



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Riesgo de adenomas colorrectales en pacientes con enfermedad celiaca: una revisión sistemática y metaanálisis



J. Lasa*, A. Rausch e I. Zubiaurre

Departamento de Gastroenterología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 16 de marzo de 2017; aceptado el 31 de mayo de 2017

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Enfermedad celiaca;
Adenoma colorrectal;
Colonoscopia

Resumen

Introducción y objetivos: No se ha evaluado de manera extensa si la enfermedad celiaca incrementa o no el riesgo de presentar adenoma colorrectal. Esta cuestión se hace relevante al considerar los métodos de cribado tempranos en pacientes con esta enfermedad. El objetivo de nuestro artículo fue determinar el riesgo de adenomas colorrectales en los pacientes con enfermedad celiaca.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE-Pubmed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar, integrando el periodo de tiempo de 1966 a diciembre de 2016. La estrategia de búsqueda consistió en los siguientes términos MESH: «enfermedad celiaca» O «esprue celiaco» Y «colorrectal» O «neoplasia colorrectal» O «adenoma colorrectal». Se empleó el uso de modelos de efectos fijos para los análisis. El primer análisis trató sobre la prevalencia de todas las presentaciones de adenoma colorrectal en pacientes con enfermedad celiaca y el segundo, sobre la prevalencia de adenomas avanzados. Los desenlaces se describieron como razones de momios (RM) con sus intervalos de confianza al 95%.

Resultados: La búsqueda identificó 480 citas bibliográficas, de las cuales 17 se escogieron para ser evaluadas. Catorce de aquellos estudios se rechazaron, dejando un total de 3 estudios para el análisis. Estos estudios incluían 367 casos de enfermedad celiaca y 682 controles. No se observó heterogeneidad significativa ($I^2 = 26\%$). Al compararse con los controles, no se encontró un incremento en la prevalencia de adenomas colorrectales en los pacientes con enfermedad celiaca (RM: 0.94 [0.65-1.38]), y no se observaron diferencias significativas al valorar la prevalencia de adenomas avanzados (RM: 0.97 [0.48-1.97]).

* Autor para correspondencia. Tel.: +541148111077; Libertad 984, 1012 Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: drjuanslasa@gmail.com (J. Lasa).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.05.007>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Celiac disease;
Colorectal adenoma;
Colonoscopy

Conclusión: La enfermedad celiaca no se asoció con el incremento de riesgo de adenomas colorrectales. Sin embargo, debido a la evidencia disponible limitada, se requiere de más estudios para determinar si existe una asociación real.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Risk of colorectal adenomas in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis

Abstract

Introduction and aims: Whether celiac disease increases the risk of presenting with colorectal adenoma or not, has not been extensively evaluated. This question becomes relevant when considering early screening methods in patients with the disease. The aim of our article was to determine the risk of colorectal adenomas in celiac disease patients.

Materials and methods: A computer-assisted search of the MEDLINE-Pubmed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, and Google Scholar databases was carried out, encompassing the time frame of 1966 to December 2016. The search strategy consisted of the following MESH terms: 'celiac disease' OR 'celiac sprue' AND 'colorectal' OR 'colorectal neoplasia' OR 'colorectal adenoma'. A fixed-effect model was used for the analyses. The first analysis dealt with the prevalence of all presentations of colorectal adenoma in patients with celiac disease and the second was on the prevalence of advanced adenomas. The outcomes were described as odds ratios (OR) with their 95% confidence intervals.

Results: The search identified 480 bibliographic citations, 17 of which were chosen for evaluation. Fourteen of those studies were rejected, leaving a final total of three for the analysis. Those studies included 367 cases of celiac disease and 682 controls. No significant heterogeneity was observed ($I^2 = 26\%$). There was no increased prevalence of colorectal adenomas in the celiac disease patients, when compared with the controls (OR: 0.94 [0.65-1.38]), and no significant difference was observed when assessing the prevalence of advanced adenomas (OR: 0.97 [0.48-1.97]).

Conclusion: Celiac disease was not associated with an increased risk of colorectal adenomas. However, due to the limited evidence available, more studies are necessary to determine whether there is an actual association.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad celiaca es un trastorno autoinmune relativamente común, desencadenado por la exposición del intestino al gluten —una glicoproteína presente en el trigo, la cebada, el centeno, y la avena—¹. Tradicionalmente, se ha descrito como una afección que causa la malabsorción de nutrientes, con rasgos clínicos comunes en pacientes pediátricos como la diarrea o el retraso del crecimiento. Sin embargo, las presentaciones atípicas pueden ser más comunes en los pacientes adultos, con manifestaciones clínicas como la anemia por deficiencia de hierro o la osteoporosis como posibles rasgos iniciales de la enfermedad².

Una de las cuestiones más relevantes en cuanto a la enfermedad celiaca es el riesgo de desarrollar tumores tanto malignos como no malignos³. Su asociación con un riesgo aumentado de adenocarcinoma del intestino delgado, así como trastornos linfoproliferativos, como el linfoma de células T asociado a enteropatía, ha sido bien descrita⁴. Otras enfermedades neoplásicas pueden no tener una asociación

igual de fuerte, como lo demostró el metaanálisis reciente llevado a cabo por Han et al.⁵, pero interesantemente, no se mostró una asociación significativa con el cáncer colorrectal. Sin embargo, la mayor parte de los estudios que evalúan una posible asociación entre la enfermedad celiaca y el cáncer colorrectal son retrospectivos y no siempre cuentan con un comparador válido. Además, la definición de la enfermedad celiaca, basada únicamente en hallazgos serológicos o en diagnósticos basados en biopsias, varía enormemente.

La mayor parte de cánceres colorrectales derivan de lesiones neoplásicas asintomáticas benignas, conocidas como adenomas⁶. Pueden ser detectadas y tratadas efectivamente por medio de la polipectomía quirúrgica o endoscópica, antes de progresar a un adenocarcinoma. Existen muchos factores de riesgo que incrementan las probabilidades de desarrollar adenomas colorrectales y su progresión a tumores malignos. De hecho, tener el conocimiento del verdadero alcance e influencia de tales factores de riesgo es crucial para decidirse por una colonoscopia de cribado o cualquier otra medida preventiva⁷.

No se ha evaluado de manera extensa si la enfermedad celiaca incrementa el riesgo de desarrollar adenoma colorrectal. Esto se vuelve relevante cuando se consideran los métodos de cribado tempranos para los pacientes con enfermedad celiaca. Nuestro objetivo fue determinar el riesgo de adenoma colorrectal en pacientes celiacos de acuerdo con la evidencia disponible.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión para el estudio

Nuestro metaanálisis se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Metaanálisis de Estudios Observacionales en Epidemiología (MOOSE, por sus siglas en inglés)⁸. Los estudios controlados con diseños de casos y controles y de cohorte se consideraron para la revisión. Los estudios observacionales no controlados y series de casos se excluyeron.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE-Pubmed, EMBASE, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar, abarcando el periodo de tiempo de 1966 a diciembre de 2016. La estrategia de búsqueda consistió en los siguientes términos MESH: «enfermedad celiaca» O «esprue celiaco» Y «colorrectal» O «neoplasia colorrectal» O «adenoma colorrectal». No hubo restricciones de idioma. También se revisaron las referencias citadas en los estudios relevantes identificados. Adicionalmente, se revisaron de manera manual resúmenes de la *Digestive Disease Week* y la *United European Gastroenterology Week* 2010-2016.

Dos autores hicieron la búsqueda bibliográfica de estudios potencialmente relevantes. Se revisaron los resúmenes compatibles para comprobar su cumplimiento con los criterios de elegibilidad. Los hallazgos de cada autor fueron comparados. Si se presentaba un desacuerdo sobre un estudio en particular, su inclusión era decidida por un tercer autor. Si se encontraba evidencia de información duplicada, se contactaba a los autores del artículo original para determinar la inclusión o exclusión de ese estudio.

Evaluación de calidad

La calidad metodológica de los estudios incluidos en el metaanálisis fue evaluada independientemente por dos autores empleando la escala de evaluación Newcastle-Ottawa para estudios de casos y controles y de cohorte⁹. Si se presentaba un desacuerdo sobre un tema en particular, la diferencia era resuelta por un tercer autor. Se utilizó la lista PRISMA para asegurar la calidad adecuada del metaanálisis.

Análisis estadístico

El metaanálisis se llevó a cabo utilizando el software Review Manager (REVMAN) versión 5.2 (Copenhague: El Centro Cochrane Nórdico, La Colaboración Cochrane 2013). Se evaluó la heterogeneidad utilizando la prueba estadística I^2 y la prueba Chi cuadrada. Si no había heterogeneidad significativa, se utilizaba un modelo de efectos fijos para el análisis. El primer análisis trató sobre la prevalencia de cualquier tipo de adenoma colorrectal en pacientes con enfermedad celiaca, después del cual se analizó la prevalencia

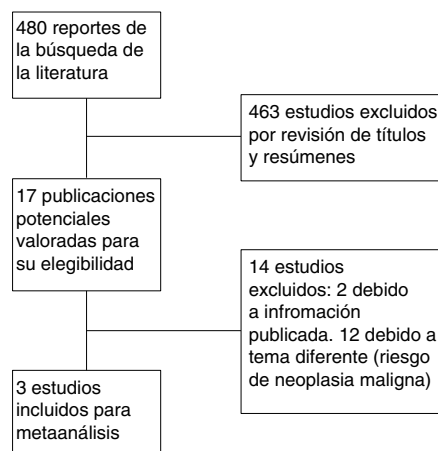


Figura 1 Diagrama de flujo mostrando el proceso de selección de los estudios en el metaanálisis.

de adenomas avanzados entre los grupos comparados. En ambos casos, los resultados se describieron como razones de momios (RM) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se realizaron análisis de sensibilidad cuando existía una heterogeneidad significativa o diferencias de calidad metodológicas. El posible sesgo de publicación se estimó por medio de la prueba de Egger.

Resultados

La búsqueda identificó 480 citas bibliográficas. De esas referencias, se escogieron para un posterior análisis 17 que potencialmente cumplían los criterios de inclusión. Catorce de esos estudios se rechazaron¹⁰⁻²³: 2 incluían información duplicada, lo cual fue confirmado por sus autores, y los otros 12 comparaban la frecuencia de neoplasia colorrectal maligna pero no la presencia de adenomas colorrectales. Por último, se incluyeron 3 estudios para ser analizados, como se muestra en la [figura 1](#). Esos estudios evaluaron a 367 pacientes con enfermedad celiaca y a 682 sujetos considerados como controles sanos. Los 3 estudios tenían diseños de casos y controles.

Dickey²⁴ estudió a pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca que eran mayores de 40 años, que presentaban un historial de hábitos intestinales alterados o anemia por deficiencia de hierro, y que fueron sometidos a colonoscopia. Los sujetos sanos eran pacientes mayores de 40 años que tenían un historial de hábitos intestinales alterados y/o anemia por deficiencia de hierro, pero que no habían sido diagnosticados con enfermedad celiaca. Lebwohl et al.²⁵ incluyeron pacientes mayores de 40 años diagnosticados con enfermedad celiaca y que fueron sometidos a colonoscopia dentro de un periodo de 44 meses por cualquier razón. Los controles eran sujetos sanos que fueron sometidos a colonoscopia. El criterio de exclusión incluyó un historial de cáncer colorrectal. Por último, Pereyra et al.²⁶ seleccionaron a pacientes con enfermedad celiaca mayores de 18 años que fueron sometidos a colonoscopia por cualquier razón y los compararon con un grupo de controles emparejados por edad, sexo, razón de referencia, e historial familiar de cáncer colorrectal. También analizaron la adherencia a una dieta libre de gluten para evaluar su impacto como

Tabla 1 Características de los estudios en el metaanálisis

Autor	Ubicación	Sujetos	Controles	Definición de enfermedad celiaca	Resultados
Dickey	Irlanda del Norte	69 pacientes con enfermedad celiaca o con hábitos intestinales alterados o anemia por deficiencia de hierro	100 pacientes sin enfermedad celiaca con hábitos intestinales alterados o anemia por deficiencia de hierro	Anticuerpos + endoscopia y biopsias	Neoplasia colorrectal
Lebwohl et al.	Estados Unidos	180 pacientes con enfermedad celiaca mayores a los 40 años	346 sujetos sanos	No declarado claramente	Adenomas colorrectales; adenomas colorrectales avanzados
Pereyra et al.	Argentina	118 pacientes con enfermedad celiaca mayores a los 18 años	236 sujetos sanos emparejados por edad y sexo	Anticuerpos + endoscopia y biopsias	Adenomas colorrectales; adenomas colorrectales avanzados

Tabla 2 Características metodológicas de los estudios en el metaanálisis

Autor	Definición de caso adecuada	Representatividad de casos	Selección de controles	Definición de controles	Comparabilidad de controles	Comprobación de exposición	Mismo método de comprobación
Dickey	Sí	Serie consecutiva	No	Sí	Sí	Laboratorio + biopsias	Sí
Lebwohl et al.	Sí	Serie consecutiva	No declarado claramente	Sí	Sí	No declarado claramente	Sí
Pereyra et al.	Sí	Serie consecutiva	Sí	Sí	Sí	Laboratorio + biopsias	Sí

predictor de neoplasia colorrectal. La edad promedio de los sujetos enlistados en cada uno de los estudios fue de más de 50 años.

La [tabla 1](#) describe las características principales de los 3 estudios, y en la [tabla 2](#) se describen sus características metodológicas. Ningún estudio se excluyó debido a limitantes metodológicas. La prueba de Egger mostró un riesgo significativo para sesgo de publicación ($p < 0.05$).

La [figura 2](#) describe los hallazgos de prevalencia de adenomas colorrectales. Se incluyó en el presente metaanálisis un total de 1,049 pacientes. No se observó una heterogeneidad significativa ($I^2 = 26\%$). No hubo incremento en la prevalencia de adenoma colorrectal entre los pacientes con enfermedad celiaca al compararse con los controles (RM: 0.94 [0.65-1.38]). La prevalencia combinada de adenomas entre los pacientes con enfermedad celiaca fue del 12.53%, mientras que fue del 13.48% en los controles. Se valoró la prevalencia de adenomas avanzados únicamente en los estudios de Pereyra et al.²⁶ y Lebwohl et al.²⁵: este tipo de lesión se definió en ambos análisis como cualquier adenoma con un componente vellosa predominante y/o displasia de alto grado y/o tamaño > 10 mm. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de adenomas avanzados (RM: 0.97 [0.48-1.97]), como se muestra en la [figura 3](#). Debe

notarse que solo el estudio por Pereyra et al.²⁶ contempló el posible enlace entre adherencia a la dieta y riesgo de adenoma colorrectal, mostrando que existía una prevalencia más alta de adenoma avanzado en los pacientes con enfermedad celiaca con una adherencia pobre a una dieta libre de gluten.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados de nuestro metaanálisis, la enfermedad celiaca no se asocia con un riesgo incrementado de adenomas colorrectales. Esto coincide con los hallazgos de otros estudios que valoraron el posible enlace entre la enfermedad celiaca y el cáncer colorrectal.

Como se mencionó anteriormente, la enfermedad celiaca tiene un riesgo bien establecido para el desarrollo de ciertas enfermedades neoplásicas, aun aquellas que no necesariamente están localizadas en el intestino delgado. Tal es el caso del carcinoma de células escamosas esofágicas²⁷ o el carcinoma de la cavidad oral²⁸. Sin embargo, el riesgo para neoplasia colorrectal no ha mostrado resultados significativos en los análisis de los estudios observacionales disponibles.

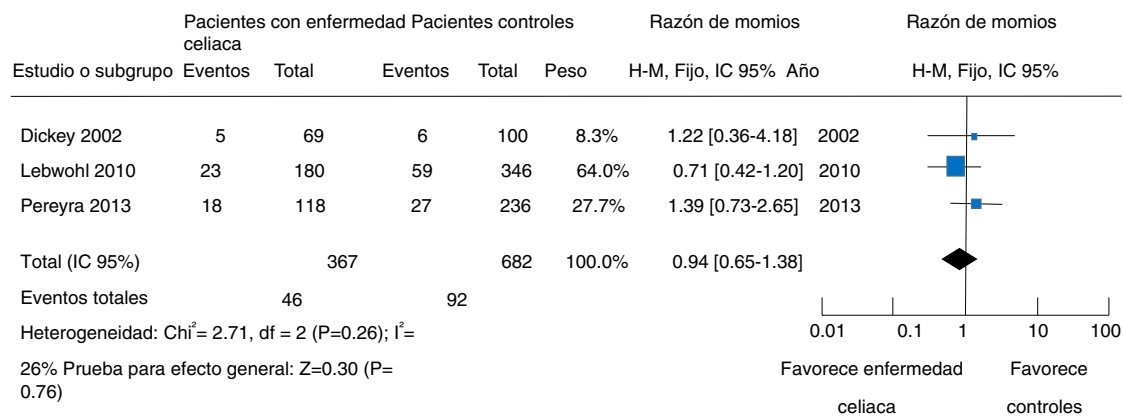


Figura 2 Forest plot mostrando el riesgo combinado de adenomas colorrectales entre los pacientes con enfermedad celiaca y los controles.

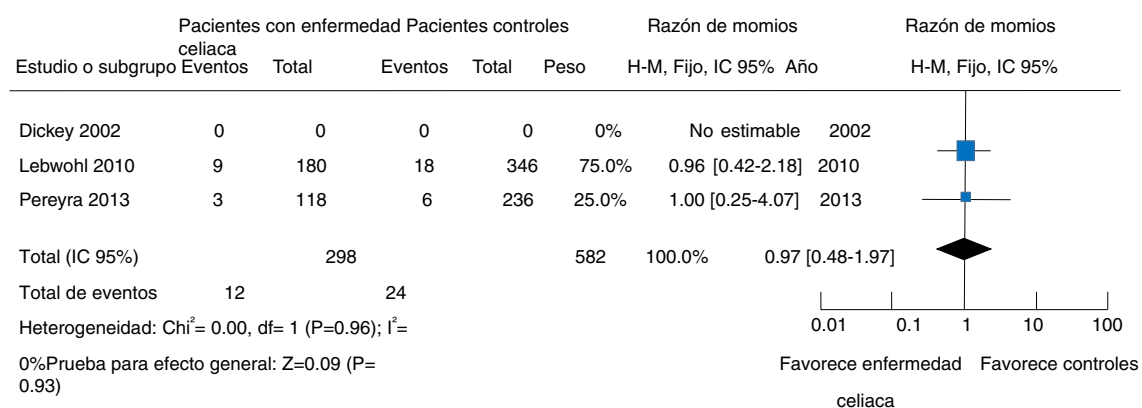


Figura 3 Forest plot mostrando el riesgo combinado de adenomas colorrectales avanzados entre los pacientes con enfermedad celiaca y los controles.

Pueden hacerse algunas observaciones interesantes de los resultados de nuestro metaanálisis. Primero, hubo una tasa de detección de adenoma considerablemente baja entre los pacientes con enfermedad celiaca y los controles saludables (12.53 y 13.48%, respectivamente), dado que la edad promedio de la población estudiada fue mayor de 50 años. De acuerdo con estudios publicados anteriormente, la prevalencia de adenomas colorrectales en la población de riesgo estándar es más alta²⁹. Esto genera las siguientes dos preguntas: ¿Fueron seleccionados adecuadamente los grupos de controles de los estudios incluidos en el presente metaanálisis? ¿Fue precisa la prevalencia combinada de adenoma colorrectal encontrada en el grupo con enfermedad celiaca?

Uno de los aspectos más difíciles de los estudios de casos y controles es la selección de un grupo de controles adecuado. La baja prevalencia de adenomas colorrectales en los grupos de controles de los 3 estudios analizados deja claro que pudo haber existido un potencial sesgo. Consecuentemente, si la tasa de detección de adenomas en el grupo de pacientes con enfermedad celiaca fuera comparada con la tasa de detección de adenomas en estudios publicados anteriormente, se encontraría entonces una prevalencia significativamente más baja entre pacientes con enfermedad celiaca. Si esto es secundario a un verdadero riesgo de adenoma colorrectal

más bajo entre pacientes con enfermedad celiaca —quizá debido a sus modificaciones de dieta— o a una sesgada prevalencia de adenomas en el grupo con enfermedad celiaca, no se sabe.

Otra observación interesante es que solamente Pereyra et al.²⁶ consideraron la adherencia a una dieta libre de gluten como factor potencial que podría tener un rol en la modificación del riesgo para desarrollar adenomas colorrectales entre los sujetos con enfermedad celiaca. La gran mayoría de pacientes incluidos en el presente metaanálisis ya habían sido diagnosticados y tratados —un aspecto que podría tener un rol principal en la reducción de riesgo para neoplasia colorrectal—. De hecho, Pereyra et al. encontraron que una adherencia baja a una dieta libre de gluten era asociada de manera independiente con la presencia de adenomas (RM: 6.78 [1.39-33.2]). Con la evidencia que actualmente hay disponible, es imposible determinar si una dieta libre de gluten tiene un rol protector en esta cuestión.

Las preguntas formuladas en los párrafos anteriores pueden responderse potencialmente al considerar los estudios que evalúan el riesgo de adenomas colorrectales en pacientes adultos con enfermedad celiaca no tratada, o que fueron sometidos a colonoscopia inmediatamente después de iniciar el tratamiento para la enfermedad celiaca. Hasta donde

sabemos, no existe un estudio aún que siga este tipo de diseño. Otro enfoque interesante sería realizar un estudio longitudinal basado en poblaciones que trate el tema, como anteriormente se ha hecho de otros aspectos relacionados con los pacientes con enfermedad celiaca. También es importante resaltar la naturaleza retrospectiva de los estudios incluidos en nuestro metaanálisis, y las limitantes lógicas inherentes en dicho diseño. Quizá la limitante más relevante fue el hecho de que otros riesgos para adenoma colorrectal, como tabaquismo, obesidad y diabetes, por mencionar algunos, no se contemplaron³⁰. Tal información es vital para tener un conocimiento completo del riesgo inicial y potenciales factores de confusión que podrían tanto subestimar como sobrestimar la prevalencia de adenomas colorrectales.

La fortaleza principal de nuestro metaanálisis fue que resumió el análisis combinado de los 3 estudios los cuales, individualmente, poseían un tamaño de muestra algo limitado. Adicionalmente, describió las limitantes anteriormente mencionadas de la literatura médica existente sobre este tema específico, resaltando la necesidad de un abordaje diferente para responder las preguntas planteadas. En conclusión, la evidencia actualmente disponible no muestra un riesgo incrementado para adenomas colorrectales entre los pacientes con enfermedad celiaca, enfatizando la necesidad de más información para determinar de manera precisa la verdadera naturaleza de esta potencial asociación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo/estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–26.
2. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22:613–21.
3. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:451–8.
4. Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:504–13.
5. Han Y, Chen W, Li P, et al. Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e 1612.
6. Lieberman D, Ladabaum U, Cruz-Correa M, et al. Screening for colorectal cancer and evolving issues for physicians and patients: A review. *JAMA*. 2016;316:2135–45.
7. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576–94.
8. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: A proposal for reporting. *JAMA*. 2000;283:2008–12.
9. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of non-randomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:603–5.
10. González R, Pereyra L, Mohaidle A, et al. Celiac disease and risk of colorectal neoplasia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012;42:87–91.
11. Gonzalez R, Pereyra L, Mohaidle A, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in patients with celiac disease: A multicentric study. *Gastroenterology*. 2013;144 Suppl. 1: S251.
12. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac disease patients: A population-based estimate. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1471–7.
13. Volta U, Vicentini O, Quintarelli F, et al., Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Celiac Disease. Low risk of colon cancer in patients with celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49:564–8.
14. Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or 'gluten sensitivity'. *World J Gastroenterol*. 2007;13:146–51.
15. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: A 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:769–75.
16. Elfström P, Granath F, Ye W, et al. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:30–6.
17. Godfrey JD, Brantner TL, Brinjikji W, et al. Morbidity and mortality among older individuals with undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology*. 2010;139:763–9.
18. Grainge MJ, West J, Soleymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: A cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:730–9.
19. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med*. 2003;115:191–5.
20. Lohi S, Mäki M, Montonen J, et al. Malignancies in cases with screening-identified evidence of coeliac disease: A long-term population-based cohort study. *Gut*. 2009;58:643–7.
21. Viljamaa M, Kaukinen K, Pukkala E, et al. Malignancies and mortality in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis: 30-year population-based study. *Dig Liver Dis*. 2006;38:374–80.
22. West J, Logan RF, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: Population based cohort study. *BMJ*. 2004;329:716–9.
23. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with

- celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123:1428–35.
24. Dickey W. Colon neoplasia co-existing with coeliac disease in older patients: Coincidental, probably; important, certainly. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:1054–6.
 25. Lebowitz B, Stavsky E, Neugut AI, et al. Risk of colorectal adenomas in patients with celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1037–43.
 26. Pereyra L, Gonzalez R, Mohaidle A, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with celiac disease: A multicenter study. *J Crohns Colitis*. 2013;7:e672–7.
 27. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. 1996;83:1174–85.
 28. Freeman HJ. Malignancy in adult celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1581–3.
 29. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:1795–803.
 30. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370:1298–306.