

한국인의 인후두암과 *Helicobacter Pylori*균의 상관관계에 대한 고찰

계명대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹ 경북대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실²

조재현¹ · 한상윤¹ · 장호준¹ · 구민본¹ · 안동빈² · 여창기¹

Association between *Helicobacter Pylori* Infection and Laryngopharyngeal Squamous Cell Carcinoma in Korean Population

Jae Hyun Cho, MD¹, Sang Yoon Han, MD¹, Ho Joon Jang, MD¹,
Min Bon Koo, MD¹, Dongbin Ahn, MD, PhD² and Chang Ki Yeo, MD, PhD¹

¹Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Keimyung University, Daegu; and

²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

– ABSTRACT –

Background and Objectives : Several studies have implicated *Helicobacter pylori* as a risk factor in laryngopharyngeal cancer, but other studies disagree. We investigate the possibility that *H. pylori* as a cause of squamous cell carcinoma of pharynx and larynx in Korean population. **Subjects and Methods** : A total of 30 patients with laryngopharyngeal cancer and 41 control subjects with benign laryngeal disease. Campylobacter-Like Organism (CLO) test and Cresyl-Violet stain was performed on 71 patients to identify *H. pylori* infection. Tissue samples were collected from tumoral tissue and benign laryngeal diseases and mucosa at posterior arytenoid area adjacent to esophagus. **Results** : *H. pylori* was detected in 5 (16.7%) of the 30 patients with laryngopharyngeal cancer, 5 (12.2%) of the 41 patients with benign laryngeal diseases (p=0.733). The correlation between *H. pylori* infection and laryngopharyngeal cancer was no significant difference [OR=2.73, 95% CI (0.30-24.99)]. **Conclusions** : Our study shows *H. pylori* infection of laryngopharyngeal mucosa is not related to the possible etiologic association squamous cell carcinoma of larynx and pharynx in Korean population. (J Clinical Otolaryngol 2014;25:37-43)

KEY WORDS : *Helicobacter pylori* · Laryngeal cancer · Pharyngeal cancer.

서 론

Helicobacter pylori(*H. pylori*)는 나선형의 그람 음성

논문접수일 : 2014년 1월 21일

논문수정일 : 2014년 3월 21일

심사완료일 : 2014년 5월 22일

교신저자 : 여창기, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56

계명대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (053) 250-7757 · 전송 : (053) 256-0325

E-mail : ckyeo@dsmc.or.kr

의 호기성 세균으로 소화관에 존재한다. 전 세계 인구의 50% 이상이 감염되어 있으며 만성 위염, 위십이지장 궤양, 위암의 중요한 위험인자로 알려져 있다.¹⁻⁶⁾ 인후두는 상부호흡소화관의 일부이며 위점막과 인후두의 점막은 연속성을 가지고 있다. 여러 연구 결과를 통해 *H. pylori*가 구강 및 인후두, 부비동, 편도 등에서 존재하고 있음을 알 수 있다. 그 전파 경로로 구강 대 구강(oral-oral route), 위장 대 구강(gastro-oral route), 대변 대 구강(fecal-oral route)의 경로가 제시되고 있다.⁷⁻¹²⁾ 상부 호흡소화관의 일부

인 인후두의 경우 대표적으로 알려진 암유발 인자인 술, 담배뿐만 아니라¹³⁾ *H. pylori* 역시 인후두암과 관련이 있다는 가정에서 상관 관계의 유무에 대한 여러 연구가 진행되고 있지만 아직까지 *H. pylori*가 인후두암 위험 인자라는 점이 명확하게 밝혀진 것은 아니다.¹⁴⁻²²⁾

따라서 본 연구에서는 한국인 중 인후두암 환자와 양성 후두 질환 환자를 대상으로 신속요소분해효소(Campylobacter-like organism, CLO)검사와 병리조직학적 검사를 시행하여 *H. pylori*의 존재 유무를 조사하였으며 이를 바탕으로 *H. pylori*와 인후두암의 상관 관계를 분석해보고자 한다.

대상 및 방법

2012년 7월부터 2013년 7월까지 본원 이비인후과를 방문한 인후두암 환자 30명, 양성 후두 질환 환자 41명을 대상으로 하였다. 수술 전 모든 대상 환자 및 보호자에게 본 연구의 목적 및 방법을 충분히 설명하였으며 검체 제공에 대한 서명 동의를 받았다.

본 연구 대상 환자의 성별, 나이, 흡연 여부, 음주량에 대하여 설문 조사를 실시하였으며 조사 실시 이전에 위식도 역류질환, 인후두 역류질환, 위궤양이나 십이지장궤양 병력이 있어 양자펌프 억제제를 사용한 환자, 수술 전 한 달 안에 항생제나 제산제, H2 수용체 차단제, 양자펌프 억제제 등의 약물을 복용한 환자는 조사 대상에서 제외하였다.

조직생검결과 인후두암 환자 30명 모두가 편평상피세포암(squamous cell carcinoma)으로 진단되었으며 환자 병기는 2010년 제 7차 American Joint Committee on Cancer(AJCC)의 병기 분류체계에 따라 분류하였다. 양성 후두 질환의 경우 성대 폴립 환자가 37명, 후두개낭 환자가 4명이었다.

나이의 경우 49세 이하, 50~64세, 65세 이상의 세 그룹으로 분류하였으며, 흡연 여부의 경우 흡연자와 비흡연자로 분류하였다. 음주량의 경우 소주를 기준으로 일당 음주 병수를 계산하여 음주를 하지 않거나 가끔씩 음주는 경우를 비음주자, 하루 소주 반병 이하의 음주를 하는 경우를 저음주자, 하루 소주 반병 이상의 음주를 하는 경우를 고음주자로 분류하였다.

*H. pylori*의 검출을 위해 전신 마취하에 직접후두경을 사용하여 병변부위 및 식도 입구부와 인접한 우측 피열 연골 부위의 점막에서 각각 2×2 mm 크기 정도의 조직을 채취하고 CLO 검사를 시행하였다. CLO 검사에 경우 검체 조직을 CLO 검사 kit에 넣고 실온에서 24시간 관찰 후 색이 변하지 않고 황색인 경우를 음성, 주황색이나 분홍색으로 변한 경우를 양성으로 판정하였다(Fig. 1). 수술 후 채취한 식도 입구부와 인접한 우측 피열 연골 부위의 점막 조직에 Cresyl-Violet 염색을 시행하여 *H. pylori*의 유무를 관찰하였다(Fig. 2). CLO 검사와 Cresyl-Violet 염색 결과 중 한 가지라도 양성 반응을 보이는 경우 *H. pylori* 양성으로 판정하였다.²³⁾

통계학적 분석은 window용 SPSS version 19.0(SPSS Inc. Chicago, IL, U.S.A.) 프로그램을 이용하여 Pearson's



Fig. 1. Examples of positive and negative results with CLO test. Yellow color (A) is recorded as negative and orange or pink color (B) is recorded as positive.

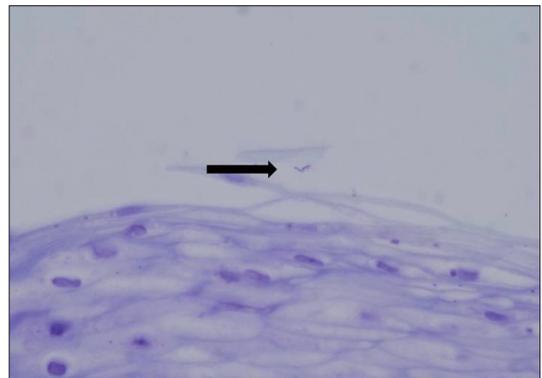


Fig. 2. Examples of Cresyl-Violet stain of *H. pylori*. Rod shape structures (arrow) are seen on the surface of larynx (× 1,000).

Chi-square test, Fisher's exact test, Linear association, Logistic regression을 시행하였고 통계학적 유의성은 p value 0.05 미만으로 하였다.

결 과

본 연구는 총 71명을 대상으로 시행되었다. 인후두암 환자의 경우 남자 29명 여자 1명이며 평균 나이는 65.0(44~

91)세였다. 양성 후두 질병 환자의 경우 남자 23명 여자 18명이며 평균 나이는 48.4(24~73)세였다. 인후두암 환자군 및 양성 후두 질병 환자군으로 분류하여 성별, 나이, 흡연 여부, 음주량, *H. pylori* 감염 여부를 조사하였다. 두 그룹을 비교하였을 때 성별, 나이, 흡연여부, 음주량에 대해서는 각각 모두 $p < 0.001$ 로 통계적으로 유의한 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 CLO 검사와 Cresyl-Violet 염색을 시행하여 이중 한 가지라도 양성 반응을 보이는 경우 *H. pylori* 양성으로 판정하였을 때 인후두암 환자군에서 5명(16.7%), 양성 후두 질병 환자군에서 5명(12.2%)이 양성으로 나타났으나, *H. pylori* 감염 여부와 두 그룹 간에는 유의한 차이가 없었다($p=0.733$)(Table 1).

Table 1. Demographic data of laryngopharyngeal cancer patients and controls

	Cases		Controls		p-value
	N	%	N	%	
Sex					<0.001*
Male	29	96.7	23	56.1	
Female	1	3.3	18	43.9	
Age groups (years)					<0.001 †
≤ 49	2	6.6	20	48.8	
50-64	14	46.7	19	46.3	
≥ 65	14	46.7	2	4.9	
Smoking					<0.001*
Nonsmokers	1	3.3	26	63.4	
Smokers	29	96.7	15	36.6	
Drinking					<0.001 †
None	7	23.3	20	48.8	
Low drinking	11	36.7	20	48.8	
High drinking	12	40.0	1	2.4	
<i>H. pylori</i> infection					0.733 †
Positive	5	16.7	5	12.2	
Negative	25	83.3	36	87.8	

* : p vaule was tested from Pearson Chi-square test, † : p vaule was tested from Linear association, ‡ : p vaule was tested from Fisher's exact test

흡연 여부 및 음주량과 *H. pylori* 감염의 상관 관계를 살펴보면, 비흡연자군 27명 중 3명(11.1%) 흡연자군 44명 중 7명(15.9%)이 *H. pylori* 양성 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.732$). 음주량에서는 비음주자군 27명 중 1명(3.7%), 저음주자군 31명 중 6명(19.4%), 고음주자군 13명 중 3명(23.1%)이 *H. pylori* 양성 결과를 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.063$)(Table 2).

인후두암과 성별, 나이, 흡연 여부, 음주량, *H. pylori* 감염 여부의 상관 관계를 살펴보기 위해 이분형 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 나이의 경우 65세 이상 그룹이 49세 이하 그룹과 비교하여 비차비가 28.82(95% Confidence interval, CI=2.46-337.55)로 나타나 연령이 증가할수록 암 발생률이 증가하는 경향을 보였다. 흡연여부의 경우 흡연자군이 비흡연자군과 비교하여 비차비가 58.50(95% CI=1.09-3154.87)로 나타나 흡연을 할수록 암발생률이 증가하는 경향을 보였다. 성별의 경우 남성이 여성과 비교하여 비차비가 0.49(CI=0.01-19.50)로 암발생률이 남녀 간

Table 2. Relationship between smoking and alcohol use and *H. pylori* infection

	<i>H. pylori</i> positive		<i>H. pylori</i> negative		Total N	p-value
	N	%	N	%		
Smoking						0.732*
Nonsmokers	3	11.1	24	88.9	27	
Smokers	7	15.9	37	84.1	44	
Drinking						0.063 †
None	1	3.7	26	96.3	27	
Low drinking	6	19.4	25	80.6	31	
High drinking	3	23.1	10	76.9	13	

* : p vaule was tested from Fisher's exact test, † : p vaule was tested from Linear association

에 큰 차이를 보이지 않았다. 음주량의 경우 고음주자군이 비음주자군과 비교하여 비차비 2.73(CI=0.13-48.93)으로 나타나 비음주자보다 인후두암의 발생률이 더 높았으나 통계적인 유의성은 없었다. *H. pylori* 감염의 경우 비차비 2.73(CI=0.30-24.99)로 통계적으로 유의성은 없었다(Table 3).

인후두암의 위치와 *H. pylori* 감염 여부와의 상관 관계를 살펴보면 하인두에서 4명 중 2명(50%), 성문부에서 18명 중 3명(16.7%)이 *H. pylori* 양성 소견을 보였고 구인두, 성문상부, 성문하부에서는 모두 *H. pylori* 음성 이었으나 통계적으로 유의성은 없었다(p=0.468). 인후두암의 병기와 *H. pylori* 감염 여부의 상관 관계에 대해서는 T1의 경우 총 14명 중 2명(14.3%), T2의 경우 총 5명 중 2명(40.0%), T4에서 총 10명 중 1명(10%)이 *H. pylori* 양성 소견을 보였고 T3에서는 모든 경우가 *H. pylori* 음성이었으며, TNM 병기에서는 stage I이 총 13명 중 2명(15.4%), stage II가 총 3명 중 1명(33.3%), stage IV가 12명중 2명(16.7%)에서 *H. pylori* 양성 소견을 보였으며 stage III는 모든 경우가 *H. pylori* 음성이었으나 통계적으로 유의성은 없었다(Table 4).

고 찰

*H. pylori*는 전 세계 인구의 50% 이상이 감염되어 있는 주요 위암 유발 인자이다. 국내에서는 15세 이하의 소아에서 17%, 16세 이상 성인에서는 67%가 감염된 것으로 나타나 성인에서 높은 빈도의 감염률을 보여주고 있으며 성인에서는 남성의 유병률이 여성보다 높다는 결과를 보여주고 있다.²⁴⁾ *H. pylori*가 위장관 이외의 다양한 위치에서 발견되고 있으며 구강 내 치석이나 타액, 구개 편도 및 아데노이드에서 *H. pylori*가 발견되었다는 보고도 있다.⁷⁻⁹⁾ 하지만 *H. pylori*의 감염이 구강암을 증가시킨다는 명확한 연구 결과는 없다. Dayama 등²⁵⁾은 20명의 구강암 환자와 20명의 정상 대조군에서 *H. pylori* 검출을 위해 *H. pylori*의 배양과 *H. pylori* 16sRNA 중합효소연쇄반응검사(PCR)를 이용한 연구를 시행하였다. *H. pylori* 균배양법을 시행하였을 때 구강암 환자에서 3예, 정상 대조군에서 1예가 *H. pylori* 양성 소견을 보였다. *H. pylori* 16sRNA PCR의 경우 구강암 환자에서 3예, 정상 대조군에서는 1예가 양성 소견을 보였으나 두 군 간의 통계적 유의성은

Table 3. Estimating risk factor for laryngopharyngeal cancer by logistic regression analysis

Variable	Cases		Controls		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
	N	%	N	%		
Sex						
Female	1	3.3	18	43.9	1.00	1.00
Male	29	96.7	23	56.1	22.70 (2.82-182.89)	0.49 (0.01-19.50)
Age groups (years)						
≤ 49	2	6.6	20	48.8	1.00	1.00
50-64	14	46.7	19	46.3	7.37 (1.47-36.83)	4.02 (0.51-31.56)
≥ 65	14	46.7	2	4.9	70.00 (8.78-557.83)	28.82 (2.46-337.55)
Smoking						
Nonsmokers	1	3.3	26	63.4	1.00	1.00
Smokers	29	96.7	15	36.6	50.267 (6.20-407.34)	58.50 (1.09-3154.87)
Drinking						
None	7	23.3	20	48.8	1.00	1.00
Low drinking	11	36.7	20	48.8	1.57 (0.51-4.88)	0.17 (0.02-1.58)
High drinking	12	40.0	1	2.4	34.29 (3.75-313.84)	2.53 (0.13-48.93)
<i>H. pylori</i> infection						
Negative	25	83.3	36	87.8	1.00	1.00
Positive	5	16.7	5	12.2	1.44 (0.38-5.50)	2.73 (0.30-24.99)

OR : odds ratio, CI : confidence interval

Table 4. Analyses of *H. pylori* presence by location of laryngopharyngeal cancer, tumor stage and TNM staging

	<i>H. pylori</i> positive		<i>H. pylori</i> negative		Total N	p-value*
	N	%	N	%		
Location						0.468
Oropharynx	0	0.0	1	100.0	1	
Hypopharynx	2	50.0	2	50.0	4	
Supraglottis	0	0.0	6	100.0	6	
Glottis	3	16.7	15	83.3	18	
Subglottis	0	0.0	1	100.0	1	
Tumor stage						0.674
T1	2	14.3	12	85.7	14	
T2	2	40.0	3	60.0	5	
T3	0	0.0	1	100.0	1	
T4	1	10.0	9	90.0	10	
TNM staging						0.954
I	2	15.4	11	84.6	13	
II	1	33.3	2	76.7	3	
III	0	0.0	2	100.0	2	
IV	2	16.7	10	83.3	12	

* : p vaule was tested from Linear association

없다는 결과를 보고하였다.

본 연구는 한국인의 상부 호흡소화관에서 *H. pylori* 감염이 점막 및 면역 장벽을 손상시켜 인후두의 암유발인자로 알려진 술, 담배에 직접적인 접촉을 가능하게 하여, 인후두암을 일으키는 원인이 될 수 있고²⁶⁾ 하인두에서 *H. pylori*가 검출될 경우 위식도 역류질환, 인후두 역류질환에서 *H. pylori*가 암을 유발시킬 수 있다는 가정 하에 시행되었다. 특히 하인두와 후두 부위에 초점을 두어 인후두암 환자와 *H. pylori* 감염과의 상관 관계에 대해서 알아보고자 하였다. 인후두암 환자 30명 중 5명(16.7%), 양성 후두 질병 환자 41명 중 5명(12.2%)에서 *H. pylori* 양성으로 통계적으로 유의하지 않은 결과를 얻었다(p=0.733). 이는 *H. pylori* 감염이 인후두암을 증가시킨다는 가설과 상반된다. 이는 인후두가 위장처럼 *H. pylori*의 저장소 역할을 할 수 있는 구조를 가지고 있지 않으며 *H. pylori*에 감염된다 하더라도 대부분 하부로 씻겨 내려가 점막 및 면역 장벽이 손상되는 시간을 줄여 인후두암 환자에서 *H. pylori*의 감염률이 낮아진 것이라고 볼 수 있다. 하지만 이동형 24시간 이중탐침 pH 검사(ambulatory 24-hour double-probe pH monitoring)나 위내시경 검사를 모든 환자에서 시행하지 하지 않았다는 제한점을 가지고 있다.

대신 인후두 역류질환을 CLO 검사와 Cresyl-Violet 염색을 통한 *H. pylori*의 검출로서 확인하였다.

*H. pylori*를 진단하는 방법은 크게 2가지로 나눌 수 있는데 직접 조직 생검을 통하는 침습적인 방법과 비침습적 방법이 있다. 침습적인 방법에는 균배양법, 조직학적 검사, CLO 검사 등이 있으며 비침습적 방법에는 혈청학적 검사법 및 요소 분해 호기검사(UBT) 등이 있다.

*H. pylori*와 인후두암과의 상관 관계를 알아보기 위해 여러 방법을 통해 *H. pylori*를 검출한 많은 연구 결과가 있었다. 여러 연구에서 혈청학적 검사, 조직병리학적 검사, PCR 방법을 통한 검사를 시행하였다.^{8,15,16,18-21,26-29)} PCR을 이용한 연구에서는 *H. pylori*와 인후두암과 연관 관계가 있으며 *H. pylori*가 암 발생의 위험인자일 수 있다는 결과를 얻었다.^{8,18,19)} 혈청학적 검사법을 이용한 연구에서^{16,28)} *H. pylori*와 인후두암과의 연관 관계가 부족하다는 결과를 얻었으며 조직병리학적 검사를 이용한 연구에서는^{20,21,29)} 인후두암 검체에서 *H. pylori*가 검출 되지 않았다는 결과를 얻었다.

본 연구에서는 병변부위 및 식도 입구부와 인접한 우측 피열 연골 부위의 점막 CLO검사와 Cresyl-Violet 염색을 통한 병리조직학적 검사를 시행하여 *H. pylori*의 존

재 유무를 조사하였다. CLO 검사는 *H. pylori*가 요소분해 효소를 가지고 있다는 특성을 이용하여 요소 분해로 인해 생성된 암모니아에 의한 pH 변화 유무를 통해 균의 존재를 알아내는 검사법이다. 검체를 진단 kit에 넣은 후 24시간 관찰 후 색변화 없이 황색을 보이면 음성으로 판단한다. 진단 민감도는 70~100%, 특이도는 92~100%이며 비교적 저렴하여 *H. pylori*의 진단을 위해 널리 사용되는 검사법이다. 조직학적 검사의 경우 *H. pylori* 진단 민감도는 90~95%, 특이도는 95~98%이며 점막 조직 정보를 동시에 제공하는 이점을 가지고 있다.^{30,31} 그러나 PCR 방법의 경우 CLO 검사, 조직학적 검사, 균배양법보다 높은 민감도를 가지지만 특이도 역시 기존의 조직학적 검사와 비교하여 큰 차이가 없다³²는 특징이 있다. 또한 박멸이 된 사균에서도 양성이나 나올 수 있으며 검사를 위한 능숙한 실험자와 검사 장비가 필요하다는 단점을 가지고 있다. 이러한 이유에 근거하여 본 연구에서는 CLO 검사 및 조직학적 검사를 통해 *H. pylori* 검출을 시행하였다.

CLO 검사의 경우 병변 부위와 식도 입구부와 인접한 우측 피열 연골 부위의 점막, 두 군데 모두에서 시행하였지만 Cresyl-Violet 염색의 경우 채취 시료의 양이 적어서 병변 부위에서는 시행하지 못한 제한점을 가지고 있다. 그리고 추후 조직병리학적 검사뿐만 아니라 혈청학적 검사 및 PCR 방법을 통한 *H. pylori* 검출을 위한 연구가 필요하겠다.

인후두암은 여성보다는 남성, 연령이 증가할수록, 흡연, 음주량이 많을수록 발생이 증가한다.³³ 하지만 Nurgalieva 등¹⁶은 나이, 성별, 흡연 여부, 음주 여부에 따른 인후두암 환자와 대조군과의 비교에서 통계적 유의성이 없다고 보고한 바 있다. Gong 등¹⁹은 성별, 흡연 여부, 음주 여부에 따른 후두암 발생률이 여성보다는 남성, 비흡연자보다는 흡연자, 음주량이 증가할수록 높아진다는 결과를 얻었다. 본 연구에서는 인후두암 발생률이 여성보다는 남성에게서, 연령이 증가할수록 높아진다는 결과를 얻었다. 또한, 흡연을 하는 경우, 음주량이 증가할수록 인후두암 발생률이 높아진다는 결과를 얻었다. Gong 등¹⁹은 로지스틱 회귀 분석을 이용한 결과에서도 *H. pylori*의 감염이 대조군보다 후두암 환자군에서 더 높다는 결과를 얻었으나 본 연구에서는 이러한 결과가 비차비 2.73(CI=0.30-24.99)로 통계적으로 유의하지 않았다.

T병기 및 TNM 병기에 따른 *H. pylori* 감염 여부에 대해 Nurgalieva 등¹⁶은 인후두암에서 T병기에 따른 분류의 경우 p=0.286, TNM 병기에 따른 분류의 경우 p=0.386이었으며 Gong 등¹⁹은 후두암에서 T병기에 따른 분류의 경우 p=0.13, TNM 병기에 따른 분류의 경우 p=0.44로 통계적으로 유의하지 않다는 결과를 얻었으며 본 연구에서도 유사한 결과를 얻었다(Table 4).

Shi 등⁸은 후두암의 경우 흡연 및 음주 여부가 후두에서 발생하는 *H. pylori* 감염과 관련성이 없다고 보고하였으며 본 연구에서도 흡연 및 음주 여부가 인후두에서 발생하는 *H. pylori* 감염과 관련성이 없다는 결과를 얻었다.

본 연구를 통해 한국인에서 인후두암과 *H. pylori* 감염이 관련성이 없다는 결과를 얻을 수 있었다. 그러나 인후두암 환자 30명, 양성 후두 질병 환자 41명으로 총 연구 집단이 71명으로 다른 연구에 비해서 수가 작은 편이었으며, 인후두암환자를 대상으로 하였지만 인두암 환자의 경우 5명 밖에 되지 않아서 인두암 환자에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 헬리코박터균 · 인두암 · 후두암.

REFERENCES

- 1) Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997;10(4):720-41.
- 2) Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori's unconventional role in health and disease*. *PLoS Pathog* 2009; 5(10):e1000544.
- 3) Graham DY. *Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer*. *J Gastroenterol* 2000;35 Suppl 12: 90-7.
- 4) Sepulveda AR, Graham DY. *Role of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis*. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2):517-35.
- 5) El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. *Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2000;118(1):22-30.
- 6) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer*. *N Engl J Med* 2001; 345(11):784-9.
- 7) Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, Behr A, Hiller KA, Lehn N, et al. *Helicobacter pylori in human oral cavity and stomach*. *Eur J Oral Sci* 2008;116(4):297-304.
- 8) Titiz A, Ozcakir O, Ceyhan S, Yilmaz YF, Unal A, Akyon Y. *The presence of Helicobacter pylori in the larynx pathologies*. *Auris Nasus Larynx* 2008;35(4):534-8.

- 9) Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. *Detection of Helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. Laryngoscope* 2003;113(9):1557-63.
- 10) Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, Bayiz U, Samim E, Turet S. *Detection of Helicobacter pylori and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(11):1225-9.
- 11) Ulualp SO, Toohill RJ. *Laryngopharyngeal reflux: state of art diagnosis and treatment. Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(4):785-802.
- 12) Harrill WC, Stasney CR, Donovan DT. *Laryngopharyngeal reflux: a possible risk factor in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(4):598-601.
- 13) Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. *Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. Eur J Cancer Prev* 2004;13(3):165-72.
- 14) Zhuo XL, Wang Y, Zhuo WL, Zhang XY. *Possible association of Helicobacter pylori infection with laryngeal cancer risk: an evidence-based meta-analysis. Arch Med Res* 2008;39(6):625-8.
- 15) Rezaei J, Tavakoli H, Esfandiari K, Ashegh H, Hasibi M, Ghanei G, et al. *Association between Helicobacter pylori infection and laryngohypopharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature. Head Neck* 2008;30(12):1624-7.
- 16) Nurgalieva ZZ, Graham DY, Dahlstrom KR, Wei Q, Sturgis EM. *A pilot study of Helicobacter pylori infection and risk of laryngopharyngeal cancer. Head Neck* 2005;27(1):22-7.
- 17) Burduk PK. *The role of Helicobacter pylori infection in carcinoma of the larynx. Otolaryngol Pol* 2006;60(4):521-3.
- 18) Shi Y, Gong H, Zhou L, Tao L, Shi Y, Cao W, et al. *Association between Helicobacter pylori infection and laryngeal squamous cell carcinoma in a Chinese male population. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73(6):295-300.
- 19) Gong H, Shi Y, Zhou L, Tao L, Shi Y, Cao W, et al. *Helicobacter pylori infection of the larynx may be an emerging risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma. Clin Transl Oncol* 2012;14(12):905-10.
- 20) Kizilay A, Saydam L, Aydin A, Kalcioğlu MT, Ozturan O, Aydin NE. *Histopathologic examination for Helicobacter pylori as a possible etiopathogenic factor in laryngeal carcinoma. Chemotherapy* 2006;52(2):80-2.
- 21) Masoud N, Manouchehr K, Najmeh D, Monireh H. *Lack of association between Helicobacter pylori and laryngeal carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(1):81-2.
- 22) Pirzadeh A, Doustmohammadian N, Khoshbaten M, Doustmohammadian S. *Is there any association between Helicobacter Pylori infection and laryngeal carcinoma? Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):897-900.
- 23) Jang BK, Ahn SH, Hur JW, Hwang JS, Kang YW, Park SK. *The effect of Helicobacter pylori infection on peptic ulcer bleeding. Korean J Gastroenterol* 1999;34(3):295-300.
- 24) Kim N. *Epidemiology and transmission route of Helicobacter pylori infection. Korean J Gastroenterol* 2005;46(3):153-8.
- 25) Dayama A, Srivastava V, Shukla M, Singh R, Pandey M. *Helicobacter pylori and oral cancer: possible association in a preliminary case control study. Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(5):1333-6.
- 26) Aygenç E, Selçuk A, Celikkanat S, Özbek C, Özdem C. *The role of Helicobacter pylori infection in the cause of squamous cell carcinoma of the larynx. Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(5):520-1.
- 27) Rubin JS, Benjamin E, Prior A, Lavy J. *The prevalence of Helicobacter pylori infection in malignant and premalignant conditions of the head and neck. J Laryngol Otol* 2003;117(2):118-21.
- 28) Grandis JR, Perez-Perez GI, Yu VL, Johnson JT, Blaser MJ. *Lack of serologic evidence for Helicobacter pylori infection in head and neck cancer. Head Neck* 1997;19(3):216-8.
- 29) Akbayir N, Bassak T, Seven H, Sungun A, Erdem L. *Investigation of Helicobacter pylori colonization in laryngeal neoplasia. Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(3):170-2.
- 30) Chung KW, Dhong HJ, Chung SK, Kim HY, Chung YJ, So YK. *Intranasal Helicobacter pylori colonization in chronic rhinosinusitis patients. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;49(2):162-7.
- 31) Burne RA, Chen YY. *Bacterial ureases in infectious diseases. Microbes Infect* 2000;2(5):533-42.
- 32) Lim CN, Kim N, Choi WR, Won KH, Lee SH, Lim SH, et al. *Efficacy of PyloriTek test for Helicobacter pylori detection. Korean J Gastroenterol* 1999;33(6):776-85.
- 33) Kim CW, Gu JY, Oh SC, Jang IH, Cha HE, Cho HN. *Histopathologic parameters affecting transformation to invasive carcinoma of laryngeal dysplasia. J Clinical Otolaryngol* 1998;9(1):96-101.