

Larenks Kanserlerinde Etyoloji ve Patogenez

Dr. Recep ÜNAL, Dr. Dursun M. MEHEL, Stj. Dr. Murat ÜNAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Larenks kanserleri, %90 oranında epidermoid kanserdir. Ayrıca, baş-boyun epidermoid kanserlerinin %26'sını teşkil ederler. Squamöz hücreli larengeal kanser, en çok erkek popülasyonda görülmektedir. Fakat 1950'den sonra kadınlarda da hızlı bir artış görülmekte, bu artış, alkol ve sigara içen kadın nüfusun artmasına bağlanmaktadır. Kadın/Erkek oranı yaklaşık olarak 1/5'dir. Larengeal karsinogenez multifaktöriyel hipotezlerle izah edilmektedir. Değişik ülkelerde zamana ve maruz kalınan risk faktörlerine göre hastalığın şekli değişebilmektedir. Bu multifaktöriyel teoriler, kanserin multisentrik olarak sıkça görülmesi ile destek bulmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde, mukoza üzerinde karsinojenik etkisi olan birçok etken gösferilmesine rağmen, hiçbirinin kanser yaptığını dair kesin bir kanıtı yoktur ve hepsi epidemiyolojik çalışmalardır. Bunlardan en çok kanıtlanmış etkenler, tütün ve etanol'dür. Tütün ve etil alkole ilave olarak başka risk faktörleri de vardır ki bunlar da hastaların tedavisi ve sonuçlarına etkili olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Larengeal kanser, etyoloji, patogenez

✓ The Etiology and Pathogenesis of Laryngeal Carcinoma

Squamous cell carcinoma (SCC) is the predominant type of laryngeal cancer, accounting for over 90% of cases, and laryngeal SCC accounts for 26% of all cases of head and neck SCC. Most patients who develop laryngeal SCC are men, and the overall male-to-female ratio for this disease is approximately 5:1; however, since the 1950's, an increasing incidence of laryngeal SCC has been observed in female patients. This increase in women is particularly significant, and it may relate to the increased use of tobacco and ethanol by women during that period. Changing patterns of disease with time and exposure to comparable risk factors in different countries of the world have helped elucidate a group of common carcinogenic variables that are now being associated with a broader, more multifactorial hypothesis of laryngeal carcinogenesis. Although many of the presumed carcinogenic influences have been shown to alter the internal (mucosal) environment, not one has been proved to cause carcinoma. Virtually all of the available data is associative, that is, epidemiologic. This is even true for well-established causes of head and neck carcinoma, such as tobacco and ethanol. In addition to tobacco and ethanol, it now appears that other risk factors may influence the carcinogenic process, and that identification of specific factors in susceptible patients with laryngeal SCC may influence both management and outcome.

Key words: Larynx carcinoma, etiology, pathogenesis

Gelişmiş ülkelerde, her yıl yeni teşhis edilen tüm kanserler içinde, larenks kanserinin oranı %1 civarındadır. Buna karşılık tüm kanser ölümleri içindeki payı ise %1 den azdır. Larenks kanseri, ses ve solunumda yaptığı değişikliklerden dolayı nisbeten erken teşhis edilebilmektedir. Larenks kanseri teş-

his edildiğinde, %60 hastada larenkste sınırlı iken, %25'inde bölgesel lenf nodu tutulumu, %15 hastada ise ilerlemiş hastalık ve/veya uzak metastaz bulunmaktadır⁽¹⁾.

Larenks kanserleri, %90 oranında epidermoid kanserdir. Ayrıca, baş-boyun epidermoid kanserlerinin %26'sını teşkil ederler

ve bu yassı hücreli kanserlerin, çoğunluğu indiferansiye ve verrüköz tipte olup, çok az bir kısmı lenfoepitelial ve spindle hücreli karsinomadır⁽²⁾. Squamoz hücreli larengeal kanser, ençok erkek popülasyonda görülmektedir. Fakat 1950'den sonra kadınlarda da hızlı bir artış görülmekte, bu artış, alkol ve sigara içen kadın nüfusun artmasına bağlanmaktadır. Kadın/Erkek oranı yaklaşık 1/5'dir. 1980 ortalarından itibaren ortalama 5 yıllık yaşam süresi %67 olarak bildirilmektedir^(3,4).

Larenks ile beraber aynı zamanda, aerodijestif bölgelerden, ençok özefagus ve hipofarenkste, %5-35 oranında ikinci primer yassı hücreli karsinom görülmektedir⁽⁵⁻⁸⁾. Adı geçen bölgelerde kanser oluşmasında yardımcı faktör olarak gastro-özofageal reflü suçlanmaktadır^(9,10).

Larengeal karsinogenez, multifaktöriyel hipotezlerle izah edilmektedir. Değişik ülkelerde zamana ve maruz kalınan risk faktörlerine göre hastalığın şekli değişebilmekte, bu multifaktöriyel teoriler, kanserin multisentrik olarak sıkca görülmesi ile desteklenmekte, bu düşünceden hareketle bölgesel kanserizasyon fenomeninden bahsedilmekte ve ilgili fenomen, tüm mukozal yüzeye, değişik çevresel faktörlerin etkisine bağlanmaktadır^(11,12).

Baş-boyun kanserlerinde, mukoza üzerinde karsinojenik etkisi olan birçok etken gösterilmesine rağmen, hiçbirinin kesin kanıtı yoktur, hepsi epidemiyolojik çalışmalardır. Bunlardan ençok kanıt bulan etkenler, tütün ve etanoldür. Tütün ve etil alkole ilave olarak başka risk faktörleri de vardır ki bunlar da hastaların tedavisi ve sonuçlarına etkili olabilmektedir^(13,14).

Larengeal kanser gelişimine yardımcı risk faktörleri

Tütün

Uzun süreden beri tütün, larenks epi-

dermoid kanserlerinde olduğu kadar, aerodijestif traktusta, özellikle özofagus ve akciğerin yassı hücreli kanserlerinde de en çok suçlanan karsinojenik etkindir⁽¹⁵⁾. Günümüzde de hala, larengeal karsinogenezde tütün, en önemli etken olarak kabul edilmektedir.

Jayant ve arkadaşları⁽¹⁶⁾, tütünün, sigara olarak içilmesinin, çiğnenmesinden 7-10 kat daha karsinojenik olduğunu yazmışlardır.

Birbirinden ayrı yapılan iki çalışmada, Maier ve arkadaşları⁽¹³⁾, larenks kanserli hastalarının %96.5 nin sigara içtiğini saptamışlar. DeStefani ve arkadaşları⁽¹⁷⁾ ise, bu oranı %97.2 olarak bulmuşlardır. Sigara içen ve içmeyenler arasındaki mukayeseli çalışmada, Wynder ve arkadaşları⁽¹⁸⁾ 10 yıldır en az bir yada yarım paket sigara içenlerde, 30 kat daha fazla larenks yassı hücreli kanseri geliştiğini yayınlamışlardır.

Başka bir çalışmada ise, sigara içenler arasında da, doza bağlı risk oranının arttığı, günde yarım paket içenlerde 4.4 kat rölatif risk olduğu halde, günde 2 paketten fazla içenlerde bu riskin 10.4 kat olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Rothman ve arkadaşları^(20,21), sigara ile larenks epidermoid kanseri arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermişler, ilave olarak alkol alımı da varsa günde 35 sigara ve daha fazla içenlerde 40 kat, puro ve pipo içenlerde ise riskin 22 kat arttığını yayınlamışlardır.

Risk ayrıca sigaranın kalitesi ile de ilişkilidir. Ağır kötü diye bilinen sigaraları içenlerde, hafifleri içenlere göre 2.5 kat daha fazla kanser görüldüğü DeStefani ve arkadaşlarınınca saptanmıştır. Aynı çalışmada 15 yaşından önce sigara içmeye başlayanlarda aynı oranın ikiye katlandığı bildirilmiştir⁽¹⁷⁾.

Sigara içmeye devam eden kişilerde risk oranı artarken, sigarayı bırakanlarda bu risk oranının düştüğü, çok içenlerde 10 yıllık bir bırakma periyodunda bu oranın 13.4 kattan 3 kata inerken, 16 yıllık bırakan grupta, 2.5 kata düştüğü saptanmıştır^(18,19).

Alkol (Etanol)

Çalışmalar, yaş, ırk ve sigara içimi yanında alkol (Etanol) kullanımının da larengeal yassı hücreli kanser riskini artırdığını göstermiştir. Mesela enteresan bir bulgu olarak, sigara içildiği halde, II. Dünya Savaşı sırasında larengeal kanser vakalarının düşmesi, alkol tüketiminin düşmesi ile açıklanmaktadır^(13,17,22,23).

Jensen ve arkadaşları⁽²⁴⁾, normal erkek popülasyona göre 4 kat daha fazla bira tüketen bira üreticilerinde, larenks kanseri insidansını fazla bulmuşlardır. Ancak burada, doz ile olan artış, sigaradaki kadar çarpıcı bulunmamıştır.

Amerika'da 1975 yılında yapılan bir ulusal kanser toplantısında elde edilen bilgilere göre, larenks kanseri gelişme riski, alkol kullananlarda, kullanmayanlara göre 22 kat artmaktadır⁽¹⁹⁾.

Sigara içmeyenlerde yapılan bir başka çalışmada, alkolün kanser riskini artırdığı ve bu içkilerden viski'nin, başka bir yazara göre de bira'nın daha çok larenks kanserine sebep olduğu belirtilmektedir^(12,13).

Kontrollü olarak yapılan bazı araştırmalarda, supraglottik larenks kanserinin, alkol kullananlarda, tütün kullananlardan daha fazla görüldüğü bulunmuştur^(12,20).

Alkol içeren diğer maddelerle, aero-dijestif bölgede görülen yassı hücreli kanser arasındaki ilişki Weaver ve arkadaşları⁽²⁵⁾ tarafından araştırılmış, baş-boyun kanserli 200 hastadan 11 tanesinin ne sigara ne de alkol kullanmadığı ancak bunlardan 10'unun alkol içeren ve ağız yıkamada kullanılan solüsyonlar kullandığı saptanmıştır.

Meslek icabı maruz kalınan risk faktörleri

Bazı meslekler hariç, genellikle günlük çalışmalarımızda maruz kaldığımız etkenlerin larengeal kanser oluşumundaki etkilerinden

bahsedilmekle birlikte, bu etkenler çok da iyi dökümante edilmiş durumda değildir. Ancak, odun işinde çalışan ve odun tozunu nefeslerine çekmek zorunda kalanlarda, sino-nazal adenokarsinomun çok görüldüğü inkar edilememektedir^(26,27). Yine bazı çalışmalarda, tarım işçileri ve vasıfsız fabrika işçilerinin, profesyonellerden daha fazla larengeal karsinoma yakalandıkları bildirilmektedir^(11,13).

Spesifik olarak maruz kalınan asbest, çimento tozu, katran ve odun tozu gibi maddelerin, larenkste epidermoid kanser oluşmasında, riski 1.5-5.1 kat artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^(16,28). İspanya'da yapılan bir çalışmada, odun tozuna maruz kalan işçilerde yassı hücreli larenks kanseri gelişme riskinin 5.6 kat arttığı, bunun süre ile ilgili olarak daha da yükseldiği, aksine o iş kolundan ayrılmakla risk oranının düştüğü açıklanmaktadır⁽²⁹⁾. Bu alanda yapılmış diğer birçok çalışmada, etrafımızdaki gaz ve toz içeren kirli hava, mobilya sanayinde kullanılan maddeler, ayrıca nikel, hardal gazı, tekstil lifleri, sülfürik asit, isopropilalkol ve kömür tozu gibi maddelerin, bunlara maruz kalan kişilerde, larenks karsinomu gelişmesinde, önemli bir risk faktörü olarak rol oynadığı ileri sürülmektedir^(11,26,27,30-34).

Diyet ve vitamin eksikliği

Genel anlamda meyva, sebze ve süt ürünlerinin tüketilmesinin, baş ve boynun squamoz hücreli kanserlerine karşı koruyucu bir rol oynadığı söylenebilir. A vitamininin, epitelyal tümör gelişmesi üzerine inhibisyon etkisi olduğu, ayrıca A vitamininin provitamini olan retinoidlerin de, kimyasal karsinojenlere, radyasyona ve virüs transforming faktöre karşı etkisi, invitro deneylerle gösterilmiştir^(33,35). Bollag⁽³⁶⁾, Retinoid asit tedavisi ile larengeal lökoplaki regresyonunu, Hong ve arkadaşları⁽³⁷⁾ ise, ikinci primer

tümör gelişiminin düştüğünü yayınlamışlardır. β -Carotene ve A vitamini seviyeleri, baş-boyun epidermoid kanserli hastalarda düşük bulunmuş, ilişkisi açıkça ortaya konamamıştır. Graham ve arkadaşları⁽³⁸⁾, A ve C vitamini eksikliğinde, baş-boyun squamoz hücreli kanserlerinde 2.5-3 kat artma olduğunu bildirmişlerdir.

Mettlin ve arkadaşları⁽³⁹⁾, sebze ve meyva tüketiminin, ayda 80 defadan, 40 defaya inmesi halinde kanser riskinin 4-5 kat arttığını ifade etmektedir. Lahana ve karnabahar türü sebzeler içinde bulunan, inol ve flavinol maddelerinin, kimyasal maddelerle oluşan kanserleri inhibe ettiği gösterilmiş, ancak fazla alınmasının larenks kanseri insidansını düşürmediği gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Proteaz inhibitörlerinin, bazı kanser türlerinde insidansı düşürdüğü, hayvanlarda gösterilmiş; bazı epidemiyolojik çalışmalarda, sigara ve alkol kullanmayan vejeteryan popülasyonda diğer gruba göre baş-boyun kanseri oranı az bulunmuştur⁽⁴¹⁾.

Radyasyona maruz kalma

Radyoloji teknisyenlerinin ellerinde, epidermoid kanser geliştiği 1902'de farkedildi⁽⁴²⁾. O günden beri radyasyonla, yassı hücreli kanser arasındaki ilişkiden hep şüphelenilmiştir⁽⁴³⁾. Radyasyonun kanser etkisi için süre uzundur ve 40 yıl olarak ileri sürülmektedir. Tirotoksikoz ve tüberküloz adenit için uygulanan radyoterapiden sonra, larengeal kanser vakaları rapor edilmiştir^(34,44).

Viral risk faktörleri

Kanser gelişmesinde rol oynadığı bildirilen ve 60 kadar alt varyantı tarif edilen Human Papilloma Virusların (HPV), deri ve mukozada, proliferatif lezyonlar yaptığı bilinmektedir⁽⁴⁵⁾. Larengeal papillomlar, klinik ve histolojik olarak kondiloma aküminatum'a

benzese de, bunların ancak %10'unda virus partikülleri gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. Son yıllarda geliştirilen DNA tesbit yöntemleri sayesinde, virusların tesbit edilmeleri kolaylaşmış, bu sayede larengeal kanserlerde, %40'lara varan oranda HPV DNA'ları gösterilmiştir⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

Genellikle larengeal papillomlar benign davranır, ancak bazı vakalarda lezyonlar malign özellik kazanmaktadır. Cummings ve Kaufman⁽⁵⁰⁾, larengeal papillomlu hastalarının 10 yıl takipleri sonunda, hastalarının %21'inde ya larenks yada aero-dijestif traktusun başka bir yerinde squamoz kanser meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Birçok yazar, HPV'nin subtiplerinden 16, 18, 30 ve 33 numaralı olanlarının, larengeal papillom gelişmesinde daha etkili olduklarını yazmışlardır^(50,51).

Son yıllardaki çalışmalarda HPV ve tümör supresör gen(p53) arasındaki bağlantı açıklanmıştır. HPV'nin ürünü olan E6 proteini, p53'ü bağlayarak onun tümör supresör fonksiyonunu engellemektedir⁽⁵²⁾.

Gastroözofageal (larengofarengeal) reflü

Gastroözofageal reflüye bağlı gelişen, larengeal kontakt ülser ve granülom vakaları, ilk olarak 1968 yılında Cherry ve Marguilies⁽⁵³⁾, ayrıca Delahunty ve Cherry⁽⁵⁴⁾ tarafından bildirilmiştir. O günden beri de gastroözofageal reflünün, larengeal karsinogenezi artıran yardımcı faktör olduğuna inanılır.

Glanz ve Kleinsasser⁽⁵⁵⁾, 1976 yılında, enflemasyonla ve özofageal reflü ile larengeal kanser arasında ilişki olabileceğini, aynı konuda Morrison⁽⁵⁶⁾, Ward ve Hanson⁽¹⁰⁾ kesin ilişki olduğunu söylemişlerdir.

Çift prop kullanarak özofagus alt ucu ve krikofarenjikus bölgesinin monitörizasyonu ile larenks kanserli hastalarda, hipofarenks-teki asit gösterilmiş olup, Koufman ve Cummings⁽⁵⁷⁾ tarafından yapılan benzer bir

çalışmada, erken yaşta larenks kanseri olan hastalarının %72'sinde reflü bulmuşlardır.

Reflünün, larengeal kanser gelişimindeki etkisi ispatlanmış değilse de, larenkste akut ve kronik enflamatuvar etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sigara, reflü ve enflemasyonun, larengeal kanser gelişiminde beraber etki yapabileceğine, ve en azından, birbirine yardımcı faktörler olduklarına inanılmaktadır.^(9,58-60)

Squamos hücreli karsinogenezde multifaktöriyel teori

Larenkste, yassı hücreli kanser gelişiminde rolü olduğu düşünülen, yukarda sayılan risk faktörleri birbiri ile bağlantılı olabilirler. Bu faktörler birbirini tamamlayıcı, hatta etkilerini artırıcı rol oynayabilirler. Mukozal enflemasyon, yaralanma ve/veya enfeksiyon, karsinogenezde kritik bir role sahiptir.

Klinik gözlemler, HPV'nin, yassı epitelin bulunduğu, deri, burun, larenks, serviks ve rektal bölge gibi sahaların, sadece bir enfeksiyonu şeklindedir. Enfeksiyon, trakeo-bronşial sistemde görüldüğü zaman, bulunduğu sahalarda squamos metaplazi görülmüştür. Bu tip metaplaziler, sigara, reflü ve diğer kronik enfeksiyonlar tarafından artırılmış olabilir. Squamos kanser etyolojisinde, HPV'nin büyük rol oynadığı kabul edilebilir. Ancak bunun tek başına değil de ikinci bir yardımcı faktör ile birlikte meydana geldiğini söylemek daha doğru olur.

Larengeal epidermoid kanser patogenezinde, yardımcı faktör olarak tütün, önemli bir yer işgal eder. Larengeo-farengeal reflü de bir bu kadar önemlidir. Etanol ise büyük bir risk faktörü olarak görülmektedir. Zira etanol inhale edilmemektedir. Etanol karsinogenezdeki etkisini, immün sistemi etkileyerek veya reflüyü artırıcı etki yaparak göstermektedir diye spekülasyon olarak yaklaşılabilir.

Yassı hücreli kanser, sigara ve alkol kullananlarda, belki reflüleri olduğu için gelişmekte, belki de bu hastaların bir kısmında açığa çıkmamış HPV bulunduğu için meydana gelmektedir. Deri için, HPV ve ultraviyole ışını kombinasyonu, oral kavite için ise HPV ve Herpes Simplex kombinasyonu etken olarak rol oynamaktadır denilebilir. Her vakada HPV bulunmamaktadır, bu nedenle bu vakalarda, kronik enflemasyon sebep olarak gösterilebilir.

Sonuç olarak, HPV enfeksiyonu ve diğer kirlilik etkenleri, maruz kalınan maddeler, tütün kullanımı ve reflü arasındaki ilişki, tam olarak ispatlanmış değildir. Tüm bu yazdıklarımızdan anlaşılmaktadır ki, gerçekte larengeal kanser etyolojisinde, henüz tek bir faktör gösterilmiş değildir. Etiyolojik faktörler, ancak multifaktöriyel olarak doğrulanmış durumdadır.

Geliş tarihi : 15.11.1999

Yayına kabul tarihi : 14.02.2000

Yazışma adresi:

Dr. Recep ÜNAL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR .

1. Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. Otolaryngol Clin North Am 1985; 18: 367-388.
2. Ferlito A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implication. Acta Otolaryngol (Stockh) Supp 1977; 342: 8-38.
3. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor: A study based on the clinical and pathological findings in 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. Cancer

- 1961; 14: 55-66.
4. Williams RR, Horn JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study of the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58: 525-547.
 5. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA: Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer. *Cancer* 1982; 50: 1195-1199.
 6. Shapshay SM, Hong WK, Fried MP, et al: Simultaneous carcinomas of the esophagus and upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 88: 373.
 7. Healey GB, Strong MS, Uchmakli A, et al: Carcinoma of the palatine arch: The rationale of therapeutic selection. *Am J Surg* 1978; 132: 498.
 8. Wynder EL, Dod H, Bloch DA, et al. Epidemiologic investigation of multiple primary cancers of the upper alimentary and respiratory tracts. *Cancer* 1969; 24: 730-739.
 9. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, et al. Effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987; 258: 2077-2079.
 10. Ward PH, Hanson DG. Reflux as etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 1195-1199.
 11. Olsen J, Sabreo S: Occupation causes of laryngeal carcinoma. *J Epidemiol Commun Health* 1984; 38: 117-121.
 12. Olsen J, Sabreo S, Fasting U. Interaction of alcohol and tobacco as risk factors in cancer of the laryngeal region. *J Epidemiol Commun Health* 1985; 30: 165-168.
 13. Maier H, Gewelke U, Dietz A, et al. Risk factors of cancer of the larynx: Results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 577-582.
 14. Manning KP, Skegg DCG, Stell PM, et al. Cancer of the larynx and other occupational hazards of mustard gas workers. *Clin Otolaryngol* 1981; 6: 165-170.
 15. Schmidt W, Popham RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer* 1981; 47: 1031-1041.
 16. Jayant K, Balakrishman V, Sanghvi LD, et al. Carcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria Australia. *Cancer* 1975; 36: 1115-1121.
 17. DeStefani E, Correa P, Oreggia F, et al. Risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1987; 60: 3087-3091.
 18. Wynder EL, Bross IJ, Day E. A study of the environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 1956; 9: 89-110.
 19. Falk RT, Pickle LW, Brown LM, et al. Effect of smoking and alcohol consumption on laryngeal cancer risk in coastal Texas. *Cancer Res* 1989; 49: 4024-4029.
 20. Rothman KJ. The effect of alcohol consumption on risk of cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1978; 88(supl8): 1-5.
 21. Rothman KJ, Cann CI, Flanders W, et al. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev* 1980; 2: 195-209.
 22. Herity B, Moriarty M, Bourke GJ, et al. A case-control study of head and neck cancer in the Republic of Ireland. *Br J Cancer* 1981; 43: 177-182.
 23. Stevens MH, Gardner JW, Parkin JL, et al: Head and neck cancer survival and life-style change. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 746-749.
 24. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991; 101 (suppl 53): 1-78.
 25. Weaver A, Fleming SM, Smith DB, et al. Mouthwash and oral cancer: Carcinogen or coincidence? *J Oral Surg* 1979; 37: 250-253.
 26. Acheson ED, Cowdell RH, Rang EH. Nasal cancer in England and Wales: An occupational survey. *Br J Ind Med* 1981; 38: 218-224.
 27. Flanders WD, Cann CI, Rothman KJ, et al. Work-related risk factors for laryngeal cancer. *Am J Epidemiol* 1974; 19: 23-32.
 28. Morgan RW, Shettigara PT. Occupational asbestos exposure, smoking and laryngeal carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 1976; 271: 308-310.
 29. Pollan M, Lopez-Abente G. Wood-related occupations and laryngeal cancer. *Cancer Detect Prev* 1995; 19: 250-257.

30. Decoufle P. Cancer risks associated with employment in the leather and leather products industry. *Arch Environ Health* 1979; 34: 27-33.
31. Decoufle P, Stanislawczyk K, Houten L, et al. A retrospective survey of cancer in relation to occupation. NIOSH Research Report. DHEW Publication No. [NIOSH] 1977; 77-178.
32. Lynch J, Hanis NM, Bird MG, et al. An association of upper respiratory cancer with exposure to diethyl alcohol. *J Occup Med* 1979; 21: 333-341.
33. Pederson E, Hogetveit AC, Anderson A. Cancer of the respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 1973; 12: 32-41.
34. Sakamoto A, Sakamoto G, Sugano H. History of cervical radiation and incidence of carcinoma of the pharynx, larynx, and thyroid. *Cancer* 1979; 44: 718-723.
35. Shekelle B, Lepper M, Liu S, et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet* 1981; 2: 1185-1190.
36. Bollag W. Retinoids and cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3: 207-215.
37. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323: 795-801.
38. Guenel P, Chastang J-F, Luce D et al. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Immun Health* 1988; 42: 350-354.
39. Mettlin C, Graham S, Priore R, et al. Diet and cancer of the esophagus. *Nutr Cancer* 1981; 2: 143-147.
40. Graham S, Mettlin C, Marshall J, et al. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 675-680.
41. Rossman TG, Troll W. Protease inhibitors in carcinogenesis: Possible sites of action. In Slaga TJ (ed): *Carcinogenesis*, vol 5. *Modifiers of Chemical Carcinogenesis*. New York, Raven Press, 1980; 127-143.
42. Fry RJM. Radiation carcinogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 3: 219-226.
43. Hatfield PM, Schulz MD. Postirradiation sarcoma. *Radiology* 1972; 96: 563-602.
44. Scanlon EF, Sener SF. Head and neck neoplasia following irradiation for benign conditions. *Compr Ther* 1981; 7: 59-64.
45. Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315: 1059-1064.
46. Kashima H, Tzyy-Chou W, Mounts P, et al. Carcinoma ex-papilloma: Histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx. *Laryngoscope* 1988; 98: 619-624.
47. Howley PM. The human papillomaviruses. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 429-432.
48. Ishibashi T, Matsushima S, Tsunokawa Y, et al. Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 294-298.
49. Kiyabu MT, Shibata D, Arnheim N, et al. Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 221-224.
50. Weiner GJ, Cooper JB, Wu WC, et al. Is hoarseness an atypical manifestation of gastroesophageal reflux? An ambulatory 24 hour pH probe study. *Gastroenterology* 1986; 90: 1691.
51. Terry RM, Lewis FA, Robertson S, et al. Juvenile and adult laryngeal papillomata: Classification by in-situ hybridization for human papillomavirus. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 135-139.
52. Salam MA, Rockett J, Morris A. General primer-mediated polymerase chain reaction for simultaneous detection and typing of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 84-88.
53. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the arynx. *Laryngoscope* 1968; 78: 1937-1940.
54. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968; 78: 1941-1947.
55. Glanz H, Kleinsasser O. Chronische laryngitis und carcinom. *Arch Otolaryngol* 1976; 212: 57-75.
56. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a

- causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 370-373.
57. Weiner GJ, Koufman JA, Wu WC, et al. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: Documentation with 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1503-1508.
58. Vitale GC, Cheadle WG, Patel B, et al. Effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* 1987; 258: 2077-2079.
59. Stanciu C, Bennett JR. Smoking and gastroesophageal reflux. *Br Med J* 1972; 3: 793-795.
60. Vitale GC, Cheadle WF, Patel B, et al. Smoking delays gastric emptying of solids. *Gut* 1989; 30: 50-53.