

第1部 論文集
資料

喫煙関連がん、HPV 関連がんおよび 主要部位がんにおける 1年以内に診断されたがんにおける 部位の組み合わせについての検討

松坂方士^{1,2} 田中里奈¹

弘前大学大学院医学研究科 地域がん疫学講座¹
弘前大学医学部附属病院 医療情報部²

要旨

【目的】 がん罹患をもたらす危険因子として喫煙と Human papillomavirus (HPV) 感染を取り上げ、12 ヶ月以内に複数のがん罹患した症例について部位の組み合わせからこれらとの関連を検討した。

【方法】 平成 21～22 年にがん罹患した症例を抽出した。喫煙関連がん（口唇・口腔、咽頭、食道、喉頭、肺）、HPV 関連がん（口唇・口腔、咽頭、肛門、膣、子宮頸部）、主要部位がん（胃、結直腸、肺、乳房）について、12 ヶ月以内に複数のがんが診断された数を明らかにした。

【結果】 喫煙関連がんでは複数のがんが診断された割合が高かった。HPV 関連がんは喫煙関連がんより複数のがんが診断された割合は低かった。主要部位がんでは結直腸がんが2部位同時期に診断される割合が高かった。

【考察】 喫煙関連がんは複数のがん罹患している危険性を示す指標と考えられた。また、結直腸がん症例もその他のがん罹患している可能性が高く、がん予防や日常診療ではそれを考慮した対応が必要である。

1. はじめに

わが国の平均寿命は次第に伸延しており、現在、男女とも世界でトップクラスの長寿国になっている¹⁾。その原因として、衛生環境が改善したことや医療レベルが向上した

ために感染症の死亡率が低下したこと、減塩運動や血圧測定が普及したことで脳血管疾患の死亡率が低下したことが挙げられる。また、これらの死亡率が低下し、他の先進諸国とは異なって心疾患の死亡率がそれほど高くないこと²⁾から、1980年代以降はわ

が国の死因ではがんが最も多い状況が続いている。

がんの治療は手術療法を中心に、化学療法や放射線療法などを組み合わせる集学的治療が普及してきた。さらに、内分泌療法や分子標的薬による治療も加わり、がんの生存率は日々向上している³⁾。そのため、1人の患者が生涯に複数のがんに罹患することが増加していると予想される。一般的に、同一個人が複数のがんに罹患するケースを多重がんと表現することが多いが、その定義を検討すると一通りではないことが分かる。IACR/IARCは臓器（両側臓器の場合は左右も含む）と組織型により多重がんを定義しており、わが国の地域がん登録ではこれを判定基準とすることが推奨されている。一方で、SEERは臓器と組織型に加えて診断日も多重がんの定義に加えており、わが国の院内がん登録において主治医の判断が明らかでない場合の判定基準として推奨されている⁴⁾。しかし、これらの定義はがん登録上の便宜的なものであり、一個人が複数回がんを診断されたことには変わらない。

そこで、本研究では複数のがんに罹患した患者について、各々の罹患日が12ヶ月以内のがんを同時期に診断されたがんとして定義した。疾患の自然史から12ヶ月以内に診断されたがんは同一時期に体内に存在していた可能性がある^{5)~7)}。また、複数の部位のがん罹患をもたらす危険因子として喫煙とHuman papillomavirus (HPV) 感染を取

り上げ、罹患部位の組み合わせからこれらと同時期に診断されたがんとの関連を検討した。さらに、発がん機序は異なるものの青森県では罹患数が多い部位についても組み合わせを検討した。

2. 方法

青森県がん登録は標準データベースシステムを利用しており、多重がんの判定にはIACR/IARC recording ruleを採用している。本研究では青森県がん登録データベースの集約データから平成21年1月1日から平成22年12月31日にがんを罹患した症例について、罹患日および罹患部位(ICD-10)を抽出した。

本研究では喫煙を危険因子とするがんを喫煙関連がんとして、口唇・口腔がん(C00-C08)、咽頭がん(C09-C13、C14.0)、食道がん(C15)、喉頭がん(C32)および肺がん(C33-C34)を取り上げた^{8)~10)}。なお、喫煙を危険因子とするがんは、これらの他に膀胱がんなども指摘されているが、本研究では複数部位のがん罹患との関連を検討することを目的としたため、特に喫煙と関連が深い部位のがんに限って喫煙関連がんとした。また、HPVを危険因子とするがんをHPV関連がんとして、口唇・口腔がん(C00-C08)、咽頭がん(C09-C13、C14.0)、肛門がん(C21)、膣がん(C52)および子宮頸がん(C53)を取り上げた¹¹⁾¹²⁾。さらに、青森県では罹患数が多い部位として胃

表 1 喫煙関連がんにおける同時期に診断されたがん

		1 部位		2 部位		3 部位		4 部位	
喫煙関連	口唇・口腔がん	168	(90.3)	18	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
	咽頭がん	139	(82.2)	29	(17.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
	食道がん	417	(84.8)	64	(13.0)	11	(2.2)	0	(0.0)
	喉頭がん	126	(87.5)	16	(11.1)	2	(1.4)	0	(0.0)
	肺がん	2317	(92.9)	167	(6.7)	9	(0.4)	0	(0.0)
	小計	3167		294		23		0	
非喫煙関連		14795	(93.4)	972	(6.1)	70	(0.5)	4	(0.0)
合計		17962		1266		93		4	

症例数 (%)

ICD-10コード：口唇・口腔 C00-C08、咽頭 C09-C13 C140、食道 C15、喉頭 C32、肺 C33-C34

がん (C16)、結直腸がん (C18-C20)、肺がん (C33-C34) および乳がん (C50) を主要部位として、主要部位のがんと非主要部位のがんの組み合わせも検討した。

なお、組み合わせの検討は、まず 1 腫瘍を 1 症例として同時期に複数の部位のがんが診断された割合を明らかにした。次に同時期に 2 部位が診断された症例について、具体的な部位の組み合わせの頻度を明らかにした。また、抽出した全症例における同時期に 2 つのがんが診断された割合を算出し、それを各部位の罹患数に乗じて 2 つのがんが診断される部位ごとの期待数 (E) とした。さらに、実際に 2 つのがんが診断された症例数 (O) と期待数 (E) との比を O/E 値として各部位で算出し、喫煙や HPV 感染と複数部位の診断との関連を検討した。

3. 結果

喫煙関連がんおよび非喫煙関連がんが同時期に診断された症例数を表 1 に示した。青森県がん登録データベースから抽出され

た平成 21 年～平成 22 年の罹患データは 19,325 症例 (18,589 名) であった。12 ヶ月間に 1 部位のみが診断されたのは 17,962 症例 (17,962 名) であり、喫煙関連がんでは肺がんの割合が最も高かった。2 部位のがんが同時期に診断されたのは 1,266 症例 (633 名) であり、うち喫煙関連がんは 294 症例 (23.2%) であった。その中では咽頭がん、食道がんの順に割合が高く、肺がんが最も割合が低かった。非喫煙関連がんでは 2 部位が診断された割合はいずれの喫煙関連がんよりも低かった。2 部位の組み合わせでは、喫煙関連がん同士では肺がん-肺がんが最も頻度が高く、咽頭がん-食道がんがそれに次いだ。喫煙関連がん-非喫煙関連がんの組み合わせでは、食道がん-非喫煙関連がん、肺がん-非喫煙関連がんの割合が高かった。

(表 2)

HPV 関連がんおよび非 HPV 関連がんが同時期に診断された症例数を表 3 に示した。12 ヶ月間に 1 部位のみが診断された症例は HPV 関連がんでは子宮頸がんの割合が最も高かった。2 部位のがんが同時期に診断さ

表 2 喫煙関連がんにおいて同時期に

2 部位のがんが診断された際の組み合わせ

部位の組み合わせ		患者数 (%)	
口唇・口腔	口唇・口腔	0	(0.0)
	咽頭	3	(16.7)
	食道	2	(11.1)
	喉頭	1	(5.6)
	肺	4	(22.2)
	非喫煙関連	8	(44.4)
小計		18	(100.0)
咽頭	口唇・口腔	3	(10.3)
	咽頭	2	(7.0)
	食道	13	(44.8)
	喉頭	3	(10.3)
	肺	3	(10.3)
	非喫煙関連	5	(17.3)
小計		29	(100.0)
食道	口唇・口腔	2	(3.1)
	咽頭	13	(20.3)
	食道	4	(6.3)
	喉頭	3	(4.7)
	肺	7	(10.9)
	非喫煙関連	35	(54.7)
小計		64	(100.0)
喉頭	口唇・口腔	1	(6.3)
	咽頭	3	(18.7)
	食道	3	(18.7)
	喉頭	0	(0.0)
	肺	5	(31.3)
	非喫煙関連	4	(25.0)
小計		16	(100.0)
肺	口唇・口腔	4	(2.4)
	咽頭	3	(1.8)
	食道	7	(4.2)
	喉頭	5	(3.0)
	肺	54	(32.3)
	非喫煙関連	94	(56.3)
小計		167	(100.0)
喫煙関連 小計		294	(23.2)
非喫煙関連	非喫煙関連	972	(76.8)
合計		1266	(100.0)

ICD-10コード：口唇・口腔 C00-C08、咽頭 C09-C13 C140、食道 C15、
喉頭 C32、肺 C33-C34

表 3 HPV 関連がんにおける同時期に診断されたがん

		1 部位		2 部位		3 部位		4 部位	
HPV 関連	口唇・口腔がん	168	(90.3)	18	(9.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
	咽頭がん	139	(82.2)	29	(17.2)	1	(0.6)	0	(0.0)
	肛門がん	19	(82.6)	4	(17.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
	膣がん	12	(92.3)	1	(7.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
	子宮頸がん	597	(98.5)	9	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
小計		935	(98.5)	61	(0.0.)	1	(0.0)	0	(0.0)
非 HPV 関連		17027	(92.9)	1205	(6.6)	92	(0.5)	4	(0.0)
合計		17962	(99.9)	1266	(9.9)	93	(9.9)	4	(0.0)

症例数 (%)

ICD-10コード：口唇・口腔 C00-C08、咽頭 C09-C13 C140、肛門 C21、膣 C52、子宮頸 C53

**表4 HPV関連がんにおいて同時期に
2部位のがんが診断された際の組み合わせ**

部位の組み合わせ		患者数 (%)	
口唇・口腔	口唇・口腔	0	(0.0)
	咽頭	3	(16.7)
	肛門	0	(0.0)
	膣	0	(0.0)
	子宮頸部	0	(0.0)
	非 HPV 関連	15	(83.3)
	小計	18	(100.0)
咽頭	口唇・口腔	3	(10.3)
	咽頭	2	(7.0)
	肛門	0	(0.0)
	膣	0	(0.0)
	子宮頸部	0	(0.0)
	非 HPV 関連	24	(82.8)
	小計	29	(100.0)
肛門	口唇・口腔	0	(0.0)
	咽頭	0	(0.0)
	肛門	0	(0.0)
	膣	0	(0.0)
	子宮頸部	0	(0.0)
	非 HPV 関連	4	(100.0)
	小計	4	(100.0)
膣	口唇・口腔	0	(0.0)
	咽頭	0	(0.0)
	肛門	0	(0.0)
	膣	0	(0.0)
	子宮頸部	0	(0.0)
	非 HPV 関連	1	(100.0)
	小計	1	(100.0)
子宮頸部	口唇・口腔	0	(0.0)
	咽頭	0	(0.0)
	肛門	0	(0.0)
	膣	0	(0.0)
	子宮頸部	4	(44.4)
	非 HPV 関連	5	(55.6)
	小計	9	(100.0)
喫煙関連 小計		61	(4.8)
非喫煙関連	非喫煙関連	1205	(95.2)
合計		1266	(100.0)

ICD-10コード：口唇・口腔 C00-C08、咽頭 C09-C13 C140、肛門 C21、
膣 C52、子宮頸部 C53

れた1266症例のうち、HPV関連がんは61症例（4.8%）であった。その中では肛門がん、咽頭がんの順に割合が高く、子宮頸部がんが最も割合が低かった。また、非HPV関連がんは子宮頸がんや膣がんよりも割合が低かった。部位の組み合わせでは、HPV関連がん同士では子宮頸がん-子宮頸がんが

最も頻度が高かった。（表4）

主要部位がんおよび主要部位以外のがんが同時期に診断された症例数を表5に示した。なお、表5は主要部位がんを中心に構成しており、それ以外の喫煙関連がんやHPV関連がんは「主要部位以外」のがんとしてまとめた。2部位のがんが同時期に診断

表5 主要部位における同時期に診断されたがん

		1 部位		2 部位		3 部位		4 部位	
主要部位	胃がん	2472	(93.5)	157	(6.0)	13	(0.5)	1	(0.0)
	結直腸がん	3190	(89.4)	349	(9.8)	26	(0.7)	2	(0.1)
	肺がん	2317	(92.9)	167	(6.7)	9	(0.4)	0	(0.0)
	乳がん	1519	(97.1)	42	(2.7)	2	(0.1)	1	(0.1)
小計		10865		715		50		4	
主要部位以外		7097	(92.2)	551	(7.2)	43	(0.5)	0	(0.0)
合計		17962		1266		93		4	

症例数 (%)

ICD-10コード：胃 C16、結直腸 C18-C20、肺 C33-C34、乳房 C50

表6 主要部位において同時期に**2 部位のがんが診断された際の組み合わせ**

部位の組み合わせ		患者数 (%)	
胃	胃	6	(3.8)
	結直腸	67	(42.7)
	肺	16	(10.2)
	乳房	5	(3.2)
	主要部位以外	63	(40.1)
小計		157	(100.0)
結直腸	胃	67	(19.2)
	結直腸	168	(48.1)
	肺	25	(7.2)
	乳房	6	(1.7)
	主要部位以外	83	(23.8)
小計		349	(100.0)
肺	胃	16	(9.6)
	結直腸	25	(15.0)
	肺	54	(32.3)
	乳房	4	(2.4)
	主要部位以外	68	(40.7)
小計		167	(100.0)
乳房	胃	5	(11.9)
	結直腸	6	(14.3)
	肺	4	(9.5)
	乳房	14	(33.3)
	主要部位以外	13	(31.0)
小計		42	(100.0)
喫煙関連 小計		715	(56.5)
非喫煙関連	非喫煙関連	551	(43.5)
合計		1266	(100.0)

ICD-10コード：胃 C16、結直腸 C18-C20、肺 C33-C34、乳房 C50

された 1,266 症例のうち、主要部位がんは 715 症例 (56.5%) であった。その中では結直腸がん、肺がんの順に割合が高かった。部位の組み合わせでは、主要部位がん同士では結直腸がん-結直腸がんが最も頻度が高

く、胃がん-結直腸がんがそれに次いだ。(表 6)

同時期に 4 部位のがんが診断された患者は 1 名であり、胃がん-結直腸がん-結直腸がん-乳がんの組み合わせであった。

表7 同時期に2部位のがんが診断された症例数と期待数

		実測数 (O)	期待数 (E)	O/E 値	(95%CI)
喫煙関連	口唇・口腔	18	12.2	1.5	(0.79-2.00)
	咽頭	29	11.1	2.6	(0.83-3.78)
	食道	64	32.2	2.0	(0.88-2.41)
	喉頭	16	9.4	1.7	(0.78-2.43)
	肺	167	163.3	1.0	(0.93-1.11)
非喫煙関連		972	1037.8	0.9	(0.97-0.97)
HPV 関連	口唇・口腔	18	12.2	1.5	(0.79-2.00)
	咽頭	29	11.1	2.6	(0.83-3.78)
	肛門	4	1.5	2.7	(0.60-10.02)
	膣	1	0.9	1.1	(0.32-3.94)
	子宮頸部	9	39.7	0.2	(0.71-0.28)
非 HPV 関連		1205	1200.9	1.0	(0.97-1.03)
主要部位	胃	157	173.1	0.9	(0.92-0.98)
	結直腸	349	233.7	1.5	(0.95-1.60)
	肺	167	163.3	1.0	(0.93-1.11)
	乳房	42	102.5	0.4	(0.86-0.46)
主要部位以外		551	504.1	1.1	(0.96-1.14)

ICD-10コード：口唇・口腔 C00-C08、咽頭 C09-C13 C140、食道 C15、胃 C16、結直腸 C18-C20、肛門 C21、喉頭 C32、肺 C33-C34、乳房 C50

表7に同時期に2部位のがんが診断された部位別の症例数（実測数（O））と期待数（E）、およびO/E値を示した。喫煙関連がんでは、肺がんを除いて実際に2部位が診断された症例数は期待数を大きく上回っていた。また、HPV感染関連がんでは子宮頸がん以外は実測数が期待数を上回っていた。その中でも、口唇・口腔がんと咽頭がんは喫煙関連がんとも重複しており、肛門がん、膣がんおよび子宮頸がんは重複していない。ただ、肛門がんと膣がんの症例数は極めて少なく、喫煙関連がんと重複している部位と重複していない部位をO/E比で比較することは困難であった。主要部位がんでは、結直腸がんの実測数が期待数を上回っていたが、肺がんでは両者はあまり差がなく、乳がんでは実測数は期待数を下回っていた。

4. 考察

全ての喫煙関連がんは非喫煙関連がんと比較して同時期に2部位のがんが診断される割合が高かった。一方、喫煙と関連しないHPV関連がんでは、子宮頸がん以外では同時期に2部位のがんが診断される割合が非HPV関連がんより高かったが、喫煙関連がんよりは症例数が少なかった。全症例から期待される2部位同時期に診断された症例数と実際の症例数について、喫煙関連がんでは明らかに非喫煙関連がんと比較して実際の症例数が多かった。しかし、HPV感染関連がんでは喫煙関連がんとは重複しない部位の症例数が少なく、喫煙関連がんとはHPV感染関連がんとの違いは明らかではなかった。主要部位がんでは結直腸がんが2部位同時期に診断される割合が高かった。

同一患者が複数のがんに罹患した場合、罹患するがんの組み合わせとしては(1)偶然に複数のがんに罹患した場合(=各がんの危険因子は異なる)、(2)複数のがんが同一の危険因子を有している場合、の2つのパターンが考えられる。本研究では複数のがんの危険因子となり得るものとして、喫煙とHPV感染を取り上げた。その結果、喫煙関連がんは12ヶ月以内に複数診断される割合が高いことが明らかになった。また、喫煙者は非喫煙者よりも明確な危険因子を1つ多く有するため、危険因子が異なる他のがんに罹患する可能性も高いと考えられる。そのため、喫煙関連がんは同時期に複数のがんに罹患している危険性を示す指標とみなすことができる。HPVを共通の危険因子とするがんは、喫煙を危険因子とするがんと比較すると同時期に複数のがんが診断される症例数は少なかった。このことは、諸外国で問題になっているほどはわが国ではHPV感染率が高くないことを意味するのかもしれない。また、喫煙は発がん物質が粘膜表面に付着すると同時に血流を通じて全身に曝露されることで多部位の発がんに関連するのに対し、HPV感染は複数部位の粘膜に感染することのみが多部位の発がんに関連する機序である。その関与の違いが本研究における両者の違いに反映されている可能性も考えられる。いずれにしても、喫煙関連がんとは異なり、喫煙と関連しないHPV関連がんは複数のがんに罹患している危険性を示す指標とはなりにくいと考え

えられた。しかし、HPV感染は喫煙よりも発がんの相対危険度が高い可能性があり¹³⁾¹⁴⁾、将来的にはHPV感染率の上昇や喫煙率の低下によってHPV感染のがん罹患に対する寄与危険度が注目される可能性もある。そのため、先進諸国では広く普及している女性に対するHPVワクチンプログラムをわが国でも積極的に普及させる取り組みを行うことと、欧州などでは既に費用対効果研究が実施されている男性に対するHPVワクチンプログラム¹⁵⁾導入の可否について議論していくことが必要である。

前述のように、12ヶ月以内に複数のがんが診断された場合、それらは同一時期に体内に存在した可能性がある。したがって、一方のがんが診断された際に、例えば術前検査などで他方のがんも発見されることがあり、本研究における同時期に診断されたがんの中にもそのような場合が多く含まれていたと思われる。しかし、中には一方のがんが診断されてから6ヶ月以上経過した後他方のがんが診断された場合もあり、臨床検査の内容によってはもっと近接して診断できた可能性がある。その場合、重複していた臨床検査の削減や、全身状態に適した治療方針の決定などによって患者負担の軽減が期待される。特に喫煙関連がんは複数のがんに罹患している危険性を示すことから、それらを診断した際には積極的な他がんの検索が重要であると考えられる。また、喫煙関連がんではないものの、結直肠癌がんはその他の主要部位がんと同時期に

診断されることが多い。そのため、結直腸がんを診断した場合の他がんの検索、あるいは他がんを診断した場合の結直腸がんの検索を勧奨することも必要である。

本研究では2カ年分の罹患データしか解析対象にすることができなかつたため、観察期間を広げた場合にはさらに多くのがんが同時期に診断されていただろうと考えられる。また、診断時期が12ヶ月以上離れていたとしても患者にとっては重大な問題であることには変わりなく、がん予防の面からも十分に検討しなければならない。したがって、今後、良好なデータ精度で長期間の罹患データを解析し、同一患者が複数のがんに罹患する状況を検討していく必要があると考えられた。

さらに、本研究の結果を解釈する際には、多重がん判定基準の影響を考慮する必要がある。前述のように、青森県がん登録では多重がんの判定にはIARC/IACR Recording ruleを採用している。この基準は基本的にICD-O-3局在コードの前3桁部位が同一であれば単一がんとみなすことから、今回の研究で用いた部位カテゴリー（ICD-10前3桁部位）とはほぼ重なる。ただし、結腸がん（C18）についてはICD-O-3局在コードの4桁目が異なる場合には異なる部位とみなされる。このことが、今回の研究で結直腸がんにおいて同時期に診断されたがんの割合が高かった原因の一つである可能性が指摘できる。また、がん種別の期待罹患数の正確な算出方法は、対

象者集団における性、年齢、暦年別の観察人年に、対応する一般人口におけるがん種別の罹患率を乗じ、その総和を求めることにより得るものである。本研究では、より簡略化した方法を用いた点で、多重がんの発症頻度の評価に限界があると考えられる。

文献

- 1) World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository, Life expectancy: Life expectancy Data by country (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.688?lang=en>, 2014.8.11 確認)
- 2) World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository, Mortality: Cardiovascular diseases and diabetes, deaths per 100,000 Data by country (<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865?lang=en>, 2014.8.11 確認)
- 3) 安藤暢敏. わが国における食道癌集学的治療の現状と展望. 日本消化器病学会雑誌. 2014; 111(2): 243-52.
- 4) 味木和喜子, 井岡亜希子, 大島明, 他. 地域がん登録における多重がんの判定規則. 祖父江友孝, 津熊秀明, 岡本直幸 他, 編. 地域がん登録の手引き 改訂第5版 2013年版 (詳細版). 東京: 地域がん登録全国協議会; 2013. (http://www.jacr.info/publication/tebiki/tebiki_s_2_10_rule.pdf, 2014.8.11 確認)
- 5) Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, et al. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. Gut. 2000;47(5):618-21.
- 6) Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA. 2004;291(22):2713-9.
- 7) 松本光司. 【婦人科がん—最新の研究動向—】子宮頸がん 子宮頸癌の疫学 子宮頸癌の自然史・危険因子. 日本臨床. 2012; 70 (臨時増刊4): 77-85.
- 8) Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck

- Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:541–50.
- 9) Fukumoto K, Ito H, Matsuo K, et al. Cigarette smoke inhalation and risk of lung cancer: a case-control study in a large Japanese population. *Eur J Cancer Prev.* 2014 [Epub ahead of print]
- 10) IARC. Tobacco smoke. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol83*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004.
- 11) Krüger M, Pabst AM, Walter, et al. The prevalence of human papilloma virus (HPV) infections in oral squamous cell carcinomas: A retrospective analysis of 88 patients and literature overview. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 [Epub ahead of print]
- 12) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2007;90:1–636.
- 13) Yu Y, Liu H, Zheng S, et al. Gender susceptibility for cigarette smoking-attributable lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2014 [Epub ahead of print]
- 14) Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-27.
- 15) Burger EA, Sy S, Nygård M, et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. *PLoS One.* 2014;9(3):e89974