

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Laryngeal squamous cell carcinoma and gastroesophageal reflux disease: literature review

Gintarė Petreikytė¹, Žygimantas Mickus¹, Evaldas Padervinskis²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, Department of Otorhinolaryngology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. It is known that the development of laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) is influenced by smoking, alcohol consumption and other factors. As the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) and LSCC increases, there is more and more discussion in the world about the negative effects of long-term gastric irritation on laryngeal mucosa. Accordingly, novel data presents that GERD can be an independent etiological risk factor of LSCC.

Aim: to evaluate the characteristics of laryngeal squamous cell carcinoma and gastroesophageal reflux disease and possible relationship between these pathologies.

Methods. The search for literature was performed in online databases using the following keywords and their combinations: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, helicobacter pylori, laryngeal squamous cell carcinoma, laryngeal malignancy, laryngeal mucosa. 10 main publications were included. Descriptive analysis was used to analyze the literature.

Results. *H. pylori* colonization and long-term irritation of the larynx with gastric content can cause inflammatory damage and carcinogenic progression of the epithelium. Patients diagnosed with reflux are 2.47 times more likely to have laryngeal cancer and the association remains when controlling for other risk factors, such as smoking and alcohol consumption. Additionally, patients, who previously underwent antireflux surgery, have a reduced risk of laryngeal cancer.

Conclusions. GERD can be associated with the development of LSCC, independently from smoking and alcohol consumption. Long-term irritation with gastric acid, *H. pylori* colonization can cause microscopic and macroscopic changes in the laryngeal mucosa, which can induce chronic inflammation and oncological progression.

Keywords: laryngeal squamous cell carcinoma, laryngeal cancer, gastroesophageal reflux, laryngopharyngeal reflux, *h. pylori*.

Gerklų plokščiųjų ląstelių karcinoma ir gastroezofaginio reflukso liga: literatūros apžvalga

Gintarė Petreikytė¹, Žygmantas Mickus¹, Evaldas Padervinskis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno Klinikos, Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Nustatyta, kad gerklų plokščiųjų ląstelių karcinomos (GPLK) išsivystymui turi įtakos rūkymas, alkoholio vartojimas ir kiti veiksniai. Didėjant gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) ir GPLK paplitimui, pasaulyje vis daugiau diskutuojama apie ilgalaikio skrandžio rūgšties dirginimo neigiamą poveikį gerklų epitelio ląstelėms. Atsiranda naujų duomenų, jog gastroezofaginis refluksas gali būti nepriklausomas etiologinis GPLK išsivystymo rizikos veiksnys.

Darbo tikslas: apžvelgti gerklų plokščiųjų ląstelių karcinomos ir gastroezofaginio reflukso ligos ypatumus bei šių patologijų galimas sąsajas šiuo metu nagrinėjamas literatūroje.

Tyrimo metodai: mokslinės literatūros paieška buvo atliekama naudojant medicininės tematikos duomenų bazes. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: gastroezofaginio reflukso liga, laringofaringinis refluksas, *Helicobacter pylori*, gerklų plokščiųjų ląstelių karcinoma, gerklų vėžys, gerklų gleivinė. Įtraukta 10 pagrindinių mokslinių straipsnių. Literatūrai analizuoti taikyta aprašomoji analizė.

Rezultatai. *H. Pylori* kolonizacija ir ilgalaikis gerklų dirginimas skrandžio turiniu, ypač pepsinu, gali sukelti uždegiminę pažeidimą ir karcinogeninį epitelio progresavimą. Pacientams su reflukso diagnoze 2,47 karto labiau tikėtina gerklų vėžio liga ir ši sąsaja išlieka kontroliuojant rūkymo ir alkoholio vartojimo rizikos veiksnius. Po antirefluksinės chirurgijos taikymo stebima sumažėjusi gerklų vėžio išsivystymo rizika.

Išvados. GERL gali būti susijusi su GPLK išsivystymo rizika nerūkantiems bei alkoholio nevartojantiems pacientams. Ilgalaikis skrandžio rūgšties dirginimas, *H. Pylori* kolonizacija sukelia mikroskopinius ir makroskopinius pokyčius gerklų gleivinėje ir skatina lėtinės infekcijos išsivystymą bei onkologinį progresavimą.

Raktažodžiai: gerklų plokščiųjų ląstelių karcinoma, gerklų vėžys, gastroezofaginis refluksas, laringofaringinis refluksas, *h. pylori*.

1. Įvadas

Gerklų vėžys yra retas onkologinis susirgimas, vertinant pagal bendrą onkologinių susirgimų dažnį. 2018 m. buvo nustatyta apie 177 tūkst. naujų gerklų vėžio atvejų visame pasaulyje [1]. Gerklų vėžio paplitimas pastaraisiais metais padidėjo 24 % ir sudaro 14 atvejų per metus tenkančių 100000 gyventojų. Vyrams ši onkologija pasitaiko 5 kartus dažniau nei moterims [2]. „Nacionalinio vėžio instituto“ duomenimis, 2017 m. Lietuvoje užregistruoti 176 gerklų vėžio atvejai [3]. GPLK sudaro apie 30% visų galvos ir kaklo piktybinių navikų atvejų [4]. Dažniausiai gerklų vėžys yra diagnozuojamas vėlyvose stadijose, todėl blogėja ligos prognozė bei pacientų išgyvenamumo rodikliai [5]. Daugiau nei 40 % pacientų, sergančių GPLK, yra nustatomas pažengusios stadijos vėžys [6]. Žinoma, jog GPLK išsivystymui turi įtakos rūkymas, alkoholio vartojimas, sveikatai nepalanki mityba, žmogaus papildomos virusas, ypač 16 tipas, genetiniai faktoriai, radiacijos poveikis, lėtinis uždegimas, imunosupresija [7], tačiau pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų, jog gastroezofaginis refliuksas gali būti nepriklausomas etiologinis GPLK rizikos veiksnys [6]. GERL yra viena dažniausių gastroenterologinių ligų [8]. Naujaisiais duomenimis, bendras GERL paplitimas pasaulyje sparčiai didėja ir šiuo metu siekia 14 %, o Europos šalyse paplitimas varijuoja nuo 8,8 iki 25,9 % [9], tačiau pabrėžiama, jog šis rodiklis gali būti didesnis dėl vartojamų nereceptinių GERL simptomus lengvinančių medikamentų [10,11]. Didėjant GERL ir GPLK paplitimui, pasaulyje vis daugiau diskutuojama apie ilgalaikio skrandžio rūgšties dirginimo neigiamą poveikį gerklų epitelio ląstelėms, tad šiame straipsnyje apžvelgsime galimą gastroezofaginio refliuksso ryšį su GPLK išsivystymu.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Naujausios mokslinės literatūros, susijusios su GPLK ir GERL, paieška buvo atliekama naudojant PubMed, ClinicalKey, Google Scholar duomenų bazes. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: gastroezofaginio refliuksso liga, laringofaringinis refliuksas, *Helicobacter pylori*, gerklų plokščiųjų ląstelių karcinoma, gerklų vėžys, gerklų gleivinė. Duomenų bazėse pagal pateiktas užklaudas rasta 612 publikacijų. Pagrindiniai literatūros šaltiniai buvo atrinkti remiantis šiais kriterijais: 1) straipsniai, publikuoti nuo 1999 iki 2023 m. recenzuojamuose leidiniuose; 2) straipsniai, kuriuose nagrinėjamos GERL ir GPLK sąsajos, GERL pažeidimo mechanizmai gerklose; 3) įtraukiamos sisteminės literatūros apžvalgos ir metaanalizės bei klinikiniai tyrimai, kurių imtis ne mažesnė nei 10000 tiriamųjų, vertinant bendrai analizuojamus atvejus. Iš viso atrinkta 10 publikuotų mokslinių straipsnių. Literatūrai analizuoti taikyta aprašomoji analizė.

3. Tyrimo rezultatai

3.1. Gerklų plokščiųjų ląstelių karcinoma

GPLK yra viena dažniausių galvos ir kaklo piktybinių navikų morfologinių rūšių ir sudaro 98% visų gerklų onkologijų [1,12]. Šis onkologinis susirgimas pasireiškia vis jaunesnio amžiaus pacientams bei daugeliu atvejų yra diagnozuojamas pažengusiose stadijose [3]. GPLK yra skirstoma į supraglotinės, glotinės ir subglotinės srities vėžį. Bendras GPLK sergančių pacientų 5 metų išgyvenamumas JAV siekia 63 % [13]. Atsižvelgiant į lokalizaciją, geriausi rodikliai yra stebimi esant glotinės srities plokščiųjų ląstelių karcinomai - 5 metus išgyvena apie 77 % sergančiųjų, o esant supraglotinės srities karcinomai, išgyvenamumas yra prasčiausias - šis skaičius yra beveik dukart mažesnis ir siekia 46 % [14]. Jungtinės Karalystės registrų duomenimis, T1 stadijos gerklų vėžio 5 metų išgyvenamumas siekia

90 % ir tik 30 % pacientų išgyvena 5 metus, jeigu yra nustatyta T4 stadija [15]. Sergantys trečios ir ketvirtos stadijos GPLK turi 7,6 karto didesnę mirties nuo gerklų vėžio tikimybę nei pacientai, kuriems nustatyta ankstyva pirmoji stadija [16,17]. 2023 m. atlikta metaanalizė parodė, jog blogesnę ligos prognozę lemia vyresnis nei 60 m. amžius, alkoholio vartojimas, rūkymas, pažengusios stadijos vėžys (III ir IV), ≥ 1 Charlson komorbidiškumo indeksas, metastazės limfmazgiuose, bloga

patologinė diferenciacija. Autoriai apibendrina, kad pagal gautus rezultatus reikšmingiausias prognostinis gerklų plokščiųjų ląstelių karcinomos faktorius yra ligos išplitimas pagal TNM klasifikaciją [18]. 2015-2019 m. publikuotos skirtingos metaanalizės tyrė įvairių rizikos veiksnių įtaką gerklų vėžio išsivystymui. GPLK išsivystymo rizikos reikšmės pateiktos 1 lentelėje:

1 Lentelė. Rizikos veiksnių įtaka gerklų vėžio išsivystymui

Publikacija	Rizikos veiksnys	GPLK išsivystymo rizika rizikos veiksnio veikiamoje grupėje (šansų santykis)
2015, Bagnardi ir kt. [19]	Alkoholis (>50 g/d)	2.65
2017, Zuo ir kt. [20]	Rūkymas	7.01
2017, Grosso ir kt. [21]	Prasta mityba	1.64
2019, Parsel ir kt. [22]	GERL	2.47

Įvairūs literatūros šaltiniai nurodo, jog nustatant prognozę papildomai galima remtis ir kitais nespecifiniais ligonio bendros būklės duomenimis. Pavyzdžiui, pacientams, kurių bendrame kraujo tyrime yra nustatytas padidėjęs neutrofilų ir limfocitų, trombocitų ir limfocitų bei monocitų ir limfocitų kombinacijų santykis, taip pat galima numatyti prastesnę išgyvenamumo tikimybę [16,17,23]. Nurodoma, kad padidėjęs limfocitų skaičius, kartu susijęs su H. Pylori infekcija, gali būti vertinamas kaip blogos prognozės rodiklis gerklų ikivėžinių pažeidimų atvejais [24]. Olandijos tyrėjų Te Riele ir kt. atliktos studijos duomenimis, anemija ir per mažas kūno masės indeksas turi reikšmingą įtaką bendram GPLK sergančių pacientų išgyvenamumui, nepriklausomai nuo gretutinių patologijų [25]. Be to, vokiečių mokslininkų Bochen

ir kt. pastebėta, jog GPLK sergantiems pacientams yra dažnas vitamino D trūkumas kraujyje (< 30 ng/l), o tai gali lemti metastazių plitimą į sritinius limfmazgius bei pabloginti ligos prognozę [26]. Žvelgiant į biocheminių kraujo tyrimų rezultatus, C-reaktyvaus baltymo ir albumino santykis gali turėti prognostinę reikšmę – 2021 m. atlikta metaanalizė apibendrina, kad padidėjęs šių rodiklių santykis yra siejamas su blogesniu pacientų išgyvenamumu [27].

Gerklų vėžys dažniausiai pasireiškia užkimimo požymiais, tačiau gali būti stebimi ir kiti rečiau pasitaikantys simptomai. Simptomų pasiskirstymas ir jų dažnis skirtingose retrospektyvinėse studijose pateiktas 2 lentelėje. 2019 m. studijos, nagrinėjusios gerklų vėžio klinikinius požymius duomenimis, onkologijos tikimybė padidėja > 3 %, kai

užkimimas yra lydimas disfagijos, burnos simptomų, otalgijos, nemigos, pasikartojančio dusulio. Vertinant skirtingas simptomų kombinacijas, pastebėta, kad užkimimas kartu su padidėjusiais infekciniais rodikliais bei užkimimas su gerklės skausmu (išsakomu antro apsilankymo

metu) yra siejamas su didžiausia gerklų vėžio rizika – 15 % ir 12 % atitinkamai [28]. Retais atvejais gali būti stebimi paraneoplastiniai sindromai, kurie dažniausiai pasireiškia esant supraglotinės srities GPLK bei apsunkina ankstyvą diagnostiką [29].

2 Lentelė. Simptomų pasiskirstymas ir jų dažnis gerklų vėžiu sergantiems pacientams

Publikacija	Bendra tiriamųjų imtis	Tirta gerklų sritis	Vertinti simptomai	Labiausiai paplitę simptomai	Dažnis (%)
2005, Hansen ir kt. [34]	544	Glotinė	Užkimimas, gerklės dirginimas, kosulys, otalgija, dusulys, disfagija, svorio netekimas, tumoro aptikimas	Užkimimas	99,3
				Gerklės dirginimas	2,9
				Kosulys	1,7
				Otalgija	1,3
2014, Tachibana ir kt. [35]	371	Glotinė	Užkimimas, gerklės simptomai (gerklės skausmas, svetimkūnio pojūtis gerklėje), nosies simptomai (kraujavimas iš nosies, pansinusitas), kosulys, skrepliavimas	Užkimimas	91,4
				Gerklės simptomai (gerklės skausmas ir svetimkūnio pojūtis gerklėje)	8,6
				Nosies simptomai (kraujavimas iš nosies ir pansinusitas)	1,6
				Kosulys, skrepliavimas	1
2020, Boçi ir kt. [36]	679	Glotinė, subglotinė, supraglotinė	Užkimimas, disfagija, dusulys, odinofagija, otalgija, stridoras, tumoro aptikimas	Užkimimas	79,8
				Disfagija	42,5
				Dusulys	25,4
				Odinofagija	20,4
2023, Cirstea ir kt. [37]	152	Neišskirta	Užkimimas +/- dusulys, dusulys, disfagija	Užkimimas +/- dusulys	93,4
				Dusulys	5,9
				Disfagija	0,7

3.2 Gastroezofaginio refliuksa liga

Gastroezofaginis refliuksas yra skrandžio turinio atgalinis srautas į stemplę – tai gali būti normalus fiziologinis procesas, tačiau dažnas refliuksa pasireiškimas sukelia stemplės gleivinės pažeidimą, uždegimą bei klinikinių simptomų raišką, o ši būklė vadinama GERL [30]. Ligos patofiziologija yra kompleksiška ir mokslininkų dar ne visiškai išaiškinta. Dažniausiai refliuksas yra sutrikusios apatinio stemplės sfinkterio funkcijos pasekmė, tačiau patologija gali išsivystyti ir dėl kitų priežasčių - diafragminės išvaržos ar anatominių pakitimų, lemiančių slėgio gradiento persiskirstymą (pavyzdžiui, dėl nutukimo ar nėštumo) [31]. Pagal vyraujančius simptomus literatūroje yra išskiriama ekstra-ezofaginė GERL forma – LFR, kurio metu skrandžio turinio atgalinis srautas pasiekia gerklaryklę [32,33].

GERL gali pasireikšti dėl tam tikrų genetinių ypatumų ir netinkamo gyvenimo būdo, tačiau genetinės GERL predispozicijos išaiškinimui vis dar yra reikalingos tolimesnės studijos [38,39]. Nustatyta, kad didėjantis kūno masės indeksas yra susijęs su didesne GERL išsivystymo rizika [40]. Metaanalizės ir sisteminės apžvalgos duomenimis, prie rizikos veiksnių galima priskirti vyresnį paciento amžių, rūkymą ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimą [9,41].

Kliniškai GERL yra būdingi nemalonūs ezofaginiai simptomai: nuo 72 iki 99 % pacientų jaučia rėmenį, nuo 33 iki 86 % - skrandžio turinio atpylimą, o skausmu krūtinkaulio bei epigastriumi srityje skundžiasi iki 70 % pacientų [42]. Laringofaringinei GERL formai yra būdingas užkimimas, lėtinis kosulys, gerklės skausmai ar nuolatinis skreplių gerklėje susidarymas [43,44].

GERL gydymui skiriami protonų siurblio inhibitoriai, rekomenduojama gyvenimo būdo korekcija, o retais atvejais prireikia laparoskopinės fundoplikacijos operacijos [45]. Nustatyta, kad

laikantis subalansuotos dietos ir sveiko gyvenimo būdo principų, galima sumažinti GERL simptomų pasireiškimą iki 40 % [46], todėl gyvenimo būdo intervencija yra pirmo pasirinkimo, gydant GERL [41,47]. Pacientams skiriami protonų siurblio inhibitoriai yra efektyviausi medikamentai GERL simptomų mažinimui ir erozinio ezofagito gydymui [48,49]. Šiuos vaistus vartoja nuo 7 iki 9 % suaugusiųjų ir daugiau nei 20 % vyresnių nei 65 metų pacientų [50-53]. Laparoskopinė fundoplikacija yra dažniausiai atliekama chirurginė operacija gydant GERL. Simptomų palengvėjimas po šios operacijos pasireiškia net iki 90 % pacientų [54], tačiau chirurginė intervencija pasižymi didesne rizika ir sunkesnėmis komplikacijomis nei medikamentinė terapija, todėl šis gydymo metodas nėra pirmas bei pasirenkamas daug rečiau [55]. Pasaulyje vis daugiau diskutuojama apie GERL įtaką GPLK ir mokslininkai stebi, jog tinkamas GERL sukeltų simptomų slopinimas ir adekvatus gydymas gali mažinti skrandžio turinio regurgitaciją, sukeltą pažeidimą gerklose bei GPLK išsivystymo riziką [56,57]. Tyrėjai atlieka didelių apimčių studijas, nagrinėjančias GPLK ir GERL sąsajas: 2021 m. publikuotas JAV atliktas perspektyvinis kohortinis tyrimas Wang ir kt. autorių su 490 tūkst. tiriamųjų [58], 2020 m. Skandinavijos šalyse Yanes ir kt. atliko studiją su bendra 814 tūkst. tiriamųjų imtimi [59], 2018 m. publikuota sisteminė apžvalga ir metaanalizė, tirianti sąsajas tarp GERL ir GPLK [22] bei 2020 m. publikuota sisteminė apžvalga ir metaanalizė tirianti sąsajas tarp GERL bei galvos ir kaklo navikų [57].

3.3 Ilgalaikio skrandžio rūgšties dirginimo sukelti pakitimai gerklų gleivinėje

Manoma, jog skrandžio rūgšties dirginimas sukelia dvejopą poveikį gerklų gleivinėje – tiesioginį ir netiesioginį. Tiesioginis mechanizmas yra susijęs su gerklų epitelio dirginimu, atsirandančiu dėl

skrandžio turinio, kurio sudėtyje yra pepsino, druskos rūgštis, tripsino, tulžies rūgščių, kitų baltymų, grįžimo į gerklės sritį. Netiesioginis poveikis pasireiškia, kai skrandžio turinys dirgina distalinę stemplės dalį, stimuliuojami chemoreceptoriai gleivinėje ir aktyvinami vagaliniai refleksai, sukeliantys kosulį bei krenkštimą. Sistemines apžvalgas Lechien ir kt. autorių teigimu,

netiesioginės pažaidos mechanizmas skirtingų tyrėjų yra vis dar vertinamas kontraversiškai, tačiau tiesioginis poveikis yra įrodytas ir patvirtintas daugelio studijų duomenimis [60]. Studijos, tiriančios tiesioginį reflukso turinio poveikį gerklų epiteliumi pateiktos 3 lentelėje.

3 Lentelė. Studijos, tiriančios tiesioginį reflukso turinio poveikį gerklų epiteliumi

Publikacija	Studija	Imtis	Rezultatai
2003, Galli ir kt. [61]	Vienmomentinis skerspjūvio tyrimas	40 pacientų	Tulžies reflukso turinys gali sukelti gerklų epitelio uždegiminius ir neoplastinius pakitimus
2006, Johnston ir kt. [62]	Stebėjimo tyrimas	Gerklų bioptatai iš 3 pacientų su LFR ir 6 kontrolių	Pepsinas gali sukelti streso baltymų (Sep70, Sep53, ir Hsp70) pokyčius, netinkamą apsauginį gerklų epitelio ląstelių atsaką į rūgštis ir ląstelinę pažaidą
2008, Samuels ir kt. [63]	Eksperimentinis tyrimas	Gerklų bioptatai iš 3 pacientų su LFR ir 2 kontrolių	Pepsinas gali sukelti apsauginio gerklų gleivinės sluoksnio degeneraciją reflukso metu
2011, Jiang [64]	Perspektyvinis atvejų serijos tyrimas	7 tiriamieji ir 21 kontrolės	Pepsinas yra aptinkamas gerklų epitelyje. Siūloma naudoti imunohistocheminį pepsino dažymą, kaip klinikinį diagnostinį įrankį LFR diagnozavimui
2012, Johnston [65]	Transliacinis tyrimas	5 sveiko gerklų audinio mėginiai	Pepsinas skatina gerklų epitelio proliferaciją bei keičia genų, susijusių galvos ir kaklo navikų karcinogeneze, ekspresiją
2019, Tan ir kt. [66]	Laboratorinis eksperimentinis tyrimas	87 pacientų su gerklų karcinoma gerklų audinio mėginiai	Pepsinas sukelia epitelio-mezenchiminius pokyčius, skatina gerklų karcinomos proliferaciją ir metastazavimą
2019, Lechien ir kt. [67]	Sistemine apžvalga	Įtrauktos 42 studijos	Dirginantis LFR poveikis gali sukelti pažaidą balso klosčių gleivinėje, mazgelius, polipus ar Reinkės edemą
2020, Samuels ir kt. [68]	In vitro transliacinis tyrimas	1 sveiko žmogaus gerklų epitelio mėginiai	Net ir trumpas pepsino poveikis gerklų gleivinėse sukelia su vėžiu susijusias reakcijas, įskaitant sutrinkančią ląstelinę vėžinių molekulių reguliaciją
2020, McCormick [69]	In vitro transliacinis tyrimas	Gerklų bioptatai iš 3 pacientų su LFR ir 8 pacientų su GPLK	Skrandžio protonų pompos H ⁺ /K ⁺ ATPazės ekspresija yra dažna gerklose, esant LFR ir GPLK. Ši ATPazė, priklausomai nuo ekspresijos, gali prisidėti prie pablogėjusio mukociliarinio klirensa, uždegimo išsivystymo ir karcinogenezės
2020, De Corso ir kt. [70]	Stebėjimo perspektyvinis lyginamasis tyrimas	62 pacientai su įtariama LFR diagnoze	Reflukso turinyje esanti tulžies rūgštis gali sukelti gerklų gleivinės pažaidą. Didesnė tulžies rūgštis koncentracija lemia sunkesnius simptomus

Gerklų epitelio ląstelės yra žymiai jautresnės pepsino poveikiui nei stemplės ląstelės, todėl manoma, kad didžiausia pažaida gerklose atsiranda būtent dėl pepsino poveikio [60,66,71,72]. Nors pepsinas yra aktyvus, kai terpės pH svyruoja tarp 1,5-6,0, pakartotini reflukso epizodai gali aktyvuoti fermentą. Ši hipotezė galėtų paaiškinti protarpinių simptomų raišką ir nepastoviai jaučiamus reflukso epizodus. Kitas aktyvinimo kelias gali pasireikšti per pepsino endocitozę į intraląstelines struktūras. Pepsinas ląstelėse sukelia mitochondrijų pažaidą bei paskatina uždegiminių mediatorių ir ląstelių aktyvaciją, neigiamai veikia angiogenezę, žaizdų gijimą, o per interleukiną-8 skatina gerklų epitelio ląstelių proliferaciją ir migraciją. Be to, šis fermentas ilgainiui sutrikdo mucinų, drėkinančių ir apsaugančių balso klostes, gamybą, todėl padidėja lėtinio uždegiminio proceso rizika, o dėl Sep70 baltymo išsekimo, kuris atlieka apsauginę funkciją – balso klosčių traumų rizika [60,66]. Lechien ir kt. autorių sisteminė apžvalga, atlikta Belgijoje, apibendrina tyrėjų duomenis, jog skrandžio rūgštis ilgainiui sukelia gerklų epitelio ląstelių atsisluksniavimą, mikrotraumas, uždegiminę infiltraciją, Reinkės tarpo, gleivinės išsausėjimą bei galiausiai sustorėjimą, o tai lemia dažniausiai pacientų išsakomo užkimimo skundo pasireiškimą [28,60].

Metaanalizės, atliktos 2022 m. Wu ir kt., López-Valverde ir kt. bei sisteminė apžvalga, atlikta 2021 m. autorių Hsin ir kt. [73-75] patvirtina, jog *Helicobacter Pylori* gali būti aptinkama gerklose, tonzilių audiniuose, burnos ertmėje, seilėse bei dėl kylančio reflukso migruoti iš virškinamojo trakto į viršutinius kvėpavimo takus ir atvirkščiai. Metaanalizės duomenimis, *H. Pylori* infekcijos paplitimas tarp pacientų, kuriems nustatyta LFR diagnozė, siekia 43,9 % [76]. Nustatyta, kad *H. Pylori* kolonizacija stemplės ląstelėse padidina prouždegiminių interleukinų, ciklooksigenazės-2,

stomos ląstelių išskirtų faktorių kiekį bei skatina epitelinę-mezenchiminę tranziciją, fibroblastų transformaciją į su vėžiu susijusias fibroblastines ląsteles [77]. Kadangi gerklų epitelio ląstelės yra tos pačios kilmės bei jautresnės skrandžio rūgšties poveikiui nei stemplės ląstelės, daroma prielaida, jog toks pat neigiamas poveikis gali pasireikšti ir gerklų ląstelėms. 2022 m. atlikta sisteminė apžvalga ir metaanalizė apibendrina įvairių tyrėjų duomenis, jog *H. Pylori* kolonizacija gerklose gali sukelti lėtinę infekciją bei padidinti karcinomos išsivystymo riziką, net ir atmetus su didžiausia gerklų vėžio rizika siejamą rūkymo faktą. Autoriai teigia, kad vis dar lieka neaišku, ar bakterinė infekcija lemia blogą prognozę bei ar *H. Pylori* eradikacija gali pagerinti pacientų išgyvenamumą, todėl reikalingos tolimesnės šį galimą poveikį nagrinėjančios studijos [78].

3.4 Gerklų plokščiųjų ląstelių karcinomos ir gastroezofaginio reflukso ligos sąsajos

Pirmosios studijos, tiriančios GERL ir LFR sąsajas su GPLK, nebuvo tinkamai kontroliuojamos. Didelė dalis gerklų vėžio atvejų gali išsivystyti dėl rūkymo ir alkoholio vartojimo [19,20], todėl mokslininkams dėl kylančios atvirkštinio priežastinio ryšio problemos buvo sudėtinga vykdyti studijas šių reikšmingų rizikos faktorių fone [79-83]. Visgi, taikant logistinės regresijos metodiką, galima atmesti netikslius rezultatus formuojančius rizikos veiksnius, todėl dabartiniai tyrimai, nagrinėjantys GERL ir LFR sąsajas su GPLK, pateikia patikimas išvadas [22].

2021 m. publikuoto Wang ir kt. perspektyvinio kohortinio tyrimo rezultatai, kuriame dalyvavo virš 490 tūkstančių tiriamųjų, parodė, jog 16,92 % GPLK atvejų yra susiję su GERL, nepriklausomai nuo lyties, rūkymo ar alkoholio vartojimo [58]. Kitos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenys rodo, kad pacientams su reflukso ligos

diagnoze yra 2,47 karto labiau tikėtina gerklų vėžio liga [22]. Svarbu paminėti, kad dauguma šios metaanalizės nagrinėjamų studijų tyrė GERL sąsajas su GPLK ir tik 5 iš 18 studijų nagrinėjo LFR ryšį su GPLK. Amerikos otorinolaringologų akademijos pateiktoje pozicijoje nurodoma, kad LFR skiriasi nuo klasikinio GERL ir turi skirtingą patofiziologinį mechanizmą bei reflukso eigą [37]. Todėl autoriai įvardija, kad reikalingos tolimesnės studijos, tiriančios galimą reflukso ryšį su gerklų vėžiu, griežtai atskiriant GERL ir LFR objektyviais diagnostiniais kriterijais [22,84].

2020 m. publikuotos sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenys apibendrina, jog didžiausias GERL ir LFR ryšys iš visų galvos ir kaklo onkologijų yra stebimas būtent gerklų navikų grupėje. Be to, autoriai šiame tyrime siekė atskirti studijas, kurios naudojo objektyvius diagnostinius reflukso metodus (stemplės pH monitoringą, endoskopiją), nuo tų, kuriose GERL buvo diagnozuojamas atsižvelgiant į pačių pacientų išsakomus simptomus. Šiuo atveju sąsaja tarp vėžio ir GERL buvo nustatyta tik objektyviojoje grupėje, todėl tyrėjai daro prielaidą, jog kai kuriose studijose GERL buvo diagnozuotas klaidingai per dažnai arba tik sunkesnė GERL forma gali būti susijusi su gerklų vėžio rizika [57].

Dalis autorių GERL ir gerklų vėžio sąsajas analizavo tirdami gerklų vėžio pasireiškimą po taikytos antirefliuksinės chirurgijos. 2022 m. Skandinavijos šalyse publikuotas Yanes ir kt. didžiulės apimties kohortinis tyrimas lygino gerklų ir ryklės vėžio išsivystymo riziką tarp tų GERL sergančių pacientų, kuriems buvo atlikta antirefliuksinė operacija ir asmenų, kuriems operacija netaikyta. Rezultatai rodo, kad po antirefliuksinės chirurgijos stebima mažesnė gerklų ir ryklės vėžio išsivystymo rizika, palyginus su neoperuotais pacientais ir bendra populiacija [59].

4. Rekomendacijos

Vertinant mūsų analizuotą literatūrą, autoriai siūlo:

- dėl didelės supiktybėjimo rizikos svarbu monitoruoti GERL ar LPR sergančius pacientus, sekti dėl simptomų paūmėjimo, ypač užsitęsusio ar progresuojančio užkimimo, kuris yra lydimas disfagijos, gerklės skausmo, limfmazgių padidėjimo, atliekant periodinį fibroendoskopiinį gerklų ištyrimą [85];
- protonų pompos inhibitoriai, gyvenimo būdo korekcija veiksmingai mažina reflukso sukeltus simptomus, todėl reiktų pirmoje eilėje taikyti adekvatų GERL gydymą [59], taip mažinant skrandžio turinio regurgitacijos sukeltą pažeidimą gerkloms;
- norint pasiekti maksimalių gydymo rezultatų, užsienio tyrėjai rekomenduoja glaudų otorinolaringologų, gastroenterologų, pulmonologų ir chirurgų bendradarbiavimą, stebint GERL sergančius pacientus [86];
- atlikti tyrimai patvirtina, jog H. Pylori eradikacija pacientams, turintiems ikivėžinių pakitimų skrandyje, gali sumažinti onkologinį progresavimą, todėl rekomenduojama atlikti tolimesnius tyrimus dėl galimo H. Pylori eradikacijos teigiamo poveikio, siekiant sustabdyti vėžinius procesus gerklų gleivinėje [24];
- siekiant tikslesnių tyrimų rezultatų, nagrinėjančių GPLK ir GERL sąsajas, reiktų atkreipti dėmesį į įtraukimo kriterijus ir objektyvių metodų pritaikymą nustatant GERL diagnozę bei aiškiai atskirti GERL ir LPR, remiantis objektyviais diagnostiniais kriterijais (24 valandų stemplės pH monitoringu ir endoskopiniais radiniais) [22,84].

5. Išvados

GERL gali būti susijusi su GPLK išsivystymo rizika nerūkantiems bei alkoholio nevartojantiems pacientams. Ilgalaikis skrandžio rūgšties dirginimas, H. Pylori kolonizacija sukelia mikroskopinius ir

makroskopinius pokyčius gerklų gleivinėje ir skatina lėtinės infekcijos išsivystymą bei onkologinį progresavimą. Reikalingos tolimesnės studijos, objektyviais diagnostiniais kriterijais atskiriančios GERL ir LPR diagnozes, bei tiriančios jų sąsajas su GPLK išsivystymu.

Literatūros šaltiniai

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
2. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020 Feb;32(1):18–25.
3. Vincerževskienė I, Stankevič A, Zinkevičiūtė E, Obžigailov J, Kalvaitis R. Vėžys Lietuvoje 2017 metais. Vilnius: Nacionalinis vėžio institutas; 2023.
4. Sandulache VC, Wilde DC, Sturgis EM, Chiao EY, Sikora AG. A Hidden Epidemic of “Intermediate Risk” Oropharynx Cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019 Oct 17;4(6):617–23.
5. Li MM, Zhao S, Eskander A, Rygalski C, Brock G, Parikh AS, et al. Stage Migration and Survival Trends in Laryngeal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7300–9.
6. Pajić Matić I, Matić I, Maslovara S, Veselski K, Stojadinović T, Vučković I. Helicobacter pylori gastric infection in patients with laryngeal cancer and chronic laryngitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2021 Jan;278(1):135–9.
7. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020 Nov;31(11):1462–75.
8. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020 Apr 1;18(4):767.
9. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut.* 2018 Mar 1;67(3):430–40.
10. Sanchez J, Mehta ND. Gastroesophageal Reflux Disease. *Interv Manag Chronic Visc Pain Syndr.* 2022 Jul 4;171–6.
11. Patti MG. An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surg.* 2016 Jan 1;151(1):73–8.
12. Ciolofan MS, Vlăescu AN, Mogoantă CA, Ioniță E, Ioniță I, Căpitănescu AN, et al. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J.* 2017;43(4):367–75.
13. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17(6):1471–4.
14. Bradford CR, Ferlito A, Devaney KO, Mäkitie AA, Rinaldo A. Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Feb;5(1):74–81.
15. Cancer Research UK, <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/laryngeal-cancer/survival>, Accessed 03 2023.
16. Wang X, Cao K, Guo E, Mao X, An C, Guo L, et al. Assessment of immune status of laryngeal squamous cell carcinoma can predict prognosis and guide treatment. *Cancer Immunol Immunother CII.* 2022 May;71(5):1199–220.

17. Cavaliere M, Bisogno A, Scarpa A, D'Urso A, Marra P, Colacurcio V, et al. Biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma: a review. *Ann Diagn Pathol*. 2021 Oct;54:151787.
18. Kim DH, Kim SW, Han JS, Kim GJ, Basurrah MA, Hwang SH. The Prognostic Utilities of Various Risk Factors for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Mex)*. 2023 Mar;59(3):497.
19. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580–93.
20. Zuo JJ, Tao ZZ, Chen C, Hu ZW, Xu YX, Zheng AY, et al. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar 1;274(3):1617–31.
21. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 2017 Jun 1;75(6):405–19.
22. Parsel SM, Wu EL, Riley CA, McCoul ED. Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 Jun;17(7):1253-1264.e5.
23. Zhao Y, Qin J, Qiu Z, Guo J, Chang W. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio to laryngeal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(5):717–24.
24. Chen M, Fang Y, Cheng L, Wu H. *Helicobacter pylori* is associated with poor prognosis of laryngeal precancerous lesion. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Apr;47(2):268–75.
25. Te Riele RJLM, Dronkers E a. C, Wieringa MH, De Herdt MJ, Sewnaik A, Hardillo JA, et al. Influence of anemia and BMI on prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma: Development of an updated prognostic model. *Oral Oncol*. 2018 Mar;78:25–30.
26. Bochen F, Balensiefer B, Körner S, Bittenbring JT, Neumann F, Koch A, et al. Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients - prevalence, prognostic value and impact on immune function. *Oncoimmunology*. 2018;7(9):e1476817.
27. Luan CW, Yang HY, Tsai YT, Hsieh MC, Chou HH, Chen KS. Prognostic Value of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio in Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2021 Feb 26;11(3):403.
28. Shephard EA, Parkinson MA, Hamilton WT. Recognising laryngeal cancer in primary care: a large case-control study using electronic records. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2019 Feb;69(679):e127–33.
29. Rinaldo A, Coca-Pelaz A, Silver CE, Ferlito A. Paraneoplastic Syndromes Associated with Laryngeal Cancer. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):140–54.
30. Lipan MJ, Reidenberg JS, Laitman JT. Anatomy of reflux: A growing health problem affecting structures of the head and neck. *Anat Rec B New Anat*. 2006 Nov 1;289B(6):261–70.
31. Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am*. 2015 Jun 1;95(3):515–25.
32. Ford CN. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux. *JAMA*. 2005 Sep 28;294(12):1534–40.
33. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal Reflux: Position Statement of the Committee on Speech, Voice, and Swallowing Disorders of the American Academy of

Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Neck Surg.* 2002 Jul;127(1):32–5.

34. Hansen O, Larsen S, Bastholt L, Godballe C, Jørgensen KE. Duration of symptoms: impact on outcome of radiotherapy in glottic cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1;61(3):789–94.

35. Tachibana T, Orita Y, Marunaka H, Makihara S, Hirai M, Miki K, et al. Glottic cancer in patients without complaints of hoarseness. *Head Neck.* 2014 Dec;38 Suppl 1:E316-320.

36. Boçi B, Çuko A, Boçi B, Çuko A. Laryngeal cancer, risk factors, symptoms and treatment. *Arch Otolaryngol Rhinol.* 2020 Apr 23;6(1):021–8.

37. Cîrstea AI, Berteşteanu Şerban VG, Scăunaşu RV, Popescu B, Bejenaru PL, Simion-Antonie CB, et al. Management of Locally Advanced Laryngeal Cancer—From Risk Factors to Treatment, the Experience of a Tertiary Hospital from Eastern Europe. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Jan;20(6):4737.

38. Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb 1;29(2):e13017.

39. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122(1):55–9.

40. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006 Jun;354(22):2340–8.

41. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease?: An Evidence-Based Approach. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):965–71.

42. Broderick R, Fuchs KH, Breithaupt W, Varga G, Schulz T, Babic B, et al. Clinical Presentation of

Gastroesophageal Reflux Disease: A Prospective Study on Symptom Diversity and Modification of Questionnaire Application. *Dig Dis.* 2020;38(3):188–95.

43. Patel DA, Harb AH, Vaezi MF. Oropharyngeal Reflux Monitoring and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016 Mar 1;18(3):1–7.

44. Patel D, Vaezi MF. Normal Esophageal Physiology and Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Clin North Am.* 2013 Dec 1;46(6):1023–41.

45. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA.* 2020 Dec 22;324(24):2536–47.

46. Mehta RS, Nguyen LH, Ma W, Staller K, Song M, Chan AT. Association of Diet and Lifestyle With the Risk of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in US Women. *JAMA Intern Med.* 2021 Apr 1;181(4):552.

47. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2016 Feb;14(2):175-182.e3.

48. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* 2013 Mar;108(3):308.

49. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2008 Oct 1;135(4):1383-1391.e5.

50. Nishtala PS, Soo L. Proton pump inhibitors utilisation in older people in New Zealand from 2005 to 2013. *Intern Med J.* 2015 Jun;45(6):624–9.

51. Pratt NL, Kalisch Ellett LM, Sluggett JK, Gadzhanova SV, Ramsay EN, Kerr M, et al. Use of proton pump inhibitors among older Australians:

- national quality improvement programmes have led to sustained practice change. *Int J Qual Health Care*. 2017 Feb 1;29(1):75–82.
52. Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009. *PLoS One*. 2013;8(2):e56060.
53. Bustillos H, Leer K, Kitten A, Reveles KR. A cross-sectional study of national outpatient gastric acid suppressant prescribing in the United States between 2009 and 2015. *PLoS ONE*. 2018 Nov 30;13(11):e0208461.
54. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Oct 21;20(39):14272–9.
55. Richter JE, Kumar A, Lipka S, Miladinovic B, Velanovich V. Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Apr;154(5):1298-1308.e7.
56. Liu X, Jiang Y, Luo H, Liu H. Proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 4;99(49):e23297.
57. Eells AC, Mackintosh C, Marks L, Marino MJ. Gastroesophageal reflux disease and head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2020 Nov 1;41(6):102653.
58. Wang SM, Freedman ND, Katki HA, Matthews C, Graubard BI, Kahle LL, et al. Gastroesophageal reflux disease: A risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer*. 2021;127(11):1871–9.
59. Yanes M, Santoni G, Maret-Ouda J, Ness-Jensen E, Färkkilä M, Lyng E, et al. Laryngeal and Pharyngeal Squamous Cell Carcinoma After Antireflux Surgery in the 5 Nordic Countries. *Ann Surg*. 2022 Aug;276(2):e79.
60. Lechien JR, Saussez S, Harmegnies B, Finck C, Burns JA. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology. *J Voice*. 2017 Nov 1;31(6):733–52.
61. Galli J, Calò L, Agostino S, Cadoni G, Sergi B, Cianci R, et al. Bile reflux as possible risk factor in laryngopharyngeal inflammatory and neoplastic lesions. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2003 Oct;23(5):377–82.
62. Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, Postma GN, Belafsky PC, Birchall M, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006 Jan;115(1):47–58.
63. Samuels TL, Handler E, Syring ML, Pajewski NM, Blumin JH, Kerschner JE, et al. Mucin gene expression in human laryngeal epithelia: effect of laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Sep;117(9):688–95.
64. Jiang A, Liang M, Su Z, Chai L, Lei W, Wang Z, et al. Immunohistochemical detection of pepsin in laryngeal mucosa for diagnosing laryngopharyngeal reflux. *The Laryngoscope*. 2011 Jul;121(7):1426–30.
65. Johnston N, Yan JC, Hoekzema CR, Samuels TL, Stoner GD, Blumin JH, et al. Pepsin promotes proliferation of laryngeal and pharyngeal epithelial cells. *The Laryngoscope*. 2012 Jun;122(6):1317–25.
66. Tan JJ, Wang L, Mo TT, Wang J, Wang MG, Li XP. Pepsin promotes IL-8 signaling-induced epithelial–mesenchymal transition in laryngeal carcinoma. *Cancer Cell Int*. 2019 Mar 20;19:64.
67. Lechien JR, Saussez S, Nacci A, Barillari MR, Rodriguez A, Le Bon SD, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds

- lesions: A systematic review. *The Laryngoscope*. 2019 Sep;129(9):E329–41.
68. Samuels TL, Zimmermann MT, Zeighami A, Demos W, Southwood JE, Blumin JH, et al. RNA Sequencing Reveals Cancer-Associated Changes in Laryngeal Cells Exposed to Non-Acid Pepsin. *The Laryngoscope*. 2020 Mar;131(1):121–9.
69. McCormick CA, Samuels TL, Battle MA, Frolkis T, Blumin JH, Bock JM, et al. H+/K+ATPase Expression in the Larynx of Laryngopharyngeal Reflux and Laryngeal Cancer Patients. *The Laryngoscope*. 2020 Apr;131(1):130–5.
70. De Corso E, Baroni S, Salonna G, Marchese M, Graziadio M, Di Cintio Gi, et al. Impact of bile acids on the severity of laryngo-pharyngeal reflux. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. 2021 Jan;46(1):189–95.
71. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *The Laryngoscope*. 1991 Apr;101(4 Pt 2 Suppl 53):1–78.
72. Yin CY, Zhang SS, Zhong JT, Zhou SH. Pepsin and Laryngeal and Hypopharyngeal Carcinomas. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2021 May;14(2):159–68.
73. Wu X, Wang W, Fang L, Shi L, Rao X. Is *Helicobacter pylori* colonization associated with chronic tonsillitis? - A meta-analysis and systematic review. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103515.
74. Hsin LJ, Chuang HH, Lin MY, Fang TJ, Li HY, Liao CT, et al. Laryngeal *Helicobacter pylori* Infection and Laryngeal Cancer-Case Series and a Systematic Review. *Microorganisms*. 2021 May 23;9(6):1129.
75. López-Valverde N, Macedo de Sousa B, López-Valverde A, Suárez A, Rodríguez C, Aragonese JM. Possible Association of Periodontal Diseases With *Helicobacter pylori* Gastric Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022 Apr 19;9:822194.
76. Campbell R, Kilty SJ, Hutton B, Bonaparte JP. The Role of *Helicobacter pylori* in Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017 Feb;156(2):255–62.
77. Baj J, Korona-Główniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnama-Hezavah M, et al. Mechanisms of the Epithelial–Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells*. 2020 Apr 23;9(4):1055.
78. Huang Y, Gu M, Wu Q, Zhu J, Wu J, Wang P, et al. Is Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Related to *Helicobacter pylori*? *Front Oncol*. 2022 Jan 28;12:790997.
79. Kuo CL, Chen YT, Shiao AS, Lien CF, Wang SJ. Acid reflux and head and neck cancer risk: A nationwide registry over 13 years. *Auris Nasus Larynx*. 2015 Oct 1;42(5):401–5.
80. Qadeer MA, Colabianchi N, Strome M, Vaezi MF. Gastroesophageal reflux and laryngeal cancer: causation or association? A critical review. *Am J Otolaryngol*. 2006 Mar 1;27(2):119–28.
81. Zhang D, Zhou J, Chen B, Zhou L, Tao L. Gastroesophageal reflux and carcinoma of larynx or pharynx: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2014 Oct 1;134(10):982–9.
82. Francis DO, Maynard C, Weymuller EA, Reiber G, Merati AL, Yueh B. Reevaluation of gastroesophageal reflux disease as a risk factor for laryngeal cancer. *The Laryngoscope*. 2011;121(1):102–5.
83. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship

between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013;35(12):1814–8.

84. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018 Jul;16(7):1018–29.

85. Riley CA, Marino MJ, Hsieh MC, Wu EL, Wu XC, McCoul ED. Detection of laryngeal carcinoma

in the U.S. elderly population with gastroesophageal reflux disease. *Head Neck*. 2019;41(5):1434–40.

86. Klimara MJ, Randall DR, Allen J, Figueredo E, Johnston N. Proximal reflux: biochemical mediators, markers, therapeutic targets, and clinical correlations. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):127–38.