

## 声带癌前病变术后复发和恶变相关影响因素分析\*

莫海兰<sup>1</sup> 方红雁<sup>1</sup> 罗锐<sup>1</sup> 廖修富<sup>1</sup> 高磊磊<sup>1</sup> 宋梅<sup>1</sup> 周霞<sup>1</sup> 袁伟<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:分析声带癌前病变术后复发和恶变的危险因素,为术前评估及术后随访提供合理依据。方法:回顾性分析2014—2017年在重庆市人民医院接受手术治疗的148例声带癌前病变患者临床病理因素与临床结局(复发、恶变、无复发生存率和无恶变生存率)之间的关系。结果:患者5年总复发率为14.86%,总恶变率为8.78%。单因素分析显示,吸烟指数、咽喉反流和病变范围与复发显著相关( $P<0.05$ ),吸烟指数和病变范围与恶变显著相关( $P<0.05$ )。多因素logistic回归分析显示,吸烟指数 $\geq 600$ 和咽喉反流是复发的独立危险因素( $P<0.05$ ),吸烟指数 $\geq 600$ 和病变范围 $\geq 1/2$ 声带是恶变的独立危险因素( $P<0.05$ )。术后戒烟者的平均恶变间隔时间较未戒烟者明显更长( $P<0.05$ )。结论:过度吸烟、咽喉反流和病变范围 $\geq 1/2$ 声带可能与声带癌前病变的术后复发或恶性进展有关,未来需要大规模的多中心前瞻性随机对照研究进一步明确上述影响因素对声带癌前病变术后复发和恶变的影响,以便制定更好的防范和治疗措施。

**[关键词]** 声带癌前病变;复发;恶变;危险因素

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.05.007

**[中图分类号]** R739.65 **[文献标志码]** A

## Risk factors of recurrence and canceration for premalignant vocal fold lesions after surgery

MO Hailan FANG Hongyan LUO Rui LIAO Xiufu GAO Leilei  
SONG Mei ZHOU Xia YUAN Wei

(Department of Otolaryngology, Chongqing General Hospital, Chongqing, 400014, China)

Corresponding author: YUAN Wei, E-mail: yuanwei@ucas.ac.cn

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors of recurrence and canceration for premalignant vocal fold lesions after surgery, and to provide a reasonable basis for preoperative evaluation and postoperative follow-up. **Methods:** This study retrospectively analyzed the relationship between clinicopathological factors and clinical outcome (recurrence, canceration, recurrence-free survival, and canceration-free survival) in 148 patients undergoing surgical treatment in Chongqing General Hospital from 2014 to 2017. **Results:** The five-year overall recurrence rate was 14.86% and the overall recurrence rate was 8.78%. Univariate analysis showed that smoking index, laryngopharyngeal reflux and lesion range were significantly associated with recurrence ( $P<0.05$ ), and smoking index and lesion range were significantly associated with canceration ( $P<0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that smoking index  $\geq 600$  and laryngopharyngeal reflux were independent risk factors for recurrence ( $P<0.05$ ), and smoking index  $\geq 600$  and lesion range  $\geq 1/2$  vocal cord were independent risk factors for canceration ( $P<0.05$ ). The mean carcinogenesis interval for the postoperative smoking cessation group was significantly longer ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Excessive smoking, laryngopharyngeal reflux and a wide range of lesions may be related to postoperative recurrence or malignant progression of precancerous lesions in the vocal cord, and further large-scale multi-center prospective randomized controlled studies are needed to clarify the effects of the above factors on recurrence and malignant changes in the future.

**Key words** precancerous lesions of vocal cords; recurrence; malignant transformation; risk factors

喉癌是头颈部第二大常见的恶性肿瘤,每年约有18.5万新发病例,其中以声门型喉癌最为常见<sup>[1]</sup>。头颈部鳞状细胞癌的演变过程是由正常黏膜到癌前病变,再到侵袭性癌<sup>[2]</sup>。其中声带癌前病

变主要包括单纯增生,过度角化,轻、中、重异型增生和原位癌,临床表现为声带白斑,喉角化症,慢性增生性喉炎等。声带癌前病变的预后和转归一直受到广泛的关注,而复发和恶变是导致治疗失败的主要原因。既往研究显示,CO<sub>2</sub>激光手术治疗后声带异型增生的复发率为21.0%<sup>[3]</sup>,向浸润性喉癌进展的概率差异很大,最低可至3.8%,最高可达30.9%<sup>[4-6]</sup>。目前对于影响声带癌前病变术后复发

\*基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(No: cstc2021jcyj-msxmX0987);重庆市科卫联合医学科研项目(No:2021MSXM018)

<sup>1</sup>重庆市人民医院耳鼻咽喉头颈外科(重庆,400014)

通信作者:袁伟,E-mail:yuanwei@ucas.ac.cn

和恶变的危险因素尚不清楚。本研究旨在分析声带癌前病变患者临床病理因素与临床结局之间的关系,筛选出影响预后的高危因素,为术前评估及术后随访提供合理依据,以提高患者预后。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性纳入 148 例双侧或单侧接受手术治疗的声带癌前病变患者。通过病理库检索并收集 2014 年 1 月—2017 年 12 月于重庆市人民医院接受手术治疗的声带癌前病变患者的病理资料。所有初次手术或活检的组织学诊断为单纯增生,过度角化,轻、中、重异型增生和原位癌的患者均纳入研究范围。排除标准是资料不全或 2014 年 1 月之前患有声带癌或癌前病变的患者。

通过电子病历收集患者的性别、诊断年龄、吸烟史、饮酒史、咽喉反流、临床诊断和抑酸治疗等资料。通过动态喉镜系统收集声带病变的形态学特征。根据美国国家临床实践指南,吸烟指数(smoking index)被定义为每日平均吸烟支数乘以总吸烟年数。我们将患者分为高吸烟指数组(吸烟指数 $\geq 600$ )和低吸烟指数组(吸烟指数 $< 600$ )。饮酒分为从不饮酒、偶尔饮酒和长期饮酒(每天饮酒)。采用反流症状指数(reflux symptom index, RSI)和反流体征评分量表(reflux finding score, RFS),评估咽喉反流症状。RSI $> 13$ 分和(或)RFS $> 7$ 分的患者被定义为存在咽喉反流,RSI $\leq 13$ 和RFS $\leq 7$ 为非咽喉反流患者。

### 1.2 内镜评估与病理分级

纳入患者的声带形态学特征是根据分析患者的动态喉镜视频来确定。声带病变的形态特征包括以下内容:单侧声带最大病变范围( $< 1/2$ 声带或 $\geq 1/2$ 声带)、前连合受累(是或否)、表面(光滑或粗糙)、厚度和充血。根据声带病变及周围是否有红斑或血管增加将病变分为充血组和非充血组。根据病变下方黏膜血管是否可见进行厚度分组:病灶下的黏膜血管不可见为病变厚组,病灶下方的黏膜血管可见为病变薄组<sup>[7]</sup>。

声带癌前病变根据病理严重程度分为:单侧增生、角化、轻度异型增生、中度异型增生、重度异型增生和原位癌。根据 2017 年 WHO 最新分级<sup>[8]</sup>,将单纯增生、轻异型增生归为低级别异型增生,而中、重度异型增生和原位癌归为高级别异型增生。故本研究中采用简化的 WHO 分级方式将病理类型分为低级别和高级别癌前病变进行亚组分析。

### 1.3 随访

采用电话、微信、门诊及网上诊室等回访方式进行随访,随访期限为初次诊断时间至本研究开始时间。随访内容主要包括戒烟情况、患者的症状、喉镜下体征,对于部分怀疑恶变的患者需同时随访

CT 或 MRI 检查。对于二次住院并手术活检的患者,根据病理结果判断有无复发或恶变。无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)定义为从初次手术日期开始计算到复发日期或最后一次随访日期。无进展生存期(canceration-free survival, CFS)定义为从初次手术日期开始计算,直到诊断为恶变的日期或最后一次随访的日期。随访资料不全的患者未被纳入本研究。

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计数资料以例(%)表示。单因素分析采用 $\chi^2$ 检验比较各分类组间的显著性差异。在多变量分析中,采用多元 logistic 回归模型来分析复发及恶变的独立危险因素,同时计算 OR 值和 95%CI。采用 log-rank 检验分析患者 RFS 及 CFS,采用 Kaplan-Meier 生成 RFS 和 CFS 的生存曲线。所有统计学检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有患者临床病理资料及病变形态学特征见表 1。排除 2 例随访资料不全的患者后,最终 148 例患者被纳入本研究,其中男 137 例(92.56%),女 11 例(7.43%);首次诊断时患者的中位年龄为 65(48~82)岁;吸烟患者 127 例(85.8%),其中吸烟指数 $\geq 600$ 者 72 例(48.65%),初次诊断后戒烟的患者为 52 例(40.90%);咽喉反流 35 例(23.65%),术后同时行抑酸治疗的有 16 例(45.71%);前连合受累 50 例(33.78%)。148 例患者平均随访时间为(53.43 $\pm$ 19.52)个月。截至最后一次随访,无死亡病例发生,故患者总体生存率为 100%。22 例患者在术后出现局部复发,患者 5 年总复发率为 14.86%,平均复发时间为 34.50 个月。13 例进展为浸润性癌,5 年总恶变率为 8.78%,进展为恶性的平均时间为 36.77 个月。13 例恶变患者中,有 9 例因范围较大最终采用开放性部分喉切除术治疗,另外 4 例因病变局限采用 CO<sub>2</sub> 激光切除手术治疗。

148 例患者中,临床诊断为喉角化症有 6 例(其中 1 例癌变),增生性喉炎 5 例(其中 1 例复发),声带白斑 137 例(复发 21 例,癌变 12 例),3 种临床亚型的典型复发或癌变情况见图 1~3。根据临床类型进行亚组分析发现 3 种临床亚型的复发和恶变率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

患者 5 年总体生存率、RFS 率和 CFS 率分别为 100%、85.14%和 91.22%。单因素分析显示,吸烟指数 $\geq 600$ 、咽喉反流和范围 $\geq 1/2$ 声带与复发显著相关( $P < 0.05$ ),吸烟指数 $\geq 600$ 和范围 $\geq 1/2$ 声带与恶变显著相关( $P < 0.05$ ),见表 1。多因素 logistic 回归分析显示,吸烟指数 $\geq 600$ (OR = 3.74, 95%CI: 1.22~11.51,  $P = 0.021$ )和咽喉反

流( $OR = 6.47, 95\%CI: 1.66 \sim 25.17, P < 0.001$ )是复发的独立危险因素,吸烟指数  $\geq 600$  ( $OR = 5.37, 95\%CI: 1.11 \sim 26.01, P = 0.037$ )和病变范围  $\geq 1/2$  声带 ( $OR = 6.55, 95\%CI: 1.27 \sim 33.82, P = 0.025$ )是恶变的独立危险因素(表 2)。log-

rank 和 Kaplan-Meier 检验分析显示,吸烟指数  $\geq 600$  和喉咽反流会随着时间的推移影响 CFS 率(图 4),吸烟指数  $\geq 600$  和范围  $\geq 1/2$  声带会随着时间的推移影响 CFS 率(图 5)。

表 1 声带癌前病变患者术后复发与恶变相关临床病理特征

临床特征	例数	复发		恶变	
		例数(%)	P	例数(%)	P
性别					
女	11	2(18.18)		1(9.09)	
男	137	20(14.60)	1.000	12(8.76)	1.000
年龄/岁					
<65	68	13(19.12)		9(13.24)	
$\geq 65$	80	9(11.25)	0.180	4(5.00)	0.078
饮酒					
否	70	10(14.29)		4(5.89)	
偶尔	43	5(11.63)		4(6.67)	
长期	35	7(20.00)	0.576	5(14.29)	0.456
吸烟指数					
<600	76	6(7.89)		3(3.95)	
$\geq 600$	72	16(22.22)	0.014	10(13.89)	0.033
喉咽反流					
否	113	12(10.62)		9(7.96)	
是	35	10(28.57)	0.010	4(11.43)	0.771
病变范围					
<1/2 声带	108	12(11.11)		4(3.70)	
$\geq 1/2$ 声带	40	10(25.00)	0.035	9(22.50)	0.001
前连合					
否	98	13(13.27)		7(7.14)	
是	50	9(18.00)	0.444	6(12.00)	0.496
厚度					
薄	68	9(13.24)		6(8.82)	
厚	80	13(16.25)	0.607	7(8.75)	0.994
表面					
光滑	81	11(13.58)		6(7.41)	
粗糙	67	11(16.42)	0.629	7(10.45)	0.515
充血					
否	116	17(14.66)		9(7.76)	
是	32	5(15.63)	1.000	4(12.50)	0.627
病理					
低级别	71	9(12.68)		5(7.04)	
高级别	77	13(16.88)	0.472	8(10.40)	0.472

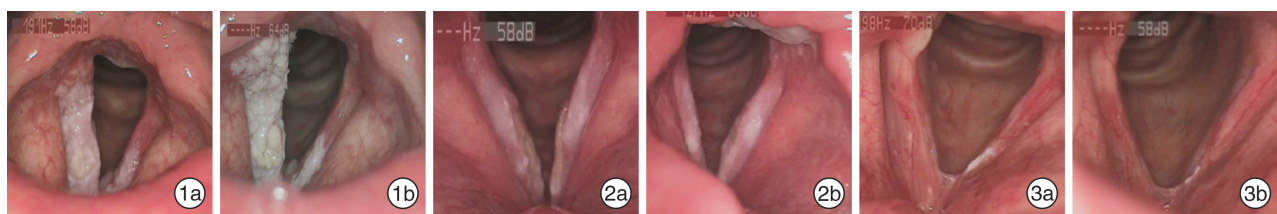
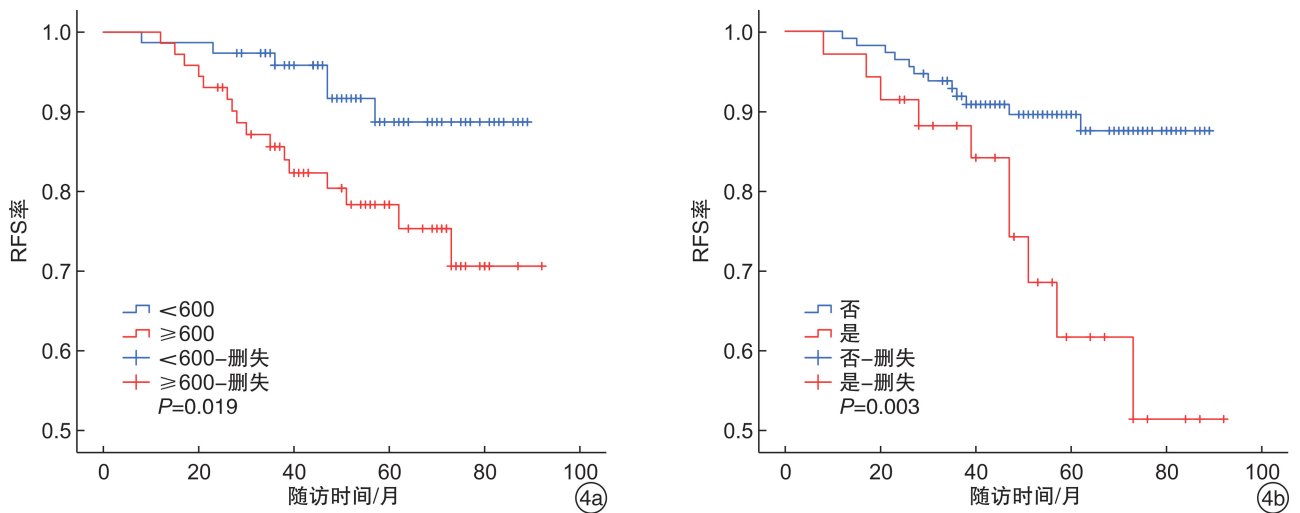


图 1 喉角化症患者癌变图 1a:初次手术前动态喉镜图;1b:再次手术前动态喉镜图; 图 2 增生性喉炎患者复发图 2a:初次手术前动态喉镜图;2b:再次手术前动态喉镜图; 图 3 声带白斑患者癌变图 3a:初次手术前动态喉镜图;3b:再次手术前动态喉镜图。

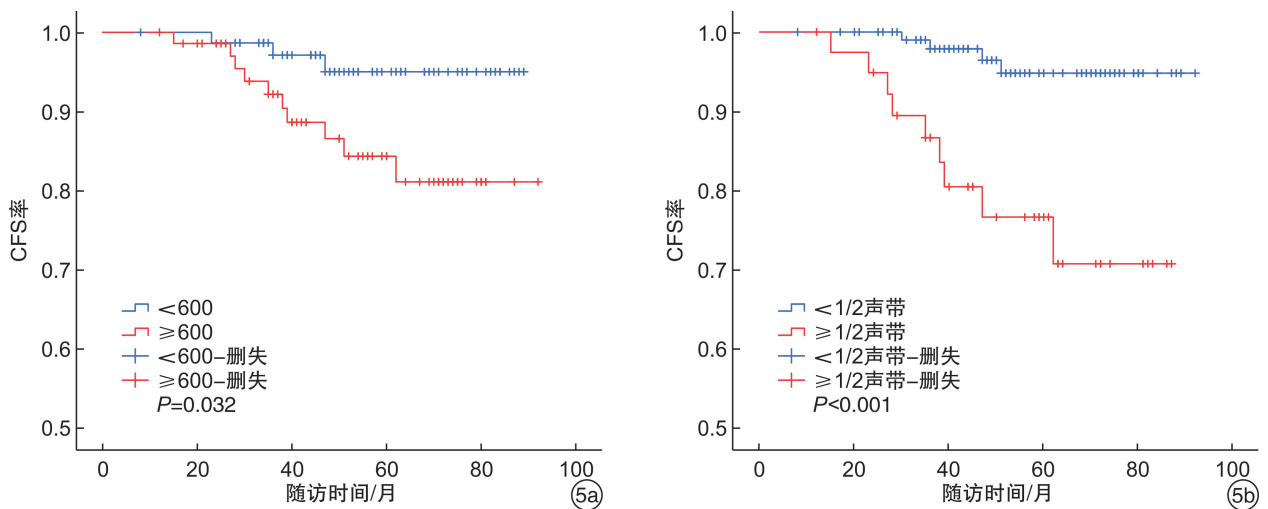
表 2 多因素 logistic 回归分析

临床特征	复发		恶变	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别(男 vs 女)	2.307(0.282~18.882)	0.436	0.803(0.048~13.483)	0.879
年龄( $\geq 65$ 岁 vs $< 65$ 岁)	0.418(0.125~1.400)	0.157	0.571(0.121~2.700)	0.480
饮酒(偶尔 vs 否)	0.573(0.139~2.368)	0.442	1.160(0.179~7.517)	0.876
饮酒(长期 vs 否)	1.549(0.366~6.553)	0.552	2.229(0.356~13.943)	0.392
吸烟指数( $\geq 600$ vs $< 600$ )	3.742(1.217~11.505)	0.021	5.369(1.108~26.011)	0.037
喉咽反流(是 vs 否)	6.465(1.661~25.168)	0.007	1.253(0.316~4.977)	0.517
病变范围( $\geq 1/2$ 声带 vs $< 1/2$ 声带)	1.654(0.442~6.189)	0.455	6.547(1.267~33.820)	0.025
前连合(是 vs 否)	1.990(0.573~6.905)	0.278	1.094(0.244~4.905)	0.907
厚度(厚 vs 薄)	2.227(0.718~6.906)	0.165	0.941(0.221~4.010)	0.934
表面(粗糙 vs 光滑)	0.389(0.124~1.221)	0.106	0.323(0.074~1.403)	0.131
充血(是 vs 否)	2.284(0.596~8.757)	0.228	2.902(0.575~14.637)	0.197
病理(高级别 vs 低级别)	1.152(0.405~3.278)	0.792	1.600(0.389~6.574)	0.515



4a: 吸烟指数 $< 600$ 和吸烟指数 $\geq 600$ 之间的 RFS 率比较;4b: 无喉咽反流和有喉咽反流之间 RFS 率的比较。

图 4 RFS 率



5a: 吸烟指数 $< 600$ 和吸烟指数 $\geq 600$ 之间的 CFS 率比较;5b: 病变范围 $< 1/2$ 声带和 $\geq 1/2$ 声带之间 CFS 率比较。

图 5 CFS 率

对 35 例喉咽反流患者根据术后是否行抑酸治疗进行亚组分析,发现抑酸治疗组患者复发率较未抑酸组低,但结果差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时对 127 例吸烟患者根据是否术后戒烟进行亚组分析,结果显示戒烟组的复发率和癌变率也较未戒烟组偏低,尽管这种差异并不显著( $P > 0.05$ ),但与未戒烟患者(30.1 个月)比较,戒烟患者的平均恶性进展时间(47.4 个月)明显更长( $P = 0.009$ )。

### 3 讨论

本研究回顾性分析了声带癌前病变各亚组间临床病理特征,以及术后复发和恶变的危险因素。既往研究发现,年龄、病理分级、病变范围和前连合受累等是声带癌前病变和早期声门型喉癌预后不良的危险因素<sup>[5,9-12]</sup>。本研究中的多元 logistic 回归分析结果与既往研究结果存在差异。本研究结果显示,吸烟指数和喉咽反流是复发的独立危险因素( $P < 0.05$ ),吸烟指数和病变范围是恶变的独立危险因素。虽然未能证明年龄是复发和恶变的危险因素,但结果表明,年轻患者( $< 65$  岁)比年长患者( $\geq 65$  岁)具有更高的复发率(19.21% 和 11.25%)和恶变率(13.24% 和 5.00%)。本研究也并未发现病理类型和前连合受累与复发及恶变具有显著相关性。

正常黏膜细胞向恶性肿瘤的进展受到诸多环境因素如吸烟和饮酒的影响,特别是吸烟在喉癌病因学中的作用已经得到了深入的研究。尽管目前全球范围内的烟草流行有下降趋势,但吸烟仍然是发展中国家头颈部鳞癌的重要致病危险因素<sup>[13-14]</sup>。然而,吸烟在声带癌前病变的术后复发及恶变中的作用仍存在争议。一些研究表明,吸烟与不吸烟者比较,声带癌前病变的复发率或恶变率无显著差异<sup>[11-12]</sup>。本研究显示,SI $\geq 600$  患者的复发率为 22.22%,恶性进展率为 13.89%,而吸烟指数 $< 600$  患者的复发率为 7.89%,恶性进展率为 3.95%,吸烟指数 $\geq 600$  与术后复发和恶变均显著相关。这些结果与 Tan 等<sup>[11]</sup>的研究结果一致,即吸烟的持续时间和强度与恶性转化之间具有相关性。在进一步的亚组分析中,尽管在诊断声带癌前病变后戒烟与不戒烟患者比较,进展为侵袭性癌的差异并不显著,但戒烟者的平均恶性肿瘤发生时间明显更长。Lee 等<sup>[12]</sup>也报道,继续吸烟患者的初始活检至恶变的时间间隔更短。以上研究结果表明,吸烟的强度及术后戒烟与声带癌前病变的恶性转化之间存在一定相关性,未来需要更多大样本的前瞻性研究来明确,以便制定更有效的政策和医生的戒烟干预来控制吸烟这一有害因素,改善吸烟相关声带癌前病变患者的预后。

喉咽反流是一种上呼吸道炎性病理改变,涉及上呼吸道黏膜、胃十二指肠内容物的气体和(或)液

体反流,10%~30%的耳鼻喉患者具有喉咽反流相关症状<sup>[15]</sup>。尽管喉咽反流被认为是喉癌的危险因素之一,但其在声带癌前病变中的预后作用尚未完全明确。既往研究表明,喉黏膜对反流的刺激与食管比较更加敏感,增加了癌前病变向恶性进展的可能性<sup>[16]</sup>。本研究中,喉咽反流与声带癌前病变的术后复发显著相关,推测这一结果可能是与反流状态的持续和难以控制有关。因此对于存在喉咽反流的声带癌前病变患者在接受手术治疗后仍需继续控制反流症状,以减少术后复发和提高预后。但本研究并未发现喉咽反流在恶性进展中的作用有统计学意义,这与之前的研究结果一致<sup>[17-18]</sup>。可能的原因是喉咽反流的诊断目前尚缺乏统一标准,本研究中喉咽反流的诊断完全依靠主观问卷评分,采用这种主观评估方法纳入的患者可能并不能代表所有的反流患者。同时我们对伴有喉咽反流的患者根据术后是否行抑酸治疗进行亚组分析,并得出抑酸治疗对预后无显著影响,可能是由于样本量偏少,并无法获得患者反流时间长短,因此未来需要样本量更大的前瞻性随机对照研究进一步明确喉咽反流及抑酸治疗对预后转归的影响。此外,吸烟和饮酒本身可能引起或加重反流症状,因此在未来的研究中需要控制吸烟和饮酒的混杂因素,结合客观和主观的诊断方法来评估喉咽反流与声带癌前病变恶性进展之间的关系。

在本研究中,病变范围而非病理分级与声带癌前病变的恶性进展有关。这可能是因为大范围的病变更有可能存在某种分子机制导致的致癌作用,而这种分子改变不能通过常规病理检查被发现<sup>[19-20]</sup>。有人对声带良性增生、癌前不典型增生和鳞状细胞癌的潜在分子变化进行了研究。结果显示,恶性转化的风险与 MAGE-A 的表达量高低有关,而与异型增生的严重程度无关<sup>[18]</sup>。在另一项对 94 例患者的研究中,SOX2 被发现是预测喉癌前病变向恶性转化的独立危险因素<sup>[21]</sup>。这些分子生物学研究支持了从周围正常黏膜到癌的“空间进展”的概念<sup>[2]</sup>,并可以间接支持本研究中病变范围影响术后恶性进展的结果。在本研究中,病变范围 $\geq 1/2$  声带是与恶变相关的独立危险因素,这与 Lee 等<sup>[12]</sup>的研究结果一致。此外, Yang 等<sup>[22]</sup>在口腔白斑的研究中也发现舌白斑的大小是患者术后复发和癌变的重要因素。因此结合本研究及以往研究结果,对于病变范围 $\geq 1/2$  声带的癌前病变患者需进行密切随访,以尽早发现恶性进展病例以便早期干预治疗和改善预后。

本研究为回顾性研究,存在一定局限性:由于缺乏一些临床数据信息,无法获得患者动态随访结果,导致病变复发和病变癌变患者两者发生的时间几乎相同,结果可能存在偏倚;部分影响因素之间存在交互作用,可能影响分析结果。本研究样本量

较小,单一中心较难招募到大量患者导致研究受到限制,大规模、多中心和前瞻性的队列研究是进一步研究该疾病的必要条件。

#### 4 结论

综上所述,声带癌前病变的预后和转归可受到多个危险因素的影响,过度吸烟、伴喉咽反流和病变范围广的患者术后复发或癌变的概率更高,戒烟患者的平均恶性肿瘤发生时间明显更长。对存在上述危险因素的患者需加强随访,并采取积极抑酸、戒烟等措施。同时因本研究为回顾性研究,其局限性是缺乏部分临床数据,部分影响因素存在交互作用和样本量小等,结果存在可能的偏倚,未来需要大规模的多中心前瞻性随机对照研究进一步明确上述影响因素对声带癌前病变术后复发和恶变的影响,以便制定更好防范和治疗措施。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Hrelec C. Management of Laryngeal Dysplasia and Early Invasive Cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(10): 90.
- [3] Lim JY, Park YM, Kang M, et al. Angiolytic laser stripping versus CO<sub>2</sub> laser microflap excision for vocal fold leukoplakia: Long-term disease control and voice outcomes [J]. *PLoS One*, 2018, 13(12): e0209691.
- [4] Karatayli-Ozgursoy S, Pacheco-Lopez P, Hillel AT, et al. Laryngeal dysplasia, demographics, and treatment: a single-institution, 20-year review [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141(4): 313-318.
- [5] Sannino N, Mehrlum CS, Grøntved ÅM, et al. Incidence and malignant transformation of glottic precursor lesions in Denmark [J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(5): 596-602.
- [6] Granda-Díaz R, Menéndez ST, Pedregal Mallo D, et al. The Novel Role of SOX2 as an Early Predictor of Cancer Risk in Patients with Laryngeal Precancerous Lesions [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(3).
- [7] Young CK, Lin WN, Lee LY, et al. Laryngoscopic characteristics in vocal leukoplakia: inter-rater reliability and correlation with histology grading [J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(2): E62-66.
- [8] Cho KJ, Song JS. Recent Changes of Classification for Squamous Intraepithelial Lesions of the Head and Neck [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(7): 829-832.
- [9] Wu J, You K, Qiu X, et al. Age as Indicator in the Selection of Surgery Modalities in Early Glottic Cancer [J]. *Risk Manag Healthc Policy*, 2021, 14: 3223-3231.
- [10] van Hulst AM, Kroon W, van der Linden ES, et al. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E2284-E2290.
- [11] Tan C, Fang J, Wang R, et al. Risk factors for local recurrence of early bilateral vocal cord carcinoma treated with transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery [J]. *Acta Otolaryngol*, 2021, 141(9): 860-864.
- [12] Lee DH, Yoon TM, Lee JK, et al. Predictive factors of recurrence and malignant transformation in vocal cord leukoplakia [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272(7): 1719-1724.
- [13] Rzepakowska A, Marcinkiewicz B, Żurek M, et al. Motivation to smoking cessation in head and neck cancer and dysplasia patients in confrontation with the attitudes of otorhinolaryngologists in delivering anti-smoking therapies [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(7): 3645-3655.
- [14] Zhang QW, Wang JY, Qiao XF, et al. Variations in disease burden of laryngeal cancer attributable to alcohol use and smoking in 204 countries or territories, 1990-2019 [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1082.
- [15] Lechien JR, Mouawad F, Bobin F, et al. Review of management of laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2021, 138(4): 257-267.
- [16] Sasaki CT, Doukas SG, Doukas PG, et al. Weakly Acidic Bile Is a Risk Factor for Hypopharyngeal Carcinogenesis Evidenced by DNA Damage, Antiapoptotic Function, and Premalignant Dysplastic Lesions In Vivo [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4).
- [17] Geterud A, Bove M, Ruth M. Hypopharyngeal acid exposure: an independent risk factor for laryngeal cancer? [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(12): 2201-2205.
- [18] Tae K, Jin BJ, Ji YB, et al. The role of laryngopharyngeal reflux as a risk factor in laryngeal cancer: a preliminary report [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2011, 4(2): 101-104.
- [19] Rodrigo JP, Villaronga MÁ, Menéndez ST, et al. A Novel Role For Nanog As An Early Cancer Risk Marker In Patients With Laryngeal Precancerous Lesions [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11110.
- [20] Manterola L, Aguirre P, Larrea E, et al. Mutational profiling can identify laryngeal dysplasia at risk of progression to invasive carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6613.
- [21] Baran CA, Agaimy A, Wehrhan F, et al. MAGE-A expression in oral and laryngeal leukoplakia predicts malignant transformation [J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(8): 1068-1081.
- [22] Yang SW, Lee YS, Chang LC, et al. Oral tongue leukoplakia: analysis of clinicopathological characteristics, treatment outcomes, and factors related to recurrence and malignant transformation [J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(6): 4045-4058.

(收稿日期: 2022-06-06)