บทฟื้นฟูวิชาการ . Review Article

HPVกับมะเร็งศีรษะและคอ: ความสำคัญของสายพันธุ์ไวรัสกับลักษณะทางคลินิก การพยากรณ์โรค และการใช้เป็น Biomarker: ทบทวนวรรณกรรม

วรเวทย์ โรจน์จรัสไพศาล
กลุ่มงานโสต ศอ นาสิก โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ ประเทศไทย 32000

HPV and Head and Neck Cancers: The Importance of Viral Strains on Clinical Characteristics, Prognosis, and Use as Biomarkers: Review article

Worrawate Rojjaratpaisarn
Department of Otolaryngology, Surin Hospital, Surin Province, Thailand, 32000

Received: 4 July 2024 / Review: 8 July 2024 / Revised: 16 August 2024 /
Accepted: 17 August 2024

บทคัดย่อ

มะเร็งศีรษะและคอเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ซึ่งในปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแปปิลโลมา (Human papillomavirus; HPV) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งชนิดนี้ โดยเฉพาะใน oropharynx การทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างสายพันธุ์ HPV กับการเกิดมะเร็งศีรษะและคอ ตลอดจนลักษณะทางคลินิก การพยากรณ์โรคของมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับ HPV สายพันธุ์ต่างๆ และความก้าวหน้าของเทคนิคการตรวจหาเชื้อ HPV

จากการศึกษาพบว่า HPV16 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งศีรษะและคอ (ร้อยละ 90) โดยเฉพาะในมะเร็ง oropharynx ตามมาด้วย HPV18 (ร้อยละ 2.5-5) และ HPV สายพันธุ์ high-risk อื่นๆ เช่น HPV31, 33, 35, 45 นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคระหว่างมะเร็งที่เกิดจาก HPV และไม่ได้เกิดจาก HPV โดยมะเร็ง HPV-positive มักพบในผู้ป่วยอายุน้อยและไม่สูบบุหรี่ มีการแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ระยะแรก แต่ตอบสนองต่อการรักษาและมีอัตรารอดชีวิต 5-year survival > 75% ซึ่งสูงกว่ามะเร็ง HPV-negative ที่มี 5-year survival <50% อย่างไรก็ตาม ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจนว่า HPV แต่ละสายพันธุ์มีผลต่อพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันหรือไม่

ด้วยบทบาทสำคัญของ HPV ในมะเร็งศีรษะและคอ การตรวจหาเชื้อ HPV ในเนื้องอกจึงมีประโยชน์อย่างมากต่อการวางแผนการรักษาและพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยเทคนิคที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ การย้อม p16 นอกจากนี้ยังมีความพยายามในการพัฒนาการตรวจ HPV biomarker ในกระแสเลือด เช่น HPV ctDNA หรือ HPV E6/E7 antibodies เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและติดตามโรคแบบ non-invasive อย่างไรก็ตาม เทคนิคเหล่านี้ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมก่อนนำมาใช้จริง

โดยสรุป HPV มีความสำคัญต่อการก่อมะเร็งศีรษะและคอ โดยเฉพาะ HPV16 ในมะเร็ง oropharynx ลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคมีความแตกต่างระหว่างมะเร็งที่เกิดจาก HPV และไม่ได้เกิดจาก HPV การตรวจหา HPV ในเนื้องอกมีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษา และมีแนวโน้มการพัฒนาการตรวจ HPV biomarker ในเลือดเพื่อใช้ติดตามโรคในอนาคต ซึ่งจะช่วยให้การดูแลรักษาผู้ป่วยมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: มะเร็งศีรษะและคอ, ไวรัสฮิวแมนแปปิลโลมา, การพยากรณ์โรค, ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ, การย้อม p16, แอนติบอดีต่อ HPV E6/E7

*Corresponding author: Worrawate Rojjaratpaisarn, E-mail: ong120@hotmail.com

Abstract

Head and neck cancers are common malignancies with high mortality rates. Currently, human papillomavirus (HPV) infection has been identified as a significant cause of these cancers, particularly in the oropharynx. This study aimed to review the relationship between HPV strains and the development of head and neck cancers, as well as the clinical characteristics, prognosis of HPV-associated cancers, and advancements in HPV detection techniques.

Studies have found that HPV16 is the most prevalent strain in head and neck cancers (90%), particularly in oropharyngeal cancer, followed by HPV18 (2.5-5%) and other high-risk HPV strains such as HPV31, 33, 35, and 45. Furthermore, there are differences in clinical characteristics and prognosis between HPV-positive and HPV-negative cancers. HPV-positive cancers often occur in younger, non-smoking patients and exhibit early lymph node metastasis. However, they respond better to treatment and have higher survival rates compared to HPV-negative cancers. Nonetheless, it remains unclear whether different HPV strains have varying effects on prognosis.

Given the crucial role of HPV in head and neck cancers, detecting HPV in tumor tissues is highly beneficial for treatment planning and prognostication. Current techniques is p16 staining. Additionally, efforts are being made to develop blood-based HPV biomarker tests, such as circulating HPV DNA (ctDNA) or HPV E6/E7 antibodies, for non-invasive diagnosis and monitoring. However, further studies are required before these techniques can be implemented in clinical practice.

In summary, HPV plays a significant role in the development of head and neck cancers, particularly HPV16 in oropharyngeal cancer. Clinical characteristics and prognosis differ between HPV-positive and HPV-negative cancers. HPV detection in tumors is useful for treatment planning, and there is a trend towards developing blood-based HPV biomarker tests for disease monitoring in the future, which will enhance the effectiveness of patient care.

Keywords: head and neck cancer, human papillomavirus, HPV16, oropharyngeal cancer, prognosis, biomarker, p16 staining, HPV ctDNA, HPV E6/E7 antibodies

บทนำ

มะเร็งศีรษะและคอเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อย และมีอัตราการเสียชีวิตสูง แม้มีหลายปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดมะเร็งชนิดนี้ แต่ในปัจจุบันพบว่าการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแปปิลโลมา (Human papillomavirus; HPV) เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งศีรษะและคอ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในมะเร็งของต่อมทอนซิลและเพดานอ่อน[1,2] โดยในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา พบว่าอุบัติการณ์ของมะเร็งศีรษะและคอที่เกี่ยวข้องกับ HPV มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นอย่างมากในยุโรปตะวันตกและอเมริกาเหนือ[1,3] ซึ่งสวนทางกับมะเร็งศีรษะและคอที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่และการดื่มแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตาม ยังมีความไม่ชัดเจนว่าสายพันธุ์ HPV ชนิดใดบ้างที่มีบทบาทสำคัญในการก่อมะเร็ง และผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HPV สายพันธุ์ต่างๆ มีลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกันหรือไม่ ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสายพันธุ์ HPV กับการเกิดมะเร็งศีรษะและคอ วรรณกรรมเพื่อหาลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคของมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับ HPV สายพันธุ์ต่างๆ และความก้าวหน้าของเทคนิคการตรวจหาเชื้อ HPV[2,4,5] ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงสุดสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับ HPV และกระบวนการก่อมะเร็ง

HPV เป็นไวรัสดีเอ็นเอสายคู่ชนิดหนึ่งที่สามารถติดเชื้อผ่านการสัมผัสทางเพศสัมพันธ์ได้ โดยไวรัส HPV จะเข้าสู่เซลล์ผิวหนังหรือเยื่อบุผิว และใช้วัฏจักรของเซลล์เจ้าบ้านเพื่อเพิ่มจำนวนอนุภาคไวรัสของตัวเองจนทำให้เกิดการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของเซลล์ที่ผิดปกติ จนนำไปสู่การเกิดมะเร็งในที่สุด[4,6]

จีโนมของ HPV ประกอบด้วยจีนที่สำคัญ ได้แก่ E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 และ L2 โดย E6 และ E7 มีบทบาทสำคัญในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ ยับยั้งการตายแบบ apoptosis และส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง โดย E6 จะจับกับ p53 และทำให้เกิดการสลายตัวของ p53 ส่งผลให้การควบคุมวัฏจักรเซลล์ผิดปกติ[6] ในขณะที่ E7 จะจับกับ pRb ทำให้เกิดการปลดปล่อย E2F ซึ่งเป็น transcription factor ที่ควบคุมการแสดงออกของจีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ จึงทำให้เซลล์มีการเจริญเติบโตและแบ่งตัวอย่างไม่มีการควบคุม[6]

อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่การติดเชื้อ HPV ทุกสายพันธุ์จะก่อให้เกิดมะเร็งได้ โดยสามารถแบ่ง HPV ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ low-risk HPV ซึ่งก่อโรคที่ไม่รุนแรง เช่น หูด และ high-risk HPV ซึ่งสามารถก่อให้เกิดมะเร็งได้ โดย high-risk HPV ประกอบด้วยสายพันธุ์ HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 69 และ 73[4] ซึ่งมีความแตกต่างกันทางพันธุกรรมเล็กน้อย ทำให้แต่ละสายพันธุ์มีความสามารถในการก่อมะเร็งที่แตกต่างกันไป และอาจส่งผลต่อการวินิจฉัยและการรักษาที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะกลุ่ม low-risk HPV และ high-risk HPV[1]

สายพันธุ์ HPV หลักที่พบในมะเร็งศีรษะและคอ

ในปัจจุบัน HPV16 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดในมะเร็งศีรษะและคอที่เกี่ยวข้องกับ HPV โดยพบประมาณร้อยละ 90 ของกรณีทั้งหมด ตามมาด้วย HPV18 ซึ่งตรวจพบได้ประมาณร้อยละ 2.5-5 ส่วนอีกร้อยละ 5 ที่เหลือเกิดจาก high-risk HPV สายพันธุ์อื่นๆ เช่น HPV31, 33, 35, 45[1,4,6] โดย HPV16 มักพบได้บ่อยในมะเร็งที่เกิดบริเวณ oropharynx คิดเป็นสัดส่วนสูงถึงร้อยละ 60 แต่มีอัตราการตรวจพบเพียงร้อยละ 23.5 ในมะเร็งช่องปาก และร้อยละ 24 ในมะเร็งกล่องเสียง[3,6]

นอกจากนี้ ในการศึกษาโดย Bratman และคณะยังพบว่า ในจำนวนตัวอย่างมะเร็งศีรษะและคอ 73 ราย ที่มีผล HPV DNA เป็นบวกนั้น พบ HPV16 ถึงร้อยละ 83.6 รองลงมาคือ HPV33 (ร้อยละ 11.0), HPV35 (ร้อยละ 4.1) และ HPV56 (ร้อยละ 1.4) แต่ไม่พบ HPV18[1] ในขณะที่การศึกษาอื่นก็พบว่า HPV33 เป็นสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 2 รองจาก HPV16 เช่นกัน[7] แสดงให้เห็นว่า สัดส่วนของ HPV แต่ละสายพันธุ์ในมะเร็งศีรษะและคออาจมีความแตกต่างกันบ้างในแต่ละการศึกษา ซึ่งอาจมีสาเหตุจากปัจจัยแวดล้อม ลักษณะทางพันธุกรรม และภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยที่แตกต่างกัน

ลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคของมะเร็งศีรษะและคอตามสายพันธุ์ HPV

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกและการพยากรณ์โรคระหว่างมะเร็ง oropharynx ที่มี HPV-positive และ HPV-negative

ลักษณะ	HPV-positive	HPV-negative
อายุ ณ การวินิจฉัยโรค	อายุน้อยกว่า	อายุมากกว่า
การสูบบุหรี่	มีความสัมพันธ์น้อยกว่า	มีความสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่
การดื่มสุรา	มีความสัมพันธ์น้อยกว่า	มีความสัมพันธ์กับการดื่มสุรา
ประวัติเพศสัมพันธ์	สัมพันธ์กับการมีคู่นอนหลายคน	-
ตำแหน่งที่พบ	พบบ่อยที่ Base of tongue และ tonsil	พบได้ทุกบริเวณของศีรษะและลำคอ
ระยะที่พบ	มักพบ T1-T2 ได้บ่อยร่วมกับ Nodal metastasis	พบได้ทุกระยะ
การพยากรณ์โรค	5-year survival > 75%	5-year survival <50%

จากตารางที่ 1 มะเร็งศีรษะและคอที่เกิดจาก HPV มักพบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่าและไม่สูบบุหรี่หรือดื่มสุรา เมื่อเทียบกับมะเร็งศีรษะและคอที่ไม่เกี่ยวข้องกับ HPV โดยผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการที่ตรวจพบต่อมน้ำเหลืองที่คอโต แต่ขนาดของก้อนเนื้องอกปฐมภูมิมักจะเล็กกว่า[3,8] อย่างไรก็ตาม แม้มะเร็งชนิดนี้จะมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองตั้งแต่ในระยะแรก แต่ก็พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีและรังสีบำบัดในระดับสูง ทำให้มีอัตราการอยู่รอดโดยรวมดีกว่ามะเร็งที่ไม่ได้เกิดจาก HPV[2,3,7-9]

เมื่อจำแนกลักษณะทางคลินิกและพยากรณ์โรคตามสายพันธุ์ HPV พบว่า ผู้ป่วยมะเร็ง oropharynx ที่มี HPV16 เป็นบวกมักมีอายุน้อยกว่าผู้ป่วยที่มี HPV สายพันธุ์อื่นๆ[1] และมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วย HPV-negative[3,8] แต่ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อ high-risk HPV สายพันธุ์อื่นๆ นอกจาก HPV16 จะมีพยากรณ์โรคแตกต่างจากผู้ป่วย HPV16 หรือไม่ แม้จะมีการศึกษาบางชิ้นที่บ่งชี้ว่า มะเร็งที่มี HPV33 เป็นบวกอาจมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเท่ามะเร็ง HPV16[3] แต่ก็ยังต้องมีการศึกษายืนยันเพิ่มเติม

ทั้งนี้ หลักฐานจากหลายการศึกษาแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการติดเชื้อ HPV กับการพยากรณ์โรคของมะเร็งศีรษะและคอ โดยมะเร็ง oropharynx ที่มี HPV สายพันธุ์ high-risk เป็นบวกมักมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีและมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่า ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงกลไกการก่อมะเร็งที่แตกต่างกันระหว่างมะเร็งที่เกิดจาก HPV และไม่ได้เกิดจาก HPV[2,3,7-9] ซึ่งข้อมูลเหล่านี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการปรับเปลี่ยนแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

การนำมาใช้เป็น biomarker ทางคลินิก

ตารางที่ 2 แสดง Sensivity และ Specificity ของ HPV biomarker

Biomaker	Specimen	Sensivity (%)	Specificity (%)
p16 Immunohistochemistry	Tissue	94-100	79-83
HPV DNA PCR	Tissue	94.7	100
HPV DNA In situ hybridization	Tissue	65	94
HPV ctDNA	Blood/serum	89-95	95-100
HPV E6/E7 antibody	Blood/serum	96	98

ด้วยบทบาทสำคัญของ HPV ในการก่อมะเร็งศีรษะและคอ ทำให้การตรวจหาเชื้อ HPV ในเนื้องอกเป็นสิ่งจำเป็นต่อการวางแผนการรักษาและพยากรณ์โรคของผู้ป่วยแต่ละราย[3] จากตารางที่ 2 วิธีการตรวจที่นิยมใช้ในปัจจุบันได้แก่ การย้อม p16 ด้วยวิธี immunohistochemistry ซึ่งเป็น surrogate marker ของการติดเชื้อ HPV และการตรวจหา HPV DNA โดยตรงด้วยเทคนิค PCR หรือ in situ hybridization[5,6] แม้การย้อม p16 จะมีความไวสูง มีร้อยละ 94-100 แต่มีความจำเพาะร้อยละ 79-83 อาจให้ผลบวกลวงได้บ้าง จึงแนะนำให้ใช้ร่วมกับการตรวจ HPV genotype เพื่อเพิ่มความจำเพาะ[1,6] อย่างไรก็ตาม วิธีการตรวจดังกล่าวต้องอาศัยเนื้อเยื่อจากการทำ biopsy ในปัจจุบันจึงมีความพยายามในการพัฒนาวิธีการตรวจหา HPV biomarker ในกระแสเลือด (liquid biopsy) เพื่อนำมาใช้ในการวินิจฉัยและติดตามโรคแบบ non-invasive ซึ่งเทคนิคที่น่าสนใจได้แก่ การตรวจหา HPV circulating tumor DNA (HPV ctDNA) ในกระแสเลือด ซึ่งมีความไวและความจำเพาะสูงร้อยละ 89-95 และ 95-100 ตามลำดับ [5,9] หรือการตรวจหาแอนติบอดีต่อ HPV E6/E7 ในซีรัม ซึ่งสามารถตรวจพบได้ตั้งแต่ก่อนการวินิจฉัยมะเร็งหรือใช้ติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรคได้[10,11]

การนำ HPV biomarker มาใช้ในทางคลินิกจะช่วยปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอได้อย่างมาก ทั้งในด้านของการทำนายการตอบสนองต่อการรักษา การปรับความเข้มข้นของการรักษาให้เหมาะสมกับความเสี่ยง รวมถึงการติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรค อย่างไรก็ตาม เทคนิคเหล่านี้ยังต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม และมีการตรวจสอบความน่าเชื่อถือและคุ้มทุนก่อนนำไปใช้จริงในเวชปฏิบัติ

สรุป

จากข้อมูลที่ได้ศึกษามา กลุ่มคนไข้สงสัยมะเร็ง oropharynx ที่มาตรวจที่โรงพยาบาล ควรมีการส่ง p16 immunohistochemistry เพิ่มเติมในขั้นตอนการตัดเนื้อตรวจ (Biopsy) เพื่อช่วยกำหนดระยะของโรคมะเร็งให้ถูกต้องและเพื่อวางแผนในการรักษา เนื่องจากมะเร็ง oropharynx ที่ HPV-positive จะตอบสนองต่อการรักษาและพยากรณ์โรคดีกว่า แต่ในกรณีคนไข้ที่เป็นมะเร็ง Oropharynx ที่เป็น HPV-negative ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัด แนะนำควรส่ง p16 immunohistochemistry หลังการผ่าตัดอีกครั้ง เพื่อช่วยในการวินิจฉัยและยืนยันผล

การตรวจ HPV ctDNA หรือ HPV E6/E7 antibody จะมีบทบาทในอนาคต และมีประโยชน์อย่างมากในกลุ่มคนไข้มะเร็ง oropharynx ชนิด HPV-positive ที่ผ่านการรักษามาแล้วและตรวจไม่พบก้อนเนื้องอก เพราะสามารถติดตามการเป็นซ้ำของโรคได้ แต่ยังต้องมีประเด็นที่ต้องศึกษาเพิ่มเติม เช่น การระบาดและแนวโน้มของ HPV-related มะเร็งศีรษะและคอที่แตกต่างกันระหว่างภูมิภาค การพัฒนา Biomarker ที่ใช้ได้จริงทางคลินิก การประเมินผลของวัคซีน HPV เพื่อป้องกันมะเร็งศีรษะและคอ แต่โดยรวมบทความนี้ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ในการทำความเข้าใจบทบาทของ HPV ในมะเร็งศีรษะและคอ เพื่อนำความรู้ที่ได้ไปใช้ในการพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Bratman SV, Bruce JP, O'Sullivan B, Pugh TJ, Xu W, Yip KW, et al. Human papillomavirus genotype association with survival in head and neck squamous cell carcinoma. JAMA Oncol 2016; 2(6):823-6. doi:10.1001/jamaoncol.2015.6587
2. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV associated head and neck cancer. Cancers (Basel) 2016;8(8):75. doi:10.3390/cancers8080075
3. Boscolo-Rizzo P, Polesel J, Del Mistro A, Fratta E, Lazzarin C, Menegaldo A, et al. Rising trend in the prevalence of HPV-driven oropharyngeal squamous cell carcinoma during 2000-2022 in Northeastern Italy: implication for using p16INK4a as a surrogate marker for HPV-driven carcinogenesis. Cancers (Basel) 2023;15(9):2643. doi:10.3390/cancers15092643
4. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halec G, Quirós B, Tous S, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. J Natl Cancer Inst 2016;108(6):djv403. doi:10.1093/jnci/djv403
5. Haring CT, Rocco JW. Emerging role of blood-based biomarker testing in HPV-mediated head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Cytopathol 2024;132(1):7-9. doi:10.1002/cncy.22735
6. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A review of HPV-related head and neck cancer. J Clin Med 2018;7(9):241. doi:10.3390/jcm7090241

7. Garset-Zamani M, Carlander AF, Jakobsen KK, Friborg J, Kiss K, Marvig RL, et al. Impact of specific high-risk human papillomavirus genotypes on survival in oropharyngeal cancer. Int J Cancer 2022;150(7):1174-83. doi:10.1002/ijc.33893
8. Sharkey Ochoa I, O'Regan E, Toner M, Kay E, Faul P, O'Keane C, et al. The role of HPV in determining treatment, survival, and prognosis of head and neck squamous cell carcinoma. Cancers (Basel) 2022;14(17):4321. doi:10.3390/cancers14174321
9. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Green R, Goldman JW, et al. Plasma circulating tumor HPV DNA for the surveillance of cancer recurrence in HPV-associated oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2020;38(10):1050-8. doi:10.1200/JCO.19.02444
10. Wai KC, Strohl MP, van Zante A, Ha PK. Molecular diagnostics in human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma. Cells 2020; 9(2):500. doi: 10.3390/cells9020500
11. Galati L, Chiocca S, Duca D, Tagliabue M, Simoens C, Gheit T, et al. HPV and head and neck cancers: Towards early diagnosis and prevention. Tumour Virus Res 2022;14:200245. doi: 10.1016/j.tvr.2022. 200245 doi:10.1016/j.tvr.2022.200245

SMJ