

Human Papilloma Virus Positive Oropharyngeal Cancer

Jung Je Park

Department of Otolaryngology, Institute of Health Sciences, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

인간유두종바이러스 양성 구인두암

박 정 제

경상대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Received December 28, 2011

Accepted January 11, 2012

Address for correspondence

Jung Je Park, MD, PhD
Department of Otolaryngology,
Institute of Health Sciences,
College of Medicine, Gyeongsang
National University, 79 Gangnam-ro,
Jinju 660-702, Korea
Tel +82-55-750-8698
Fax +82-55-759-0613
E-mail capetown@hanmail.net

Human papilloma virus (HPV) is associated with the progression of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), particularly tonsils and base of tongue. HPV (+) HNSCC represent a distinct disease entity from those implicated in carcinogen. The molecular mechanism underlying HPV tumorigenesis are appreciated, with its two major oncogens E6 and E7, inactivating p53 and Rb, respectively. However, the ideal technique for HPV determination on archival material or tissue remains uncertain. This paper reviewed the epidemiology, clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, therapy and prevention.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:71-5

Key Words Head and neck cancer · Human papilloma virus.

서 론

두경부 편평상피암종은 세계에서 6번째로 흔한 고형암으로,^{1,2)} 일반인뿐만 아니라 의학계 종사자들도 모든 두경부암은 술과 흡연에 의해 발생한다는 잘못된 인식을 갖고 있다. 두경부 편평상피암 환자의 20% 정도에서는 음주와 흡연에 노출된 적이 없어 다른 위험 인자가 있음을 제시하였고, 이후 인간유두종바이러스(human papilloma virus, HPV) 감염이 구인두(편도)암 발병 인자로 대두되었다. HPV 양성 두경부 편평상피암은 HPV 음성 암과 비교하여 분자유전학적, 역학적, 임상적으로 확연한 차이를 보인다.³⁾ 이에 저자는 구인두 편평상피암에서 HPV 관련성의 역학, 진단 및 치료에 관해 기술하고자 한다.

분자생물학

1970년대 양성 외부성기 사마귀(benign genital wart)를 가진 산모로부터 태어난 소아에서 상기도에 반복적 papilloma-

tosis의 발병률이 높음이 알려졌다. HPV가 자궁경부암에서 분리되어 원인으로 밝혀진 후 두경부 편평상피암에서도 HPV의 연관성에 대한 주장이 제기되었고, 이후 1990년대 후두암에서 HPV DNA가 동정되고, 고위험 HPV가 인간의 구강점막세포에 감염되었을 때 세포가 정상 세포주기를 상실하고 불멸하게 되는 과정이 밝혀져 HPV는 두경부 편평상피암의 중요한 원인으로 인정받고 있다.⁴⁻⁷⁾

HPV pathogenesis

HPV는 피부와 성기 사마귀의 원인으로 알려진 이중 나선 DNA 바이러스로,⁸⁾ 현재 100여종 이상의 아형이 동정되어 있으며, 아형 중 약 15종이 종양 형성과 관련된 고위험군으로 분류되었다. 암의 원인 아형으로 HPV 16과 HPV 18이 가장 많은 수를 차지하고 있다.

HPV는 상피나 점막의 손상 부위를 통해 상피 세포의 기저 세포(basal cell)로 침투하는데, 특히 혀기저부의 상피는 기저 세포가 노출되어 있는 편도오목(cryptic invagination)이 있어 HPV 감염이 쉽게 일어난다.⁹⁾ HPV DNA는 바이러스 outer

body를 형성하는 L1, L2로 불리는 2 capsid protein을 암호화하고, HPV 게놈(genome)은 E6와 E7 oncoprotein을 포함한 6개의 비구조 단백질을 암호화한다. E6는 종양억제단백질인 p53의 기능을 저하시키며, 유전적 손상을 받은 세포의 programmed cell death를 저해하고, E7은 retinoblastoma (Rb) 종양억제단백질의 기능을 상실시켜 종양형성을 가속화시킨다. Rb 단백질 소실은 cyclic D1을 통해 세포주기 진행을 억제하는 p16을 세포 내에 증가시키고, HPV E7은 세포가 G1기에서 S기로 진행하도록 한다. HPV 감염 초기에 HPV DNA는 episomal form으로 존재하며 E6와 E7을 낮은 농도로 유지하지만, 바이러스가 숙주에게서 제거되지 않으면 HPV DNA는 숙주게놈과 통합되는 과정에서 E6와 E7 조절 기전이 파괴되면서 두 종양유전자 발현이 증가하게 된다.⁹⁾

HPV 진단법

현재까지 두경부종양에서 HPV를 동정하는 표준화된 검사법은 정립되지 않았다. Scandinavian 연구에서는 HPV에 대한 혈청학적 양성이 두경부 편평상피암 발생의 중요한 위험 인자라고 보고하였다. 초기에 만들어진 검사법으로 혈청에서 L1 capsid protein에 대한 항체 검사법이 있다.¹⁰⁾ 이 혈청학적 검사법은 HPV에 노출된 환자의 50~70%만 혈청 항체를 형성하고, 종양부위 이외의 다른 부위 HPV 감염과 구별할 수 없으며, 암 발생 후에 감염된 HPV 항체가 검출되는 단점 이외에도 저위험군 HPV형 감염시에도 L1 항체가 양성으로 나온다. 이러한 제한점을 극복하기 위해서 구인두암에서 L1뿐만 아니라 E6와 E7에 대한 혈청 항체를 검출한 연구도 있었다.¹¹⁾

HPV RNA를 polymerase chain reaction(PCR)로 동정하는 방법도 이용된다. 두경부암 표본 5000개를 이용한 연구에서 PCR 검사로 26%에서 HPV를 동정하였다.¹²⁾ 특히 구인두암은 36%에서 HPV RNA를 동정하였고(Fig. 1), 87%에서 HPV 16이 동정되었다. 그러나 PCR 검사법은 지나치게 예민하여 실험실에 존재하는 오염된 HPV도 증폭으로 가양성이 있을 수 있고, 종양 전부를 처리하면 암세포 자체뿐만 아니라 주변의 정상 지지 조직이나 상피에 있는 HPV도 같이 증폭될 수 있으며, primer를 어떤 것을 선택하느냐에 따라 민감도가 달라지는 제한점이 있다. 이러한 PCR 검사법의 제한점을 보완하기 위해 종양표본에서 HPV의 종양 대리지표인 p16 immunohistochemistry를 병행하여 PCR에서 HPV 동정되고 p16 염색이 증가된 소견을 보이면 전형적인 HPV 양성 종양으로 판정하였다(Fig. 2).

최근에는 두경부 편평상피암에서 HPV 동정을 위해 messenger RNA를 cDNA로 전환하여 정량화하는 real time(quan-

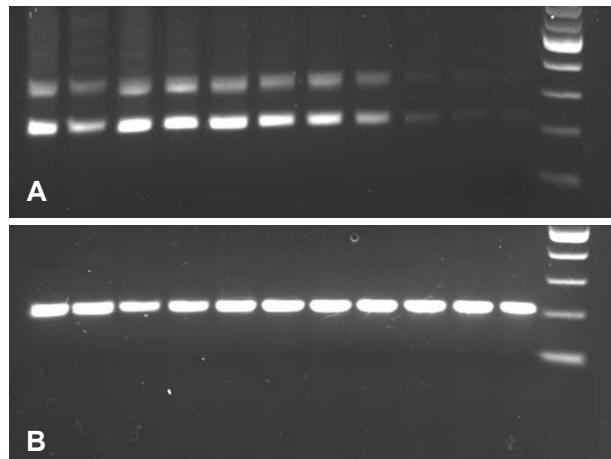


Fig. 1. Reverse transcriptase polymerase chain reaction detection of human papillomavirus-16 E6 (A) and E7 (B) oncogenes in cDNA prepared from the UDSCC-2 cell lines. HPV-16 E6 primer sets amplify the full length E6 and the alternatively-spliced E6* variant in UDSCC-2 cell lines.

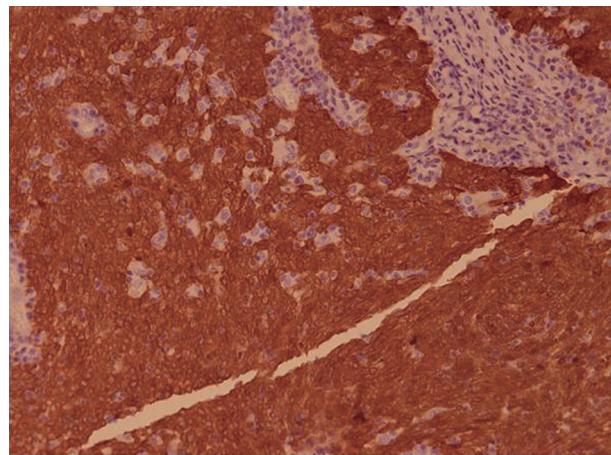


Fig. 2. Immunohistologic staining of the patient's resected anterior pillar of tonsil cancer. Sections of the primary tumor tissue, tumor exhibited strong and diffuse nuclear and cytoplasmic staining for p16^{INK4a}.

titative) reverse transcriptase PCR이 선호되고 있고, 다음으로 표시된(labeled) DNA 가닥을 이용하여 상보적인 종양세포 HPV DNA를 동정하는 HPV DNA *in situ* hybridization을 이용하기도 한다.¹³⁾

HPV 양성 두경부 편평상피암의 분자학적 개요

HPV 양성 두경부 편평상피암의 분자 프로필은 HPV 음성 두경부 편평상피암과는 상당한 차이를 보인다. HPV 음성 두경부암은 반복된 음주와 흡연으로 인해 약 80%에서 p16과 p53의 돌연변이가 발생함으로써 세포성장의 조절이 부적절하여 발생하지만, 대부분의 HPV 양성 두경부 편평상피암에서는 E6 종양유전자에 의해 p53이 파괴되고, p16이 과발현됨으로써 발생한다.^{14,15)}

역학

구인두 편평상피암 발생 경향

HPV 양성 두경부 편평상피암은 분자 수준에서의 차이뿐만 아니라 역학적인 면에서도 차이를 보인다. 1973년부터 2001년까지 편도와 설기저부암은 2%에서 4%로 증가하였고,¹⁶⁾ 다른 부위 두경부암은 흡연율의 감소와 연관되어 감소를 보였다.¹⁷⁾ 편도와 설기저부암은 45세 이하의 환자에서 확연히 증가 소견을 보였고, 보관된 편도암 표본을 이용한 연구에서 1970년대 23%, 1980년대 28%, 1990년대 57%, 2000년 이후 68%로 HPV DNA가 동정되는 비율이 증가함을 보고하였다.¹⁸⁾ 전체 두경부암 발생률은 감소하나 HPV 감염에 대한 조절이 이루어지지 않는다면 HPV 양성 두경부 편평상피암이 증가할 수 있음을 보여준다.

HPV 감염 경로(HPV transmission)

상부 기도와 위장관 HPV 감염은 구강-성기 접촉이 주 감염 경로로 알려져 있다. 구강 내 HPV DNA 존재는 성경험의 연령(젊을수록), 성교 파트너 수와 밀접한 관련이 있었다.¹⁹⁾ 두경부 편평상피암 환자에서 구강-성교 파트너가 없으면 HPV 감염 위험성은 증가하지 않았으나 1~5명의 구강-성교 파트너가 있는 경우 HPV 감염 위험성은 2배, 6명 이상인 경우는 5배로 증가되었다.²⁰⁾ 아직 구강으로 HPV 감염 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만 성교 파트너 수가 증가할수록 HPV 양성 두경부 편평상피암의 위험성이 증가한다는 점은 구강-성기 접촉이 주 감염 경로임을 지지한다. 음주 및 흡연 증가와 열악한 치아 상태는 HPV 음성 종양과 연관성이 있으나 대마 흡연은 HPV 양성 종양과 연관성이 있다.²⁰⁾ HPV 양성 및 음성 두경부 편평상피암 모두 여성보다 남성에서 발병률이 3배 이상이다.

HPV 양성 두경부 편평 상피암은 HPV 음성 암에 비교하여 더 젊은 연령(<50세), 미세한 흡연, 대마흡연, 구강 성교, 다수의 성교 파트너, 높은 사회경제력, 건강한 치아 상태, 건강한 영양상태를 가진 사람에서 발병률이 높다.

HPV 양성 종양은 주로 편도와 설기저부에서 발병하며, strawberry-like, exophytic 형태, 조직학적으로는 흔히 basaloïd and poorly differentiated 소견을 보이고 전이성 임파절에는 cystic change를 보인다.^{21,22)}

임상적 의의

두경부 편평상피암에서 HPV 동정 검사의 임상적응증은 환자의 예후 평가, 치료방법 선택 최적화, 잠재(occult) 경부 전이의 원발 부위 확인, 환자교육 등이 있다.²³⁾

먼저 HPV 양성 두경부 편평상피암은 음성 암에 비하여 예

후가 좋다. 96예의 병기 III, IV 구인두암과 후두암에서 항암제와 방사선 병합 치료에서 HPV 양성군의 2년 종합 생존율이 HPV 음성군에 비해 우세함을 보였고(95% vs. 62%), 동시 화학방사선 치료에서도 같은 결과를 보였다.^{24,25)} 병기 III과 IV기 구강 및 구인두암 81예를 수술과 술 후 방사선 치료 후 후향적으로 분석했을 때 HPV 양성암에서 전체 생존율이 평균 3.3년, 추적 관찰시 73%로 HPV 음성 암의 35%보다 높았다.²⁶⁾ 두경부 편평상피암 환자 1747명의 생존율의 메타분석에서도 HPV 양성 암이 HPV 음성 암에 비해 전체 생존율과 disease-free survival에서 우세함을 보였고, HPV 양성 구인두 편평상피암에서 HPV 음성 암에 비해 전체 사망률은 28%, 재발률은 49% 낮게 나타났다.²⁷⁾

암 진단 6개월 이후에 진단되는 이차 암종은 두경부 편평상피암의 빈번한 사망원인이다. 최근 연구에서 이차 암 발생률은 HPV 양성 암 0~2.2%, HPV 음성 암 10.2~13%로 보고하였다. 이는 상부 기도와 위장관에 지속적인 밸암물질 노출로 발생하는 HPV 음성 암 환자들은 같은 밸암물질에 의해 유전적 변이를 유발함으로써 이차 암을 유발함을 시사한다.^{28,29)}

HPV 유무와 치료방법 선택

여러 연구에서 HPV 양성 두경부 편평상피암이 동시 화학방사선치료 또는 수술 및 수술 후 방사선 치료에 좋은 치료효과를 보였다. 방사선 치료는 공통적인 치료방법으로 HPV 양성 두경부 편평상피암은 HPV 음성 암에 비해 더 방사선에 민감함(radiosensitive)을 보여준다. 방사선 민감도의 차이는 HPV 양성 두경부 편평상피암에서 p53 발현이 E6에 의한 파괴로 감소되어 있으나, p53 단백질 자체는 변이가 없는 정상의 기능을 유지하며, 방사선 조사 후 증가된 정상 p53 단백질은 손상된 세포에서 정상적인 세포 자멸사 기전이 발생하게 한다. 하지만, HPV 음성 두경부 편평상피암은 p53 변이에 의해 이런 세포 자멸사 기전이 발생하지 못하게 되어있어 p53이 연관인자임을 보여준다.³⁰⁾

초기 치료법 선택은 종양의 크기와 위치, 환자의 선호도 같은 요인에 의해 결정될 수 있다. 편도암 T1, T2의 경우 피판 재건술 없이 구강을 통한 절제 및 술 후 방사선 치료를 선택할 수 있고, 또한 방사선 단독 치료를 할 수 있다. 편도암 T3나 T4와 설기저암은 대부분 하악절골술 및 피판 재건술이 요구되어 외과적 절제 후 환자의 기능적 후유증이 많아, 화학방사선 병합 치료가 우선시 될 수 있고, 수술은 재발 후 치료법으로 해야한다는 보고도 있다.³¹⁾

HPV와 경부 잠재 전이

두경부 편평상피암 환자의 3~9%는 철저한 두경부 이학적

검사와 영상 검사 후에도 원발부위를 찾지 못하고 경부 전이로 진단된다.³²⁾ 최근에 positron emission tomography(PET)는 원격전이나 치료 후 재발 또는 잔존암을 진단하는 우수한 장비이며, 기존의 검사로 원발부위 추적이 힘든 암의 진단에도 우수한 결과를 보인다. 하지만 이학적 검사 및 영상 검사로 진단이 되지 않는 아주 작은 원발부위 종양에서는 역시 PET로 진단하기 힘들 수 있다.³³⁾

최근 연구에서 HPV 양성 두경부 편평상피암 11예 모두 낭종성 경부 전이소견을 보였으며 HPV 음성 두경부 편평상피암 24예 중 3예에서만 낭종성 경부전이 소견을 보였다. 낭종성 경부전이 소견이 있으면 원발 부위로 구인두를 의심하여야 한다.²²⁾ 또한 양측 편도 절제술 또는 설편도 절제술에 후에 원발부위를 진단하는 경우가 빈번하므로 낭종성 경부 전이소견 관찰시 편도암의 가능성을 고려하여야 한다.

환자교육

음주 및 흡연력이 없는 많은 두경부 편평상피암 환자들은 암의 원인을 궁금해하므로 HPV 동정 검사는 이런 요구를 일부 만족시켜 줄 수 있다. 정상인의 약 10%에서 상부기도와 위장관에 HPV DNA를 가지고 있다고 알려져 있다.³⁴⁾ 16~20세에서는 3%에서 HPV DNA가 검출되지만 이 감염은 9개월 이내에 없어지게 된다. 이러한 감염의 대부분은 저위험군 HPV에 의해 일어나고, 구강 및 구인두의 양성 종양 발생과 관련이 있다.³⁵⁻³⁷⁾ 일부 고위험군 HPV의 감염 후 면역학적 제거가 이루어지지 않게 되면 암 발생 가능성이 증가한다. 바이러스의 형과 지속 상태, 숙주 면역 체계의 상태 등이 HPV 양성 암의 발생과 연관이 있다.⁹⁾ 현재 HPV 암이 한 배우자에서 다른 배우자로 번져간다는 증거는 없는 상태이므로 아직은 환자와 그들의 배우자에게 안심시킬 수 있다.

최근 HPV 양성 두경부 편평상피암의 치료와 예방에 단독 방사선 치료와 항암-방사선 병합치료 중 어느 것이 더 효과적인가 또는 남자에서 많이 발생하지만 다른 위험인자가 자궁경부암과 유사하여 남성에게 HPV 예방접종을 했을 때 두경부 편평상피암 예방에 효과가 있을 것인지 등의 논란이 있다. 성기 사마귀와 연관된 HPV 6과 HPV 11, 자궁경부암과 관련된 HPV 16와 HPV 18의 4가 백신인 Gardasil 및 Cervarix는 사춘기 및 가임 여성에게 HPV 관련 성기 사마귀 및 자궁경부암 예방을 위해 접종되고 있으나³⁸⁾ 이 백신이 여성생식기 이외 부위의 HPV 감염 억제력에 관하여 연구된 보고는 없는 실정이며, 현재 남성에서 Gardasil이 남성성기 및 항문주위, 회음부 암을 줄이는 것에 관한 연구가 진행되고 있다. 앞으로 HPV 양성 두경부 편평상피암에서 HPV 백신의 효과 및 예방에 관한 연구는 활발이 이루어져야 한다.

결 론

HPV 양성 두경부 편평상피암과 HPV 음성 암은 종양 관련 분자발현 및 치료 반응이 확연히 다르지만, HPV 양성 두경부 편평상피암에 관한 분자 수준과 치료에 관한 더 많은 연구 및 이해는 더 예후가 나쁜 발암물질 관련 암(HPV 음성)의 치료성적 및 예후를 개선하는 데 기여할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
- Lindeberg H, Fey SJ, Ottosen PD, Mose Larsen P. Human papilloma virus (HPV) and carcinomas of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13(6):447-54.
- Sheinin R. Viruses: causative agents of cancer. *Laryngoscope* 1975; 85(3):468-86.
- Brandwein MS, Nuovo GJ, Biller H. Analysis of prevalence of human papillomavirus in laryngeal carcinomas. Study of 40 cases using polymerase chain reaction and consensus primers. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(4 Pt 1):309-13.
- Park NH, Min BM, Li SL, Huang MZ, Cherick HM, Doniger J. Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus. *Carcinogenesis* 1991;12(9):1627-31.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590): 890-907.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(5):525-41.
- Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344(15):1125-31.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772-83.
- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467-75.
- Begum S, Cao D, Gillison M, Zahurak M, Westra WH. Tissue distribution of human papillomavirus 16 DNA integration in patients with tonsillar carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(16):5694-9.
- Rose BR, Li W, O'Brien CJ. Human papillomavirus: a cause of some head and neck cancers? *Med J Aust* 2004;181(8):415-6.
- Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24(5):736-47.
- Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103(9):1843-9.
- Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer* 2007;110(7): 1429-35.

- 18) Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620-3.
- 19) Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Jiménez M, Méndez-Martínez R, et al. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res* 2008;39(2):189-97.
- 20) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407-20.
- 21) Psyrra A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(1):24-31.
- 22) Goldenberg D, Begum S, Westra WH, Khan Z, Scuibba J, Pai SI, et al. Cystic lymph node metastasis in patients with head and neck cancer: an HPV-associated phenomenon. *Head Neck* 2008;30(7):898-903.
- 23) Gillespie MB, Rubinchik S, Hoel B, Sutkowski N. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer: what you need to know in 2009. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10(5-6):296-307.
- 24) Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261-9.
- 25) Nichols AC, Faquin WC, Westra WH, Mroz EA, Begum S, Clark JR, et al. HPV-16 infection predicts treatment outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140(2):228-34.
- 26) Klozak J, Kratochvil V, Salakova M, Smahelova J, Vesela E, Hamšíkova E, et al. HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265 Suppl 1:S75-82.
- 27) Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813-20.
- 28) Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5630-6.
- 29) Hafkamp HC, Manni JJ, Haesevoets A, Voogd AC, Schepers M, Bot FJ, et al. Marked differences in survival rate between smokers and nonsmokers with HPV 16-associated tonsillar carcinomas. *Int J Cancer* 2008;122(12):2656-64.
- 30) Westra WH, Taube JM, Poeta ML, Begum S, Sidransky D, Koch WM. Inverse relationship between human papillomavirus-16 infection and disruptive p53 gene mutations in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2008;14(2):366-9.
- 31) Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H, Martin A, Jäckel MC, Steiner W, et al. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1368-77.
- 32) Begum S, Gillison ML, Ansari-Lari MA, Shah K, Westra WH. Detection of human papillomavirus in cervical lymph nodes: a highly effective strategy for localizing site of tumor origin. *Clin Cancer Res* 2003;9(17):6469-75.
- 33) Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol* 2009;45(3):218-24.
- 34) Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91(6):622-35.
- 35) Smith EM, Swarnavel S, Ritchie JM, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Prevalence of human papillomavirus in the oral cavity/oropharynx in a large population of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):836-40.
- 36) Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the Young Women's Health Study. *J Infect Dis* 2002;186(4):462-9.
- 37) Giuliano AR, Lu B, Nielson CM, Flores R, Papenfuss MR, Lee JH, et al. Age-specific prevalence, incidence, and duration of human papillomavirus infections in a cohort of 290 US men. *J Infect Dis* 2008;198(6):827-35.
- 38) Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356(19):1928-43.