



بررسی رابطه کانسر حنجره و هیپوفارنکس با عفونت هلیکوباکتر پیلوری

Studying the Cause-effect Relation Between Helicobacter Pylori and SCC of Larynx and Hypopharynx.

N Mokhtari, MD¹; M Khajehkaramodin, MD²; H Saadatnia, MD³; M Rajaty, MD⁴

ABSTRACT

Objective: Helicobacter Pylori has a precipitating role in the ethiopathogenesis of several benign or malignant gastrointestinal and extra- gastrointestinal diseases. The purpose of this study is determining the correlation between Helicobacter Pylori and SCC of larynx and hypopharynx.

Method: Serum samples of 30 patients with documented laryngeal and hypopharyngeal SCC were analyzed in search of IgG anti-H pylori using Elisa technique. Moreover, as an adjunct study we examined the presence of Helicobacter pylori in the laryngeal tumor mass using appropriate stain and specific culture medium. We did the serologic test in 30 properly matched controls who did not have carcinoma of larynx/hypopharynx.

Results: Sixty-three percent of the patient group and 26% of the control group were seropositive, which supports the role of H Pylori in the genesis of laryngeal/hypopharyngeal cancer ($P < 0.005$, t-test). The organism was also isolated in one-third of tumoral tissues.

Conclusion: Helicobacter Pylori infection can be a risk factor for laryngeal/hypopharyngeal cancers in the same way as gastric cancer. This might be through a contributing effect with cigarettes and alcohol, or it may be an independent factor. More extensive studies in various communities are recommended.

Key Words: Larynx Cancers, hypopharynx Cancers, Helicobacter Pylori

1- Professor, Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery

Mashad University of Medical Sciences - Ghaem Hospital, Mashad, Iran

2 - Professor, Department of Microbiology

Mashad University of Medical Sciences - Ghaem Hospital, Mashad, Iran

3 - Associate Professor, Department of Internal Medicine, Division of Gastrointestinal Disease

Mashad University of Medical Sciences - Ghaem Hospital, Mashad, Iran

4 - Resident, Department of Otolaryngology Head & Neck Surgery

Mashad University of Medical Sciences - Ghaem Hospital, Mashad, Iran

عنوان مقاله:

بررسی رابطه کانسر حنجره و هیپوفارنکس با عفونت هلیکوباکتریپیلوری

نویسندگان:

دکتر نعمت الله مختاری امیرمجدی

استاد بیماری های گوش، حلق، بینی و جراحی سر و گردن _ بیمارستان قائم مشهد

دکتر مهرانگیز خواجه کرم الدین

استاد میکروب شناسی _ بیمارستان قائم مشهد

دکتر حسن سعادت نیا

دانشیار بیماری های داخلی، فوق تخصص گوارش _ بیمارستان قائم مشهد

دکتر محسن رجعتی حقی

دستیار تخصصی بیماری های گوش، حلق، بینی و جراحی سر و گردن _ بیمارستان قائم مشهد

است. در بسیاری از موارد مخصوصاً در اطفال پاک شدن خودبخودی عفونت را داریم^۶. در صورت عدم پاک شدن میکروب در اکثر موارد التهاب مزمن به صورت یک گاستریت سطحی غیرآتروفیک ایجاد می شود ولی می تواند گاستریت مزمن آتروفیک، اولسره های معده و دئودنوم (PUD)، آدنوکارسینوم معده هم ایجاد شوند. با در نظر گرفتن آن که کانسرهای مسیر آنرویدایجستیواتیولوژی مشترک فراوانی دارند (مثل تدخین و الکل) بر آن شدیم که دخالت احتمالی H Pylori در ایجاد کانسرهای حنجره و هیپوفارنکس را در یک مطالعه مورد-شاهدی Case-Control بررسی کنیم.

روش کار:

در این مطالعه ۳۰ مورد مبتلایان به کانسر حنجره و هیپوفارنکس که در سال ۸۱ در مدت ۱۰ ماه به کلینیک گوش و حلق و بینی بیمارستان قائم مراجعه داشته اند و تحت لارنگوسکوپی مستقیم و بیوپسی برای اثبات کانسر حنجره یا هیپوفارنکس قرار گرفتند انتخاب شدند.

در کسانی که بیوپسی مثبت برای SCC داشتند بررسی های سرولوژیک هلیکوباکتریپیلوری (IgG Anti H Pylori) انجام گرفت.

تست سرولوژی مورد استفاده (Radimkit) Elisa بود که تیر بالای ۳۰ مثبت تلقی می شود این تست حساسیت ۹۱٪ و ویژگی ۹۷٪ دارد.

عدد ۳۰ از فرمول محاسبه حجم نمونه براساس میزان شیوع بدست آمده است.

بعنوان گروه شاهد هم ۳۰ نفر از بین سایر بیماران و پرسنل بیمارستان انتخاب شدند و تست سرولوژیک

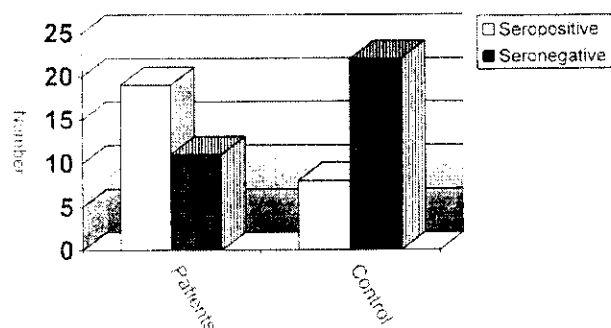
مقدمه

هلیکوباکتریپیلوری میکروب جدیدی نیست و از سال ها قبل شناخته شده بود ولی از سال ۱۹۸۳ مورد توجه جهانیان قرار گرفت^{۱۹}. این ارگانسیم یک باسیل اسپیرال متحرک گرم منفی میکروآتروفیلیک با رشد آهسته می باشد. آنزیم اوره آز دارد که یک مارکر تشخیصی می باشد^{۱۷}.

محل اصلی زندگی این میکروب مخاط معده و محل های بامتلاپلازی گاستریک است^{۱۷}. ولی در سایر مناطق هم گزارش شده است مثلاً در بزاق و پلاک های دهانی.

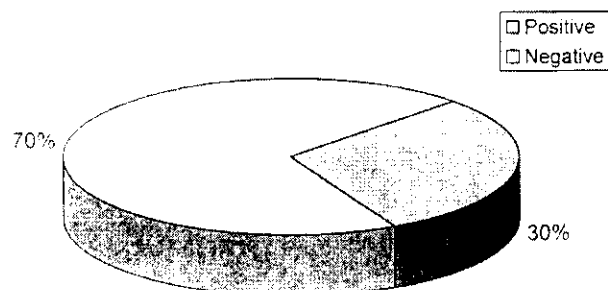
پره والانس آلودگی افراد با H Pylori بستگی به سن، کشور، جمعیت خانواده و سطح اجتماعی اقتصادی افراد دارد. برخی زمینه ژنتیک را هم مطرح کرده اند. در آمریکا در کلاس اجتماعی بالا فقط ۱۰٪ افراد مبتلا هستند^۶. ولی در کل جامعه در سن بالای ۵۰ سال حدود ۵۰٪ افراد مبتلا هستند و در کشورهای در حال توسعه این رقم بیشتر است^۱.

H Pylori می تواند ایجاد عفونت حاد و یا عفونت مزمن کند. عفونت حاد به صورت یک گاستریت نوتروفیلیک حاد



شکل ۱

نتایج کشت نسجی هم نشانگر وجود این میکروب در ۳۰٪ نمونه های بدست آمده از نسج تومورال می باشد (شکل ۲).



شکل ۲

بحث:

عفونت H Pylori یکی از شایع ترین عفونت های انسانی در کل دنیا است. روش های تشخیصی مختلف تهاجمی و غیرتهاجمی (Invasive & Non-invasive) برای H Pylori وجود دارند:

تهیه نمونه نسجی از مخاط معده و اسمیر و کشت یکی از روش های تشخیصی Non-invasive است. هلیکوباکتریلوری در روش های رنگ آمیزی گرم، H&E و Silver قابل تشخیص است؛ همچنین روش های خاص Triple Stain وجود دارد که می توانند با حساسیت بالایی H Pylori را نشان دهند^{۱۱}. این روش ها حساسیت ۹۵٪ و ویژگی ۹۹٪ دارند!

هلیکوباکتریلوری در آنها انجام گرفت. این افراد از نظر محدوده سنی و جنسی شبیه گروه بیماران بودند، سابقه تدخین آنها هم مشابه بیماران بود و در شرح حال و معاینه لارنگوسکوپی غیرمستقیم علامتی به نفع کانسر حنجره یا هیپوفارنکس نداشتند.

بعلاوه در گروه بیماران ضمن تهیه بیوپسی برای اثبات هیستولوژیک SCC، نمونه نسجی برای بررسی وجود هلیکوباکتر در بافت تومورال تهیه شد. نمونه ها در محیط استوارت انتقال داده شدند. سپس اسمیر با رنگ آمیزی گرم تهیه شد و مقداری از نمونه هم در محیط اختصاصی کلومبیا آگار (که به آن FCS، خون گوسفند، سیستین و چند آنتی بیوتیک شامل وانکومايسين، تری متوپریم، آمفوتریسین، پلی میکسین B اضافه شده بود) به مدت ۵ الی ۷ روز کشت شد. برای این قسمت از بررسی با توجه به اصول اخلاقی امکان تهیه گروه شاهد وجود نداشت.

یافته ها:

- بیماران مورد بررسی ۷۶٪ مرد و ۲۴٪ زن بودند و ۷۶٪ آنها سابقه تدخین داشتند که در گروه شاهد هم شرایط مشابه بود.
- نوع کانسر بیماران ۸۰٪ حنجره و ۲۰٪ هیپوفارنکس بود.
- سرولوژی در گروه بیماران در ۶۳٪ موارد و در گروه شاهد در ۲۶٪ موارد مثبت بود (شکل ۱). از آزمون آماری t برای اختلاف نسبت ها استفاده شد، نتیجه آزمون نشان می دهد که بین تعداد موارد مثبت سرولوژیک (آنتی بادی ضد H Pylori) در گروه بیماران (کانسر حنجره و هیپوفارنکس) و گروه شاهد اختلاف معنی دار وجود دارد ($P < 0.005$)، $(t = 5.717)$.

اخيراً ارتباط H Pylori با گلوکوم و بوی بد دهان (Halitosis) هم گزارش شده است.^{۱۲}

درباره رابطه این عفونت با کانسر حنجره و هیپوفارنکس مطالعات زیادی در منابع پزشکی موجود نمی باشد.

Aygene در مطالعه ای روی ۲۶ بیمار مبتلا به کانسر حنجره در ۷۳٪ آنها IgG AntiHPylori را مثبت گزارش کرد که اختلاف معنی دار با گروه شاهد داشت.^۲ روش کار ما تقریباً شبیه Aygene بود با این تفاوت که ما سعی در جدا کردن میکروب از نمونه های نسجی بدست آمده از خود تومور حنجره هم داشتیم.

Michas هم بین عفونت H Pylori با کانسره های مختلف من جمله معده، پانکراس و حنجره ارتباط گزارش کرده است.^{۲۰}

نقش H Pylori در ایجاد ادنوکارسینوم معده ثابت شده است. در مبتلایان به این عفونت ۸-۳ برابر افزایش ریسک داریم^{۳۳،۱۵،۱۸}. WHO هم H Pylori را جزو کارسینوزن های کلاس I قرار داده است.^۱ مکانیسم اثر H Pylori دقیقاً مشخص نیست ولی تئوری های ذیل مطرح شده است:

H Pylori می تواند گاستریت آتروفیک ایجاد کند که خود ریسک ابتلا به کانسر معده را بالا می برد.^{۳۴}

H Pylori ایجاد التهاب مزمن می کند، این واکنش های التهابی در همه جای بدن می توانند از طریق ایجاد رادیکال های آزاد اکسیژن و آسیب به DNA ریسک بروز کانسر را بالا ببرند.^{۱۳}

H Pylori سبب تحریک تولید و فعال شدن واسطه هایی می شود که ریسک کانسر را بالا می برند مثل II-1-β و TH-1-cytokine Response.^{۱۶،۸}

برای کشت H Pylori محیط های انتقال (شامل استوارت، محلول استریل نرمال سالین یا آبگوشت تیوگلیکولات) و محیط های کشت جداسازی شامل Modified Glupezynski ، Deuti cp ، Tryticase soy ، Skirrow Colombia Agar ، Broth Muller Hinton ، Broth Heart است که حاوی انواع آنتی بیوتیک ها (وانکومايسين، نالیدیکسیک اسید، پلی میکسین، آمفوتریسین) هستند، استفاده می شود.^{۱۱}

روش های تشخیصی سرولوژی هم وجود دارند که طی آنها IgG با متد Elisa سنجیده می شود^{۵،۲۱}. اندازه گیری IgG حساسیت ۹۱٪ و ویژگی ۹۷٪ دارد. ولی ایراد این روش آن است که برای ارزیابی میزان تأثیر درمان و پاکسازی (eradication) عفونت خیلی خوب نیست.^۱

اندازه گیری IgM و IgA هم مطرح شده است ولی قابل اعتماد نیستند. IgG در بزاق و ادرار هم وجود دارد، ولی هنوز تست دقیقی برای ارزیابی آنها نداریم.

تست های تنفسی که از اوره حاوی کربن نشاندار C^{۱۳} و C^{۱۴} استفاده می کنند هم وجود دارند که حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۹۶٪ دارند.^۹

در کل روش انتخابی Screening برای تشخیص H Pylori تست های سرولوژی هستند.^{۲۲}

اکثر مبتلایان دچار فرم مزمن این عفونت هستند که می تواند بیماری های گوارشی متعددی شامل گاستریت سطحی غیرآتروفیک، گاستریت مزمن آتروفیک، اولسره های معده و دئودنوم (PUD)، آدنوکارسینوم معده و لنفوم معده ایجاد کند.^{۲۲}

علاوه بر اختلالات سیستم GI بیماری های غیرگوارشی متعددی هم با H Pylori ارتباط داده شده است^{۱۵} من جمله بیماری های ایسکیمیک قلبی، سکنه های مغزی، آنمی فقر آهن، میگرن، کپهر مزمن و...

^۱ World Health Organization

شاهد و استفاده از روش های دقیق تر و حساس تر تشخیصی مثل PCR برای کشف وجود H Pylori توصیه می شود.

تشکر و قدردانی

پشتیبانی مالی این طرح تحقیقاتی را معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به عهده داشت، که بدین وسیله از این معاونت تشکر می شود.

در مورد نحوه بیماری زایی H Pylori در حنجره در حال حاضر اطلاعی در دست نداریم. احتمال دخالت مکانیسم های مطرح شده درباره کانسر معده وجود دارد ولی بررسی های بیشتری می طلبد.

در بررسی ما در ۳۰٪ نمونه های نسجی H Pylori قابل جدا کردن بود. در مورد ارزش این یافته هنوز نمی توان قضاوت کرد، ممکن است میکروبهای کشت شده ناشی از آلودگی با بزاق باشد. مطالعات تکمیلی برای مقایسه با گروه

خلاصه

اهداف:

Hpylory می تواند پس از ایجاد عفونت مزمن سبب ابتلا به انواع بیماری های خوش خیم و بدخیم گوارشی و حتی غیرگوارشی شود. در این مطالعه برآن شدیم تا ارتباط آن را با SCC حنجره و هیپوفارنکس بررسی کنیم.

روش کار:

در ۳۰ بیمار مبتلا به کانسر حنجره و هیپوفارنکس نمونه سرم تهیه و از نظر وجود IgG اختصاصی Hpylory با روش ELISA بررسی شد. گروه شاهد همگن به تعداد ۳۰ نفر هم انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین به عنوان یک مطالعه فرعی وجود Hpylory در نمونه های نسجی بدست آمده اند خود تومور (ضمن انجام بیوپسی تشخیصی) با کشت در محیط اختصاصی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها:

۶۳٪ گروه بیماران و ۲۶٪ گروه شاهد seropositive بودند (IgG اختصاصی Hpylory مثبت بود)، که این اختلاف به نفع نقش اتیولوژیک Hpylory در ایجاد کانسر حنجره است ($P < 0/005$)، در ۳۰٪ نمونه های نسجی هم هلیکوباکتر از خود تومور کشت شد.

نتیجه:

Hpylory می تواند ریسک ابتلا به کانسر حنجره و هیپوفارنکس را مثل کانسرهای معده بالا ببرد که شاید به عنوان یک فاکتور مستعدکننده برای تأثیر سیگار و الکل اثر کند و یا مستقل عمل کند بررسی های تکمیلی جامع تر در جوامع مختلف توصیه می شود.

کلید واژه ها: کانسر حنجره، کانسر هیپوفارنکس، هلیکوباکترییلوری

References

- 1- Atheron J, Blaster M: *Helicobacter Pylori infection*. Braunwald et al (ed): Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed, Mc Graw-Hill Press; 960-96,2001.
- 2- Aygene E, Selcuk Adin et al: *The role of Helicobacter Pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx*. Otolaryngol Head Neck Surg 125:250-1,2001.
- 3- Corea P, Haenszel W, Cuello C, et al: *Gastric precancerous process in a high-risk population: Cohort follow-up*. Cancer Res 50:4740, 1990.
- 4- Drumm B, Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM: *Intrafamilial clustering of Helicobacter Pylori infection*. N Engl J Med 322:359-363, 1990.
- 5- Evans DJJ, Graham DY, Klein PD: *A sensitive and specific serologic test for detection of Campylobacter Pylori infection*. Gastroenterology 96:1004-1008, 1989.
- 6- Everhart JE: *Recent developments in the epidemiology of Helicobacter Pylori*. Gastroenterol Clin North Am 29:559-578, 2000.

- 7- Fiocca R, Villani L, Luinetti O, et al: *Helicobacter* colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion, and peptic ulcer—a morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anant* 19:489-498, 1992.
- 8- Genta RM, Graham DY: *Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter Pylori: A topographic study of H. Pylori density and distribution.* *Gastrointest Endosc* 40:342-345, 1994.
- 9- Graham DY, Klein PD: *What you should know about the methods, problems, interpretations, and uses of urea breath tests.* *Am J Gastroenterol* 86:1118-1122, 1991.
- 10- Hulten K, Han SW, Enroth H, et al: *Helicobacter Pylori in the drinking water, of peru.* *Gastroenterology* 110:1031-1035, 1995.
- 11- Jawetz E, Me link J: *Medical Microbiology*, 20th ed, Appleton & Lange Medical book; 229-23, 1995.
- 12- Kountouras J et al: *Eradication of Helicobacter Pylori may be beneficial in the management of chronic open-angled Glaucoma.* *Arch Intren Med* 162 (11): 1237-1244, 2002.
- 13- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al: *Atrophic gastritis and Helicobacter Pylori in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole of fundoplication.* *N Engl J Med* 334:1018-1022, 1996.
- 14- Langenberg W, Rauws EAJ, Oudbier JH, Tytgat GNJ: *Patient-to-patient-transmission of Campylobacter Pylori infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy.* *J Infect Dis* 161:507-511, 1990.
- 15- Leontiadis GI, Sharma VK: *Non-gastrointestinal tract associations of Helicobacter Pylori infection.* *Arch Intren Med* 159:925-940, 1999.
- 16- Lundell L, Miettinen P, Myyvoid HE, et al: *Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy.* *Gastroenterology* 117:319-326, 2000.
- 17- Malaty HM, Evants DJJ, Graham DY: *Helicobacter Pylori in Hispanics: Comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class.* *Gastroenterology* 103:813-816, 1992.
- 18- Maaros H, Salupere V, Uibo R, et al: *Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients.* *Scand J Gastroenterol* 20:198-204, 1985.
- 19- Marshal B: *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [letter].* *Lancet* 1:1273-1274, 1983.
- 20- Michas C: *Randomized trial of endoscopy testing alon in the management of dyspepsia.* *BMJ* 234:999-1002, 2002.
- 21- Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ: *Campylobacter pylori antibodies in humans.* *Ann Intern Med* 109:11-17, 1988.
- 22- Peterson W, Graham D: *Helicobacter Pylori.* Sleisenger M, Friedman L (ed): *Gasterointestinal and Liver Diseases*, 7th ed, Saunders Publication; 732-743, 2002.
- 23- Webb PM, Lnight T, Greaves S, et al: *Relation between infection with Helicobacter Pylori and living conditions in childhood: Evidence for person-to-person transmission in early life.* *BMJ* 308: 750-753, 1994.