbog zapinjanja hrane, ali i zbog infiltracije tumora u okolna tkiva. Invazija okolnih tkiva i limfnih čvorova je mnogo češća od udaljenih metastaza. Zbog otežanog gutanja sline, aspiracija dovodi do kašlja (11). Gubitak na težini je uobičajen kod planocelularnog karcinoma, nešto rjeđe kod adenokarcinoma. Katkad karcinom jednjaka može biti asimptomatski, te se otkrije kao slučajni nalaz. Ezofagografija barijem, odnosno akt gutanja, koristi se kao početno dijagnostičko sredstvo, a konačna dijagnoza se postavlja na temelju patohistološkog nalaza nakon biopsije uzete ezofagogastroduodenoskopijom. U slučaju adenokarcinoma, na endoskopiji se tumor uočava na distalnoj trećini jednjaka, zajedno s oštećenjem zbog refluksa (54). Po postavljenoj dijagnozi potrebno je odrediti stadij po TNM klasifikaciji pomoću CT-a. Može se koristiti i MR, iako on ne pokazuje širenje u pluća tako konzistentno kao CT. Endoskopski ultrazvuk je korisno učiniti prije operacije ako CT pokaže da je tumor operabilan. PET-CT se koristi za otkrivanje udaljenih metastaza.

Terapija ovisi o dobi, općem stanju bolesnika i proširenosti bolesti. Kirurško liječenje je najuspješnije, ali se provodi samo u bolesnika kod kojih su prethodno navedene pretrage pokazale da se karcinom nije proširio izvan jednjaka. Neoadjuvantna terapija cisplatinom i 5-fluorouracilom, i zračenje zajedno s kirurškom resekcijom planocelularnog karcinoma poboljšavaju preživljenje, dok kod adenokarcinoma prognozu poboljšava adjuvantna i neoadjuvantna kemoterapija epirubicinom, cisplatinom i 5-fluorouracilom. U bolesnika s proširenom bolešću jedina opcija je palijativno liječenje. Palijativna skrb započinje s kemoterapijom, može se učiniti i endoskopska dilatacija jednjaka kako bi se ublažila disfagija, uz veliku pozornost na održavanje nutritivnog statusa (11).

### **3.5. Rak dojke**

Rak dojke je najčešća vrsta invazivnog raka koji se javlja u žena. Incidencija raste s dobi, a rizičnih čimbenika ima mnogo. Neki od njih su pozitivna obiteljska anamneza, mutacija BRCA1 i BRCA2 gena, veća izloženost estrogenu, starija dob, pretilost, alkoholizam, pušenje, izloženost zračenju i povijest atipične duktalne hiperplazije i lobularnog karcinoma in situ (58). U usporedbi s općom populacijom, žene s celijakijom imaju smanjen rizik razvoja raka dojke. Potencijalnu protektivnu ulogu ima nizak indeks tjelesne mase i manja izloženost estrogenu zbog kasne menarhe i rane menopauze, što dodatno podupire činjenica da je u ovih žena snižen rizik i za razvoj raka jajnika i maternice (59). Genetska predispozicija za celijakiju i poligenski rizik izmjeren pomoću genotipizacije imunogenih regija u bolesnika s celijakijom povezani su s nižim rizikom za rak dojke (60). Izgladnjivanje tijekom adolescencije, anoreksija, i niska brzina rasta u djetinjstvu su također protektivni čimbenici, a čest su nalaz u žena s celijakijom. Negativna korelacija između celijakije i raka dojke, slična je korelaciji raka dojke i ulceroznog kolitisa i reumatoidnog artritisa. No, ta negativna korelacija za sada je uglavnom potvrđena samo u žena s visokim stupnjem upale crijevne sluznice, stupanj 3 po Marsh klasifikaciji, dok u nižih stupnjeva upale nikakva korelacija nije dokazana. S obzirom da su te žene u češćem kontaktu s liječnikom od opće populacije, nije vjerojatno da je dijagnoza raka dojke propuštena (59).



#### 4. Rasprava

Maligne bolesti su ozbiljna komplikacija celijakije. Posebno je povećana incidencija non-Hodgkinovih limfoma i adenokarcinoma tankog crijeva. Javljaju se i B- i T-stanični oblik limfoma, ali je rizik za TCL značajno veći, pogotovo za EATL. Refraktorna celijakija i ulcerozni jejunitis su potencijalne premaligne lezije za EATL tipa 1. Imunofenotip intraepitelnih limfocita kod RCD tipa 2 i stanica EATL-a su vrlo slični. Oboje su povezani s većom učestalošću homozigotnosti za HLA-DQ2. Iako su bolesnici s adenokarcinomom tankog crijeva često HLA-DQ2 pozitivni, ATC nije povezan s refraktornom celijakijom niti su pacijenti homozigoti za HLA-DQ2. RCD tipa 2 predstavlja mnogo veći rizik za razvoj limfoma od RCD tipa 1, iako je i kod njega rizik veći nego u bolesnika s nekompliciranom celijakijom. Pacijenti s RCD moraju biti pažljivo praćeni kako bi se EATL otkrio u što ranijoj fazi. Praćenje bi trebalo uključivati kontrolne endoskopije, vizualizaciju tankog crijeva CT-om ili MR-om i PET-CT. PET-CT dobro razlikuje proliferirajući limfom od neproliferirajućih abnormalnih intraepitelnih limfocita. Ne postoje preporuke u kojim bi se intervalima trebali provoditi kontrolni pregledi pacijenata s celijakijom po pitanju limfoma. Pacijentima s refraktornom celijakijom i EATL-om se preporučuje provođenje BG dijeta, ali za sada ni uspješna kurativna terapija za RCD, niti specifična terapija za EATL ne postoje. Autologna transplantacija matičnih stanica pokazala prolazan, ali dobar učinak u nekih bolesnika s RCD. Kemoterapija prije ATMS bi mogla imati dobar učinak, kao što je slučaj u bolesnika s EATL (14). Još jedan mogući terapijski učinak bi moglo imati blokiranje apoptotičkog mehanizma kojeg pokreće IL-15. Interleukin 15 sudjeluje u patogenezi nekomplicirane celijakije i refraktornih oblika, te potiče JAK/STAT kaskadu. Inhibicija JAK3 se za sada koristi u liječenju reumatoidnog artritisa, ali bi mogla imati ulogu i u liječenju RCD, pa čak i EATL-a, s obzirom da su JAK/STAT disregulacije najčešće mutacije u ovih limfoma (42). Blokiranje membranskog CD30 humanim protutijelima također ima terapijski potencijal i moglo bi biti uključeno u kemoterapiju EATL-a (14).

Povećana incidencija karcinoma jednjaka dokazana je samo u Europi, ne i u Americi (4), te je većina rezultata istraživanja poprilično zastarjela. Povećani rizik se uglavnom odnosi na planocelularni karcinom, ali su opisani i slučajevi adenokarcinoma i povećana detekcija premaligne lezije adenokarcinoma – Barrettovog jednjaka (55). Nije poznato postoji li posebni patogenetski mehanizam nastanka karcinoma jednjaka, niti razlog zašto je incidencija povećana. Što se tiče ostalih neoplazmi u probavnom sustavu, rak želuca se ne pojavljuje češće u pacijenata s celijakijom nego u opće populacije, te bi ta korelacija vjerojatno već bila uočena kada bi postojala s obzirom na učestale pretrage gornjeg dijela probavnog sustava u ovih bolesnika. Rizik za karcinom debelog crijeva je prema nekima povećan (6), dok s druge strane postoje indicacije da bi celijakija mogla imati i protektivan učinak. Slaba apsorpcija masti

i tvari topivih u mastima što uključuje i neke karcinogene tvari, te intraepitelna limfocitoza kao imunološka crta zaštite bi mogli smanjivati rizik za kolorektalni karcinom (4).

Otkrivanje neoplazmi često predstavlja veliki dijagnostički problem. Zakašnjela dijagnoza je glavni čimbenik koji pogoršava mortalitet od maligne bolesti i ograničava terapijske mogućnosti (61). Većina limfoma i premalignih lezija nalazi se u tankom crijevu koje je nedostupno klasičnim endoskopskim pretragama. Veoma je bitno diferencijalno dijagnostički razlučiti radi li se o EATL-u, adenokarcinomu tankog crijeva, refraktornoj celijakiji ili ulceroznom jejunitisu, zbog različitih terapijskih pristupa. Klasičnom ezofagogastroduodenoskopijom pregledu je dostupan samo dio dvanaesnika, a s obzirom da se lezije mogu nalaziti u svim dijelovima tankog crijeva potrebno je koristiti i druge endoskopske metode. Endoskopija videokapsulom je neinvazivna metoda kojom se može vizualizirati tanko crijevo. Nedostaci VCE su nemogućnost uzimanja biopsije, te je prije izvođenja potrebno isključiti strikture koje su relativno česte u ovih bolesnika, a lako mogu spriječiti prolazak kapsule. Invazivne dijagnostičke metode su indicirane ako je VCE pokazala proširenu atrofiju ili fokalne lezije poput ulceracija, intraluminalnih masa i striktura, te je potrebna biopsija. Napredne metode, tj. asistirana enteroskopija (engl. *device-assisted enteroscopy*), mogu detektirati značajno veći broj neoplazmi nego VCE. Enteroskopija dvostrukim balonom omogućava dobru vizualizaciju cijelog lumena tankog crijeva i uzimanje biopsija sumnjivih promjena na sluznici, ali nedostatak su potencijalne komplikacije pri izvođenju pretrage (61). Sustav bodovanja endoskopski vidljivih promjena u tankom crijevu za sada nije standardiziran. Dijagnostika je posebno otežana ako se na sluznici nalaze erozije i ulceracije, jer je tada teško patohistološki razlučiti upalne stanice od tumorskih. Benigne ulceracije se mogu zamijeniti s Crohnovom bolešću ili ulceroznim jejunoileitisom. Limfom može tvoriti strikture i ulceracije nalik drugim stanjima, ali ako dođe do perforacije tankog crijeva to treba pobuditi snažnu sumnju na EATL. Ponekad čak ni biopsija cijele debljine stijenke (engl. *full thickness biopsy*) ne može otkriti tumor, te je tada uputno učiniti PCR i imunohistokemijsku analizu (4).

Dijagnostika celijakije je često otežana i postavlja se sa zakašnjenjem. Mnogi simptomi se preklapaju sa simptomima sindroma iritabilnog crijeva, što znatno odgađa postavljanje točne dijagnoze i početak BG dijeta. Kasno postavljena dijagnoza celijakije, loše cijeljenje sluznice tankog crijeva unatoč terapiji i razvoj refraktorne celijakije su glavni rizični čimbenici za razvoj maligne bolesti (61). Nerijetko se dijagnoza otkrije istovremeno s otkrićem neoplazme, te se anamnestički saznaje o prisutnosti simptoma koji nikad nisu bili obrađivani ili su pripisani netočnoj dijagnozi. Bolesnici koji se dobro pridržavaju bezglutenske dijeta nemaju veći rizik od malignih bolesti u usporedbi s općom populacijom (19). Rano uvođenje BG dijeta je također smanjuje rizik od razvoja refraktorne celijakije, koja je, kao što je spomenuto, premaligna lezija EATL-a. Bolesnike treba redovito pratiti, kako bi se pojava maligne bolesti otkrila u što ranijem

stadiju i čim prije započela terapije, čime bi se znatno poboljšala prognoza. Probir za celijakiju u općoj populaciji bi se mogao provoditi serološkim testiranjem, ali za sada to nije potrebno zato što asimptomatski bolesnici, iako se ne pridržavaju terapije, nemaju povišen rizik od maligniteta.

Povećanje svijesti o celijakiji u zadnjem desetljeću praćeno je padom pojavnosti RCD-a, što samo potvrđuje uspješnost BG dijeta. Stoga je rano prepoznavanje celijakije i njezinih komplikacija, i promptno uvođenje BG dijeta, ključno u smanjivanju učestalosti malignih komplikacija.

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Silviji Čuković-Čavki što mi je omogućila izradu ovog diplomskog rada i poticala me na istraživanje gastroenterologije. Velika hvala na ukazanom povjerenju, strpljenju, trudu i posvećenom vremenu!

Hvala svim mojim prijateljima i obitelji, osobito roditeljima koji su me bezuvjetno podržavali i ohrabivali tijekom mojih životnih i obrazovnih nastojanja.

## 6. Literatura

1. Holmes GKT, Stokes PL, Sorahan TM, Prior P, Waterhouse JAH, Cooke WT. Coeliac disease, gluten-free diet, and malignancy. *Gut*. 1976;17:612–9.
2. Delabie J, Holte H, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Savage KJ, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 2016;118(1):148–56.
3. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Barbato M, De Renzo A, Carella AM, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. *J Am Med Assoc*. 2002;287(11):1413–9.
4. Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1581–3.
5. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *Q J Med*. 2003;96(5):345–53.
6. Holmes GKT, Muirhead A. Mortality in coeliac disease: A population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018;5(1):e000201.
7. Mearin ML, Catassi C, Brousse N, Brand R, Collin P, Fabiani E, et al. European multi-centre study on coeliac disease and non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:187–94.
8. Kumar P. Coeliac disease and lymphoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:131–2.
9. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70–81.
10. Butterworth J, Los L. Coeliac disease. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2019;47(5):314–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.02.003>
11. Anderson J, Booth S, Bourke J, Bowman D, Bunce NH, Burroughs AK, et al. Gastrointestinal disease. In: Kumar P, Clark M, editors. *Kumar and Clark's Clinical Medicine*. Oxford: Saunders; 2012. p. 229-302
12. Lodhi MU, Stammann T, Kuzel AR, Syed IA, Ishtiaq R, Rahim M. Celiac Disease and Concomitant Conditions: A Case-based Review. *Cureus*. 2018;10(2):e2143.
13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60.

14. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2015;29(3):451–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.005>
15. Eigner W, Bashir K, Primas C, Kazemi-Shirazi L, Wrba F, Trauner M, et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):364–72.
16. Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:504–13.
17. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JWR, Peña AS, Crusius JBA, Mulder CJJ. Human Leukocyte Antigen–DQ2 Homozygosity and the Development of Refractory Celiac Disease and Enteropathy- Associated T-Cell Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006;4:315–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.011>
18. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(16):767–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32407-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32407-2)
19. Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease - Effect of a gluten free diet. *Gut*. 1989;
20. Smedby KE, Åkerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: Evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005;54:54–9.
21. M-y L, M-h T, T-d T, Clinicopathological LM, Lee M, Tsou M, et al. Clinicopathological analysis of T-cell lymphoma in Taiwan according to WHO classification: high incidence of enteropathy- type intestinal T-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2005;75:221–6.
22. Catassi C, Bearzi I, Holmes GKT. Association of Celiac Disease and Intestinal Lymphomas and Other Cancers. *Gastroenterology*. 2005;128:79–86.
23. Verbeek WHM, Van De Water JMW, Al-Toma A, Oudejans JJ, Mulder CJJ, Coupé VMH. Incidence of enteropathy - associated T-cell lymphoma: A nation-wide study of a population-based registry in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(11):1322–8.
24. Sharaiha RZ, Lebwohl B, Reimers L, Bhagat G, Green PH, Neugut AI. Increasing Incidence of Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma in the United States, 1973-2008. *Cancer*. 2012;118(15):3786–92.

25. van de Water JMW, Cillessen SAGM, Visser OJ, Verbeek WHM, Meijer CJLM, Mulder CJJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010;24(1):43–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2009.11.002>
26. Butterworth J, Los L. Coeliac disease. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2019;47(5):314–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)
27. Tse E, Gill H, Loong F, Kim SJ, Ng S, Tang T, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: A multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am J Hematol*. 2012;87:663–8.
28. Sabatino A Di, Biagi F, Gobbi PG, Corazza GR. How I treat How I treat enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Blood*. 2016;119(11):2458–69.
29. Gale BJ, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-Type Intestinal T-Cell Lymphoma: Clinical Features and Treatment of 31 Patients in a Single Center. *J Clin Oncol*. 2016;18(4):795–803.
30. Tan S, Chuang S, Tang T, Tan L, Ko Y, Chuah K, et al. Type II EATL (epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma): a neoplasm of intra-epithelial T-cells with predominant CD8 $\alpha$  phenotype. *Leukemia*. 2013;27:1688–96.
31. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, Chasty R, Davies J, Forsyth P, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2016;115(18):3664–71.
32. Howat AJ, Mcphie JL, Smith DA, Aqel NM, Taylor AKM, Cairns SA, et al. Cavitation of mesenteric lymph nodes: a rare complication of coeliac disease, associated with a poor outcome. *Histopathology*. 1995;27:349–54.
33. Zettl A, Ott G, Makulik A, Katzenberger T, Starostik P, Eichler T, et al. Chromosomal Gains at 9q Characterize Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1635–45.
34. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Serre NPM, Leborgne M, Grosdidier E, et al. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut*. 2003;52:205–211.
35. Zettl A, Haralambieva E. Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:701–6.
36. Foukas PG, Leval L De. Recent advances in intestinal lymphomas. *Histopathology*. 2015;66:112–36.

37. Arps DP, Smith LB. Classic Versus Type II Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1227–32.
38. Malamut G, Chandesris O, Verkarre V, Meresse B, Callens C, Macintyre E, et al. Enteropathy associated T cell lymphoma in celiac disease: A large retrospective study. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2013;45(5):377–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.12.001>
39. Chott A, Haedicke W, Mosberger I, Fodinger M, Winkler K, Mannhalter C, et al. Most CD56+ Intestinal Lymphomas Are CD8+ CD5- T-Cell Lymphomas of Monomorphic Small to Medium Size Histology. *Am J Pathol.* 1998;153(5):1483–90.
40. DeLeeuw RJ, Zettl A, Klinker E, Haralambieva E, Trottier M, Chari R, et al. Whole-Genome Analysis and HLA Genotyping of Enteropathy-Type T-Cell Lymphoma Reveals 2 Distinct Lymphoma Subtypes. *Gastroenterology.* 2007;132:1902–11.
41. Küçük C, Jiang B, Hu X, Zhang W, Chan JKC, Xiao W, et al. Activating mutations of STAT5B and STAT3 in lymphomas derived from  $\gamma\delta$ -T or NK cells. *Nat Commun.* 2015;6:1–12.
42. Nairismägi M, Tan J, Lim JQ, Nagarajan S, Ng CCY, Rajasegaran V, et al. JAK-STAT and G-protein-coupled receptor signaling pathways are frequently altered in epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Leukemia.* 2016;30(January):1311–9.
43. Swerdlow SH, Jaffe ES, Brousset P, Chan JKC, Leval L De, Gaulard P, et al. Cytotoxic T-cell and NK-cell Lymphomas. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(10):60–71.
44. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2015;126:17–25.
45. Iqbal J, Wilcox R, Naushad H, Rohr J, Heavican TB, Wang C, et al. Genomic signatures in T-cell lymphoma: How can these improve precision in diagnosis and inform prognosis? *Blood Rev* [Internet]. 2015;30(2):89–100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2015.08.003>
46. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy.* 2007;39:455–8.
47. Karanam PK, Al-Hamadani M, Go RS. Enteropathy-associated T-cell lymphoma in the US: higher incidence and poorer survival among Asians. *Br J Haematol.* 2016;172(6):978–992.



48. Jantunen E, Boumendil A, Finel H, Luan J, Johnson P, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013;121(13):2529–33.
49. Caio G, Volta U, Ursini F, Manfredini R, De Giorgio R. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):45.
50. Zullo A, De Francesco V, Manta R, Ridola L, Lorenzetti R. A challenging diagnosis of jejunal adenocarcinoma in a celiac patient: Case report and systematic review of the literature. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):411–5.
51. Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M, Laurent-puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2014;46(2):97–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2013.04.013>
52. Vanoli A, Sabatino A Di, Furlan D, Klersy C, Grillo F, Fiocca R, et al. Small Bowel Carcinomas in Coeliac or Crohn's Disease: Clinico-pathological, Molecular, and Prognostic Features. A Study From the Small Bowel Cancer Italian Consortium. *J Crohn's Colitis*. 2017;9:42–53.
53. Rampertab SD, Forde KA, Green P. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut*. 2003;52:1211–4.
54. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9864):400–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60643-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60643-6)
55. Mahmud B, Mohammadkazem A, Hasan S, Fariba B, Ali B, Mohamadreza ZK. Esophagus adenocarcinoma in a young patient with celiac disease; Is celiac disease a predisposing factor for esophagus adenocarcinoma as well as squamous cell carcinoma? *Clin J Gastroenterol*. 2014;7(4):324–7.
56. Han Y, Chen W, Li P, Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy. *Med*. 2015;94(38):e1612.
57. Aralica G, Babić D, Batelja Vuletić L, Brčić L, Bulimbašić S, Čorić M, et al. Bolesti probavnog sustava. In: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, editors. *Patologija 4*. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. p. 419-464.

58. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2001;2(0):133–40. Available from: [papers2://publication/uuid/108C4612-28F8-49D5-9F76-9E9A46D06C07](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/108C4612-28F8-49D5-9F76-9E9A46D06C07)
59. Ludvigsson JF, West J, Ekblom A, Stephansson O. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. *Int J Cancer*. 2012;131(3):244–50.
60. Ugalde-Morales E, Li J, Humphreys K, Ludvigsson JF, Yang H, Hall P, et al. Common shared genetic variation behind decreased risk of breast cancer in celiac disease. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06287-9>
61. Elli L, Casazza G, Locatelli M, Branchi F, Ferretti F, Conte D, et al. Use of enteroscopy for the detection of malignant and premalignant lesions of the small bowel in complicated celiac disease: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2017;86(2):264–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.006>

## **7. Životopis**

Rođena sam u Zagrebu 28. 10. 1994. Završila sam XV. gimnaziju u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2013/2014. Tijekom studija bila sam demonstratorica iz kolegija Medicinska mikrobiologija i parazitologija (2016. – 2018.) i Pedijatrija (2018. – 2019.). Godine 2016. u Infektološkom glasniku objavila sam rad pod naslovom „Prednosti i nedostaci cijepljenja protiv vodenih kozica i herpes-zostera“. U kolovozu 2017. bila sam na ljetnoj studentskoj praksi u Houstonu, Clinical elective observership at Baylor St. Luke's Medical Center, Houston, Texas, SAD. Sudjelovala sam 2018. godine na dvotjednom tečaju interne medicine u Danskoj, International Summer Course in Internal Medicine at University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Sciences. Prikazala sam dva rada na prvoj Europskoj konferenciji mladih gastroenterologa u Zagrebu 2018. godine. Aktivno govorim engleski, njemački i talijanski jezik.