

頭頸部癌とヒト乳頭腫ウイルス

山下 拓

北里大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

中咽頭側壁(口蓋扁桃)・前壁(舌根)癌の発癌にヒト乳頭腫ウイルス(HPV)の持続感染が関与していることが分かってきた。加えて、世界各国でHPV関連中咽頭癌が急増していること、従来の頭頸部癌とは疫学および生物学的特徴が明らかに異なることが報告されている。このことからHPV関連中咽頭癌に対する分類、診断、治療法に関する研究や臨床試験が盛んに行われており、近い将来その診療に大きな変更が加えられる可能性が高い。またHPVワクチンの使用により、口腔内のHPV感染を抑制することも分かってきており、ワクチンを用いた疾患予防も期待されている。

本稿では、頭頸部癌のトピックであるHPV関連中咽頭癌診療および研究の現状について概説する。

Key words: 中咽頭癌, p16, ワクチン, 化学放射線治療, 経口的咽喉頭切除術

はじめに

頭頸部癌発癌の危険因子として、飲酒、喫煙、口腔内不衛生などが広く知られているが、近年、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)も中咽頭癌を中心とした一部の頭頸部癌の発癌に関わっていることが分かってきた。2007年には、IARC(International Agency for Research against Cancer)においてHPVが中咽頭癌の危険因子として認定された¹。性行為の活発化や多様化に伴う咽頭へのHPV感染機会の増加が発癌に関わっていると考えられる^{2,3}。HPV関連の頭頸部癌では、同じ治療を行ってもHPV非関連頭頸部癌と比較して予後が良好であることが報告されている。これを受けてHPV関連癌に対して固有のTNM分類や病期分類を作成する試みや、より適した治療方針決定のための臨床試験が次々と行われている。その結果によっては近い将来、HPV関連頭頸部癌は完全に独立した一疾患としてその診療が大きく変わることが示唆されている。本稿ではHPVと頭頸部癌の関連について、その現状につき概説する。

ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)について

HPVは1949年に皮膚に生じた疣の電子顕微鏡像で確認された、約8,000塩基対の閉鎖環状二本鎖DNAをゲノムとして有するウイルスである⁴。カプシド径がおおよそ52~55 nmの正二十面体構造を有し、パピローマウイルス科に属する^{4,5}。皮膚や粘膜の上皮細胞に接触感染する。多くの場合、無症候性あるいは良性乳頭腫を形成するのみであるが、一部の型のHPVは悪性腫瘍を引き

起こすことが知られている。

HPVゲノムの10%はウイルス遺伝子の発現調節に関わるlong control region(LCR)領域からなり、その他は蛋白質をコードするopen reading frame(ORF)領域で、初期遺伝子(E)と後期遺伝子(L)からなる⁵。初期遺伝子はE1からE7までであり、E6とE7が発癌に関与するとされる。高リスク型HPVのE6蛋白はがん抑制遺伝子産物であるp53蛋白を分解不活化し、E7蛋白は同じくがん抑制遺伝子産物のRb蛋白を不活化することで、細胞周期の調節がはずれ癌化に至ると考えられている^{6,7}。後期遺伝子にはL1およびL2遺伝子があり、いずれもカプシド蛋白をコードしている。HPVは現在まで130種類以上が報告されているが、このうち悪性腫瘍を生じうるハイリスク型として15種類(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82型)が知られている⁸。頭頸部癌から検出されるHPV型は16型が約90%を占め、子宮頸癌などと比較して型特異性が高いことが示されている⁹⁻¹¹。HPV関連癌では、アルコールや喫煙を原因とする発癌と比較し、p53遺伝子(TP53)の変異が少ないことが報告されている¹²。またネガティブフィードバックによりRb蛋白より上流で細胞周期の抑制に関わっているサイクリン依存性キナーゼインヒビターp16蛋白の過剰発現が知られており、HPV関連癌における代替マーカーとして用いられている^{4,13}。

HPVの検出法(表1)としては、E6/E7 mRNAを検出するreverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)法が感度・特異度とも良好であるが、新鮮凍結組織が必要であり、手技が煩雑でコストも高い。そこで

表1. 主なHPVの検出法と特徴

	利点	欠点
E6/E7 mRNA ISH	感度・特異度ともに高い	新鮮凍結組織が必要 手技が煩雑 高コスト
HPV-DNA PCR	簡便	宿主DNAへのintegrationは検出できない 特異度が低い
HPV-DNA ISH	宿主DNAへのintegrationの検出可	感度が低い
p16 IHC	感度が高い 手技が容易 安価・簡便で汎用性が高い	HPVそのものの検出ではない

HPV-DNAを検出するpolymerase chain reaction (PCR) 法やin situ hybridization (ISH) 法が良く用いられる。PCR法は簡便ではあるが、宿主DNAの組み込み (integration) の有無を判定できないという欠点があり、一方ISHはintegrationの証明は可能であるが、やや感度が低いとされている。またHPVの直接の証明ではないが、上述のp16蛋白を免疫染色 (IHC) により検出しHPV感染の代替マーカーとして用いる方法もある。p16 IHC法は安価で汎用性があり、また感度も良好であるため広く用いられている。

中咽頭癌発症率およびHPV関連癌の増加傾向

英国、ドイツ、オランダ、スウェーデン、スコットランドなど欧州各国では、1980～1990年代頃より中咽頭癌の発症が増加傾向となっている¹⁴⁻¹⁸。また米国でも、中咽頭前壁・側壁などHPV関連癌が発生しやすい部位の中咽頭癌は増加傾向にあること、なかでも40～50代の比較的若年層で中咽頭癌発症の急激な増加がみられることが報告されている¹⁹。SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) プログラムからのデータによると、米国での中咽頭癌の発症は1973年から2004年の間、中咽頭前壁 (舌根部) 癌で毎年1.3%、中咽頭側壁 (口蓋扁桃) 癌で0.6%増加していたことが報告されている²⁰。HPV非関連癌で喫煙や口腔内不衛生との関連が強い口腔癌については同時期に毎年1.9%ずつ減少していることと対照的である¹⁹。米国での中咽頭癌患者に占めるHPV関連癌の割合は40%～80%程度と報告されている。一方、欧州各国での報告では、最も頻度が高いスウェーデンの約90%から喫煙頻度の高い国では20%程度との報告もあり、ばらつきが大きい²⁰。本邦では21施設の多施設共同試験が行われた結果、登録された148例の中咽頭癌のうち、76例 (51.4%) でHPVが検出され、そのうち69例 (90.8%) とほとんどがHPV 16型であったと報告されている^{10,11}。米国からの報告で中

咽頭癌に占めるHPV関連癌の割合が1984～89年には16.3%であったものが、2000～04年では72.7%に急増しており、年々増加傾向にあることが示されている²¹。本邦でも、北海道大学から1998年から2008年の間の症例では中咽頭癌におけるHPV関連癌の割合が28%であったものが、2009年から2012年では48%になっていること²²、大阪大学から1990年代後半では37%であったものが2010年代には48%に増加していることが報告されており²³、同様の増加傾向にあることがわかる。

HPVが発癌に関与する腫瘍として子宮頸癌は最もよく知られているが、米国では、中咽頭癌は子宮頸癌に比較し年間全発症数において既に追い抜いている。子宮頸癌数は年々減少傾向にあるのに比較し、中咽頭癌の発症は急激に増加しており、その差は今後も大きく開いてくるであろうと予測されている²⁴。本邦の「全国がんモニタリング集計」において2011年の子宮頸癌の発症は、10万人あたり16.3人で総数11,387例と報告されている。一方、中咽頭癌は全国がん罹患モニタリング集計と頭頸部癌悪性腫瘍全国登録での割合から算出した推計値で3,300例程度であり、本邦においては子宮頸癌の発症が多くまだ大きな開きがある^{24,25}。人口が日本の約2.5倍である米国における2011年の子宮頸癌の発症が10万人あたり7.8人で総数12,109例であったことから、本邦の子宮頸癌発症は米国に比較し、単位人口あたり約2.1倍多いことになる。本邦は子宮がん検診の受診率やHPVワクチン接種率が先進国の中でも著しく低いことも影響していると考えられる²⁶。本邦においてもHPV関連中咽頭癌の著しい増加傾向がみられており、今後注視していく必要がある。

臨床試験の遡及的HPV解析から判明した中咽頭癌の臨床像 (表2)

進行頭頸部癌に対する導入化学療法の比較試験として、docetaxel + cisplatin + 5-FU (TPF) 療法あるいは

cisplatin + 5-FU (PF) 療法を3コース行い、その後weeklyカルボプラチン同時併用放射線治療が行われた無作為化第III相比較試験 (TAX324試験) において、IIIおよびIV期の中咽頭癌111例に対して、遡及的にHPV検索 (HPV16特異的E6, E7に対するPCRでの検索) を施行したサブセット解析が行われた²⁷。その結果、HPV陽性率は50% (56/111) で、HPV陽性者は陰性者に比べ、白人が多く (P = 0.03)、比較的若年 (P = 0.02 平均54歳 vs 58歳) で、performance status 0の症例が多く (P = 0.003, 77% vs 49%)、局所が比較的早期 (early T) の症例が多い (P = 0.001, T1/T2率が49% vs. 20%) ことが示されている。また最も重要な所見であるが、HPV陽性中咽頭癌はHPV陰性癌に比べ、予後が極めて良好である (5年粗生存率82% vs. 35%, P < 0.0001; 5年無再発生存率78% vs. 28%, P < 0.0001) ことが示された²⁷。

Cisplatin同時併用の過分割照射と通常分割照射を比較したRTOG 0129試験においても、IIIおよびIV期の中咽頭癌323例に対して遡及的にin situ hybridization (ISH) およびp16免疫染色でHPVの検索を行ったサブセット解析が行われた²⁸。その結果、HPV関連癌症例は63.8% (206/323) でその96.1%がHPV16型であったこと、HPV陽性の患者は非ないし低喫煙者、若年、白人、PS良好、early T stageの症例が多かったと報告されている。予後については同様にISHでHPVを検出した場合でもp16を代替マーカーとして検出した場合でも、いずれもHPV陽性患者において3年粗生存率が大きな有意差をもって良好であった (84.2% vs. 57.1%, P < 0.001) ことが示されている。また多変量解析の結果、予後へのインパクトとして強いものは、①HPV status, ②喫煙状況, ③N分類, ④T分類の順であった。HPV感染の有無は、従来から予後予測因子として一般に用いられてきたTNM分類よりも強い予後因子であり、死亡リスクを58%減少させる (hazard ratio 0.42, 95%信頼区間 0.27~

0.66) ことが示された²⁸。この他、遡及的なHPV検索を行った2つの第III相臨床試験 (TROG0202試験, DAHANCA5試験) および第II相試験 (EOCG2399試験) は治療法として (化学) 放射線治療を行った臨床試験であるが、これらの結果いずれもHPV陽性あるいはp16陽性患者の予後が陰性患者に比較し極めて良好であることが示されている。これら臨床試験の結果は、HPV陽性中咽頭癌がHPV陰性癌とは明らかに異なる治療成績を示す独立した疾患であることを示唆している²⁹⁻³¹。

HPV関連癌が予後良好な理由に関する仮説 (表3)

一般に頭頸部癌では、細胞周期を抑制的に制御し細胞増殖の抑制・アポトーシス誘導に関与しているp53蛋白をコードする遺伝子TP53に変異が起こっており、これにより細胞増殖が促進され癌化にいたることが知られている。Poera MLらは53.3% (224/420例) の頭頸部扁平上皮癌患者の腫瘍に何らかのTP53変異がみられること、TP53に変異を有する患者は、野生型TP53を持つ患者に比較して有意に予後不良である (hazard ratio 1.4, 95% CI 1.3~2.4, P < 0.001) ことを報告した³²。一方HPV関連癌はウイルス由来のE6遺伝子産物がユビキチン依存性にp53蛋白を直接分解することで不活化するため、TP53遺伝子が野生型で残存していることが多い。中咽頭癌202例 (そのうちHPV陽性症例が48%) の検討において、TP53に変異を認めた割合はHPV陽性症例で25.8%、陰性症例で46.7%と有意差があり、かつTP53変異症例は野生型の症例に比較し有意に予後不良であったことが報告されている³³。HPV陽性中咽頭癌に多くみられるTP53野生型の症例はp53を介したアポトーシス誘導能が残存しているとも考えられ、そのために化学療法や放射線治療への感受性が高く、予後も良好なのであろうと予想されている^{34,35}。

表2. HPV陽性中咽頭癌の臨床的特徴

- ・側壁 (口蓋扁桃), 前壁 (舌根) に好発する
- ・Performance statusが良好な症例が多い
- ・比較的若年に発症する (とくに40~50代の発症増加が著しい)
- ・Sexual activityと発症率が相関する
- ・非ないし低喫煙の症例が多く見られる
- ・局所 (T) 早期例, 頸部リンパ節 (N) 進行例が多い
- ・転移・再発が少なく, 粗生存率・無再発生存率が良好である
- ・TNM分類が予後因子とならない

表3. HPV関連中咽頭癌が予後良好である理由 (仮説)

- ・TP53変異が少なく, アポトーシス誘導能が残存している
- ・喫煙, 飲酒歴の少ない症例が多くfield cancerizationがあまりみられない
- ・HPV感染に伴う局所免疫の賦活 (CD8 + T細胞の発現亢進) がみられる

またHPV関連癌患者は非ないし低喫煙者が多く、喫煙者やアルコール多量摂取の習慣を持つ患者が多くを占めるHPV非関連頭頸部癌によくみられる粘膜上皮のmicrosatellite alterationやTP53遺伝子変異が少ないことが知られている。このためHPV関連癌では頭頸部扁平上皮癌に多い同時性および異時性重複癌や局所再発の発生を促進するfield cancerizationが少ないことが示されており、予後良好な結果に寄与しているとの仮説もある³⁶⁻³⁹。

さらにHPV関連癌患者では局所においてウイルス感染に伴うと考えられる局所免疫の賦活すなわちCD8 + T細胞 (CTL) の浸潤が多くみられ、血液中のCD4/CD8 ratioが低下していることが示されている⁴⁰。CD8 + 細胞の多い症例では化学療法および化学放射線療法の効果が高いことが報告されており、このことが予後良好な特徴に寄与している可能性も示唆されている⁴⁰。

HPV関連中咽頭癌の予後予測と新たな病期分類の提案

最新の頭頸部診療ガイドライン(日本頭頸部癌学会編2013年版)では、中咽頭癌の治療方針はTNM分類のみによってフローチャートが示されている。HPV statusについては、Clinical Questionとして、予後予測には有用であるが、治療方針の選択においてはその有用性は確立していないと述べられている⁴¹。The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでも、中咽頭癌に対して治療前のHPV statusないしp16の検索が推奨されているが、現時点で治療法の変更は、臨床試験以外では行うべきではないと述べられている⁴²。

RTOG 95-01試験⁴³およびEORTC 22931試験⁴⁴の統合解析の結果、頭頸部癌において節外浸潤陽性例および切除断端陽性例は予後不良であるため術後アジュバント治療として、化学放射線療法の追加が推奨されている⁴⁵。しかし、口腔癌やp16陰性中咽頭癌は節外浸潤の有無が明確な予後因子となっているのに対して、p16陽性中咽頭癌では、節外浸潤の有無は予後に影響しないことも示されている⁴⁶。またKlozar Jらは、HPV陰性中咽頭癌ではN分類別の生存曲線を描いた際、各分類の生存曲線は明らかに分離するが、HPV陽性中咽頭癌においてはいかなるN分類間でも予後に有意差がなかったことを報告している⁴⁷。このため、HPV陽性中咽頭癌に対しては、化学放射線治療の生存曲線が明瞭に分離し、予後推定に役立つことを目的にした新たなN分類を提案する報告もある⁴⁸。

このように、HPV陽性中咽頭癌について、現時点でのTNM分類(UICC/AJCC TNM classification第7版)では予後を正確に予測できない状況から、予後予測に有用なHPV陽性中咽頭癌のための新しいTNM分類を作成す

る目的で多施設共同研究が行われた (ICON-S: International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging)。本臨床研究には、欧州および北米の7施設のがんセンターが参加した。p16 IHC陽性ないしISHで検出された1,907例のHPV関連中咽頭癌を対象として、粗生存率に影響する因子について再帰分割分析および補正ハザード比モデルを用いて解析され、予後を最もよく予測する新たなTNMおよび病期分類の検討が行われた。その結果、従来のTNM 分類第7版における病期I~IVA, N0~N2bまでは各分類間の5年粗生存率に有意差がなく、病期IVBおよびN3症例にのみ有意な予後の悪化がみられることが判明した。本研究より、著者らは新しい分類(ICON-S)を以下のごとく提案している。ICON-S T1, T2, T3は従来どおりとしT4aとT4bには生存率に有意差がないため細分化をせず、ICON-S T4にまとめる。従来のN0すなわち転移リンパ節なしをICON-S N0, N1~N2bすなわち患側リンパ節転移陽性をICON-S N1, N2cすなわち両側あるいは健側リンパ節転移陽性をICON-S N2, N3すなわち6 cmを超えるリンパ節転移をICON-S N3とする。これらのICON-S TNM分類を用いて、病期を以下のごとく定義する。すなわち病期I (ICON-S T1-2N0-1), 病期II (ICON-S T1-2N2またはICON-S T3N0-N2), 病期III (ICON-S T4またはICON-S N3), 病期IV (ICON-S M1)である(表4)。この分類を採用することにより、HPV関連中咽頭癌においてより正確な予後予測が可能となり、臨床試験の適格条件や層別化、ガイドラインへの応用、治療成績の評価などにも有用であろうと結論付けている。本論文の内容はUICC/AJCCのTNM分類第8

表4. ICON-S TNM分類とUICC/AJCC TNM分類第7版

ICON-S TNM分類	UICC/AJCC TNM分類
ICON-S T1	T1
ICON-S T2	T2
ICON-S T3	T3
ICON-S T4	T4a, T4b
ICON-S N0	N0
ICON-S N1	N1, N2a, N2b
ICON-S N2	N2c
ICON-S N3	N3
ICON-S M1	M1
ICON-S 病期I	ICON-S T1-2N0-1
ICON-S 病期II	ICON-S T1-2N2 ICON-S T3N0-2
ICON-S 病期III	ICON-S T4anyN ICON-S anyTN3
ICON-S 病期IV	ICON-S M1

版に主な変更点として採用される可能性も高く、近い将来HPV関連中咽頭癌は病期分類の視点からも完全に独立した疾患と認識されるに至ると考えられる⁴⁹。

HPV関連中咽頭癌に対する手術の役割

中咽頭癌に対する外科的治療は、従来その視野確保が難しい点から、下顎離断法あるいは経口のおよび経頸的なcombined approachによるpull through法が用いられ、欠損部には遊離皮弁などで再建を要することが多く、侵襲は極めて大きかった。一方、化学放射線療法の成績が向上してきたことから、一部の進行癌を除いて機能温存目的に化学放射線治療が行われる頻度が増加しており、cisplatinを同時併用する放射線治療(concurrent chemoradiotherapy; CCRT)が標準治療となっている。とくに前述したようにHPV陽性中咽頭癌は化学放射線療法の感受性が良好なため、手術が回避される傾向が強い。しかし近年、ロボット手術(transoral robotic surgery: TORS)⁵⁰⁻⁵²や顕微鏡下レーザー手術

(transoral laser microsurgery: TLM)⁵³⁻⁵⁵、硬性内視鏡下手術(transoral videolaryngoscopic surgery: TOVS)⁵⁶⁻⁵⁸などのいわゆる経口的切除術(transoral surgery)が広く行われるようになった(図1)。それぞれの手技によって適応範囲は微妙に異なるが、一般的にはT1~T2および一部のT3病変くらいまでの中咽頭癌に対しては、経口的一塊摘出が可能となり、またこれら経口的切除は基本的に再建術を必要としないため術後機能も良好な低侵襲手術として一般に認識されるようになってきた。一方で頭頸部癌の標準治療となっているシスプラチン併用CCRTの長期成績の報告では、遷延する嚥下障害などの重篤な晩期毒性の頻度が高く、嚥下性肺炎などを原因とする治療関連死例も稀ではないことも判明し、必ずしも機能温存に寄与する低侵襲治療ではないことが明らかになってきた^{59,60}。

このような背景の中、中咽頭癌に対する経口的切除の成績をHPV statusとの関連で検討した報告が散見されるようになってきた。Quon HらやCohen MAらはT1, T2病変を中心(一部にT3, T4a病変を含む)とした中咽

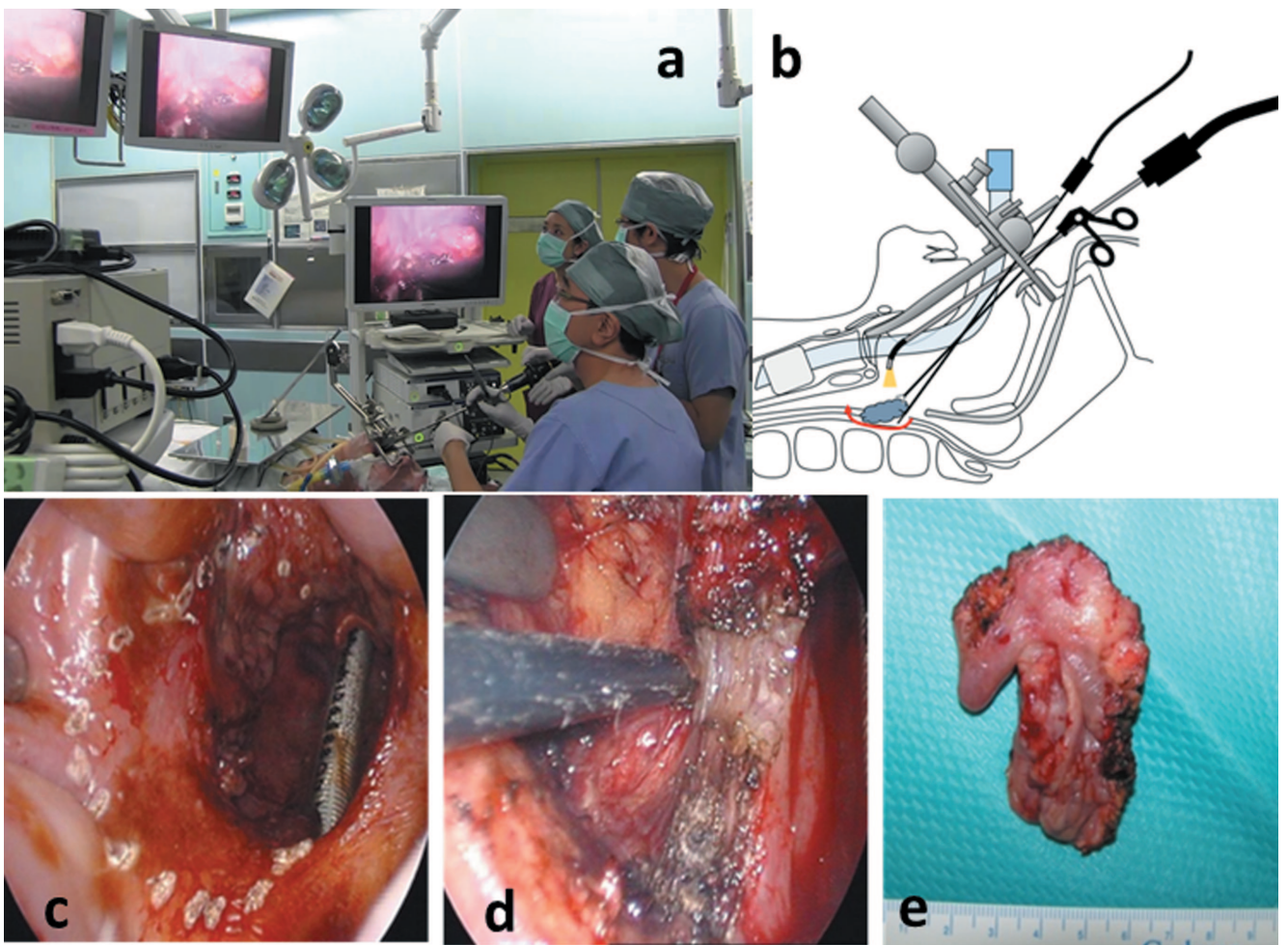


図1. Transoral videolaryngoscopic surgery (TOVS) による経口的中咽頭切除術

a. 手術外観。咽喉頭用内視鏡を挿入し、ビデオモニター下に手術を行う。 b. TOVSの概念図。 c. 中咽頭側壁癌に対する経口的切除。切除ラインの設定。 d. 細径直達鉗子による切除。 e. 切除標本。

頭癌に対してTORS (± adjuvant therapy) を行った症例のHPV statusをp16免疫染色あるいはreal time qPCRを用いて検出し、その治療成績を前向きコホートスタディーとして行った。その結果、TORSを初期治療として行った中咽頭癌ではHPV statusに関わらず治療成績が極めて良好で、HPV statusは有意な予後因子とはならないことを報告した^{61,62}。すなわちTORSは経口切除可能なすべての中咽頭癌に対して治療成績を落とさず適応可能で、とくに化学放射線治療での成績が悪いHPV陰性中咽頭癌に対しては経口的切除を先行させることにより予後改善に寄与する可能性があることを示唆している。我々も中咽頭癌の治療成績の遡及的検討で、HPV statusに関係なくTOVSを先行させた症例がCCRTより上回る成績であったこと、また58%の症例でadjuvant therapyとしての放射線照射を回避できたことを報告した⁶³。

治療強度を下げる試み (標準治療法変更を目的とした臨床試験)

上述したように、HPV陽性中咽頭癌は他の頭頸部癌とは明らかに異なる性質を持ち、独立した疾患であることが示唆されている。HPV関連中咽頭癌は化学療法および放射線治療に対する感受性が良く、従って予後が明らかに良好であることが数々の研究において判明している。一方で現在、進行頭頸部癌治療において標準治療の一つとなっているプラチナ製剤を併用する化学放射線同時併用療法 (CCRT) において、その強い副反応が大きな問題となっている。なかでもCCRT後の遷延する嚥下障害は患者のQOLを著しく低下させ、場合によっては肺炎などによる治療関連死を導くため、重大な問題である^{59,60}。そのため以下に挙げるCCRTの治療強度を下げる試みが無作為化比較試験として進行中である。

1つ目は、標準治療であるCCRTをcetuximab同時併用放射線治療 (bioradiation; BRT) に置き換えることによる治療強度軽減の試みである。RTOG 1016試験は、p16陽性進行中咽頭癌 (T1~T2, N2a~N3あるいは T3~T4, N0~N3) に対する、現在の標準治療であるcisplatin同時併用CCRTとcetuximab併用BRTのランダム化比較試験である。短期的および長期的副作用が比較的軽度であるとされるepidermal growth factor receptor (EGFR) 抗体薬cetuximabを用いた治療強度軽減の試みであり、この結果によってはHPV関連中咽頭癌の標準治療が大きく変わる可能性を秘めており、最終的結果が待たれる⁶⁴。

2つ目は、導入化学療法 (induction chemotherapy; ICT) の効果により、引き続いて行われる根治照射の線量を軽減しようとする試みである。ECOG1308試験では、HPV16 ISH陽性ないしp16 IHC陽性を示す切除可能な進

行中咽頭癌 (stage III, IVA, IVB) を対象として、paclitaxel + cisplatin + cetuximabをICTとして3コース行い、CRとなった症例に対してはcetuximab併用BRTの照射線量をIMRT (強度変調放射線治療) で54.0 Gyとし、PR以下の症例に対してはIMRT 69.3 Gyを行う⁶⁵。現時点での標準治療であるcisplatin同時併用CCRTとの比較ではないが、ICTの効果に応じて、治療成績を低下させずに照射量減量による副作用軽減が可能であるかを探索する第II相試験であり、興味深い。

3つ目は、低侵襲手術 (経口的切除および頸部郭清術) を先行した後、摘出標本の病理組織学的所見により層別化し、術後adjuvant therapyの強度を下げる試みである。ECOG3311試験ではp16陽性の進行中咽頭癌 (T1~T2, N2a~N3およびT3~4, N0~N3) に対し経口的切除 + 頸部郭清術を行い、摘出標本の病理学的検索により、低リスク (T1~2, N0~1, 断端陰性のすべてを満たすもの) は経過観察のみ、高リスク (1 mmを超える節外浸潤, 6個以上の転移陽性, 断端陽性のいずれかを認めるもの) であればシスプラチン併用IMRT 66 Gy施行する。それ以外の中等度リスク (3 mm以下のclose margin, 1 mmを超えない節外浸潤, 2~4個のリンパ節転移のいずれかを認めるもの) を2群に分けIMRT 60 Gyのadjuvant therapyを追加する群と50 Gyのadjuvant therapyの治療成績を比較し、中等度の症例の照射線量の軽減が可能であるかを検討するものである。またPATHOS studyでは、T1~3, N0~2bのHPV陽性中咽頭癌を対象として、経口的切除としてTLMないしTORSを頸部郭清術とともに施行した後、その病理組織学的診断によって高リスク群、中等度リスク、低リスクの3つのグループに分ける。高リスク群 (断端陽性, 節外浸潤のいずれかを認めるもの) に対しては無作為化の後、CCRT (60 Gy + cisplatin) とRT単独 (60 Gy) を比較する。中等度リスク (T1~3, N2aかN2b, 神経周囲浸潤, 血管浸潤, 1~5 mmのclose marginのいずれかを認めるもの) に対しても同様に無作為化を行いRT単独 60 GyとRT単独50 Gyを比較する。これらいずれにもあてはまらない低リスク症例に対しては術後経過観察のみとする。治療前、治療終了直後、治療後6, 12, 24か月の時点で嚥下機能およびQOL調査を行い比較に用いる⁶⁶。これらは経口的切除を基本治療とし、手術の利点である手術検体の病理組織学的検索をもとにadjuvant therapyの強度軽減を試みるものである。

4つ目は、化学療法・放射線治療の感受性が良好なHPV陽性例に対しても経口的切除が治療成績の低下なく治療後嚥下機能やQOLの維持に寄与するかを検討する、経口的切除vs. CCRTの直接比較による無作為化試験である。ORATOR試験ではperformance status 0~2, T1~T2, N0・N1・N2b (1~3 cm), 節外浸潤なしをすべて満たす症例を対象として、CCRT (or RT) と手術 (TORS ± 頸部郭清 ± adjuvant therapy) を直接比較し、

1年後の嚥下機能 (MDADI: the MD Anderson Dysphagia Inventory) と治療成績を検討する第II相臨床試験である (図2)⁶⁷。また第II相であり探索的臨床研究の段階ではあるが、結果によっては将来経口的切除を組み合わせた治療戦略が第一選択として推奨される可能性も秘めており試験の結果が待たれるところである。

これら以外にもHPV関連中咽頭癌を対象とした多くの比較試験が進行中であり、その結果次第で近い将来HPV関連癌の標準治療が大きく変わる可能性があり注視していく必要がある。

予防について

HPV関連癌として最もよく知られている子宮頸癌では、1次予防としてのHPVワクチンと2次予防としての子宮頸がん検診 (本邦では20歳以上の女性に対し、2年に1回の受診を推奨) が行われており成果を上げている。2次予防に関して、子宮頸癌ではその発症部位が子宮頸部の扁平上皮・円柱上皮接合部 (squamo-columnar junction: SCJ) であることが知られており、視診や細胞診を行う上で重要な検査すべき解剖学的位置が明確である。またその前癌病変である軽度～高度異型性 (cervical intraepithelial neoplasia 1～3; CIN 1～3) の概念がはっきりしていることから、比較的容易に子宮頸癌検診が可能である。一方、中咽頭に関して、HPV関連癌の発生母地は両側口蓋扁桃から舌根扁桃と広範囲におよぶこ

とや、発生部位である扁桃組織には陰窩と呼ばれる深い溝状の構造があり、HPV関連癌がこの陰窩深部から生じることが多いという独特の特徴がある。そのため子宮頸癌と同様の方法では、観察やブラシによる擦過細胞診が技術的に困難で偽陰性が多く生じる可能性が高いと予想されている⁶⁸。またHPV関連中咽頭癌では子宮頸部異型性の様な前癌病変の概念が病理学的に明確でないこともあり、2次予防法は確立していない。1次予防としてHPVワクチンに関して、現在本邦では主なハイリスク型HPVであるHPV 16/18を対象とした2価ワクチン (サーバリックス[®]) と、これに尖圭コンジローマや喉頭乳頭腫などの原因となりうる6/11型を加えHPV 6/11/16/18型を対象とした4価ワクチン (ガーダシル[®]) が使用可能である (表5)。より多くの型に対する予防効果をもたせるために開発されたHPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型を対象とした9価ワクチン (ガーダシル9[®]) が米国、カナダ、EU、オーストラリアで認可されているが、本邦では現在まだ承認申請中であり個人輸入以外では使用できない (表5)。これらHPVワクチンの子宮頸癌や陰茎癌、肛門癌に対する有用性は確立している⁶⁹⁻⁷³が、中咽頭癌に関してはまだ十分なエビデンスがない。しかし、子宮頸部への感染予防や異形成予防の目的で行われた研究において、研究参加者の口腔内HPV感染が有意に抑制された結果が得られている^{74,75}。これらの研究は、女性のみを対象としていることや観察期間が短いことなど問題点もあり、今後より正確な

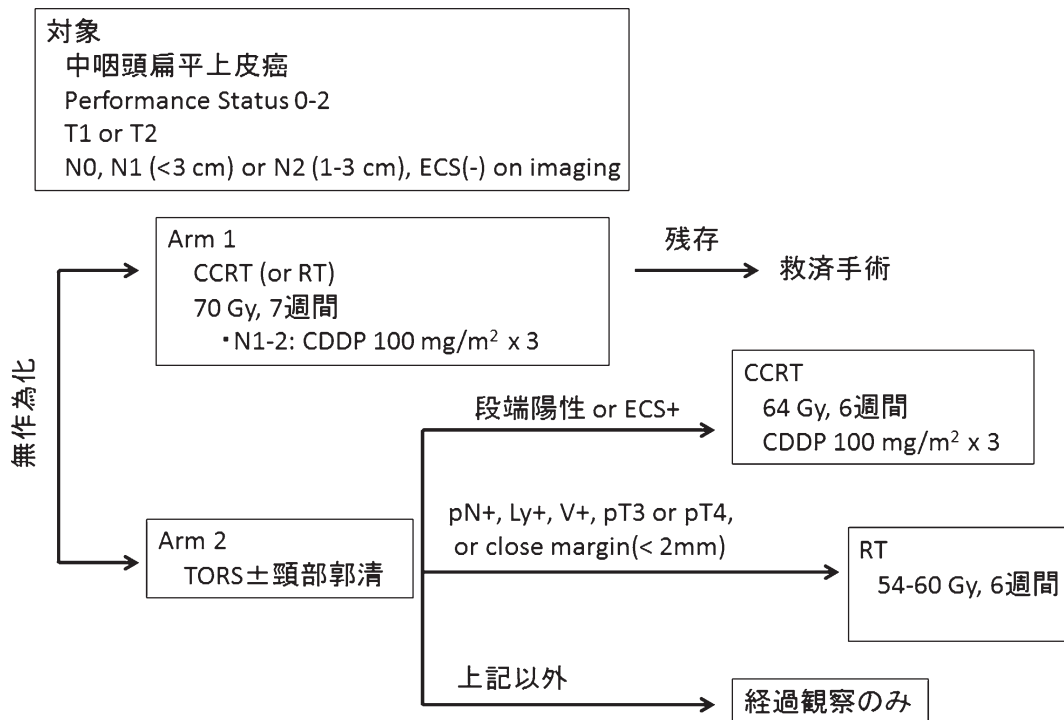


図2. ORATOR studyのプロトコール

CCRT: 化学放射線療法, RT: 放射線療法, CDDP: シスプラチン, TORS: 経口的ロボット手術, ECS: 節外浸潤

表5. HPVワクチンの種類

	サーバリックス®	ガーダシル®	ガーダシル9®
HPV型 (L1 VLP型)	16/18	6/11/16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
ワクチンアジュバント	500 ug aluminum hydroxide 50 ug MPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A)	225 ug aluminum hydroxyphosphate	500 ug aluminum hydroxyphosphate
薬事承認	2009年12月	2011年8月	本邦未承認 (申請中)
本邦接種対象	10歳以上, 女性	9歳以上, 女性	—
投与間隔および部位	0, 1, 6か月 筋肉内 (三角筋)	0, 2, 6か月 筋肉内	—
効能効果	HPV 16/18型感染に起因する以下の予防 ・子宮頸癌 (扁平上皮癌及び腺癌) 及び その前駆病変 (CIN 2及びび3)	HPV 6/11/16/18型感染に起因する以下の予防 ・子宮頸癌 (扁平上皮癌及び腺癌) 及び その前駆病変 (CIN 1, 2及びび3並びにAIS) ・VIN 1, 2及びび3並びにVaIN 1, 2及び3 ・尖圭コンジローマ	—

CIN: 子宮頸部上皮内腫瘍, AIS: 上皮内腺癌, VIN: 外陰上皮内腫瘍, VaIN: 陰上皮内腫瘍

エビデンス構築のための臨床試験の結果が待たれる。また子宮頸癌の原因となるHPV型は16/18では約70%をカバーするにすぎないのに対し、中咽頭癌ではHPV16型だけで約90%、18型を含めると95%近くをカバーすることになるため、よりワクチンの効果が高くなるとも予想され、強い期待が寄せられている。

おわりに

頭頸部癌とHPVとの関連に関する研究の歴史はまだ浅いが、その疫学的・生物学的特徴が従来から知られている喫煙・飲酒を主な原因とする頭頸部癌とは明らかに異なることから、近い将来その病期分類や診断・治療法に大きな変化がもたらされることは間違いないと考える。現在進行中の数多くの臨床試験の結果が待たれるところである。本邦ではまだ中咽頭癌に対するHPV検出が保険適応となっていないが、現時点でもHPV statusを知らずに中咽頭側壁・前壁癌の診療を進めることは予後や再発予測の観点からも問題が大きいと感じる。またHPV検出による早期診断・再発の早期検出や、ワクチン研究の推進による疾患自体の撲滅も視野に入ってくるかもしれない。本疾患に対する今後ますますの研究発展が期待される。

文 献

1. Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. *J Dent Res* 2007; 86: 104-14.

2. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, 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: 407-20.

3. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, et al. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009; 199: 1263-9.

4. 飯原久仁子. ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌—HPVの分子病理からワクチンまで—. *モダンメディア* 2007; 53: 115-21.

5. Szentirmay Z1, Pólus K, Tamás L, et al. Human papillomavirus in head and neck cancer: molecular biology and clinicopathological correlations. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24: 19-34.

6. O'Connor MJ. Targeting of transcriptional cofactors by the HPV E6 protein: another tale of David and Goliath. *Trends Microbiol* 2000; 8: 45-7.

7. Schmitt A, Harry JB, Rapp B, et al. Comparison of the properties of the E6 and E7 genes of low- and high-risk cutaneous papillomaviruses reveals strongly transforming and high Rb-binding activity for the E7 protein of the low-risk human papillomavirus type 1. *J Virol* 1994; 68: 7051-9.

8. 石川征司, 楯谷一郎, 平野 滋, 他. 頭頸部扁平上皮癌の分子生物学. *耳鼻咽喉科臨床* 2012; 105: 393-402.

9. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 467-75.

10. 徳丸 裕, 藤井正人, 家根旦有, 他. 中咽頭癌におけるヒト乳頭腫ウイルスの関与に関する多施設共同研究. *頭頸部癌* 2011; 37: 398-404.

11. Hama T, Tokumaru Y, Fujii M, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a multicenter study in Japan. *Oncology* 2014; 87: 173-82.

12. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancers. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 57-81.

13. 加藤久幸, 油井健宏, 山本直樹, 他. 頭頸部癌におけるHPV感染の現状と対策 頭頸部癌のバイオマーカーとしてのHPV感染の有用性. *頭頸部癌* 2012; 38: 394-8.

14. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 184-90.
15. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 2620-3.
16. Robinson KL, Macfarlane GJ. Oropharyngeal cancer incidence and mortality in Scotland: are rates still increasing? *Oral Oncol* 2003; 39: 31-6.
17. Braakhuis BJ, Visser O, Leemans CR. Oral and oropharyngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2006: Increasing incidence, but not in young adults. *Oral Oncol* 2009; 45: e85-9.
18. Conway DI, Stockton DL, Warnakulasuriya KA, et al. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990-1999)--recent trends and regional variation. *Oral Oncol* 2006; 42: 586-92.
19. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, et al. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 612-9.
20. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010; 11: 781-9.
21. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-301.
22. 折舘伸彦. HPVの咽頭癌への関与について. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2014; 117: 948-9.
23. Maruyama H, Yasui T, Ishikawa-Fujiwara T, et al. Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci* 2014; 105: 409-17.
24. 国立がん研究センターがん対策情報センター. 全国がん罹患モニタリング集計 2011年罹患数・率報告. URL: http://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/mcij2011_report.pdf. 2016/8/25.
25. Japan Society for Head and Neck Cancer. Cancer Registry Committee. Report of Head and Neck Cancer Registry of Japan Clinical Statistics of Registered Patients, 2011, Oropharynx. 頭頸部癌 2013; 39 supplement: 74-82.
26. 厚生労働省. 低い日本の検診受診率. URL: http://www.gankenshin50.mhlw.go.jp/campaign_26/outline/low.html. 2016/8/25.
27. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011; 22: 1071-7.
28. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 24-35.
29. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4142-8.
30. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1992-8.
31. Fakhry C, Westra WH, Li S, 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: 261-9.
32. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2007; 357: 2552-61.
33. Hong A, Zhang X2, Jones D, et al. Relationships between p53 mutation, HPV status and outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2016; 118: 342-9.
34. Huang H, Li CY, Little JB. Abrogation of P53 function by transfection of HPV16 E6 gene does not enhance resistance of human tumour cells to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1996; 70: 151-60.
35. Ferris RL, Martinez I, Sirianni N, et al. Human papillomavirus-16 associated squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a natural disease model provides insights into viral carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2005; 41: 807-15.
36. Tabor MP, Brakenhoff RH, van Houten VM, et al. Persistence of genetically altered fields in head and neck cancer patients: biological and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1523-32.
37. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995; 332: 429-35.
38. Xu CC, Biron VL, Puttagunta L, et al. HPV status and second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 42: 36.
39. Jain KS, Sikora AG, Baxi SS, et al. Synchronous cancers in patients with head and neck cancer: risks in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Cancer* 2013; 119: 1832-7.
40. Wansom D, Light E, Worden F, et al. Correlation of cellular immunity with human papillomavirus 16 status and outcome in patients with advanced oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 1267-73.
41. 頭頸部癌診療ガイドライン2013年版第2版. 日本頭頸部癌学会編, 金原出版, 東京, 2013, p.19-22, p.64-5.
42. National Comprehensive Cancer Network: NCCN guidelines for treatment of cancer by site, Cancer of the Oropharynx. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. 2016/8/25.
43. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
44. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
45. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005; 27: 843-50.
46. Spector ME, Chinn SB1, Bellile E, et al. Matted nodes as a predictor of distant metastasis in advanced-stage III/IV oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016; 38: 184-90.
47. Klotz J, Koslabova E, Kratochvil V, et al. Nodal status is not a prognostic factor in patients with HPV-positive oral/oropharyngeal tumors. *J Surg Oncol* 2013; 107: 625-33.
48. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, et al. Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status. *Cancer* 2013; 119: 3302-8.
49. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 440-51.

50. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012; 122: 1701-7.
51. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, et al. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 19-23.
52. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, et al. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1220-6.
53. Steiner W, Ambrosch P, Hess CF, et al. Organ preservation by transoral laser microsurgery in piriform sinus carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 58-67.
54. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, et al. Transoral laser microsurgery in carcinomas of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Control* 2002; 9: 379-86.
55. Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, et al. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 1198-204.
56. Shiotani A, Tomifuji M, Araki K, et al. Videolaryngoscopic transoral en bloc resection of supraglottic and hypopharyngeal cancers using laparoscopic surgical instruments. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 225-32.
57. Yamashita T, Tomifuji M, Araki K, et al. Endoscopic transoral oropharyngectomy using laparoscopic surgical instruments. *Head Neck* 2011; 33: 1315-21.
58. Tomifuji M, Araki K, Yamashita T, et al. Transoral videolaryngoscopic surgery for oropharyngeal, hypopharyngeal, and supraglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 589-97.
59. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3582-9.
60. Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, et al. Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 1209-17.
61. Quon H, Cohen MA, Montone KT, et al. Transoral robotic surgery and adjuvant therapy for oropharyngeal carcinomas and the influence of p16 INK4a on treatment outcomes. *Laryngoscope* 2013; 123: 635-40.
62. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, et al. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. *Head Neck* 2011; 33: 573-80.
63. 田中雄也, 山下 拓, 富藤雅之, 他. 当科における中咽頭扁平上皮癌の臨床統計およびp16発現に関する検討. *頭頸部外科* 2013; 23: 199-204.
64. RTOG 1016 Protocol Information: Phase III Trial of Radiotherapy Plus Cetuximab Versus Chemoradiotherapy in HPV-Associated Oropharynx Cancer Radiation Therapy Oncology Group. URL: <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1016>. 2016/8/25.
65. Marur S, Li S, Cmelak A, et al. E1308: A phase II trial of induction chemotherapy (IC) followed by Cetuximab with low dose versus standard dose IMRT in patients with human papilloma virus (HPV)-associated resectable squamous cell carcinoma of the oropharynx (OPSCC). *J Clin Oncol* 2012; 30: abst 5566.
66. Owadally W, Hurt C, Timmins H, et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 602.
67. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA, et al. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: radiotherapy vs. trans-oral robotic surgery (ORATOR)--study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 133.
68. Lingen MW. Brush-based cytology screening in the tonsils and cervix: there is a difference! *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1350-2.
69. Paavonen J, Naud P, Salmerón J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009 5; 374: 301-14.
70. Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 89-99.
71. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
72. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
73. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-57.
74. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8: e68329.
75. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; 307: 693-703.

Human papillomavirus in head and neck cancer

Taku Yamashita

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kitasato University School of Medicine

Recently, human papillomavirus (HPV), which is one of the well-known sexually transmitted diseases, has been established as a cause of head and neck cancer, particularly oropharyngeal cancer. HPV-associated cancer mainly occurs in lateral wall (tonsil) and anterior wall (base of tongue) of the oropharynx. The incidence and prevalence of HPV-associated oropharyngeal cancer has been rapidly increasing over time worldwide including Europe countries, North America, and Japan. Also it is reported that the epidemiologic and biological features are completely different between HPV-associated and non-HPV-associated oropharyngeal cancer. A variety of researches and clinical trials were performed for the purpose of the establishment of suitable clinical classification, diagnostic methods, and standard treatment for HPV-associated oropharyngeal cancer. In addition, recent studies revealed that HPV vaccine can prevent persistent oral infection of HPV, which may suppress developing of HPV-associated oropharyngeal cancer. In this review, current understanding on the association of HPV with oropharyngeal cancer as well as the epidemiologic and biological features is described. Additionally, the ongoing paradigm shift of treatment and prevention of HPV-associated oropharyngeal cancer is also discussed.

Key words: oropharyngeal cancer, p16, vaccine, chemoradiotherapy, transoral surgery