

**Assoziation humaner
Papillomviren mit dem
Prostatakarzinom: Analyse
einer Serie von 213
konsekutiven Patienten
mit Prostatakarzinom**

Brookman-May S, Klotz T

Gilfrich C, May M

Blickpunkt der Mann 2010; 8 (1)

14-20

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Assoziation humaner Papillomaviren mit dem Prostatakarzinom: Analyse einer Serie von 213 konsekutiven Patienten mit Prostatakarzinom

S. Brookman-May¹, T. Klotz², C. Gilfrich³, M. May^{3,4}

Kurzfassung: Humane Papillomaviren (HPV) stellen die häufigsten sexuell übertragbaren Erreger dar und werden mit der steigenden Inzidenz verschiedener anogenitaler Tumoren in Zusammenhang gebracht. Die Präsenz von HPV in der Prostata und der Stellenwert des Virus in der Karzinogenese des Prostatakarzinoms (PCA) sind Gegenstand kontroverser Diskussionen. Den Hintergrund der vorliegenden Untersuchung bildete die Frage, ob eine Assoziation zwischen dem Nachweis von intraprostatatischen HPV und dem Prostatakarzinom besteht.

Es wurden 213 konsekutive Patienten ausgewertet (mittleres Alter: 65,7 ± 8,4 Jahre), bei denen im Rahmen der transrektalen ultraschallgestützten Multibiopsie der Prostata ein zusätzlicher Stanzzyylinder unter Anwendung der PCR auf Bakterien-, Pilz- und Viren-DNA (unter Einschluss von HPV) mit anschließender Sequenzierung untersucht wurde. Die so erhobenen Daten wurden neben dem histologischen Ergebnis mit diversen klinischen Parametern korreliert. Mit dem binären logistischen Regressionsmodell wurde der Einfluss der vorliegenden Erreger auf die Existenz des Prostatakarzinoms geprüft.

Der Nachweis von allgemeiner Bakterien-DNA (16S rDNA) gelang nicht. 145 der 213 Patienten (68,1 %) wiesen HPV-DNA in der PCR auf. In 64 % (n = 137) wurde High-risk-HPV-DNA beschrieben, bei jeweils 18 % waren es die HPV-

Genotypen 16 und 18. Es bestand in unserer Untersuchung kein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem HPV-Nachweis und dem histologisch verifizierten PCA, das bei 23,5 % der Patienten (n = 50) gefunden wurde (Odds-Ratio: 1,45, 95 %-Konfidenzintervall: 0,71–2,91).

Trotz fehlender positiver Korrelation zwischen HPV-DNA und PCA in der vorliegenden Untersuchung weisen dennoch Daten aus der Literatur auf einen Einfluss von Papillomaviren auf die Karzinogenese des Prostatakarzinoms hin. Zukünftige Studien müssen klären, inwiefern die HPV-DNA in das Erbgut der Prostatazellen eingebaut wird und dann über einzelne Gene in der Lage ist, eine maligne Transformation zu bewirken.

Abstract: The human papillomavirus (HPV) is the most common cause of sexually transmitted diseases and has been associated with the increased incidence of several anogenital tumors. The question of whether oncogenic HPV are involved in the pathogenesis of prostate cancers has been the subject of great controversy. The purpose of the present study was to investigate the association of HPV infection with prostate cancer (PCA).

The study group comprised 213 consecutive patients with an average age of 65.7 (± 8.4)

years. Within the framework of a transrectal, ultrasonic-guided multibiopsy of the prostate an additional core was examined by applying the polymerase chain reaction (PCR) with respect to bacterial, fungal, and viral DNA (including HPV) with subsequent DNA sequencing. The collected data were correlated with the histological results and with several clinical variables. By logistic regression model the influence of various predictors for the existence of PCA was verified.

There was no detection of general bacterial DNA (16S rDNA). 145 of the 213 patients (68.1 %) showed HPV-DNA. In 64 % (n = 137) high-risk HPV-DNA was depicted. HPV genotypes 16 and 18 each represented 18 % of the total. On the basis of our examinations no significantly positive correlation was detected between detection of HPV and histologically verified PCA that was found in 3.5 % of the patients (n = 50) (odds ratio: 1.45, 95 %-CI: 0.71–2.91).

Despite an absent positive association between HPV infection and PCA in the present study, data from the literature suggest an influence of papilloma viruses on oncogenesis in PCA. Future studies should highlight in what way HPV-DNA is integrated in the genotype of prostatic cells and then is able to result in malignant transformation via several genes. **Blickpunkt DER MANN 2010; 8 (1): 14–20.**

■ Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCA) ist in Europa und den USA das häufigste Malignom des Mannes [1]. Obwohl die Ursachen, die zur Entstehung des PCA führen, noch nicht vollständig geklärt sind, gelten höheres Alter, Zugehörigkeit zur afro-amerikanischen Rasse und positive Familienanamnese als gesicherte Risikofaktoren. Hinsichtlich weiterer Risikofaktoren, z. B. Ernährungsgewohnheiten, körperliche Inaktivität und Exposition gegenüber verschiedenen Noxen, liegen Studien mit widersprüchlichen Ergebnissen vor [1–3].

1950 untersuchten Ravich und Ravich erstmals den Einfluss sexuell übertragbarer Infektionen auf die Karzinogenese des PCA [4]. Seitdem lieferten verschiedene Fall-Kontroll-Studien diesbezüglich teilweise widersprüchliche Ergebnisse [5].

Aus der ¹Klinik für Urologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg, ²Klinik für Urologie, Klinikum Weiden, Kliniken Nordoberpfalz AG; ³Urologischen Klinik, Klinikum St. Elisabeth, Straubing, und der ⁴Urologischen Klinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus

Korrespondenzadresse: Dr. med. Sabine Brookman-May, Klinik für Urologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, D-93053 Regensburg, Landshuter Straße 65, E-Mail: sabine-brookman-amissah@web.de

Aktuelle Studien fokussieren insbesondere Chlamydia trachomatis, Herpes simplex und humane Papillomaviren (HPV) hinsichtlich ihres karzinogenen Potenzials [6]. HPV sind aufgrund ihrer onkogenen Potenz, die gestützt wird durch eine gesicherte Assoziation zum Zervixkarzinom, zum oropharyngealen Karzinom, zum Penis- und Vulvakarzinom sowie zum Analkarzinom, hierbei von besonderem Interesse [7]. HPV sind doppelsträngige DNA-Viren und stellen die weltweit häufigsten Erreger sexuell übertragbarer Viruserkrankungen dar [8]. In vivo wurde die Replikation von HPV in der Prostata nachgewiesen [9]. Zudem konnten In-vitro-Studien belegen, dass HPV in der Lage sind, Prostataepithelzellen abzutöten [10].

Basierend auf den Daten einer aktuellen Metaanalyse stellen HPV-Infektionen höchstwahrscheinlich einen Risikofaktor in der Entwicklung des PCA dar [11–32] (Tab. 1). Es wurden hier jedoch teilweise methodisch zweifelhafte Untersuchungsmethoden eingeschlossen, u. a. wurde ein serologischer HPV-Nachweis angestrebt [14, 28, 29, 32]. Serologische Untersuchungen sind jedoch ohne Bedeutung in der HPV-Diagnostik. Selbst bei Patienten mit HPV-assoziierten Zervixkarzinomen finden sich Antikörper nur in ca. 50 % der Fälle [33]. Den di-

agnostischen Standard bildet derzeit die DNA-Hybridisierung nach vorheriger HPV-Genamplifizierung mittels Realtime-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) [34].

Das Ziel der vorliegenden prospektiven Studie an 213 konsekutiven Patienten, die sich in der Urologischen Klinik Cottbus einer Multibiopsie der Prostata unterzogen, bildete die Bewertung des diagnostischen Erkenntnisgewinns durch die Entnahme eines zusätzlichen Stanzzyinders. Dieser wurde anschließend mittels Realtime-PCR (zur Detektion von mykotischer, bakterieller und viraler DNA in der Prostata) untersucht. Die Ergebnisse, insbesondere der Nachweis der verschiedenen HPV-Genotypen, wurden mit klinischen und histologischen Parametern korreliert sowie vor dem Hintergrund der verfügbaren internationalen Datenlage diskutiert.

■ Patienten und Methoden

Studienpopulation und klinische Untersuchungen

213 konsekutive männliche Patienten, bei denen in der Urologischen Klinik des CTK Cottbus im Zeitraum 12/2003–6/2004 eine transrektale ultraschallgestützte Multibiopsie (TRUS-MB) der Prostata durchgeführt wurde, wurden prospektiv evaluiert. Die TRUS-MB erfolgte mittels einer Biopsiepistole mit 18-G-Nadel (Pro-Mag™ Ultra, Medical Device Technologies, Gainesville, USA) in Lokalanästhesie als ambulante Prozedur (Xylocain 1 %, 10 ml). Indikationen zur TRUS-MB wurden wie folgt definiert: ein PSA-Wert ≥ 4 ng/ml unabhängig vom Befund der digitalen rektalen Untersuchung (DRU) oder eine tumorsuspekte DRU bei einem PSA-Wert < 4 ng/ml. Jeder Patient erhielt 4–6 Stunden vor der Gewebeentnahme 500 mg Levofloxacin als orale Medikation. Bei allen Patienten wurde neben den ≥ 8 Prostatastanzzyindern, die einer histologischen Untersuchung zugeführt wurden, ein weiterer Stanzzyylinder unter rigorosen Antikontaminationsbedingungen entnommen und in steriler physiologischer Kochsalzlösung unverzüglich ins PCR-Labor transportiert (Weiterbearbeitung siehe unten). Neben den persönlichen Patientendaten und der Histologie der Stanzzyylinder wurden folgende klinische Daten prospektiv erfasst: PSA (ng/ml), Prostatavolumen (cm^3), Urinsediment, quantitative Mikrobiologie, „International Prostate Symptom Score“ (IPSS), Prostatitis-Symptomscore des National Institute of Health (NIH-CPSI), maximaler Uroflow (ml/s) und Volumen des Restharns (ml). Alle Patienten stellten sich 5–14 Tage nach der Gewebeentnahme erneut zu Erfassung von postinterventionellen Komplikationen und zur Befundbesprechung vor.

Antikontaminationsnachweis

Die TRUS-MB erfolgte unter sterilen Kautelen. Zur Limitierung des Kontaminationspotenzials der Darmflora wurde die Biopsygun-Methode verwendet, in der sich die Biopsienadel erst in der Prostata öffnet und nach Gewebeaufnahme sofort wieder verschließt. Es wurde stets der erste der entnommenen Stanzzyylinder separiert und der PCR-Diagnostik zugeführt. Von 45 zufällig ausgewählten Patienten wurden Spülflüssigkeiten archiviert (Kontrollmedium), in denen vorher die Biopsienadel rotierend bewegt wurde. Der erste Stanzzyylinder und das Kontrollmedium wurden separat in sterile Contai-

ner eingebracht und innerhalb von 15 Minuten in das PCR-Labor transportiert.

Das Kontrollmedium wurde ebenfalls mittels PCR-Technik untersucht. Es konnte in einigen Proben der Kontrollmedien 16S rDNA nachgewiesen werden, die dann jedoch in der DNA-Sequenzierung typischen Keimen der Darmflora entsprach (dominant Laktobazillen) und so in keinem Fall mit den Ergebnissen der DNA-Sequenzierung der Stanzzyylinder übereinstimmte. Analog fielen die Vergleichsdaten der HPV-Bestimmung aus, die ebenfalls keine Übereinstimmung zwischen Stanzzyylinder und Kontrollmedium zeigten.

DNA-Präparation

Die DNA wurde aus dem ersten Stanzzyylinder (1×10 mm) unter Nutzung des QIAamp-DNA-Mini-Kit (Qiagen, Hildenheim, Deutschland) nach Tissue-Protokoll des Herstellers extrahiert. Der vollständige Gewebeaufschluss erfolgte innerhalb von 24 Stunden, die DNA wurde in 120 μl Pufferlösung eluiert. Die PCR erfolgte als Realtime-Applikation auf den LightCycler I (Roche Diagnostic, Mannheim, Deutschland) mit Primern, entsprechenden Detektionssonden (Tab. 2) und dem LightCycler-FastStart-DNA-Hybridisation-Probe-Kit (Roche Diagnostic, Roche Applied Science, Mannheim, Deutschland) in 20 μl Kapillaren bzw. mit dem Thermocycler-GeneAmp 2400 (Applied Biosystem) und dem Hot-Star-DNA-

Tabelle 1: Darstellung aller vergleichenden Untersuchungen zur Assoziation von humanen Papillomaviren (HPV) und Prostatakarzinom (PCA).

Studie	PCA-Gruppe-n-HPV/n-gesamt	Kontroll-n-HPV/n-gesamt	Odds-Ratio (95 %-CI)	HPV-Nachweis
McNicol 1990 [12]	3/4	4/12	6,00 (0,46–77,7)*	AK
McNicol 1990 [13]	4/4	15/20	n. a.	PCR
Masood 1991 [14]	0/20	0/20	n. a.	AK
McNicol 1991 [15]	14/27	35/56	0,65 (0,26–1,64)*	PCR
Anwar 1992 [16]	28/68	0/20	n. a.	PCR
Serfling 1992 [17]	0/15	0/15	n. a.	PCR
Ibrahim 1992 [18]	6/40	2/29	2,38 (0,44–12,76)*	PCR
Dodd 1993 [19]	3/7	5/10	0,75 (0,11–5,24)*	PCR
Moyret 1995 [20]	14/27	7/24	2,62 (0,82–8,34)	PCR
Wideroff 1996 [21]	7/56	4/42	1,36 (0,37–4,98)	PCR
Dillner 1998 [22]	24/165	18/290	2,57 (1,35–4,90)	AK
Noda 1998 [23]	0/38	3/71	0,25 (0,01–5,05)	PCR
Strickler 1998 [24]	0/63	0/61	n. a.	PCR
Serth 1999 [25]	10/47	1/37	9,73 (1,18–79,95)	PCR
Hayes 2000 [26]	19/981	15/1315	1,71 (0,87–3,39)	AK
Hisada 2000 [27]	20/48	19/63	1,65 (0,75–3,63)	AK
Adami 2003 [28]	129/238	105/210	1,18 (0,82–1,72)	AK
Rosenblatt 2003 [29]	72/642	60/570	1,07 (0,75–1,54)	AK
Carozzi 2004 [30]	17/26	12/25	1,53 (0,52–4,51)*	PCR
Leiros 2005 [31]	17/41	0/30	n. a.	PCR
Korodi 2005 [32]	107/799	363/2596	0,94 (0,74–1,19)	AK
Eigene Daten	37/50	108/163	1,45 (0,71–2,95)	PCR
Alle Studien und PCR	531/3406	776/5679	1,17 (1,04–1,32)**	AK

PCR: Polymerase-Kettenreaktion; AK: Antikörper; n. a.: Daten nicht verfügbar und durch die Stichprobe nicht zu berechnen; * Odds-Ratio war in der Originalarbeit nicht verfügbar und wurde berechnet; ** Odds-Ratio wurde anhand der vorliegenden Studien [12–32] und der eigenen Ergebnisse berechnet

Polymerase-Kit von Qiagen (Hildesheim, Deutschland; Nachweis von Adenoviren und bakterieller 16S rDNA). Der Nachweis der Chlamydia-species-DNA erfolgte unmittelbar nach der Extraktion, da eine geringe Stabilität der Chlamydia-trachomatis-DNA im Vorversuch mit Ringversuchsproben von Instand e. V. Düsseldorf festgestellt wurde (Daten nicht gezeigt). Der positive Nachweis des humanen Albumin-Gens diente als Erfolgskontrolle der DNA-Extraktion und als Inhibitionskontrolle der DNA-Amplifikation. Die DNA wurde bei -20 °C bis zur weiteren Nutzung gelagert. Das Temperatur/Zeit-Regime der Realtime-PCR wurde als Touch-Down-PCR realisiert. In den ersten 10 Zyklen wurde die Erreger-DNA bei 95 °C für 15 s denaturiert. Die Primer banden spezifisch beginnend bei 64 °C für 15 s (Ureaplasma-PCR 62 °C). Es wurde eine schrittweise Absenkung der Temperatur um 0,6 °C (0,9 °C Ureaplasma) auf 58 °C (54 °C) realisiert. Die

Extension der Primer erfolgte bei 72 °C für 15 s. Anschließend wurden 40 Amplifikationszyklen mit gleichzeitiger Detektion des gebildeten PCR-Produktes durchgeführt. Nachfolgende Bedingungen wurden gewählt: Denaturierung 95 °C für 8 s, Annealing 58 °C (54 °C Ureaplasma-PCR) für 15 s und Extension bei 72 °C für 25 s. Die PCR-Bedingung für die Detektion von Adenoviren und Bakterien waren folgende: initiale Denaturierung bei 94 °C für 15 min. gefolgt von 40 Zyklen 94 °C für 30 s, 60 °C bzw. 55 °C (Bakterien) für 30 s und 72 °C für 30 s. Der Nachweis von gebildeter DNA erfolgte nach gelelektrophoretischer Auftrennung im 2%igen Agarosegel als DNA/Ethidiumbromid-Komplex mit UV-Licht. Zum Nachweis humaner Papillomaviren wurde der Detektion/Genotyping Kit (GenID GmbH, Straßberg, Deutschland) verwendet, welcher HPV erkennen kann und in die Gruppen HPV 16, HPV 18, HPV 45, alle 30er-HPV, alle 50er-HPV, High- (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82) und Low- (6, 11, 40, 42, 43, 44) risk-HPV einteilt.

Tabelle 2: Primer und Detektionssonden zum DNA-Nachweis verschiedener Erreger. Nach: Juretzek T, Bär W (Institut für Mikrobiologie, CTK Cottbus), persönliche Mitteilung

Erreger	Basensequenz	Basen-paare	MgCl ₂ in PCR
Adenovirus	ADHEX-1 GCC ACC GAT ACG TAC TTC AGC CTG, ADHEX-2 GGC AGT GCC GGA GTA GGG TTT AAA	261 bp	3 mM
BK Virus/ JC Virus	POL1s CAC TTT TGG GGG ACC TAG T, POL2AS CTC TAC AGT AGC AAG GGA TGC, POLP1 TCT GAG GCT GCT GCT GCC, POLP2 LC Red640- AGT AGC TGA AAT TGC TGC TGG AGA GGC TGCT ACA GGA TTT TFL	131 bp	3 mM
Chlamydia species	CH63mod GGC GAG GAT GAC GTC AAG TCA, CH64 ATC AGC CTC ACC TTG GGC GCC TCT C, FL GCT AGT AAT GGC GTG TCA GCC ATA ACG CCG TG-FL, LC705 LC RED705-AAT ACG TTC CGG GCC TTG TAC ACA CCG C	436 bp	4 mM
Cytomegalie-Virus	CP1-A GGC CGT TAC TGT CTG CAG GA, CP1-B GGC CTC GTA GTG AAA ATT AAT GGT, CMV-FL CAG GTA GGC CGT TAC TGT CT—FI, CMV-640 GGA CGC CGT ATT GGT GCG CGA—Ph	71 bp	4 mM
Herpes-simplex-Virus I + II	HSVP2-LC CGG GGC GCT CGG CTA AC, HSV P1-LC GCT CGA GTG CGA AAA AAC GTT CHSV POL FL GCG CAC CAG ATC CAC GCC CTT GAT GAG C, LC RED640 CTT GCC CCC GCA GAT GAC GCC	215 bp	4 mM
Humanes Albumin	ALB-EX12F TGT TGC ATG AGA AAA CGC CA, ALB-EX12R GTC GCC TGT TCA CCA AGG AT, 6FAM-AAG TGA CAG AGT CAC CAA ATG CTG CAC CAC XTA-P X=TAMRA	101 bp	7 mM
Mykoplasma hominis	M1 CAATGG CTA ATG CCG GAT ACG C, M2 GGT ACC GTC AGT CTG CAA T, MH LC640 LC RED 640-AGC CGG GTC GAG AGA CTG AAC GG, MH FL GCC CAC CAA GACTAT GAT GT—FL, UREAPL 1 CAA TCT GCT CGT GAA GTA TTA C, UREAPL2 ACG ACG TCC ATA AGC AAC TUU SONDE 3 LC RED 640 GGT AAA TTA GTA CCA GGA GCA ATT AAC TTC GCUU SONDE 4 GAT TAT ATG TCA GGA TCA TCA AAT CAA TTC ACT CC-FL	334 bp	3 mM

Statistische Methoden

Nach einer deskriptiven Datenanalyse wurden die in signifikanter Häufung mittels PCR nachgewiesenen Erreger (in > 5 % der Patienten) dem histologischen Ergebnis und den klinischen Daten gegenübergestellt. Anschließend wurde mittels χ^2 -Test überprüft, ob der Nachweis der zahlenmäßig relevanten Erreger einen signifikanten Einfluss auf das histologische Ergebnis und die Ausprägung der klinischen Parameter zeigte. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Mittelwerte wurden stets mit ihrer Standardabweichung angegeben. Mit dem binären logistischen Regressionsmodell konnte abschließend der Einfluss festgestellt werden, den verschiedene klinische Variablen (einschließlich der signifikanten Erreger-DNA) auf die Entstehung eines Prostatakarzinoms ausübten.

Ergebnisse

Deskriptive Analyse, Komplikationen und Histologie

Alle 213 Patienten konnten gemäß den Kriterien des Studienprotokolls ausgewertet werden. Das Durchschnittsalter der Patientengruppe betrug 65,7 ± 8,4 Jahre (Median: 66 Jahre). Der mittlere PSA-Wert betrug 15,52 ± 115,9 ng/ml (Median: 5,0 ng/ml). Bei 50 Patienten (23,5 %) wurde histologisch ein PCA verifiziert. In 30 % (n = 15) der Fälle war das Karzinom undifferenziert (Gleason-Score ≥ 7). Bei 48 der 50 Patienten mit PCA-Nachweis wurde nachfolgend eine

kurativ intendierte Therapie durchgeführt (radikale Prostat-ektomie in 44 Fällen). Die TRUS-MB wurde von den Patienten durchweg gut toleriert. Drei Patienten entwickelten nachfolgend Fieber mit einer Bakteriurie (1,4 %), sodass vom ambulanten Urologen eine antibiotische Therapie eingeleitet wurde. Bei 34 Patienten (16 %) wurde eine kurzzeitige Hämaturie dokumentiert, 18 Patienten (8,5 %) berichteten von einer Hämospemie. In keinem Fall war eine stationäre Aufnahme aufgrund einer Komplikation notwendig.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse sind in Tabelle 3 dargestellt. Allgemeine bakterielle DNA (16S rDNA) sowie insbesondere DNA der Bakterien *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* und *E. coli* wurde nicht nachgewiesen. Bei 145 Patienten konnte in den Stanzzyllindern HPV-DNA detektiert werden (68,1 %). Da weitere virale sowie mykotische Erreger nicht oder nur unzureichend nachweisbar waren, wird im Folgenden nur noch auf die Korrelation der klinischen Daten mit der HPV-DNA eingegangen.

HPV-Genotypen und ihr Zusammenhang mit den klinischen Daten und der Histologie

Der Zusammenhang zwischen verschiedenen klinischen Parametern und nachgewiesener HPV-DNA (n = 145) ist in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigte sich hierbei zwischen den einzelnen klinischen Kriterien kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des HPV-DNA-Nachweises.

Tabelle 3: Deskriptive Datenanalyse

Kriterien	Mittelwert ± SD bzw. n (%)
Patientenalter (in Jahren)	65,7 (± 8,4)
Histologie	
– Prostatakarzinom	50 (23,5 %)
– Benigne Prostatahyperplasie ohne Entzündung	39 (18,3 %)
– Chronische Prostatitis (± pBPH)	124 (58,2 %)
PSA (ng/ml)	15,5 (± 115,9)
Prostatavolumen (cm ³)	37,5 (± 23,9)
Leukozyturie	48 (22,5 %)
Erythrozyturie	55 (25,8 %)
Positive mikrobiologische Urinkultur	21 (9,9 %)
IPSS (gesamt)	12,0 (± 8,6)
– Symptomscore	9,9 (± 7,5)
– Lebensqualitätsscore	2,2 (± 1,5)
NIH-CPSI (gesamt)	10,3 (± 7,8)
– Schmerzsymptomscore	3,7 (± 4,0)
– Miktionsscore	2,7 (± 2,5)
– Lebensqualitätsscore	4,0 (± 3,1)
Maximaler Uroflow (ml/s)	20,8 (± 26,3)
Restharn (ml)	38,9 (± 130,1)
16S rDNA	0
Bakterien-DNA	
– Chlamydia trachomatis	0
– Ureaplasma urealyticum	0
– Mycoplasma hominis	0
– Escherichia coli	0
Pilz-DNA	0
Viren-DNA	
– Adenoviren	0
– Herpes-simplex-Virus	1 (0,5 %)
– Cytomegalie-Virus	0
– HPV	145 (68,1 %)
– BK-Virus (Polyomavirus)	0

Es bestand keine Assoziation zwischen der Detektion von HPV-DNA und dem histologischen Nachweis eines Prostatakarzinoms (n = 50), obwohl Männer mit intraprostatatischen HPV eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms aufwiesen als jene, die negativ für HPV-DNA in der Prostata waren (OR: 1,45; 95 %-Konfidenzintervall [CI]: 0,71–2,95). Der Nachweis der einzelnen sequenzierten HPV-Genotypen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant zwischen Prostatakarzinom und benigner Histologie (Tab. 5). Allgemeine HPV-DNA wurde bei 74 % (n = 37/50) der Patienten mit einem PCA nachgewiesen im Vergleich zu 66,3 % (n = 108/163) bei Patienten mit benigner Prostatahistologie (p = 0,304). In der binären logistischen Regressionsanalyse blieb, verglichen mit den klinischen Parametern Alter und PSA-Wert, der Einfluss der HPV-DNA auf die Wahrscheinlichkeit eines nachweisbaren Prostatakarzinoms insignifikant (Tab. 6). Allein der PSA-Wert besaß hierbei eine signifikante Wertigkeit (p = 0,007), wobei eine PSA-Erhöhung um 1 ng/ml in einer Zunahmewahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms von 9 % resultierte.

In einer weiterführenden Analyse wurde der Einfluss der HPV auf den Gleason-Summscore (Biopsie) bei Patienten mit PCA geprüft. Es waren hierbei für die Gleason-Summscores < 7 und 7–10 keine signifikanten Risiko-Unterschiede eines Nachweises von allgemeiner HPV-DNA oder der einzelnen sequenzierten HPV-Genotypen evident (Tab. 7). Allein für HPV-16 errechnete sich eine deutlich positive Odds-Ratio (OR: 3,00, 95 %-CI: 0,72–12,55), sodass dieser Geno-

Tabelle 4: Verhältnis von allgemeiner HPV-DNA und verschiedenen klinischen Parametern. Beachte: Der p-Wert drückt die Qualität des Unterschieds zwischen den Ausprägungen der entsprechenden Variable aus.

Kriterien	n (%)	n-HPV (%)	p-Wert
Alter (Jahre; n = 213)			0,386
< 65	88 (41,3 %)	57 (64,8 %)	
≥ 65	125 (58,7 %)	88 (70,4 %)	
PSA (ng/ml; n = 213)			0,987
< 4	77 (36,2 %)	52 (67,5 %)	
4–10	101 (47,4 %)	69 (68,3 %)	
≥ 10	35 (16,4 %)	24 (68,6 %)	
IPSS-S (n = 201)			0,903
< 8	94 (46,8 %)	66 (70,2 %)	
8–19	83 (41,3 %)	56 (67,5 %)	
20–35	24 (11,9 %)	16 (66,6 %)	
NIH-CPSI (Schmerz; n = 183)			0,502
0–4	132 (72,1 %)	89 (67,4 %)	
> 4	51 (27,9 %)	37 (72,5 %)	
NIH-CPSI (Miktion; n = 175)			0,416
0–4	140 (80 %)	98 (70 %)	
> 4	35 (20 %)	22 (62,9 %)	
NIH-CPSI (Lebensqualität; n = 176)			0,656
0–4	113 (64,2 %)	79 (69,9 %)	
> 4	63 (35,8 %)	42 (66,7 %)	
Maximaler Uroflow (ml/s; n = 193)			0,147
< 15	95 (49,2 %)	59 (62,1 %)	
≥ 15	98 (50,8 %)	72 (73,5 %)	
Restharn (n = 213)			0,090
0	123 (57,7 %)	91 (74,0 %)	
1–100	57 (26,8 %)	35 (61,4 %)	
> 100	33 (15,5 %)	19 (57,6 %)	

typ mit einem weniger differenzierten PCA (Gleason-Summenscore 7–10) assoziiert war.

■ Diskussion

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zum Verständnis der komplexen Problematik der potenziellen mikrobiologischen Kolonisation der Prostata. Die prospektive Studie an einer Gruppe von 213 Patienten nutzte die Möglichkeit der Realtime-PCR als derzeit sensitivste Methode der Detektion von bakterieller, viraler und mykotischer DNA in der Prostata. Bakterien- und Pilz-DNA waren überhaupt nicht nachweisbar. Dies deckt sich mit den Daten von Hochreiter et al., die beschrieben, dass die normale Prostata keine bakterielle DNA aufweist [35]. Virusinfektionen hingegen stellen eine wichtige Ursache für Tumorerkrankungen dar. Die pathogenetischen Mechanismen in der Tumorgenese sind dabei vielfältig und reichen von der Induktion einer chronischen Entzündung, der episomalen Expression und Aktivierung von tumorfördernden Genen bis zur Integration in die Wirtszelle mit der Möglichkeit zur Induktion einer genetischen Instabilität [36].

Auffällig war der hohe Anteil von HPV-DNA (68 %) in der gesamten Studiengruppe, sodass der Schwerpunkt unserer Untersuchung die Korrelation der HPV-DNA mit dem histologischen Ergebnis und den klinischen Parametern bildete. HPV sind von herausragender Bedeutung, da sie nicht nur am häufigsten zu Tumorerkrankungen führen, sondern mittlerweile auch Impfungen gegenüber einzelnen HPV-Genotypen verfügbar sind, die die Möglichkeit einer primären Tumoprävention eröffnen [36]. Eine positive Assoziation von HPV und PCA wurde in einer aktuellen Metaanalyse von Taylor et al. bestätigt [11]. Eine Übersicht über alle aktuell verfügbaren Arbeiten zeigt Tabelle 1 [12–32]. Die Rationale für diesen Zusammenhang basiert auf der Überlegung, dass einerseits durch eine prostatistische HPV-Infektion die Karzinogenese initiiert werden kann und andererseits, dem Zervixkarzinom entsprechend [37], HPV-DNA direkt ins Erbgut der Zelle eingebaut wird und über einzelne Gene dann für das bösartige Wachstum der Zelle verantwortlich sein könnte. Das onkogene Potenzial von HPV steht in unmittelbarem Zusammenhang mit den 2 viralen Genen E6 und E7. Zusammen interagieren

diese über verschiedene Onkogene und Tumorsuppressorgene mit einer Vielzahl von wachstumsregulierenden Proteinen. Das E7-Protein inaktiviert das Retinoblastomprotein (pRB) und verhindert somit den Transkriptionsfaktor E2F, der normalerweise durch das RB entsteht. E7 induziert Duplikationsfehler von Centrosomen und dadurch eine genomische Destabilisierung, die den ersten Schritt einer neoplastischen Transformation darstellt. E6 wiederum bindet das Tumorsuppressorgen p53, was zu einer Promotion des Zellwachstums führt. Des Weiteren führt E6 zu einer Degradierung von BAX, einem pro-apoptotischen Mitglied der BCL2-Familie, und aktiviert die Telemerase [5, 31].

In 64 % der Patienten (n = 137) wurde High-risk-HPV-DNA nachgewiesen, bei jeweils 18 % waren es die HPV-Genotypen 16 und 18. Es bestand in unserer Untersuchung keine signifikant positive Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV (sowohl Gruppen- als auch Einzelstratifizierung) und einem histologisch verifizierten PCA. Ein weiteres Virus, das aktuell mit dem Prostatakarzinom in Zusammenhang gebracht wird, stellt das BK-Virus (BKV) aus der Gruppe der Polyomaviren dar [9, 38, 39], das in unserer Untersuchung jedoch bei keinem Patienten durch die Realtime-PCR nachgewiesen wurde.

Die vorliegende Studie weist 3 potenzielle Limitierungen auf. Zum einen muss aufgrund der transrektalen Biopsie diskutiert werden, ob infolge einer Kontamination aus dem Rektum

Tabelle 5: Nachweis von allgemeiner HPV-DNA und weiterer HPV-Genotypen bei malignem oder benignem histologischen Ergebnis der Prostata

HPV-Nachweis	Prostatakarzinom (n = 50)	Benigne Histologie (n = 163)	p-Wert
HPV+ (allgemein)	37 (74 %)	108 (66,3 %)	0,304
HPV-Poly	35 (70 %)	108 (66,3 %)	0,622
HPV-High Risk	33 (66 %)	104 (63,8 %)	0,777
HPV-16	10 (20 %)	29 (17,8 %)	0,724
HPV-18	7 (14 %)	31 (19 %)	0,417
HPV-16 oder HPV-18	17 (34 %)	51 (31,3 %)	0,719
HPV-16 und HPV-18	0	9 (5,5 %)	0,120
HPV-45	10 (20 %)	28 (17,2 %)	0,648
HPV-30er	6 (12 %)	25 (15,3 %)	0,558
HPV-50er	5 (10 %)	26 (15,9 %)	0,297
HPV-Low Risk	25 (50 %)	67 (41,1 %)	0,267
HPV (allgemein)	13 (26 %)	55 (33,7 %)	0,304

Tabelle 6: Binäres logistisches Regressionsmodell der klinischen Parameter Alter und PSA-Wert, die linear eingeschlossen wurden. Es erfolgte hierbei die Einbeziehung des Nachweises von allgemeiner HPV-DNA (kategorisiert) zur Festlegung jener Parameter, die unabhängig mit einem Prostatakarzinom assoziiert waren. Beachte: Die weiteren klinischen Variablen (Tab. 4) wurden aus der Regressionsanalyse ausgeschlossen, da es zu einer Schwächung des Modells kam.

Kriterien	Regressions-Koeffizient B	Exp(B) (95 %-CI)	p-Wert
Alter	-0,026	0,97 (0,93–1,02)	0,235
PSA	0,082	1,09 (1,02–1,15)	0,007
HPV-DNA	0,360	1,43 (0,67–3,06)	0,351
Konstante	-0,319	0,727	0,824

Tabelle 7: Assoziation zwischen dem Nachweis allgemeiner HPV-DNA sowie weiterer HPV-Genotypen und dem Gleason-Summenscore des Prostatakarzinoms. Beachte: (1) Odds-Ratio bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit eines Karzinoms mit Gleason-Score 7–10 bei positiven Nachweis des entsprechenden HPV-Genotyps. (2) Unterschied zwischen Gleason-Score < 7 und 7–10 bei entsprechend positivem HPV-Genotyp war stets insignifikant (p > 0,05; χ^2 -Test)

HPV-Nachweis	Gleason-Score (n = 35)	Gleason-Score (n = 15)	Odds-Ratio (95 %-CI)
HPV+ (allgemein)	26 (74,3 %)	11 (73,3 %)	0,95 (0,24–3,76)
HPV-Poly	26 (74,3 %)	9 (60 %)	0,52 (0,14–1,87)
HPV-High Risk	25 (71,4 %)	8 (53,3 %)	0,46 (0,13–1,60)
HPV-16	5 (14,3 %)	5 (33,3 %)	3,00 (0,72–12,55)
HPV-18	7 (20 %)	0	n. a.
HPV-45	8 (22,9 %)	2 (13,3 %)	0,52 (0,10–2,80)
HPV-30er	5 (14,3 %)	1 (6,7 %)	0,43 (0,05–4,02)
HPV-50er	4 (11,4 %)	1 (6,7 %)	0,55 (0,06–5,41)
HPV-Low Risk	17 (48,6 %)	8 (53,3 %)	1,21 (0,36–4,07)

n. a.: Ergebnis nicht zu berechnen

HPV-DNA detektiert wurde. Wir haben versucht, diese Mutation durch separate Analyse der Biopsienadel bei 45 zufällig ausgewählten Patienten (siehe Material und Methode) zu entkräften. Die HPV-DNA war stets nur im Prostatagewebe, jedoch nie an der Biopsienadel nachweisbar. Sollte eine Kontamination evident sein, hätten außerdem auch Keime detektiert werden müssen, die zur normalen Darmflora zählen.

Die zweite Einschränkung unserer Aussagen basiert auf dem Umstand, dass beim HPV-Vergleich zwischen benignen und malignen Histologie in der zweiten Gruppe nicht zwingend Areale durch die PCR untersucht wurden, in denen auch wirklich ein PCA nachgewiesen wurde. Dieses methodische Problem ist auf das Studienprotokoll zurückzuführen, welches die Unterscheidung zwischen der HPV-Prävalenz bei malignen und benignen Histologie initial nicht als Studienziel führte. Daher planen wir eine Folgeuntersuchung, die bei Patienten mit PCA die Mikrodissektion von neoplastischem Gewebe vorsieht, um dadurch den Vergleich aussagekräftiger zu machen (i. R. der radikalen Prostatektomie).

Die dritte Limitierung der Validität unserer Daten ist eher formaler Art. Sowohl der Nachweis von HPV-DNA als auch die histologische Beschreibung benignen Stanzylinders sind Momentaufnahmen, die sich im weiteren Verlauf gegebenenfalls verändern könnten. Dadurch wären Abweichungen unserer Ergebnisse möglich.

Abschließend muss noch auf die unterschiedliche intraprostatistische HPV-Prävalenz der vorliegenden Studien hingewiesen werden (Tab. 1). Neben den bereits diskutierten methodischen Problemen (PCR vs. AK) beschränkten sich die meisten der in Tabelle 1 aufgeführten Studien auf bestimmte HPV-Genotypen (z. B. HPV 16 und 18), was folglich in geringeren Prävalenzen resultierte. In unserer Untersuchung wurden alle HPV-Genotypen isoliert mittels PCR bestimmt und zudem eine Gesamtprävalenz angegeben. Noch vollkommen unklar ist der Einfluss von geographischen und umweltbezogenen Einflüssen, denen die Studiengruppe unterliegt, auf die HPV-Prävalenz.

■ Relevanz für die Praxis

In der vorliegenden Studie überrascht der häufige Nachweis von HPV-DNA in der Prostata. Wenngleich hier der Nachweis einer Assoziation zwischen HPV-DNA und dem Auftreten eines PCA misslang, so deuten doch Daten aus der Literatur eine positive Korrelation an. Zukünftige Studien müssen den Stellenwert der HPV bezüglich der Karzinogenese des Prostatakarzinoms prüfen. Neben der definitiven Sicherung eines kausalen Zusammenhangs zwischen HPV-Nachweis und Entstehung des PCA existieren noch viele offene Fragen hinsichtlich Epidemiologie und Transmission des Virus. Des Weiteren sollten Untersuchungen folgen, die sich mit der Frage beschäftigen, inwieweit die Prostata als Habitat der High-risk-HPV-Genotypen an der Entstehung des Zervixkarzinoms beteiligt ist.

Diese Forschungsstudie wurde von der Bayer Vital GmbH und der Brandenburgischen Gesellschaft für Urologie unterstützt. Die Autoren danken beiden Institutionen für ihren Anteil an der Finanzierung der Untersuchungen.

Diese Arbeit wurde auf der 35. Gemeinsamen Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung vorgestellt.

Literatur:

1. Penson DF, Chan JM, Urologic Diseases in America Project. Prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 2020–9.
2. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Appu S, Loblaw DA, Sugar L, Narod SA, Kattan MW. Assessing individual risk for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3582–8.
3. Nelen V. Epidemiology of prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007; 175: 1–8.
4. Ravich A, Ravich RA. Prophylaxis of cancer of the prostate, penis, and cervix by circumcision. *NY State J Med* 1950; 50: 1519–20.
5. Al-Maghrabi JA. The role of human papillomavirus infection in prostate cancer. *Saudi Med J* 2007; 28: 326–33.
6. Sutcliffe S, Giovannucci E, Gaydos CA, Viscidi RP, Jenkins FJ, Zenilman JM, Jacobson LP, De Marzo AM, Willett WC, Platz EA. Plasma antibodies against Chlamydia trachomatis, human papillomavirus, and human herpesvirus type 8 in relation to prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1573–80.
7. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 342–50.
8. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination – more answers, more questions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1999–3.
9. Zambrano A, Kalantari M, Simoneau A, Jensen JL, Villarreal LP. Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate* 2002; 53: 263–76.
10. Choo CK, Ling MT, Chan KW, Tsao SW, Zheng Z, Zhang D, Chan LC, Wong YC. Immortalization of human prostate epithelial cells by HPV 16 E6/E7 open reading frames. *Prostate* 1999; 40: 150–8.
11. Taylor ML, Mainous AG 3rd, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005; 37: 506–12.
12. McNicol PJ, Dodd JG. Detection of papillomavirus DNA in human prostatic tissue by Southern blot analysis. *Can J Microbiol* 1990; 36: 359–62.
13. McNicol PJ, Dodd JG. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 409–12.
14. Masood S, Rhatigan RM, Powell S, Thompson J, Rodenroth N. Human papillomavirus in prostatic cancer: no evidence found by in situ DNA hybridization. *South Med J* 1991; 84: 235–6.
15. McNicol PJ, Dodd JG. High prevalence of human papillomavirus in prostate tissues. *J Urol* 1991; 145: 850–3.
16. Anwar K, Nakakuki K, Shiraishi T, Naiki H, Yatani R, Inuzuka M. Presence of ras oncogene mutations and human papillomavirus DNA in human prostate carcinomas. *Cancer Res* 1992; 52: 5991–6.
17. Serfling U, Ciancio G, Zhu WY, Leonardi C, Penneys NS. Human papillomavirus and herpes virus DNA are not detected in benign and malignant prostatic tissue using the polymerase chain reaction. *J Urol* 1992; 148: 192–4.
18. Ibrahim GK, Gravitt PE, Dittrich KL, Ibrahim SN, Melhus O, Anderson SM, Robertson CN. Detection of human papillomavirus in the prostate by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *J Urol* 1992; 148: 1822–6.
19. Dodd JG, Paraskevas M, McNicol PJ. Detection of human papillomavirus 16 transcription in human prostate tissue. *J Urol* 1993; 149: 400–2.
20. Moyret-Lalle C, Marçais C, Jacquemier J, Moles JP, Daver A, Soret JY, Jeanteur P, Öztürk M, Theillet C. ras, p53 and HPV status in benign and malignant prostate tumors. *Int J Cancer* 1995; 64: 124–9.
21. Wideroff L, Schottenfeld D, Carey TE, Beals T, Fu G, Sakr W, Sarkar F, Schork A, Grossman HB, Shaw MW. Human papillomavirus DNA in malignant and hyperplastic prostate tissue of black and white males. *Prostate* 1996; 28: 117–23.
22. Dillner J, Knekt P, Boman J, Lehtinen M, Af Geijerstam V, Sapp M, Schiller J, Maatela J, Aromaa A. Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998; 75: 564–7.
23. Noda T, Sasagawa T, Dong Y, Fuse H, Namiki M, Inoue M. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in archival specimens of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer using a highly sensitive nested PCR method. *Urol Res* 1998; 26: 165–9.
24. Strickler HD, Burk R, Shah K, Viscidi R, Jackson A, Pizzi G, Bertoni F, Schiller JT, Manns A, Metcalf R, Qu W, Goedert JJ. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1118–25.
25. Serth J, Panitz F, Paeslack U, Kuczyk MA, Jonas U. Increased levels of human papillomavirus type 16 DNA in a subset of prostate cancers. *Cancer Res* 1999; 59: 823–5.
26. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG, Hoover RN, Fraumeni Jr. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 718–25.
27. Hisada M, Rabkin CS, Strickler HD, Wright WE, Christianson RE, van den Berg BJ. Human papillomavirus antibody and risk of prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 340–1.
28. Adami HO, Kuper H, Andersson SO, Bergstrom R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 872–5.
29. Rosenblatt KA, Carter JJ, Iwasaki LM, Galoway DA, Stanford JL. Serologic evidence of human papillomavirus 16 and 18 infections and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 763–8.
30. Carozzi F, Lombardi FC, Zondron P, Confortini M, Sani C, Bisanzi S, Pontonani G, Ciatto S. Association of human papillomavirus with prostate cancer: analysis of a consecutive series of prostate biopsies. *Int J Biol Markers* 2004; 19: 257–61.
31. Leiros GJ, Galliano SR, Sember ME, Kahn T, Schwarz E, Eiguchi K. Detection of human papillomavirus DNA and p53 codon 72 polymorphism in prostate carcinomas of patients from Argentina. *BMC Urol* 2005; 5: 15.

32. Korodi Z, Dillner J, Jellum E, Lumme S, Hallmans G, Thoresen S, Hakulinen T, Stattin P, Luostarinen T, Lehtinen M, Hakama M. Human papillomavirus 16, 18, and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2952–5.
33. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3–8.
34. Ledger WJ, Jeremias J, Witkin SS. Testing for high-risk human papillomavirus types will become a standard of clinical care. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 860–5.
35. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000; 163: 127–30.
36. Petersen I, Klein F. [HPV in non-gynecological tumors]. *Pathologe* 2008; 29 (Suppl 2): 118–22.
37. Tang S, Tao M, McCoy JP Jr, Zheng ZM. The E7 oncoprotein is translated from spliced E6*1 transcripts in high-risk human papillomavirus type 16- or type 18-positive cervical cancer cell lines via translation reinitiation. *J Virol* 2006; 80: 4249–63.
38. Das D, Shah RB, Imperiale MJ. Detection and expression of human BK virus sequences in neoplastic prostate tissues. *Oncogene* 2004; 23: 7031–46.
39. McCabe MT, Low JA, Imperiale MJ, Day ML. Human polyomavirus BKV transcriptionally activates DNA methyltransferase 1 through the pRb/E2F pathway. *Oncogene* 2006; 25: 2727–35.

Dr. med. Sabine Brookman-May

Geboren 1976. 1995–2002 Studium der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 2003–2005 Assistenzärztin in der Abteilung für Kinderurologie der Universität Regensburg, Klinik St. Hedwig. 2006–2009 Assistenzärztin in der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Weiden. Seit Dezember 2009 an der Klinik für Urologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Universität Regensburg.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)