

رابطه هلیکوباکتر پیلوری با کارسینوم لارنکس و هیپوفارنکس

خلیل اسفندیاری¹، حسن توکلی²، مهرداد حسینی³، دکتر حسین عاشق²، جلال رضائی^{2*}

1. متخصص جراحی عمومی، استادیار بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

2. متخصص جراحی عمومی، دانشیار بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

3. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی برای مکاتبه: خیابان انقلاب، خیابان سعدی شمالی، بیمارستان امیراعلم، کدپستی: 11457-65111 تلفکس: 021-66704805، rezajjal@tums.ac.ir

پذیرش برای چاپ: فروردین نود

دریافت مقاله: آذر هشتاد و نه

چکیده

سابقه و هدف: ریفلاکس گاستروازوفازیتال و تماس مخاط فارنکس با هلیکوباکتر پیلوری می تواند بالقوه به عنوان ریسک فاکتوری برای کانسر هیپوفارنکس و لارنکس باشد. در این مطالعه مورد-شاهدی ارتباط بین کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس با سرولوژی مثبت از عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی شده است.

روش کار: در این مطالعه بیماران به سه گروه تقسیم شدند که گروه A شامل 105 نفر از افراد سالم- گروه B شامل 70 نفر بیمار مبتلا به کانسر لارنکس و گروه C شامل 28 بیمار مبتلا به کانسر هیپوفارنکس می باشد. در هر سه گروه فاکتورهای سن، جنس، مصرف سیگار و الکل و عفونت هلیکوباکتر پیلوری در نظر گرفته شده است.

یافته ها: گروهها به لحاظ مصرف الکل و از نظر سنی با هم همسان شدند. میزان مصرف سیگار و سرولوژی مثبت برای هلیکوباکتر پیلوری در گروه های B، C بالاتر بود و ارجحیت جنسی در گروه B مربوط به مردان (در مقایسه با گروه A) بود. طی بررسی های آماری اثرات سیگار ($p < 0.01$, $OR = 2.92$) و عفونت هلیکوباکتر پیلوری ($p < 0.01$, $OR = 11.49$) کاملاً قابل توجه و متمایز بود.

نتیجه گیری: هلیکوباکتر پیلوری یک عامل خطر غیر وابسته برای کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس است.

واژگان کلیدی: سرولوژی، عفونت، هلیکوباکتر پیلوری، کارسینوم لارنکس و هیپوفارنکس، سیگار

مقدمه

واسطه برای ابتلا به کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس در کسانی باشد که ریفلاکس به فارنکس دارند. از طرفی مطالعاتی که برای بررسی ارتباط بین عفونت هلیکوباکتر با کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس انجام شده اند بسیار اندک است و هیچ کدام از آنها هم نتایج قطعی نداشتند (9-11). این مطالعه با هدف تعیین رابطه هلیکوباکتر پیلوری با کارسینوم فارنکس و هیپوفارنکس انجام شد.

هلیکوباکتر پیلوری یکی از علل اساسی گاستریت مزمن فعال، زخم معده، زخم دئودنوم و کانسر معده است (1-3). ریفلاکس معده به مری که یک ریسک فاکتور برای ابتلا به کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس می تواند باشد (4-6) مخاط فارنکس را در تماس با هلیکوباکتر پیلوری قرار می دهد (7 و 8). لذا می توان این احتمال را داد که هلیکوباکتر پیلوری یک

روش کار

بیماران شامل افرادی بودند که به لحاظ هیستولوژی کانسر اثبات شده، داشتند و در گذشته هم هیچ درمانی علیه کارسینوم لارنکس و هیپوفارنکس دریافت نکرده بودند. این افراد از اسفند 79 تا دی 85 در این مرکز بستری شده بودند. گروه کنترل از بین افراد مبتلا به هرنی اینگوینال و کیست پیلونیدال که طی همان زمان به این مرکز مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند تمام این افراد ایرانی و ساکن تهران بودند. وضعیت مصرف سیگار و الکل و نیز اطلاعات سن و جنس توسط پرسشنامه های فردی جمع آوری شدند.

افراد به دو دسته سیگاری و غیر سیگاری تقسیم بندی شده اند و مصرف کنندگان الکل هم به کسانی که حداقل یکبار در هفته برای مدت یک سال الکل مصرف می کردند، تقسیم شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه سرکوب ایمنی مثل موارد شناخته شده HIV، مصرف استروئید طی ماههای گذشته، تزریق خون طی 6 ماه اخیر و دریافت درمانهای آنتی بیوتیکی ضد H.pylori یا درمانهای آنتی رفلکس بودند. با در نظر گرفتن موارد فوق و اخذ رضایت اخلاقی از هر بیمار یک نمونه خون اخذ شد.

میزان آنتی بادی ایمنوگلوبولین G (IgG) علیه high-molecular-weight cell-associated proteins در H.pylori به روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه گیری شد و این اندازه گیری بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده (Captia H.pylori IgG ELIZA; Trinity Biotech, Jamestown, NY) بود.

بنابر توصیه کارخانه سازنده میزانهای معادل یا کمتر از 0/9 EU به عنوان نتیجه منفی بین 0/9 تا 1/1 غیر قابل تفسیر (نامشخص) و بیش از 1/1 به عنوان نتایج مثبت در نظر گرفته شد. در یک بررسی آزمایشی با کیتهای مشابه (75 نمونه سرمی با بیوپسی مثبت و 48 نمونه با بیوپسی منفی) حساسیت 100 درصد و اختصاصیت 75 درصد بدست آمد.

کلیه افراد به سه گروه شامل: گروه A شامل افراد سالم بعنوان گروه کنترل، گروه B شامل افراد مبتلا به کانسر لارنکس و گروه C شامل افراد مبتلا به کانسر هیپوفارنکس تقسیم شدند. آنالیزها در دو مرحله انجام شدند، مرحله اول شامل آنالیز chi-square و ANOVA و تست تعقیبی توکی بود.

سپس متغیرهاییکه از نظر آماری قابل توجه بودند استخراج شده و در multivariate binary logistic regression قرار داده شدند تا odds ratios (OR) و 95% confidence intervals (95% CI) تعیین شده و تاثیر متغیرهای بالقوه مداخله گر ارزیابی شود. تمامی آنالیزها با استفاده از SPSS نسخه 11/5 انجام شد و سطح معنی دار در حد 0/05 قرار داده شد.

یافته ها

یک نفر از بیماران و یک نفر از گروه کنترل که نتایج غیرقابل تفسیر داشتند از مطالعه حذف شدند و در نهایت 98 نفر (70 مورد کانسر لارنکس و 28 مورد کانسر هایپوفارنکس) و 105 نفر کنترل تحت بررسی قرار گرفتند. اختلاف بین سه گروه از نظر توزیع سنی و مصرف الکل معنی دار نبود. اختلاف سه گروه از نظر توزیع جنسی (P < 0/03) و مصرف سیگار (P < 0/01) و وضعیت سرولوژیک بر علیه هلیکوباکتر پیلوری (P < 0/01) معنی دار بود (جدول 1).

طی آنالیز multivariate binary logistic regression گروه های B و C به عنوان یک گروه (گروه مورد) با گروه کنترل (گروه A) از نظر جنس، مصرف سیگار و عفونت هلیکوباکتر پیلوری مقایسه شدند. نقش سیگار (OR = 2/92، 95% CI: 1/42-5/99، P < 0/004) و سرولوژی مثبت (OR = 11/49، 95% CI: 4/52-28/57، P < 0/001) به لحاظ آماری معنی دار بود. نسبت شانس برای جنس 1/13 محاسبه گردید (95% CI: 0/41-3/15).

جدول 1. اطلاعات دموگرافی و وضعیت H پیلوری در گروههای مورد مطالعه*

P value	گروه C (n=28)	گروه B (n=70)	گروه A (n=105)	
0/05	58/3±13/3	55/9±12/1	52/2±13/9	سن بر حسب سال
0/03*	24:4	65:5	82:23	جنس (مرد/زن)
<0/01*	18(64/3)	50(71/4)	38(36/2)	سیگار کشیدن (%)
:/33	8(28/6)	14(20)	17(16/2)	استفاده از الکل (%)
<0/01*	26(92/9)	66(94/3)	55(52/4)	میزان مثبت بودن H پیلوری (%)

*P<0.05

متغیرهای نشان دار شده با (*) جهت آنالیز multivariate استخراج شدند.

بحث

همانگی جهت بررسی ارتباط جنس و سیگار در موارد مختلف گروهها با کمک آنالیزهای multivariate بعد از اصلاح موارد مخدوش کننده انجام شد. نتایج نشان دادند که مصرف سیگار و موارد مثبت سرولوژی هلیکوباکترپیلوری به عنوان دوفاکتور غیر وابسته و مستقل برای کانسر لارنکس و هیپوفارنکس می باشند. ابتدا به عفونت هلیکوباکتر در نیمی از مردم جهان دیده می شود (12) و شیوع این عفونت در کشورهای در حال توسعه به مراتب بیشتر است که در آنها تقریباً تمام افراد بالغ مبتلا هستند (13). شیوع این عفونت در جمعیت بالغین ایرانی تقریباً 90٪ ارزیابی می شود (14 و 15). هر چند این ارقام از منطقه ای به منطقه دیگر بسیار متغیر است. در مطالعه ای که اخیراً در شهر تهران انجام شده است نمونه خون 300 نفر داوطلب که به طور اتفاقی انتخاب شده بودند از نظر عفونت هلیکوباکتر پیلوری بررسی گردید که نتیجه آن شیوع 51/7٪ ابتدا به این عفونت در تهران بوده است، که این رقم مشابه نتیجه بدست آمده در مطالعه ما می باشد که علت آن شرایط اجتماعی اقتصادی بالاتر افراد مورد مطالعه در مقایسه با مطالعه Massarrat است که در کارگران کارخانجات صنعتی و روستانشینان مورد بررسی قرار گرفته بودند (16). چنانچه مطالعه ما بوسیله مطالعات مشابه آینده در این منطقه تأیید شود، اهمیت درمان عفونت هلیکوباکترپیلوری به عنوان ریسک فاکتور مهم در ایجاد سرطان معده و لارنکس و هیپوفارنکس می تواند مورد توجه بیشتری قرار می گیرد. در واقع در مطالعات قبلی کلونیزاسیونی از عفونت هلیکوباکترپیلوری در SCC لارنکس گزارش نشده بود (17). ارتباط بین کانسر لارنکس در مطالعه Aygenc و همکارا (10) و دیسپلازی شدید لارنکس در مطالعه Robin و همکاران (18) با سرولوژی هلیکوباکتر پیلوری معنی دار اعلام شده است در حالی که ارتباط کانسر لارنکس با هیستولوژی هلیکوباکتر پیلوری در مطالعه Kizilay و همکاران (11) و با سرولوژی در مطالعه Grandis و همکاران (9) و نیز ارتباط کانسر لارنکس و خیپولارنکس با سرولوژی در مطالعه Nurgalieve و همکاران (19) معنی دار نبوده است. مطالعه مورد-شاهدی ما این تفاوت را معنی دار نشان داده است.

در مطالعات اپیدمیولوژیکی فوق معمولاً برای اثبات وجود عفونت هلیکوباکترپیلوری از IgG آنتی بادی علیه هلیکوباکتر بعنوان ردپای عفونت استفاده شده است که این روش به خوبی پذیرفته شده است (20).

تنها مطالعه ای که در آن از روشهای هیستوپاتولوژیک بعنوان شاخص تشخیصی استفاده شده، نتایج غیر معنی دار را نشان داده است (11). مطالعه ما یکی از بزرگترین مطالعات در این زمینه بوده است که فاکتورهای مخدوش کننده را هم از برنامه خارج کرده است. تنها مطالعه بزرگ دیگر تا آنجا که ما می دانیم به وسیله Nurgalieve و همکاران انجام شده است (19). گرچه در مطالعه آنها میزان مثبت شدن سرمی نمونه ها بیشتر بود، از نظر آماری تفاوت معنی دار نبود. H.pylori در بزاق و پلاکهای دندانی یافت شده است (21). این پیشنهاد می کند که عفونت H.pylori در دستگاه تنفسی-گوارشی فوقانی می تواند منجر به از بین رفتن سدهای مخاطی و کاهش موانع ایمنی شده و منجر به تماس مستقیم لارنکس و هیپوفارنکس با کارسینوزن های شناخته شده نظیر سیگار و الکل شود.

محدودیتهای مطالعه ما موارد زیر بود:

گروهها به طور اولیه به لحاظ جنس و مصرف سیگار هماهنگ نشده بودند و در نتیجه ما مجبور شدیم از روش آماری Logistic regression استفاده کنیم.

در این مطالعه ما فقط از سرولوژی مثبت برای اثبات عفونت هلیکوباکتر استفاده کردیم. روشهای هیستوپاتولوژیک که اختصاصیت بسیار بیشتری دارند، در دسترس نبودند. استفاده از متدهایی که به طور مستقیم عفونت با H.pylori می توانند به طور قابل توجهی به دقت مطالعه ما بیافزایند.

در پایان، مطالعه ما یک مطالعه مورد شاهدهی بوده و تنها در طی 6 سال بررسی انجام شده، انجام مطالعات کوهورت با نمونه های بیشتری می تواند به صورت بهتری ارتباط هلیکوباکترپیلوری را به عنوان یک ریسک فاکتور برای کانسر لارنکس و هیپوفارنکس مطرح کنند.

نتیجه گیری

هلیکوباکترپیلوری یک عامل خطر غیر وابسته برای کانسر های لارنکس و هیپوفارنکس است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی مرکز تحقیقات تروما و جراحی بیمارستان سینا و دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

REFERENCES

- Graham DY. Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer. J Gastroenterol 2000; 35: 90-97.
- Sepulveda AR, Graham DY. Role of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. GastroenterolClin North Am 2002; 31: 517-535.
- El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of Helicobacter pylori. Gastroenterology 2000; 118: 22-30.

4. El-SeragHB,HepworthEJ,LeeP,Sonnenberg A. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2013-2018.
5. Galli J,CammarotaG,Calo L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 1861-1865.
6. TauberS,GrossM,Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002; 112: 879-886.
7. UlualpSO,Toohill RJ. Laryngopharyngeal reflux: state of art diagnosis and treatment. *OtolaryngolClin North Am* 2000; 33: 785-802.
8. HarrillWC,StasneyCR,Donovan DT. Laryngopharyngeal reflux: a possible risk factor in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 598-601.
9. Grandis JR,Perez-PerezGI,YuVL,JohnsonJT,Blaser MJ. Lack of serologic evidence for *Helicobacter pylori* infection in head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19: 216-218.
10. AygençE,SelcukA,CelikkanatS,OzbekC,Ozdem C. The role of *Helicobacter pylori* infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 520-521.
11. KizilayA,SaydamL,AydinA,KalciogluMT,OzturanO,Aydin NE. Histopathologic examination for *Helicobacter pylori* as a possible etiopathogenic factor in laryngeal carcinoma. *Chemotherapy* 2006; 52: 80-82.
12. MalekzadehR,SotoudehM,Derakhshan MH, et al. Prevalence of gastric precancerous lesion in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the North-West of Iran. *J ClinPathol* 2004; 57: 37-42.
13. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2007; 21: 205-214.
14. MassarratS,Saberi-FirooziiM,SoleimaniA,HimmelmanGW,HitzgesM,Keshavarz H. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J GastroenterolHepatol* 1995; 7: 427-433.
15. ZendeheIN,Nasseri-MoghaddamS,MalekzadehR,MassarratS,SotoudehM,Siavoshi F. *Helicobacter pylori* reinfection rate 3 years after successful eradication. *J GastroenterolHepatol* 2005; 20: 401-404.
16. KhodarahmiI,RashidiA,Khodarahmi P. The relationship between ABO blood groups and seroprevalence of *Helicobacter pylori*. *Indian J Gastroenterol* (in press).
17. AkbayirN,BasakT,SevenH,SungunA,Erdem L. Investigation of *Helicobacter pylori* colonization in laryngeal neoplasia. *Eur Arch Otorhinolayngol* 2005; 262: 170-172.
18. Rubin JS,BenjaminE,PriorA,Lavy J. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. *J LaryngolOtol* 2003; 117: 118-121.
19. NurgalievaZZ,GrahamDY,DahlstromKR,WeiQ,Sturgis EM. A pilot study of *Helicobacter pylori* infection and risk of laryngopharyngeal cancer. *Head Neck* 2005; 27: 22-27.
20. Sutton FM. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Infect Med* 1998; 15: 331-336.
21. Graham DY. Public health issues relating to *Helicobacter pylori* infection and global eradication. In: Graham DY ,Genta RM , Dixon MF , editors. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. pp 241-247.

