HPV bei nichtgynäkologischen Tumoren

Virusinfektionen stellen eine wichtige Ursache von Tumorerkrankungen dar [25]. Die pathogenetischen Mechanismen in der Tumorigenese sind dabei vielfältig und reichen von der Induktion einer chronischen Entzündung, der episodischen Expression und Aktivierung von tumorfördernden Genen bis hin zur Integration in die Wirtszelle mit der Möglichkeit zur Induktion einer genetischen Instabilität [3].

Humane Papillomaviren (HPV) sind von herausragender Bedeutung, da sie nicht nur am häufigsten zu Tumorerkrankungen führen, sondern mittlerweile auch Impfungen gegenüber einzelnen Virustypen verfügbar sind, die die Möglichkeit einer primären Tumorprävention eröffnen [9, 26].

Es werden weiterhin neue Assoziationen beschrieben wie erst kürzlich diejenige zwischen dem Merkel-Zell-Karzinom und einem neuen Subtyp des Polymavirus [8]. Der spezifische Nachweis von Viren spielt daher in der Tumorphathologie eine immer größere Rolle. Um Viren als Marker in der Differenzialdiagnose von Tumoren einzusetzen, ist das Wissen der Pathomechanismen und der Epidemiologie wichtig. Insbesondere Viren, die konstant mit dem Tumor assoziiert sind, bieten sich als Tumormarker an. Das ist bei HPV, welches bei Karzinomen in der Regel in das Wirtgenom integriert, in der Regel der Fall. Ist das Virus jedoch ubiquitär verbreitet, kommt ihm als diskriminierender Faktor nur noch eine untergeordnete Bedeutung zu.

Die Epidemiologie von HPV ist noch unzureichend erforscht. In gynäkologischen Karzinomen, speziell dem Zervixkarzinom der Frau, finden sich Hochrisi-

kotypen des HPV-Virus in nahezu 100% der Fälle. Auch wird das Virus häufig bei anderen anogenitalen Karzinomen gefunden, und auch die Assoziation mit Karzinomen des oberen Aerodigestivtraktes, insbesondere dem Tonsillenkarzinom, ist gut dokumentiert [23]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Daten bezüglich der Inzidenz von HPV bei Nichtzervixkarzinomen zusammenzustellen und dabei sowohl das Spektrum der betroffenen Organe als auch die unterschiedlichen histologischen Tumortypen zu erfassen. Darüber hinaus soll auf die Möglichkeit des HPV-Nachweises bei der Differenzialdiagnose von Plattenepithelkarzinomen in der Lunge eingegangen werden.

Methoden

Um Daten bezüglich der Assoziation von HPV mit Tumorerkrankungen unterschiedlicher Organe zu erfassen, wurde eine Literatursuche in Pubmed durchgeführt. Dabei wurden als Suchparameter zum einen das Stichwort „HPV“ verwendet, zum anderen das Stichwort des jeweiligen Organs, das in **Tab. 1** aufgeführt ist. Für einzelne Organe kann diese Aufstellung nur ein repräsentatives Bild der aktuellen Datenlage liefern. Sie erhebt keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit, was insbesondere für die Organe Vagina/Vulva, Penis, Anus und Haut gilt. Die gefundenen Arbeiten wurden bezüglich der in **Tab. 1** aufgeführten Parameter analysiert. Die Auflistung der dieser Tabelle zugrunde liegenden Publikationen ist als Anhang in der elektronischen Version des Beitrags verfügbar.

Resultate

HPV wurde bereits in einer großen Zahl von Tumoren gefunden. Bis auf das Herz und die Niere war das Virus in allen anderen, in **Tab. 1** aufgelisteten Organen nachweisbar. Diese weite Verbreitung ist überraschend, ebenso wie die teils sehr hohen Detektionsraten, die in einzelnen Studien beschrieben wurden: Kolonkarzinom bis maximal 97%, Lungenkarzinom 80%, Mammakarzinom 74%, Ösophaguskarzinom 56%, Prostatakarzinom 54%, Ovarialkarzinom 52%, Blasenkarzinom 40%. Auch ist darauf hinzuweisen, dass der Nachweis von HPV keinesfalls nur auf Plattenepithelkarzinome beschränkt ist, sondern in der Regel alle Karzinomtypen, die in den jeweiligen Organen vorkommen, betrifft.

Besonders intensiv haben wir mittlerweile die Häufigkeit und die geografische Verteilung von HPV beim Lungenkarzinom untersucht. Dabei zeigte sich, dass die höchsten Inzidenzen in bestimmten asiatischen Regionen, speziell in Taiwan (Taichung) und Japan (Okinawa), beobachtet wurden. Die mittlere Inzidenz in asiatischen Ländern betrug 35,7%. Jedoch zeigten sich auch in Europa und den USA im Mittel 17 bzw. 15% positive Fälle. Insgesamt beträgt die mittlere HPV-Inzidenz beim Lungenkarzinom 24,5% [12].

Das Spektrum der Viren umfasst für die meisten Tumoren sowohl Hochrisiko- als auch Niedrigrisikotypen. Wie in **Abb. 1** gezeigt, kann bei Mehrfachkarzinomen innerhalb eines Patienten der Nachweis einer HPV-Infektion hilfreich sein, um zu unterscheiden, ob es sich bei dem Zweitumor um eine Metastase oder einen zweiten Primärtumor handelt. Das

Beispiel zeigt das Analkarzinom eines Patienten, bei dem mit mehrjähriger Latenz ein Lungenkarzinom auftrat, welches zytologisch zunächst als kleinzelliges Karzinom diagnostiziert und mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Da diese nicht ansprach, wurde dann eine Biopsie des Lungenkarzinoms durchgeführt. Es zeigte sich ein kleinzelliges Plattenepithelkarzinom, welches positiv war für HPV33. Daraufhin wurde nach der Krankengeschichte des Patienten gefragt, die auf das Analkarzinom hinwies, welches nachträglich nochmals histologisch evaluiert und molekularpathologisch auf HPV untersucht wurde. Die identische Morphologie und der Nachweis desselben HPV-Typus in beiden Karzinomen favorisiert dabei das Vorliegen einer Lungenmetastase des Analkarzinoms.

In einer ersten systematischen Untersuchung von 26 Fällen mit Plattenepithelkarzinomen der Lunge mit plattenepithelialen Zweitkarzinomen im oberen Respirationstrakt und der Zervix zeigte sich, dass über den Nachweis bzw. Ausschluss von HPV in 57% der Fälle eine Hilfestellung bei der Beantwortung der Frage, ob ein unabhängiges Zweitkarzinom oder eine Metastase vorliegt, geliefert werden konnte [22].

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse beim Mammakarzinom (■ **Tab. 1**) zeigen beispielhaft die Spannweite und Diskrepanz der publizierten Daten bezüglich der Inzidenz von HPV in Tumoren. So konnten mehrere Studien eine solche Assoziation nicht nachweisen, und die Autoren lehnen daher eine kausale Rolle des Virus in der Kanzerogenese ab [6, 18], während andere auf den positiven Nachweis beharren und die Ergebnisse als gesichert ansehen [5, 10]. Es wurden mittlerweile Hypothesen entwickelt, unter welchen Bedingungen es zu einer Infektion und Transformation des Brustdrüsenepithels kommen kann [15].

Auch beim Kolonkarzinom ist die Datenlage kontrovers. So wurde HPV bereits sehr früh beim Kolonkarzinom nachgewiesen, in 97% das HPV-Antigen und in 43% HPV-Genomanteile [11]. Diesen Daten wurde jedoch ebenso früh von der Ar-

Tab. 1 HPV bei Nichtzervixkarzinomen

Organ	N Studien ^a	% HPV (Bereich)	% HPV (Mittel)	HPV-Typen	Tumortyp
Herz	1	0	0		Myxom
Niere	2	0	0		NCC
Prostata	3	2,3–53,8	22,9	16, hr	ADC
Blase	5	0–39,5	16,2	6, 11, 16, 18, 31, 33, 35	TCC, SCC
Mundhöhle	6	24–74	40,8	6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 53, 66, 72	SCC
Larynx	5	9,4–35,5	22,4	6, 11, 16, 18, 39, 45, 51, 58, 59, 66, 69	SCC
Ösophagus	5	15,75–56	34,1	11, 16, 18, 31, 33, 39, 52	SCC
Magen	1	<15	<15	16	ADC
Kolon	6	0–97	70,1	6, 11, 16, 18, 33	ADC
Leber	1	18,75	18,8	16, 18	HCC
Vagina/Vulva	7	17,4–92	51,2	16, 18, 33, hr	SCC
Endometrium	8	0–44	16,9	6, 11, 16, 18	ADC, SCC, TCC
Ovar	7	0–52	24,3	16, 18, 31, 33, 53	ADC
Mamma	6	0–74	22,2	11, 16, 18, 33, 58, 59, 73, 82	SCC, IDC, IC
Penis	7	42,2–81,5	63,1	8, 16, 17, 18, 20, 21, 23, 33, 35, 45, 52, 53, 68	SCC
Anus	5	19–90	58,9	6, 11, 16, 18, 31, 33	SCC, ADC
Haut	8	18–83	46,8	5, 8, 9, 15, 16, 20, 24, 31, 34, 35, 36, 38, 51, 92	SCC, BCC
Lunge	52	0–80	24,5	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 45, 53	SCC, ADC, SCLC, LCLC

SCC Plattenepithelkarzinom, ADC Adenokarzinom, NCC Nierenzellkarzinom, TCC Transitionalzellkarzinom, HCC hepatozelluläres Karzinom, IDC invasiv duktales Karzinom, IC invasives Karzinom, SCLC kleinzelliges Lungenkarzinom, LCLC großzelliges Lungenkarzinom, BCC Basalzellkarzinom, hr „high risk“.

^aDie Liste der Publikationen ist als Electronic-Supplementary-Material in der elektronischen Version des Beitrags verfügbar.

beitsgruppe der damaligen und auch noch heutigen Autorität beim Kolonkarzinom, Bert Vogelstein, widersprochen [21]. Die Debatte hält aber auch hier an, und so wurden in den Jahren 2001 und 2007 Detektionsraten von 84 bzw. 83% beschrieben [4, 16].

Auffallend bei den Studien mit den positiven Nachweisen ist die Tatsache, dass das Virus in der Regel auch in Normalgewebeproben des jeweiligen Organs nachweisbar war, wenn auch in geringerer Häufigkeit. Daneben fallen Unterschiede in der geografischen Verteilung der Studien auf. Während die negativen Ergebnisse in der Regel an zentraleuropäischen – Schweiz und Frankreich [6, 18] – und amerikanischen Patientenkollektiven erhoben wurden [21], fanden sich die positiven Ergebnisse gehäuft in Asien, spezi-

ell Taiwan [16], Lateinamerika/Brasilien [4, 5] oder auch der Türkei [2]. Insofern spielen regionale Unterschiede bezüglich der Inzidenz von HPV in der Normalbevölkerung eine nicht unwichtige Rolle bei der Interpretation der Ergebnisse wie auch der möglichen Assoziation mit der Tumorentstehung.

Dies zeigte auch die genauere Betrachtung der Ergebnisse beim Lungenkarzinom. Hier fanden sich positive Ergebnisse gehäuft in Asien, speziell Taiwan und Japan, ebenso wie in Südamerika, aber auch der Türkei [12]. Wir konnten mittlerweile selbst HPV an einzelnen primären Lungenkarzinomproben nachweisen [24]. Auch ist in einer südamerikanischen Studie der Nachweis der Integration des Virus in das Lungenkarzinomgenom gelungen [1] was als klarer Hinweis

I. Petersen · F. Klein

HPV bei nichtgynäkologischen Tumoren

Zusammenfassung

Humane Papillomaviren (HPV) sind die wichtigsten Tumoviren beim Menschen und wurden insbesondere bei gynäkologischen Tumoren, speziell dem Zervixkarzinom der Frau und seinen Vorstufen, identifiziert. Daneben sind sie häufig bei weiteren anogenitalen Krebsarten wie dem Vulva/Vagina-, Anal- und Peniskarzinom. Auch ist die mögliche Assoziation mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region, insbesondere dem Tonsillenkarzinom, bekannt. Darüber hinaus gibt es kontroverse Daten zum Nachweis von HPV in weiteren Tumoren, die in der vorliegenden Arbeit zusammengestellt wurden. Dabei zeigte sich, dass das Virus bis auf Herz und Niere in bisher allen untersuchten Organen (Prostata, Blase, Mundhöhle, Larynx, Ösophagus, Magen, Kolon, Leber, Vagina/Vulva, Endometrium, Ovar, Mamma, Penis, Anus, Haut, Lunge) nachweisbar war. Es wurden teilweise sehr hohe Inzidenzen beschrieben (z. B. Ko-

lon 97%, Lunge 80%, Mamma 74%), die auf regionale Unterschiede der HPV-Häufigkeit in den jeweiligen Bevölkerungen hinweisen, aber auch die Notwendigkeit einer Validierung der Ergebnisse dokumentieren. Trotzdem ist HPV ein wichtiger Biomarker in der Tumordiagnostik. Zum einen kann der Virusnachweis dazu dienen, Zweitkarzinome von Metastasen zu unterscheiden. Zum anderen verfügen HPV-positive Karzinome nicht nur über eine spezifische Ätiologie, sondern auch einen unterschiedlichen morphologischen Phänotyp. Zudem sind die Tumoren gekennzeichnet durch eine unterschiedliche Tumorbiologie wie beispielsweise eine höhere Sensitivität gegenüber einer Bestrahlung.

Schlüsselwörter

Humane Papillomaviren · Krebs · Inzidenz · Epidemiologie

HPV in non-gynecological tumors

Abstract

Human papilloma viruses (HPVs) are the main tumor viruses in humans and have been identified in gynecological malignancies, especially carcinomas of the uterine cervix and their precursor lesions. In addition, they are frequently observed in other anogenital tumors such as vulva/vagina, anal and penis carcinoma. Furthermore, the potential association with head and neck cancer, in particular tonsillar carcinoma, is now well documented. However, there are controversial reports on the detection of HPV in various other tumors; these are summarized in the present report. Data revealed that apart from the heart and the kidney, the virus has been found in all other organs that have been analyzed so far, i.e., prostate, urinary bladder, oral cavity, larynx, esophagus, stomach, colon, liver, vagina/vulva, endometrium, ovary, breast, penis, anus, skin, and lung. Some of

the detection rates are remarkable, e.g., colon cancer up to 97%, lung cancer 80%, and breast cancer 74%. They point to geographical differences in the incidence of HPV in different populations, but also highlight the need for validation of the results. HPV is nevertheless an important biomarker in molecular tumor diagnostics. Firstly, it is useful for the differentiation of a secondary squamous cell carcinoma from a metastasis. Secondly, HPV-positive carcinomas not only have a distinct etiology but also a particular morphological phenotype. Overall, they are characterized by different tumor biology, such as, for example, increased sensitivity to radiotherapy.

Keywords

Human papilloma virus · Cancer · Incidence · Epidemiology

auf eine kausale Assoziation von HPV mit der Tumorerkrankung gewertet werden kann. Insofern sollten die positiven HPV-Nachweise in Tumorproben nicht einfach als Artefakte angesehen werden. Sie verlangen vielmehr danach, dass man sie in unabhängigen Studien, die sowohl unterschiedliche Nachweismethoden verwenden als auch den Austausch von Probenmaterial vorsehen, validiert [20].

Wir haben uns zunächst in Einzeluntersuchungen [24], wie auch am Beispiel in **Abb. 1** gezeigt, aber mittlerweile auch in einer ersten größeren Studie [22] der Frage gewidmet, inwieweit sich der Nachweis von HPV bei Plattenepithelkarzinomen der Lunge für die Differenzierung von Primärtumoren und Metastasen eignet. Der Ursprung eines Plattenepithelkarzinoms lässt sich bekanntermaßen kaum über die Verwendung immunhistologischer Marker klären. Bei der Analyse von insgesamt 26 Fällen zeigte sich, dass man in 57,1% entweder über den Nachweis konkordanter HPV-Typen (14,2%) bzw. einer Diskordanz des HPV-Ergebnisses (42,9%) eine Zusatzinformation erhielt, die diese Entscheidung ermöglichte [22]. Für die Interpretation dieser Ergebnisse ist wiederum die Häufigkeit von HPV insgesamt in einer bestimmten Bevölkerung von nicht unerheblicher Bedeutung. Auch wird das Wissen, mit welchem Subtyp zu rechnen ist (**Tab. 1**) und welche Biologie dieser Subtyp hat, zunehmend wichtig.

Die einzelnen HPV-Typen haben unterschiedliche Kennziffern bezüglich ihres Krebsentstehungsrisikos [19]. Vermutlich lassen sich mit zunehmender Datenlage auch bezüglich des Überlebens der Tumorpatienten Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen definieren. So ist beim Zervixkarzinom insbesondere HPV18 mit einer schlechteren Prognose assoziiert worden [14]. Auch ist zu bedenken, dass zunehmend auch HPV-Typen der Niedrigrisikogruppe mit malignen Tumorerkrankungen assoziiert wurden, sodass zwar mit einem geringeren Krebsrisiko als bei den Hochrisikotypen zu rechnen ist, dieses aber keinesfalls unberücksichtigt bleiben sollte (**Tab. 1**).

Es ist absehbar, dass der Nachweis von HPV in zunehmendem Maße ein Standardparameter in der Diagnostik von Tu-

Abb. 1 ► Manifestationen von Plattenepithelkarzinomen im Bereich der Lunge und des Anus bei einem 68-jährigen Patienten. Die Biopsie des Lungentumors (*obere Bilder*) wurde 9 Jahre nach der Operation des Analkarzinoms (*untere Bilder*) gewonnen. Die ähnliche Morphologie und der Nachweis desselben HPV-Subtyps sprechen für das Vorliegen einer Metastasierung des Analkarzinoms in die Lunge

moren werden wird. Es stellt sich zum einen die Frage, ob die mittlerweile verfügbaren Vakzine auch bei anderen Bevölkerungsgruppen als nur jungen Frauen, die in der Regel noch nicht mit dem Virus Kontakt hatten, eingesetzt werden sollen. Zum anderen ist mittlerweile anerkannt, dass Karzinome mit positiver HPV-Assoziation nicht nur eine besondere Kanzerogenese, sondern auch eine unterschiedliche Tumorbiologie aufweisen. So wurde für HPV-positive Kopf-Hals-Karzinome eine erhöhte Strahlensensibilität gegenüber HPV-negativen Tumoren beschrieben [17] und, wie kürzlich in einer prospektiven Studie gezeigt werden konnte, weist dieses Patientenkollektiv ein besseres Überleben auf [7]. Wie wir mittlerweile zeigen konnten, haben HPV-positive Karzinome in der Regel einen niedrigeren DNA-Gehalt als HPV-negative Karzinome, was möglicherweise im Zusammenhang mit der erhöhten Strahlensensitivität steht (Blind et al., Manuskript in Vorbereitung).

Der geringere DNA-Gehalt kommt auch in der Morphologie der HPV-positiven Karzinome zum Ausdruck, die in der Regel kleinere Zellkerne aufweisen und häufig durch ein basaloides Wachstumsmuster mit deutlicher Begrenzung der Tumorzapfen, die den Nachweis der

Invasivität erschweren kann, gekennzeichnet sind. Insbesondere in der Tonsille und den lymphatischen Organen werden auch synzytiale Wachstumsformen mit enger Assoziation der Tumorzellen zum lymphozytären Begleitinfiltrat beobachtet [24]. Möglicherweise lassen sich morphologische Unterschiede in den mit den einzelnen Subtypen assoziierten Läsionen nachweisen. Um die Vielgestaltigkeit der HPV-Läsionen zu dokumentieren und den Blick des Pathologen für eine mögliche Assoziation mit einer Infektion zu sensibilisieren, haben wir mittlerweile eine Bildgalerie von HPV-assoziierten Läsionen zusammengestellt (s. Google: „HPV gallery“; [20]).

Als praktische Schlussfolgerung aus den obigen Erkenntnissen werden am Universitätsklinikum Jena mittlerweile alle Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region, insbesondere diejenigen, die der Pathologie von den Kollegen der Kliniken für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie übersandt werden, bezüglich ihres HPV-Status untersucht. Dies geschieht primär über die immunhistologische Untersuchung des Markers p16 [13]. Im Falle einer positiven Anfärbung oder dem Verdacht auf das Vorliegen einer Infektion aufgrund des morpholo-

gischen Bildes wird eine HPV-PCR samt Typisierung angeschlossen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Erforschung der Assoziation zwischen HPV und nichtgynäkologischen Karzinomen weiterer Studien bedarf. Neben der Sicherung des kausalen Zusammenhangs zwischen Virusnachweis und Tumorentstehung in den einzelnen Tumorentypen gibt es noch viele offene Fragen zur Epidemiologie und Transmission des Virus.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. I. Petersen
Institut für Pathologie,
Universitätsklinikum Jena
Ziegelmühlenweg 1, 07743 Jena
iver.petersen@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aguayo F, Castillo A, Koriyama C et al. (2007) Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile. *Br J Cancer* 97: 85–91
2. Buyru N, Tezol A, Dalay N (2006) Coexistence of K-ras mutations and HPV infection in colon cancer. *BMC Cancer* 4(6): 115
3. Carrillo-Infante C, Abbadessa G, Bagella L, Giordano A (2007) Viral infections as a cause of cancer. *Int J Oncol* 30(6): 1521–1528

4. Damin DC, Caetano MB, Rosito MA et al. (2007) Evidence for an association of human papillomavirus infection and colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 33(5): 569–574
5. Damin AP, Damin DC, Alexandre CO (2007) HPV infection and breast cancer. *Breast* 16(3): 222
6. de Cremoux P, Thioux M, Lebigot I et al. (2008) For the institut curie breast group. No evidence of human papillomavirus DNA sequences in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 109(1): 55–58
7. Fakhry C, Westra WH, Li S et al. (2008) Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 20;100(4): 261–269
8. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS (2008) Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 22;319(5866): 1096–1100
9. Gissmann L, Müller M (2007) Development of prophylactic HPV vaccines. *Coll Antropol* 31 (Suppl 2): 113–115
10. Gumus M, Yumuk PF, Salepci T et al. (2006) HPV DNA frequency and subset analysis in human breast cancer patients' normal and tumoral tissue samples. *J Exp Clin Cancer Res* 25(4): 515–521
11. Kirgan D, Manalo P, Hall M, McGregor B (1990) Association of human papillomavirus and colon neoplasms. *Arch Surg* 125(7): 862–865
12. Klein F, Amin Kotb WFM, Petersen I (2008) Incidence of HPV in lung cancer. (submitted)
13. Kuo KT, Hsiao CH, Lin CH et al. (2008) The biomarkers of human papillomavirus infection in tonsillar squamous cell carcinoma-molecular basis and predicting favorable outcome. *Mod Pathol* 21(4): 376–386
14. Lai CH, Chang CJ, Huang HJ et al. (2007) Role of human papillomavirus genotype in prognosis of early-stage cervical cancer undergoing primary surgery. *J Clin Oncol* 20;25(24): 3628–3634
15. Liang W, Tian H (2008) Hypothetic association between human papillomavirus infection and breast carcinoma. *Med Hypotheses* 70(2): 305–307
16. Lee YM, Leu SY, Chiang H et al. (2001) Human papillomavirus type 18 in colorectal cancer. *J Microbiol Immunol Infect* 34(2): 87–91
17. Lindel K, Beer KT, Laissue J et al. (2001) Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. *Cancer* 92(4): 805–813
18. Lindel K, Forster A, Altermatt HJ et al. (2006) Breast cancer and human papillomavirus (HPV) infection: no evidence of a viral etiology in a group of Swiss women. *Breast* 16(2): 172–177
19. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S et al. (2003) 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* 6;348(6): 518–527
20. Petersen I, Schewe C, Schlüns K et al. (2007) Interlaboratory validation of PCR-based HPV detection in pathology specimens. *Virchows Arch* 451(3): 701–716
21. Shah KV, Daniel RW, Simons JW, Vogelstein B (1992) Investigation of colon cancers for human papillomavirus genomic sequences by polymerase chain reaction. *J Surg Oncol* 51(1): 5–7
22. Weichert W, Schewe C, Rückert JC et al. (2008) Molecular HPV typing as a diagnostic tool to discriminate primary from metastatic squamous cell carcinoma of the lung. (submitted)
23. Will C, Schewe C, Petersen I (2006) Incidence of HPV in primary and metastatic squamous cell carcinomas of the aerodigestive tract: implications for the establishment of clonal relationships. *Histopathology* 48(5): 605–607
24. Will C, Schewe C, Schlüns K, Petersen I (2006b) HPV typing and CGH analysis for the differentiation of primary and metastatic squamous cell carcinomas of the aerodigestive tract. *Cell Oncol* 28(3): 97–105
25. zur Hausen H (1999) Viruses in human cancers. *Eur J Cancer* 35(8): 1174–1181
26. zur Hausen H (2006) Perspectives of contemporary papillomavirus research. *Vaccine* 21;24 (Suppl 3): iii–iv

Zusätzliche Informationen

Die Liste der in Tabelle 1 aufgeführten Publikationen finden Sie in der elektronischen Version des Beitrags. Folgen Sie diesem Pfad: www.DerPathologe.de → Online-Archiv → Beitrag → Supplementary HTML