Original Article

# Evaluation of the Presence of Active HPV Infection in Oral and Pharyngeal Cancer Using P16 Marker by Immunohistochemical Method

**Seyed Hossein Tabatabaei [1], Seyed Mostafa Mahmoudi [1], Mahmoud Akhavan Tafti [2], Naeimeh Kheirandish✉ [1]**

[1] Department of Oral and Maxillofacial Pathology. School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
[2] Department of Pathology. School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

✉ **Corresponding author:** Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Email:** kheirandish1382@gmail.com
**Tel:** +989131561614
**Postal Code:** 8917937881

**Received:** 29 Dec 2025
**Revised:** 6 May 2026
**Accepted:** 5 Aug 2026

**How to Cite This Article:** Setorgi M, Hassanpour-Ezatti M, Mousavi Z. Orally Administered Stevia Extract Reduce Acetaminophen-Induce Hepatic and Neural Side Effects in Mice. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2026; 34(8): 10601-613.

DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License which allows users to read, copy, distribute and make derivative works for non-commercial purposes from the material, as long as the author of the original work is cited properly.

## Abstract

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) is widely recognized as a contributing factor in the etiopathogenesis of squamous cell carcinoma affecting the oral cavity and oropharyngeal regions. The present study was designed to assess the presence of active HPV infection in oral and oropharyngeal malignancies through immunohistochemically evaluation using the P16 biomarker.

**Methods:** This laboratory-based analytical cross-sectional study investigated P16 protein expression via immunohistochemistry on paraffin-embedded tissue blocks retrieved from 35 cases diagnosed with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma who had no history of smoking or alcohol consumption. The samples were obtained from the archives of the School of Dentistry and Shahid Sadoughi Hospital in Yazd City between 1999 and 2019. Data were analyzed using descriptive statistical methods alongside the chi-square test via SPSS software version 18.

**Results:** In this descriptive study, a total of 35 tissue samples obtained from patients diagnosed with oral cavity and oropharyngeal carcinoma were examined. The most common site of involvement was the tongue (57.1%), and the most common histological grade was well differentiated (57.1%). Regarding the clinical staging, the majority of the patients presented with stage II disease (34.3%). A statistically significant difference was found between males and females regarding the site of tumor involvement (P=0.018); specifically, tongue involvement was more common among males, whereas lesions on the lips and oral vestibular were more commonly identified in females. Conversely, no statistically significant associations were found between P16 expression or HPV status and other clinicopathological variables, including age, histological grading, and disease stage. Notably, active HPV infection was not detected in any of the examined samples.

**Conclusion:** In this study, active HPV infection was not detected in oral cavity and oropharyngeal cancer using the P16 marker, and the validity of P16 as a surrogate marker requires further investigation.

**Keywords:** Oral Squamous Cell Carcinoma, Human Papillomavirus, P16 Marker

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]
[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]

## Extended Abstract

**Introduction:** Squamous cell carcinoma (SCC) comprises over 90% of all oral malignancies and is recognized to be associated with a multifactorial etiology. Tobacco smoking and alcohol consumption represent the most important established risk factors for cancers originating in the oral cavity and oropharynx. However, in some patients, particularly younger individuals lacking any history of exposure to these substances, alternative etiological factors, including human papillomavirus (HPV), are heavily implicated. High-risk HPV genotypes, particularly HPV type 16, may contribute to the development and progression of malignancy through the expression of the E6 and E7 oncoproteins, which interfere with tumor suppressor proteins such as p53 and retinoblastoma protein (pRb). Furthermore, increased expression of p16 in cells infected with high-risk HPV has enabled its use as a surrogate marker for evaluating the association between HPV infection and malignancy.

Given the importance of investigating the independent role of HPV in oral and oropharyngeal carcinogenesis, the present study aimed to evaluate p16 expression in tissue specimens obtained from patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx who had no history of tobacco or alcohol use.

**Methods:** This cross-sectional analytical study employed a laboratory-based approach. A total of 35 formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks retrieved from patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx between 1999 and 2019 were examined. The pathological specimens were obtained from the archives of the School of Dentistry and Shahid Sadoughi Hospital in Yazd City, Iran. The absence of any documented history of tobacco smoking, smokeless tobacco consumption, and alcohol use served as a strict inclusion criterion. Specimens were selected using convenience sampling method. Immunohistochemistry (IHC) with an anti-p16 antibody was performed to investigate the possible presence of active HPV infection. A confirmed HPV-positive cervical carcinoma specimen was used as a positive control, while the same specimen processed without the primary antibody served as a negative control. The intensity of nuclear and cytoplasmic staining, alongside the proportion of immune-positive cells, was assessed semiquantitatively under 200× magnification by two independent pathologists. Two pathologists evaluated the specimens. Demographic and clinicopathological information, including age, sex, tumor location, histological grade, and disease stage, was collected and analyzed using SPSS software, version 16. The chi-square test was used to assess associations between categorical variables.

**Results:** Among the 35 evaluated specimens, 23 (65.7%) were obtained from female patients, and 12 (34.3%) from male patients. The mean age of the study patients was 57.09 ± 17.09 years, with an age range spanning from 24–90 years. Twenty-four patients (68.6%) were older than 50 years, whereas 11 individuals (31.4%) were aged 50 years or younger. The tongue emerged as the most frequently affected anatomical site, accounting for 20 cases (57.1%). The lips, alveolar ridge, and gingiva each accounted for four cases (11.4%), while the soft palate, buccal mucosa, and vestibule were each involved in two cases (5.7%). Involvement of the posterior pharyngeal wall was affected in one case (2.9%). Regarding histological differentiation, 20 specimens (57.1%) were well classified as well-differentiated, 14 (40.0%) as moderately differentiated, and one (2.9%) as poorly differentiated. With respect to disease stage, five cases (14.3%) were classified as stage I, 12 (34.3%) as stage II, five (14.3%) as stage III, and two (5.7%) as stage IV. Additionally, 11 specimens (31.4%) were classified as carcinoma in situ. The chi-square test revealed a statistically significant association between patient gender and tumor location (P=0.018). Tongue involvement was more frequent among male patients, with men accounting for 80% of tongue cancer cases and women for the remaining 20%. In contrast, lesions involving the lips, posterior pharyngeal wall, and vestibule were reported exclusively among female patients. However, no statistically significant associations were found between sex and histological grade (P = 0.565) or disease stage (P = 0.758). Similarly, no statistically significant associations were observed between patient age groups and tumor location (P = 0.109), histological grade (P = 0.261), or clinical disease stage (P = 0.887). The principal laboratory finding was that all 35 specimens were negative for p16 expression.

**Discussion:** The main finding of this study was the complete absence of detectable p16 expression

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]



CC BY-NC 4.0

across all examined tissue specimens. This finding differs from reports suggesting that high-risk HPV contributes to a proportion of head and neck cancers, particularly among individuals without a history of tobacco or alcohol consumption. Conversely, findings from some other studies and meta-analyses support a relatively low prevalence of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. For example, the meta-analysis cited in the original article reported an overall HPV positivity prevalence of approximately 6% in oral cavity squamous cell carcinoma.

The predominance of tongue involvement, the relatively high proportion of female patients, and the universal absence of p16 expression in all specimens may indicate the presence of a distinct subgroup of oral cancers whose risk factors differ from conventional etiological factors, including tobacco, alcohol, and HPV. Potential contributing factors warranting investigation in future studies include genetic susceptibility, immune dysfunction, nutritional deficiencies, particularly iron deficiency, inadequate oral hygiene, and periodontal inflammatory diseases.

Nevertheless, negative p16 expression alone is insufficient to definitively exclude HPV infection because p16 is an indirect surrogate marker rather than a direct method of viral detection. The limitation of this study include a relatively small sample size, financial constraints that precluded the application of more specific direct diagnostic techniques such as polymerase chain reaction (PCR) and in situ hybridization (ISH), the archival age of some paraffin-embedded tissue blocks, and incomplete information in medical records. Therefore, these findings should be interpreted with appropriate caution.

**Conclusion:** In this study, the tongue was the most common site of involvement in cancers of the oral cavity and oropharynx, and a statistically significant association was observed between sex and tumor location. However, no significant associations were identified between sex or age group and histological grade or disease stage. No p16 expression was detected in any of the 35 specimens. This finding indicates that no p16-positive cases were identified among the examined specimens; it does not definitively establish the absence of HPV in all tumors.

Further multicenter studies involving larger sample sizes and combining p16 immunohistochemistry with direct HPV detection methods, such as PCR and ISH, are warranted to clarify the role of HPV in oral and oropharyngeal carcinogenesis.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]



CC BY-NC 4.0

مقاله پژوهشی

# بررسی حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق با استفاده از نشانگر P16 به روش ایمونوهیستوشیمیایی

سیدحسین طباطبایی[۱]، سیدمصطفی محمودی[۱]، محمود اخوان تفتی[۲]، نعیمه خیراندیش[۱]✉

[۱] گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
[۲] گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

## چکیده

**مقدمه:** ویروس پاپیلومای انسانی در اتیولوژی کارسینوم سلول سنگفرشی ناحیه دهان و دهانی حلقی مطرح می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی ایمونوهیستوشیمیایی حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق با استفاده از نشانگر P16 انجام گرفت.

**روش بررسی:** این مطالعه مقطعی از نوع آزمایشگاهی با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی حضور P16 در بلوک‌های پارافینی مربوط به ۳۵ نمونه‌های سرطان سلول سنگفرشی دهان و دهانی حلقی در افراد غیرسیگاری و غیرالکلی مربوط به سال‌های ۱۳۹۸-۱۳۷۸ آرشیو آزمایشگاه دانشکده دندانپزشکی و بیمارستان شهید صدوقی یزد بررسی شد. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و تست‌های آماری chi-square و به کمک SPSS version 16 تحلیل شد.

**نتایج:** در این مطالعه، ۳۵ نمونه از بیماران مبتلا به سرطان حفره دهان و حلق بررسی شدند. شایع‌ترین محل درگیری، زبان (۵۷/۱ درصد) و شایع‌ترین درجه تمایز، Well differentiated (۵۷/۱ درصد) بود. بیشتر بیماران در مرحله II بیماری (۳۴/۳ درصد) قرار داشتند. تفاوت آماری معنی‌داری بین زنان و مردان در محل درگیری تومور مشاهده شد (P=۰/۰۱۸)، به‌طوری‌که درگیری زبان در مردان و درگیری لب و وستیبول در زنان شایع‌تر بود. بین سایر متغیرها شامل سن، درجه میکروسکوپی و مرحله بیماری ارتباط معنی‌داری یافت نشد. حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق در هیچ‌کدام از نمونه‌ها شناسایی نشد.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق با استفاده از نشانگر P16 مشاهده نشد و اعتبار مارکر P16 نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** کارسینوم سلول سنگفرشی دهان، ویروس پاپیلومای انسانی، مارکر P16

✉ **نویسنده مسئول:**
نعیمه خیراندیش
گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ایران

**پست الکترونیک:**
kheirandish1382@gmail
**تلفن:** ۰۹۱۳۱۵۶۱۶۱۴
**صندوق پستی:** ۸۹۱۷۹۳۷۸۸۱

**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۴/۹/۲۹
**تاریخ بازنگری:** ۱۴۰۵/۲/۱۶
**تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۵/۵/۱۴

**ارجاع:**
طباطبایی سیدحسین، محمودی سیدمصطفی، اخوان تفتی محمود، خیراندیش نعیمه. بررسی حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق با استفاده از نشانگر P16 به روش ایمونوهیستوشیمیایی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۸): ۶۱۳-۱۰۶۰۱.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]



CC BY-NC 4.0

## مقدمه

سرطان دهان به‌طور فزاینده‌ای به یک مسئله جدی بهداشت عمومی در سطح جهان تبدیل شده است، و بار بیماری به طور نامتناسبی در کشورهای با درآمد کم و متوسط رو به افزایش است (۲-۱). بیش از ۹۰ درصد سرطانهای دهان ( Squamous cell carcinoma (scc هست که یک بدخیمی مولتی فاکتوریال محسوب می‌شود (۳). معمولا مردان میانسال با ریسک فاکتورهای مصرف الکل و سیگار مستعد درگیری oral scc (oscc) می باشند در حالی‌که SCC ناحیه اروفارنژیال (OPSCC) در جوانان بدون سابقه سیگار و الکل دیده شده است (۴). به‌جز استفاده از تنباکو شیوع ویروس پاپیلومای انسانی تایپ ۱۶ (HPV16) در ضایعات پیش بدخیم و سلول‌های سرطانی در اکثر نمونه‌های OSCC دیده شده است (۵،۶). شیوع HPV در OSCC بین صفر تا ۷۰ درصد تخمین زده شده است (۱۰-۷). chaturvedi و همکاران معتقدند بروز OSCC در میان بالغین جوان‌تر از ۴۰ سال هم‌سو با افزایش OPSCC در حال افزایش ولی در کل در حال کاهش می‌باشد (۱۱). بیماران با درگیری SCC سر و گردن به همراه تومورهای HPV مثبت معمولا تظاهرات کلینیکی واضح و پروگنوز بهتری در مقایسه با HPV منفی دارند (۱۲). عفونت HPV به‌عنوان یک بیماری قابل انتقال از طریق جنسی و هم‌چنین جفت به نوزاد شناخته شده است. مناطقی از دهان، لوزه‌ها، اروفارنکس، واژن و vulva از مناطق اولیه درگیری این عفونت می‌باشند (۱). HPV یک ویروس فاقد کپسول با DNA دو رشته‌ای از گروه پاپیلوما ویروس‌ها می‌باشد. انکوژن‌های HPV E6/E7 از طریق فعالیت‌های کارسینوژنیک و مهار سرکوبگرهای توموری از جمله P53 و پروتئین رتینوبلاستوما PRB در ایجاد و گسترش تومور نقش ایفا می‌کنند (۱۵-۱۳). هم‌چنین E7 استخراج شده از PRB غیرفعال شده در موارد high risk HPV به‌نظر موجب افزایش بروز پروتئین سرکوب‌گر تومور P16 می‌شوند (۱۶،۱۷). این مسئله با کنترل چرخه سلولی تداخل پیدا کرده و منجر به بی‌ثباتی ژنتیکی و گسترش سرطان می شود (۱۴،۱۸). بیان پروتئین P16 به‌عنوان مارکر جایگزین ساب‌تایپ های high risk استفاده می‌شود. در حال حاضر OPSCC ناشی ازHPV و P16 مثبت یک فرم غیرمهاجم محسوب می‌شود (۱۹،۲۰) و پروگنوز مطلوبی دارد (۲۱،۲۲). شناسایی HPV در بلوک پارافینی با مشکلاتی همراه است ولی تشخیص P16 به روش ایمونوهیستوشیمی دردسترس‌تر و راحت‌تر است. لذا در مطالعه حاضر از این مارکر استفاده خواهد شد. از طرفی با توجه به اینکه مصرف الکل و تنباکو به‌عنوان مهم‌ترین ریسک فاکتورهای مولد OPSCC ممکن است با فاکتورهای ویروسی در پیشرفت کارسینوم ارتباط داشته باشد و از طرفی سلول های آلوده به HPV ممکن است نسبت به اثر کارسینوژن هایی از جمله تنباکو و الکل حساسیت بیشتری نشان دهند (۲۳). لذا در مطالعه حاضر با حذف کردن این ریسک فاکتورها که در این مطالعه از جمله متغیرهای مخدوش کننده محسوب می‌شوند. سعی شد تا نقش عفونت HPV فعال به‌صورت مستقل از تنباکو و الکل در ایجاد سرطان حفره دهان و حلق مورد بررسی قرار گیرد.

## روش بررسی

در این مطالعه مقطعی_تحلیلی ( Analytic-cross sectional study) و به روش آزمایشگاهی از بلوک‌های پارافینی بیماران مبتلا به اسکواموس سل کارسینومای دهان و حلق طی سال‌های ۱۳۷۸ الی ۱۳۹۸ تشخیص داده شده در دانشکده دندانپزشکی و بیمارستان شهید صدوقی یزد که سابقه مصرف تنباکو و محصولات آن و الکل را نداشتند، استفاده شد. با درنظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و شیوع درصد۴۰-۲۰ HPV+ در مطالعات مشابه (۱،۲۴،۲۵) و خطای برآورد ۱۲ درصد ۳۵ نمونه انتخاب شد. نمونه‌ها به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود، شامل نمونه با کیفیت مناسب در مرحله بلوک با تشخیص اسکواموس سل کارسینومای ناحیه دهانی و حلق دهانی و در دسترس بودن اطلاعات مورد نیاز در نمونه‌های مورد بررسی بودو معیارهای خروج شامل نمونه‌های با کیفیت رنگ‌آمیزی نامناسب H&E در مرحله تهیه لام و رنگ‌آمیزی IHC و نمونه‌ها با رنگ‌پذیری ضعیف برای p16 (مطابق معیارهای موردنظر) بود. لام‌های مربوطه بررسی و مناسب‌ترین بلوک انتخاب شد. برای بررسی حضور عفونت فعال HPV از مارکر P16 با روش ایمونوهیستوشیمیایی، برای کنترل مثبت از نمونه قطعی سرطان سرویکس HPV+ موجود در آزمایشگاه و برای کنترل منفی از همان نمونه بدون کاربرد آنتی‌بادی استفاده شد پس از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی با استفاده از آنتی‌بادی ضدپروتئینی p16 نمونه‌ها در زیر میکروسکوپ نوری توسط دو نفر پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت. شدت و درصد رنگ‌آمیزی در هسته و سیتوپلاسم

CC BY-NC 4.0



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]

سلول‌ها در بزرگنمایی ۲۰۰ برابر با استفاده از میکروسکوپ نوری Nikon مدل ساخت ژاپن به‌صورت نیمه‌کمی (semiquantitative) مورد ارزیابی قرار گرفت. نمونه‌های منفی گزارش شدند.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها**

پس از جمع‌آوری اطلاعات آن‌ها را کدگذاری و وارد کامپیوتر کرده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS Version 16 و آزمون‌های Chi-square نتایج تحلیل شدند. با توجه به عدم ذکر نام بیماران و گذشته‌نگر بودن مطالعه نیازی به دریافت رضایت آگاهانه نبود. لیکن در مواردی که بیماران در پرونده پزشکی عدم تمایل خود از هرگونه مطالعه تحقیقاتی بر روی نمونه خود را ذکر نمودند نمونه موردنظر در مطالعه وارد نشد.

## نتایج

در این مطالعه، ۳۵ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. از این تعداد، ۲۳ نفر (۶۵/۷ درصد) زن و ۱۲ نفر (۳۴/۳ درصد) مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۱۷/۰۹±۵۷/۰۹ سال با دامنه سنی ۹۰-۲۴ سال بود. شایع‌ترین محل درگیری، زبان با ۲۰ مورد (۱/۵۷ درصد) و کمترین دیوار خلفی حلق (۱ مورد، ۲/۹ درصد) بود. از نظر درجه تمایز میکروسکوپی (Grade)، ۲۰ مورد (۵۷/۱ درصد) Well differentiated، ۱۴ مورد (۴۰ درصد) Moderately differentiated و تنها ۱ مورد (۲/۹ درصد) Poorly differentiated بودند. بر اساس مرحله بیماری (Stage)، ۵ مورد (۱۴/۳ درصد) در مرحله I، ۱۲ مورد (۳۴/۳ درصد) در مرحله II، ۵ مورد (۱۴/۳ درصد) در مرحله III و ۲ مورد (۵/۷ درصد) در مرحله IV قرار داشتند. هم‌چنین ۱۱ مورد (۳۱/۴ درصد) به‌صورت کارسینوم درجا (Carcinoma in situ) بودند (جدول۱).

نتایج آزمون آماری Chi-square نشان داد که بین جنسیت و محل درگیری تومور ارتباط معنی‌داری وجود دارد (P=۰/۰۱۸). درگیری زبان در مردان (۸۰ درصد) به‌طور قابل‌توجهی بیشتر از زنان (۲۰ درصد) بود، در حالی‌که درگیری لب، دیوار خلفی حلق و وستیبول منحصراً در زنان مشاهده شد. با این‌حال، بین جنسیت و درجه میکروسکوپی (P=۰/۵۶۵) و هم‌چنین جنسیت و مرحله بیماری (P=۰/۷۵۸) ارتباط معنی‌داری یافت نشد (جدول۲). نتایج آزمون آماری Chi-square هیچ ارتباط معنی‌داری را بین گروه سنی و محل درگیری (P=۰/۱۰۹) ، درجه میکروسکوپی (P=۰/۲۶۱) و مرحله بیماری (P=۰/۸۸۷) نشان نداد (جدول۳).

جدول ۱: ویژگی‌های نمونه‌های مورد بررسی از بیماران مبتلا به سرطان حفره دهان و حلق

| متغیر | | تعداد | درصد |
|---|---|---|---|
| جنسیت | مرد | ۱۲ | ۳۴/۳ |
| | زن | ۲۳ | ۶۵/۷ |
| سن | کمتر و مساوی ۵۰ سال | ۱۱ | ۳۱/۴ |
| | بیشتر از ۵۰ سال | ۲۴ | ۶۸/۶ |
| محل درگیری | کام نرم | ۲ | ۵/۷ |
| | دیوار خلفی حلق | ۱ | ۲/۹ |
| | زبان | ۲۰ | ۵۷/۱ |
| | لب | ۴ | ۱۱/۴ |
| | مخاط باکال | ۲ | ۵/۷ |
| | ریج و لثه | ۴ | ۱۱/۴ |
| | وستیبول | ۲ | ۵/۷ |
| Grade | Well diff | ۲۰ | ۵۷/۱ |


CC BY-NC 4.0

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]
[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Mod diff | ۱۴ | ۴۰/۰ |
| | Low diff | ۱ | ۲/۹ |
| Stage | I | ۵ | ۱۴/۳ |
| | II | ۱۲ | ۳۴/۳ |
| | III | ۵ | ۱۴/۳ |
| | IV | ۲ | ۵/۷ |
| | Insitu carcinoma | ۱۱ | ۳۱/۴ |

جدول ۲: فراوانی نسبی محل درگیری، درجه میکروسکوپی، مرحله بیماری برحسب جنسیتِ نمونه‌های مورد بررسی از بیماران مبتلا به سرطان دهان و حلق

| متغیر | | مرد تعداد (٪) | زن تعداد (٪) | P |
|---|---|---|---|---|
| محل درگیری | کام نرم | ۱(۵۰) | ۱(۰۵۰) | ۰/۰۱۸ |
| | دیوار خلفی حلق | ۰(۰) | ۱(۱۰۰) | |
| | زبان | ۱۶(۸۰) | ۴(۲۰) | |
| | لب | ۰(۰) | ۴(۱۰۰) | |
| | مخاط باکال | ۲(۱۰۰) | ۰(۰) | |
| | ریج و لثه | ۳(۷۵) | ۱(۲۵) | |
| | وستیبول | ۰(۰) | ۲(۱۰۰) | |
| درجه میکروسکوپی (Grade) | Well diff | ۶(۳۰) | ۱۴(۷۰) | ۰/۵۶۵ |
| | Mod diff | ۶(۴۲/۹) | ۸(۵۷/۱) | |
| | Low diff | ۰(۰) | ۱(۱۰۰) | |
| مرحله بیماری (Stage) | I | ۲(۴۰) | ۳(۶۰) | ۰/۷۵۸ |
| | II | ۵(۴۱/۷) | ۷(۵۸/۳) | |
| | III | ۱(۲۰) | ۴(۸۰) | |
| | IV | ۰(۰) | ۲(۱۰۰) | |
| | Insitu carcinoma | ۴(۳۶/۴) | ۷(۳۶/۶) | |

Chi-square test

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]


CC BY-NC 4.0

جدول ۲: فراوانی نسبی محل درگیری، درجه میکروسکوپی، مرحله بیماری برحسب گروه سنیِ نمونه‌های مورد بررسی از بیماران مبتلا به سرطان دهان و حلق

| متغیر | | کمتر و مساوی از ۵۰ سال تعداد (٪) | بیشتر از ۵۰ سال تعداد (٪) | P |
|---|---|---|---|---|
| محل درگیری | کام نرم | ۰(۰) | ۲(۱۰۰) | ۰/۱۰۹ |
| | دیوار خلفی حلق | ۱(۱۰۰) | ۰(۰) | |
| | زبان | ۷(۳۵) | ۱۳(۶۵) | |
| | لب | ۰(۰) | ۴(۱۰۰) | |
| | مخاط باکال | ۲(۱۰۰) | ۰(۰) | |
| | ریج و لثه | ۱(۲۵) | ۳(۷۵) | |
| | وستیبول | ۰(۰) | ۲(۱۰۰) | |
| درجه میکروسکوپی (Grade) | Well diff | ۵(۲۵) | ۱۵(۷۵) | ۰/۲۶۱ |
| | Mod diff | ۵(۳۵/۷) | ۹(۶۴/۳) | |
| | Low diff | ۱(۱۰۰) | ۰(۰) | |
| مرحله بیماری (Stage) | I | ۱(۲۰) | ۴(۸۰) | ۰/۸۸۷ |
| | II | ۳(۲۵) | ۹(۷۵) | |
| | III | ۲(۴۰) | ۳(۶۰) | |
| | IV | ۱(۵۰) | ۱(۵۰) | |
| | Insitu carcinoma | ۴(۳۶/۴) | ۷(۶۳/۶) | |

Chi-square test

## بحث

در برخی مطالعات در بیمارانی‌که سیگاری نیستند و مشروبات الکلی مصرف نمی‌کنند، عامل اصلی ایجاد SCC در ناحیه سر و گردن را در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد، عفونت توسط HPV پرخطر عنوان نموده است (۳۱-۲۶) این در حالی است که در مطالعه حاضر، در هیچ‌یک از نمونه‌های سرطان حفره دهان و حلق عفونت HPV با استفاده از مارکر p16 مشاهده نشد. به عبارتی نتایج مطالعه حاضر نشان داد، عوامل اتیولوژیک اصلی شامل سیگار و الکل (که عدم استفاده از آن ها توسط محققین به‌عنوان معیار ورود به مطالعه درنظر گرفته شده بود) و نیز عفونت HPV پرخطر فعال از نظر رونویسی در ایجاد سرطان سلول سنگفرشی در هیچ‌یک از نمونه‌های مورد بررسی نقشی نداشته است. نتایج مطالعه متاآنالیز Katirachi و همکاران نشان داد که شیوع کلی +HPV در OCSCC برابر با ۶ درصد (فاصله اطمینان ٪۹۵: ۱۰-۳ درصد) بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که HPV ممکن است یک عامل خطر ضروری یا قوی در سرطان‌زایی OCSCC نباشد (۳۲). از نظر فراوانی جنسی و سنی، نمونه‌های مورد بررسی شامل ۲۳ نفر زن (٪۶۵/۷) و ۱۲ نفر مرد (٪۳۴/۲) بودند. به‌عبارتی به‌نحو جالبی، اکثریت نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه شامل ۹۰٪ زنان زیر ۵۰ سال و ۱۰٪ مردان زیر ۵۰ سال بود. هم‌چنین اکثریت نمونه‌ها مربوط به درگیری زبان (درصد۵۷/۱۴) بود. سرطان سلول سنگفرشی دهان به‌عنوان بیماری مردان مسن شناخته شده است (۳). در مطالعه‌ای در آفریقای جنوبی میانگین سنی برای ۵۵ مورد OPSCC ۵۷/۵ سال بود (۳۳). اما نتایج مطالعات، افزایش قابل‌ملاحظه بروز سرطان زبان در بین زنان جوان سفیدپوست در سنین ۱۸ تا ۴۸ سال را در سال‌های اخیر نشان می‌دهد. نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا با این مطالعات نشان داد اکثریت نمونه‌های مورد بررسی متعلق به زبان در زنان جوان‌تر از ۵۰ سال بوده و احتمالاً بایستی به دلیل عوامل خطر دیگری به جز مصرف سیگار و یا الکل و یا عفونت HPV ایجاد شده باشد. در مطالعه حاضر همه نمونه‌های مورد بررسی P16 منفی


CC BY-NC 4.0

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]
[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]

و در مجموع ۹۷٪ نمونه‌ها دارای تمایز هیستوپاتولوژیک خوب تا متوسط و ۴۸/۶٪ آن‌ها در stageهای اولیه یعنی پایین و متوسط (I,II) قرار داشتند. Hong-xue Meng و همکاران در مطالعه خود در چین نشان دادند که بروز P16 به‌طور معنی‌داری با OPSCCهای با Stage های اولیه ارتباط دارد و این بیماران تمایل دارند تا میزان بقا بهتری بعد از جراحی و رادیوتراپی نشان بدهند (۳۴). نتایج مطالعه Kruse و همکاران نشان داد، اسکواموس سل کارسینوماهای دهانی بدون سابقه مصرف الکل و سیگار بیشتر تمایل دارد در جنس مونث و در سنین بالای ۷۰ سال رخ دهد (۳۵). با توجه به نتایج فوق در مقایسه با مطالعه حاضر به‌نظر می‌رسد گروه مبتلایان P16 منفی و HPV منفی غیر الکلی و غیر سیگاری، بایستی به‌عنوان یک گروه کوچک‌تر اما متفاوت،که تومورهایی تمایز یافته‌تر و در stageهای پایین‌تر با تمایل بیشتر به ناحیه زبان در جنس مونث و در سنین پایین‌تر از ۵۰ سال نشان می‌دهند، درنظر گرفته شوند. گفته شده است که؛ بروز OPSCC HPV+ در آمریکا در حال افزایش و در حدود درصد۷۰ است (۳۶). اما در تایوان OPSCC HPV- به مراتب شایع‌تر است (۳۷) که احتمالاً به دلیل مصرف بتل کوبید و سیگار می‌باشد، اما در مطالعه حاضر بیماران بدون سابقه‌ای از دخانیات و الکل دچار OPSCC بدون حضور HPV بودند. Psychogios و همکاران، بروز P16را در ۲۷۵ بیمار OSCC درمان نشده در ناحیه لوزه به کمک IHC بررسی کردند که تنها ۳۶/۷٪ مثبت و مابقی منفی بودند (۳۸). با این‌حال سابقه مصرف الکل و دخانیات به عنوان ریسک فاکتورهای مهمی در بروز سرطان‌های دهان و حلق گزارش شده‌اند، (۳۹,۴۰). در مطالعه Poling و همکاران در ۷۸ مورد سرطان زبان بدون سابقه مصرف دخانیات تنها یک مورد mRNA E6/E7 HPV دیده شد (۴۱). نتایج مطالعه حاضر همسو با نتایج این مطالعه قرار دارد. هم‌چنین Albers و همکاران برای درک قدرت تشخیصی P16 و HPV با متاآنالیز ۲۵ مطالعه شامل ۱۶۷۷ مورد HNSCC، ۴ زیرگروه به ترتیب: هر دو فاکتور مثبت درصد۳۵/۶ هر دو فاکتور منفی درصد۵۰/۴، فقط HPV مثبت درصد۷/۳ و فقط P16 مثبت درصد۶/۷ گزارش شدند. در این مطالعه نیز مشابه مطالعه حاضر همخوانی نتایج P16 و HPV در بیماران HNSCC و همین‌طور بروز پایین آن دیده شد (۴۲). با این وجود، Singhi و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۵۶ بیمار نتایج بررسی p16- IHC وHPV DNA ISH در تشخیص HPV مرتبط با سرطان های سر و گردن را مقایسه کردند. بر اساس نتایج آن‌ها مواردی که HPV مثبت بودند تماما P16 مثبت نیز بودند. گرچه در ۲۴درصد از موارد HPV منفی نیز P16 مثبت بودند. نتایج آن‌ها نشان داد که استراتژی ترکیب p16-IHC و HPV DNA ISH در توانایی بالایی در تشخیص سرطانهای اروفارنژیال را فراهم می‌کند (۴۳). در مطالعه von Buchwald و همکاران توصیه شده است تشخیص HPV تأثیر قابل‌توجهی بر احتمال بقا برای بیماران OPSCC با تومورهای p16 مثبت و p16 منفی داشت .آزمایش HPV باید در مرحله‌بندی سرطان، در کنار ارزیابی p16 ادغام شود تا ارزیابی جامعی از پیش‌آگهی تضمین شود (۴۴). از طرفی Smith و همکاران درمتاآنالیزی بین ۳۳۳۹ مورد OSCC559 , مورد با یک نسبت تصادفی ۲۰/۱٪ بروز هم‌زمانی P16 و HPV را نشان دادند (۱). مطالعه حاضر به نحوی کماکان وجود هم‌خوانی بین IHC و PCR را رد نمی‌کند. در مطالعه Golosinski و همکاران نتایج IHC P16در شناسایی HPV در درصد۳۸/۲ نمونه‌های OPSCC موفق عمل کرد و ارتباط مشخصی بین بروز P16 و سیگار دیده شد (۲۵). به نحو مشابهی همه نمونه‌های مطالعه حاضر که فاقد سابقه مصرف سیگار بودند، فاکتور P16 هم منفی بود همانند نتایج مطالعه حاضر، برخی از مطالعات پیشنهاد می‌نماید که؛ پاتوژنز اسکواموس سل کارسینومای دهان در بیماران جوان، احتمالا عوامل متعددی از جمله تغییرات ژنتیکی و عادت‌های جدید را دربر دارد و به‌نظر می‌رسد که تنباکو والکل در ایجاد این تومورها نقشی ندارند (۴۵). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که به‌نظر می‌رسد مبتلایان به اسکواموس سل کارسینومای دهان و حلق بویژه در بین نمونه‌های زبانی در زنان غیرسیگاری و غیرالکلی جوانتر از ۵۰ سال با زیرگروه P16 منفی و HPV منفی، بایستی به‌عنوان یک گروه کوچک‌تر اما متفاوت که تومورهایی تمایز یافته‌تر و در stageهای پایین‌تر دارند درنظر گرفت و به‌جز عوامل سنتی شناخته شده سیگار و الکل و نیز عامل خطر HPV، بایستی سایر عوامل خطر احتمالی از جمله وجود نقایص سیستم ایمنی، عوامل ژنتیکی زمینه‌ساز از جمله فقدان هتروزیگوتی‌های کروموزومی، کمبودهای تغذیه‌ای به‌ویژه کمبود آهن در زنان جوان‌تر، بهداشت دهان و بیماری‌های التهابی پریودونتال (به‌عنوان یک عامل پیش‌برنده) به‌طور جدی درنظر گرفته شود. محدودیت در بودجه در این نوع مطالعات

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]
[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]

CC BY-NC 4.0

پرهزینه یکی از مشکلات مهم می‌باشد به همین دلیل در زمان طراحی مطالعه، امکان انجام تست‌های حساس‌تر و اختصاصی‌تری چون PCR و هیبریداسیون درجا (ISH) برای همه نمونه‌ها را فراهم نکرده بود و حسب نیاز جدی ایجاد شده.کم بودن نمونه‌های مورد نیاز با توجه به معیارهای ورود سخت‌گیرانه در مطالعه که لزوم انجام مطالعات چند مرکزی برای داشتن نمونه کافی در این نوع تحقیقات را بیشتر می‌نماید. قدیمی بودن برخی بلوک‌های نمونه‌های مورد بررسی، ممکن است بر نتایج بررسی‌های ایمونوهیستوشیمیایی و ژنتیکی مولکولی تاثیرگذار باشد، لذا به منظور انجام بررسی بر روی نمونه‌های تازه‌تر و به تعداد کافی، انجام مطالعات چند مرکزی توصیه می‌گردد. ناقص بودن اطلاعات پرونده‌های بیمارستانی، یکی از معضلات مهم در اخذ اطلاعات کلینیکی بیماران در این نوع مطالعات می‌باشد. نتایج این مطالعه نمی‌تواند ارزش مارکر P16 به‌عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده مرتبط با HPV+ OPSCC را رد کند اما قادر به تایید این ارتباط نیز نمی‌باشد.

## نتیجه‌گیری

در این مطالعه، زبان شایع‌ترین محل درگیری تومورهای حفره دهان و حلق بود و اکثر تومورها در مراحل اولیه بیماری تشخیص داده شدند. بین جنسیت و محل درگیری تومور ارتباط دیده شد؛ درگیری زبان در مردان و درگیری لب و وستیبول در زنان شیوع بیشتری داشت. این تفاوت می‌تواند ناشی از عوامل خطر متفاوت مانند مصرف دخانیات، الکل یا عفونت HPV باشد. بین سن، درجه میکروسکوپی و مرحله بیماری با جنسیت یا گروه‌های سنی ارتباطی مشاهده نشد. در این مطالعه، حضور عفونت HPV فعال در سرطان حفره دهان و حلق با استفاده از نشانگر P16 مشاهده نشد، بنابراین بررسی دقیق‌تر وضعیت HPV با روش‌هایی نظیر PCR در کنار ایمونوهیستوشیمی P16 و انجام مطالعات با حجم نمونه بیشتر برای تأیید یافته‌ها توصیه می‌شود.

## سپاس‌گزاری

نویسندگان مقاله، مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به واسطه تأمین هزینه و انجام این پایان‌نامه اعلام می‌دارند.

## حامی مالی

دانشگاه علوم پزشکی شهیدصدوقی یزد

## تعارض در منافع

وجود ندارد

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه موفق به دریافت کد اخلاق IR.SSU.REC.1398.142 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد شده است.

## اظهارنامه استفاده از فناوری هوش مصنوعی

در ارائه ایده ، طراحی و نگارش مقاله از هوش مصنوعی استفاده نشده است.

## دسترس‌پذیری داده ها

داده های خام این مطالعه از طریق درخواست از نویسنده مسئول ارائه خواهد شد.

## مشارکت نویسندگان

سید حسین طباطبایی در ارائه ایده، سیدمصطفی محمودی و محمود اخوان‌تفتی در طراحی مطالعه، نعیمه خیراندیش در جمع‌آوری داده‌ها و تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]



CC BY-NC 4.0

## References


1. Francis DL, Pape Reddy SS. ***Oral Cancer Disparities in Low- And Middle-Income Countries: A Global Health Equity Perspective on Prevention, Early Detection, And Treatment Access.*** Ann Glob Health. 2025; 91(1): 81.
2. Shrestha AD, Vedsted P, Kallestrup P, Neupane D. ***Prevalence and Incidence of Oral Cancer in Low- And Middle-Income Countries: A Scoping Review.*** Eur J Cancer Care (Engl). 2020; 29(2): e13207.
3. Tan Y, Wang Z, Xu M, Li B, Huang Z, Qin S, et al. ***Oral Squamous Cell Carcinomas: State of the Field and Emerging Directions.*** Int J Oral Sci. 2023; 15(1): 44.
4. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. ***HPV-Associated Head and Neck Cancer: A Virus-Related Cancer Epidemic***. Lancet Oncol. 2010; 11(8): 781-9.
5. Chocolatewala NM, Chaturvedi P. ***Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective.*** J Cancer Res Ther. 2009; 5(2): 71-7.
6. Khangura RK, Sengupta S, Sircar K, Sharma B, Singh S, Rastogi V. ***HPV involvement in OSCC: correlation of PCR results with light microscopic features.*** J Oral Maxillofac Pathol. 2013; 17(2): 195-200.
7. Fonsêca TC, Jural LA, Marañón-Vásquez GA, Magno MB, Roza ALOC, Ferreira DMTP, et al. ***Global prevalence of human papillomavirus-related oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis.*** Clin Oral Investig. 2023; 28(1): 62.
8. de Abreu PM, Có ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, et al. ***Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma***. BMC Cancer. 2018; 18(1): 324.
9. Melo BAdC, Vilar LG, Oliveira NRd, Lima POd, Pinheiro MdB, Domingueti CP, et al. ***Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review***. Braz J Otorhinolaryngol. 2021; 87(3): 346-52.
10. Dalakoti P, Ramaswamy B, Bhandarkar AM, Nayak DR, Sabeena S, Arunkumar G. ***Prevalence of HPV in oral squamous cell carcinoma in South West India.*** Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019; 71(1): 657-64.
11. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. ***Incidence Trends for Human Papillomavirus-Related and -Unrelated Oral Squamous Cell Carcinomas in the United States***. J Clin Oncol. 2008; 26(4): 612-9.
12. Belobrov S, Cornall AM, Young RJ, Koo K, Angel C, Wiesenfeld D, et al. ***The role of human papillomavirus in p16-positive oral cancers.*** J Oral Pathol Med. 2018; 47(1): 18-24.
13. Saliba M, Ghossein R, Xu B. ***HPV-Related Head and Neck Cancers: Pathology and Biology***. J Surg Oncol. 2021; 124(6): 923-30.
14. Smeets SJ, van der Plas M, Schaaij-Visser TB, van Veen EA, van Meerloo J, Braakhuis BJ, et al***. Immortalization of Oral Keratinocytes by Functional Inactivation of the P53 and Prb Pathways.*** Int J Cancer. 2011; 128(7): 1596-605.
15. Szymonowicz KA, Chen J***. Biological and Clinical Aspects of HPV-Related Cancers***. Cancer Biol Med. 2020; 17(4): 864-78.
16. Pavelescu LA, Mititelu-Zafiu NL, Mindru DE, Vladareanu R, Curici A. ***Molecular Insights into HPV-Driven Cervical Cancer: Oncoproteins, Immune Evasion, And Epigenetic Modifications***. Microorganisms. 2025; 13(5): 1000.
17. Mir BA, Ahmad A, Farooq N, Priya MV, Siddiqui AH, Asif M, et al. ***Increased Expression of HPV-E7 Oncoprotein Correlates with A Reduced Level of Prb Proteins Via High Viral Load in Cervical Cancer***. Sci Rep. 2023; 13(1): 15075.
18. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. ***Do High-Risk Human Papillomaviruses Cause Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma?*** Oral Oncol. 2015; 51(3): 229-36.
19. Isayeva T, Xu J, Ragin C, Dai Q, Cooper T, Carroll W, et al. ***The Protective Effect of P16(INK4a) in Oral Cavity Carcinomas: P16(Ink4A) Dampens Tumor Invasion-Integrated Analysis of Expression and Kinomics Pathways***. Mod Pathol. 2015; 28(5): 631-53.


[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]


CC BY-NC 4.0

***20.*** Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, Tramm T, Alsner J, Overgaard J. ***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(12): 1992-8.

***21.*** 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.

***22.*** 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.

***23.*** Robbins SL, Kumar V, Cotran RS. ***Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease***. 8th ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2010.

***24.*** Tabatabai SH, Nabieyan M, Sheikhha MH, Taghi Poor Zahir S, Zarmehi S, Andisheh Tadbir A, et al. ***Detection of Human Papillomavirus 16 and 18 Types in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients in Yazd, Iran: A Case-Control Study***. Arch Adv Biosci. 2015; 6(1): 11-7.

***25.*** Golusinski P, Pazdrowski J, Szewczyk M, Misiolek M, Pietruszewska W, Klatka J, et al. ***Is Immunohistochemical Evaluation of P16 in Oropharyngeal Cancer Enough to Predict the HPV Positivity?*** Rep Pract Oncol Radiother. 2017; 22(3): 237-42.

***26.*** Lechien JR, Seminerio I, Descamps G, Mat Q, Mouawad F, Hans S, et al. ***Impact of HPV Infection on the Immune System in Oropharyngeal and Non-Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review***. Cells. 2019; 8(9): 1061.

***27.*** Beitler JJ, Quon H, Jones CU, Salama JK, Busse PM, Cooper JS, et al. ***ACR Appropriateness Criteria® Locoregional Therapy for Resectable Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas***. Head Neck. 2016; 38(9): 1299-309.

***28.*** Wilson DD, Rahimi AS, Saylor DK, Stelow EB, Jameson MJ, Shonka DC, et al. ***P16 Not a Prognostic Marker for Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma***. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012; 138(6): 556-61.

***29.*** De Santis S, Spinosi M, Cambi J, Bengala C, Boccuzzi S. ***Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and HPV. Systematic Review on Overall Management.*** J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017; 118(2): 103-8.

***30.*** Chuang AY, Chuang TC, Chang S, Zhou S, Begum S, Westra WH, et al. ***Presence of HPV DNA in Convalescent Salivary Rinses Is an Adverse Prognostic Marker in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma***. Oral Oncol. 2008; 44(10): 915-9.

***31.*** Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. ***Oropharyngeal Carcinoma in Non-Smokers and Non-Drinkers: a Role for HPV.*** Oral Oncol. 2009; 45(6): 486-91.

***32.*** Katirachi SK, Grønlund MP, Jakobsen KK, Grønhøj C, von Buchwald C. ***The Prevalence of Hpv in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma***. Viruses. 2023; 15(2): 451.

***33.*** Paquette C, Evans MF, Meer SS, Rajendran V, Adamson CS, Cooper K. ***Evidence that Alpha-9 Human Papillomavirus Infections are A Major Etiologic Factor for Oropharyngeal Carcinoma in Black South Africans***. Head Neck Pathol. 2013; 7(4): 361-72.

***34.*** Meng HX, Miao SS, Chen K, Li HN, Yao G, Geng J, et al. ***Association of P16 as Prognostic Factors for Oropharyngeal Cancer: Evaluation of P16 in 1470 Patients for a 16-Year Study in Northeast China.*** Biomed Res Int. 2018; 2018: 9594568.

***35.*** Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. ***Oral Squamous Cell Carcinoma in Non-Smoking and Non-Drinking Patients***. Head Neck Oncol. 2010; 2: 24.

***36.*** Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. ***Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States***. J Clin Oncol. 2011; 29(32): 4294-301.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]


CC BY-NC 4.0

***37.*** Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al***. Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and A Subset of Head and Neck Cancers***. J Natl Cancer Inst. 2000; 92(9): 709-20.

***38.*** Psychogios G, Alexiou C, Agaimy A, Brunner K, Koch M, Mantsopoulos K, et al. ***Epidemiology and Survival of HPV-Related Tonsillar Carcinoma.*** Cancer Med. 2014; 3(3): 652-9.

***39.*** Lingen M, Sturgis EM, Kies MS***. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Nonsmokers: Clinical and Biologic Characteristics and Implications for Management***. Curr Opin Oncol. 2001; 13(3): 176-82.

***40.*** Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL, et al. ***Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Nonsmokers and Nondrinkers: An Analysis of Clinicopathologic Characteristics and Treatment Outcomes.*** Ann Surg Oncol. 2003; 10(5): 551-7.

***41.*** Poling JS, Ma XJ, Bui S, Luo Y, Li R, Koch WM, et al. ***Human Papillomavirus (HPV) Status of Non-Tobacco Related Squamous Cell Carcinomas of the Lateral Tongue***. Oral Oncol. 2014; 50(4): 306-10.

***42.*** Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, Coordes A. ***Meta Analysis: HPV and P16 Pattern Determines Survival in Patients with HNSCC and Identifies Potential New Biologic Subtype***. Sci Rep. 2017; 7(1): 16715.

***43.*** Singhi AD, Westra WH. ***Comparison of Human Papillomavirus in Situ Hybridization and P16 Immunohistochemistry in the Detection of Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer Based on a Prospective Clinical Experience.*** Cancer. 2010; 116(9): 2166-73.

***44.*** von Buchwald C, Jakobsen KK, Carlander AF, et al. ***TNM 8 Staging System Beyond P16: Double HPV/P16 Status Is Superior to P16 Alone in Predicting Outcome in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma***. Eur J Cancer. 2024; 211: 114329.

***45.*** Schmitd LB, Tjioe KC, Assao A, Oliveira DT. Oral squamous cell carcinoma in young population—risk factors, clinical presentation, and prognosis. In: Contemporary issues in head and neck cancer management. IntechOpen; 2015. p. 131

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v34i8.23219 ]


CC BY-NC 4.0