

# Lesión linfopitelial maligna: Un tumor parotídeo de probable origen viral.

VERA-SEMPERE, F.J.; VERA-SEMPERE, G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Profesor Titular de Anatomía Patológica

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna

Hospital Clínico Universitario, Universidad de Valencia.

21

Yere del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital LA FE.

Vera Sempere, F.J.; Vera-Sempere, G.: Lesión linfopitelial maligna. Anales de Otorrinolaringología. Granada, 1991; 6:

El análisis morfológico óptico de una tumoración parotídea en una paciente de 77 años permite establecer el diagnóstico de carcinoma indiferenciado con estroma linfoide, lesión tumoral también conocida como lesión linfopitelial maligna.

El estudio inmunohistoquímico practicado reveló una similitud entre la expresividad antigénica de este tumor y el de los carcinomas indiferenciados de nasofaringe, antiguos linfopiteliomas. Asimismo se encontró a nivel tisular la presencia de EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) y postoperatoriamente se detectó una serología anti-EBV positiva a expensas de VCA (antígeno viral de la cápside). Ante estos datos se postula que el EBV probablemente juega un papel etiológico crucial en el origen de estos raros tumores parotídeos, al igual que ocurre con los linfopiteliomas de cavum. **Palabras clave:** Virus de Epstein-Barr, Inmunohistoquímica, parótida, carcinoma indiferenciado.

Prof. Francisco J. Vera-Sempere. Daoiz y Velarde 8, 14. 46022-Valencia.

## INTRODUCCIÓN.

En 1962, Hilderman y cols.<sup>1</sup> acuñaron el término Lesión Linfopitelial Maligna (LLM) como contrapartida agresiva de la llamada "lesión linfopitelial benigna (LLB) de glándula salivar" descrita diez años antes por Godwin (1952)<sup>2</sup>, a nivel parotídeo.

Esta LLM ha sido también referida bajo otras denominaciones: "lesión linfopitelial maligna con componente carcinomatoso"<sup>3</sup>, "carcinoma salivar anaplásico"<sup>3,4</sup>, "carcinoma pobremente diferenciado con estroma linfoide"<sup>5,6</sup> o "carcinoma salivar indiferenciado de células pequeñas"<sup>7</sup>.

Desde un punto de vista morfológico esta peculiar forma tumoral, de las glándulas salivares, se ha descrito como la yuxtaposición de una sialoadenitis crónica mioepitelial con un carcinoma indiferenciado dotado de estroma linfoide<sup>8</sup>.

Hasta 1988, Ellis y Gnepp<sup>9</sup> recopilaron 93 casos en la literatura médica mundial. La mayoría de ellos aparecidos en la glándula parótida, si bien algunos casos lo han sido en la glándula submaxilar<sup>3,10,11,12</sup>. Este tumor generalmente se ha descrito afectando a pacientes de raza mongol (esquimal o asiática). A pesar de ello se han señalado algunos casos en Japón, India y Europa<sup>8,9</sup>, y también en nuestro país donde Redondo y cols. (1981)<sup>5</sup> han comunicado previamente un caso.

Recientemente nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar las características morfológicas de un carcinoma indiferenciado de glándula parótida, en una paciente española, que reunía las características de la LLM. En este tumor encontramos reactividad inmunohistoquímica frente al EBNA (antígeno nuclear del virus Epstein-Barr —EBV—). Este resultado inmunohistoquímico se vió confirmado al descubrirse, postoperatoriamente, una serología EBV positiva, con tasas de VCA (viral capsid antigen) anormalmente elevadas. Por otra parte el perfil inmunohistoquímico global de este tumor era superponible al de los linfopiteliomas de cavum.

Por todo ello consideramos este tumor como el equivalente a nivel parotídeo del carcinoma indiferenciado de tipo nasofaríngeo (UCNT) (antiguo linfopitelioma de cavum): un tumor indiferenciado con estroma linfoide donde el virus de Epstein-Barr (EBV) juega un papel etiológico crucial.

VERA-SEMPERE, F.J.; VERA-SEMPERE, G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Profesor Titular de Anatomía Patológica y  
<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario LA FE.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

### Caso clínico;

Paciente T.C.C. (HCU-192441), mujer de 77 años de edad con antecedentes de varios epitelomas basocelulares, resecados en región parietotemporal izquierda y que desde hace un mes presenta una lesión sobrelevada de aspecto tumoral, de consistencia dura, situada a nivel preauricular derecho. Esta lesión inicialmente no era dolorosa si bien en los últimos días ha comenzado a ocasionar molestias. A la exploración existía una buena movilidad temporomandibular y se palpaba una lesión de consistencia leñosa, desplazable de piel y planos profundos, a nivel pre e infraauricular derecha. No se detectan adenopatías cervicales y el resto de la exploración es normal.

La TAC practicada demuestra que esta lesión tumoral esta en dependencia de glándula salivar parótida, desplazando en parte al conducto auditivo externo sin llegar a infiltrarlo. Se practicó un examen otorrinolaringológico completo que excluyó la presencia de lesiones en cavum. Posteriormente se procedió a una tumorectomía simple, realizando una exéresis de la tumoración preauricular sin evidenciarse un plano de clibaje, encontrando una tumoración de contornos irregulares de  $3 \times 2 \times 2.5$  cms. de color blanquecino y de consistencia indurada. De forma postoperatoria y tras conocer el diagnóstico morfológico se practicó un estudio de la serología EBV por inmunoenzimoanálisis (ELISA) que demostró la existencia de positividad de los anticuerpos frente al VCA.

### Estudio morfológico.

Se realizó un estudio morfológico óptico a partir de diferentes muestras obtenidas de la pieza de tumorectomía. Este material tumoral fue fijado en formaldehído al 10%, utilizando técnicas histológicas de rutina (hematoxilina y eosina, PAS, tricómico de Masson, reticulina de Gomori).

Sobre diversos bloques de material tisular incluido en parafina se realizó un estudio inmunohistoquímico frente a antígenos de diferenciación epitelial (queratina policlonal panepitelial, citoqueratina monoclonal 6 y 18 y antígeno epitelial de membrana —EMA—), antígenos de diferenciación linfoide (antígeno leucocitario común, pan B (Ln. 26), pan T (UCHL-1), cadenas ligeras kappa y lambda, IgG, IgA, IgM), así como frente a la lectina Ulex Europeaux tipo I (UEA-I), la proteína S-100 y el antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr (EBNA).

Secciones de 5 micras de espesor fueron inmunoreaccionadas frente a estos anticuerpos, utilizando el sistema PAP (Sternberger y cols. 1970)<sup>13</sup> para la queratina panepitelial, proteína S-100, UEA-I, cadenas ligeras, EBNA e inmunoglobulinas, y el sistema avidina-biotina (ABC) (HSU y cols. 1981)<sup>14</sup> para las citoqueratina monoclonal, Pan T, Pan B, EMA y ALC.

Las reacciones inmunohistoquímicas fueron reveladas mediante una solución de DAB (3'3 diaminobencidina tetrahidroclorhidro) durante 5 minutos a temperatura ambiente. Las secciones fueron lavadas en agua corriente, contrastadas con Hematoxilina de Harris, deshidratadas, aclaradas en xilol y montadas en resina sintética (Entellan) (Merk). Los anticuerpos utilizados fueron obtenidos de Dako (Denmark) y Biogenesis (England) y los sistemas ABC y DAB de Sigma Chemical Co., (USA) así como también los complejos PAP de conejo y el sistema ABC.

## RESULTADOS.

El estudio histopatológico de la lesión tumoral resecada mostró de una parte restos de glándula salivar parótida, con una discreta infiltración grasa y junto a ello aparecían zonas de atrofia glandular acompañadas de islotes mioepiteliales, con acusada infiltración linfocitaria. En vecindad a estas zonas existía áreas de tejido fibroescleroso denso infiltradas por nidos y cordones de elementos epiteliales (Fig. 1) de amplia talla, dispuestos de forma sincitial, con núcleos voluminosos, dotados a menudo de nucleolos grandes (Fig. 2). Entremezclados con los elementos epiteliales neoplásicos aparecía una infiltración de linfocitos maduros, que asimismo ocupaban amplias porciones de glándula salivar no tumoral vecina. Los elementos neoplásicos se extendían con un patrón infiltrativo al tejido fibroescleroso periférico.

El estudio inmunohistoquímico practicado demostró que la población linfocitaria acompañante, tanto en las áreas tumorales como en las áreas de glándula parótida con lesión linfoepitelial benigna eran fundamentalmente linfocitos T y en menor medida linfocitos B, mostrando estos últimos una inmunosecreción predominante de IgA e IgG, por este orden, con una muy escasa producción de IgM. De este modo aparecían frecuentes células plasmáticas y linfoplasmocitarias con el citoplasma repleto de IgA ó IgG, siendo muy escasa la presencia de plasmocitos IgM positivos.

Los elementos neoplásicos eran KT y CKT positivos, así como ALC negativos. Estos datos inmunohistoquímicos confirmaban el diagnóstico de carcinoma indiferenciado y excluían la posibilidad de un linfoma maligno de alto grado. Por otra parte los elementos tumorales mostraban una acusada y abundante reactividad con la lectina Ulex Europeaux I. El EMA presentaba una débil positividad membranosa en los elementos tumorales y el EBNA apareció intensamente positivo, con un carácter heterogéneo intratumoral (Fig. 3). La proteína S-100 fue asimismo positiva en aislados elementos de carácter dendrítico intratumoral y de igual modo algunos elementos de la glándula parótida fueron marcados por este inmunosuero.

## DISCUSIÓN.

La lesión linfoepitelial benigna (LLB) fue descrita en 1952 por Godwin<sup>2</sup> para designar una lesión de etiología desconocida afectando a las glándulas salivares y en especial a la parótida. Histológicamente se caracteriza por atrofia glandular, infiltración linfocitaria con formación de folículos y aparición de islotes epimioepiteliales reemplazando el tejido interlobular y los ductos intralobulillares. Este substrato morfológico es superponible al de la llamada enfermedad de Mikulicz, si bien con un carácter unilateral y sin acompañarse de manifestaciones sistémicas tipo síndrome de Sjögren<sup>15</sup>.

Por su parte la lesión linfoepitelial maligna (LLM) fue descrita en 1962 por Hilderman y cols.<sup>1</sup> describiendo estos autores un caso de LLB con cambios carcinomatosos anaplásicos sobreañadidos al cuadro de la LLB; este aspecto ha hecho que la histogénesis de la LLM se haya relacionado con los cambios displásicos presentes en los islotes epimioepiteliales de la LLB<sup>1,16</sup>.

Dos años más tarde Talal y Bunin (1964)<sup>17</sup> refirieron también por primera vez una LLB con cambios linfomatosos, seguida de otras descripciones adicionales del mismo tipo<sup>18</sup>. De este modo es factible entender que tanto el componente epitelial como linfoide de la LLB salivar pueden experimentar una transformación neoplásica.

La descripción aportada en el presente trabajo reúne los criterios morfológicos de una LLM expresada como un carcinoma indiferenciado de glándula parótida acompañado de un estroma linfoide. El aspecto histológico de nuestra observación, al igual que señalan Nagao y cols. (1983)<sup>15</sup>, es muy similar al de los carcinomas indiferenciados de cavum, antiguos linfoepiteliomas.

De hecho en la literatura se señala que dado el parecido de ambos tumores, ante una LLM de parótida debe descartarse si no se trata de una metástasis de un linfoepitelioma<sup>5</sup>, situación esta que fue excluida en nuestra paciente y que además es, por otra parte, infrecuente dada la rareza de las metástasis preauriculares en los NPCs<sup>19</sup>.

La similitud entre la LLM de glándula salivar y los linfoepiteliomas de nasofaringe o cavum (NPCs), no queda sin embargo reducida a su aspecto histológico. Existen además otros datos que orientan a considerar un parentesco entre ambos procesos neoplásicos.

En primer lugar es de señalar la equiparable patología geográfica de ambos tumores. La LLM con componente carcinomatoso anaplásico se ha descrito fundamentalmente en sujetos de raza mongol, esquimal<sup>4,20,21</sup> o asiática<sup>11</sup>, con una alta incidencia en regiones como el sureste de China o el área de los esquimales. Ambas zonas geográficas son territorios con una conocida alta incidencia en NPCs<sup>22</sup>.

De igual modo tal como ocurre con los NPCs, si bien de una forma más manifiesta, la LLM es poco frecuente entre pacientes europeos y así solo se han descrito cuatro casos previamente<sup>5,23</sup>, siendo la nuestra la quinta observación documentada en un paciente europeo. Esta similar distribución epidemiológica sugiere por lo tanto la existencia de un posible factor geográfico —ambiental, dietético o genético— racial común y asociado en la génesis de ambos procesos.

Otro aspecto concordante entre el tumor parotídeo por nosotros estudiado y los NPCs, y que se suma a la similitud morfológica ya señalada, es el perfil inmunohistoquímico. El tumor indiferenciado de parótida demostró tener una constitución epitelial, en su porción neoplásica, con expresividad de citoqueratinas de bajo peso molecular y de antígeno epitelial de membrana (EMA), de forma débil y heterogénea en el caso de este último antígeno.

Los elementos celulares neoplásicos de otra parte fueron positivos, con un patrón membranoso, a la lectina Ulex Europeaux A y negativos al antígeno leucocitario común (ALC); el ALC solo fue positivo en los elementos linfoides del estroma, que mostraban una inmunosecreción predominante para IgG e IgA y más escasa para IgM. La proteína S-100 demostró la presencia de elementos estromales inmunoreactivos, de contornos dendríticos, presumiblemente correspondientes a células de Langerhans.

Estos datos inmunohistoquímicos son similares a los ya previamente señalados en los NPCs (Vera-Sempere, 1988)<sup>24</sup> en lo que hace referencia a su expresividad frente a las queratinas<sup>25</sup>, el EMA<sup>26</sup>, la lectina Ulex<sup>27</sup>, el antígeno leucocitario común<sup>28</sup>, la proteína S-100<sup>29,30</sup> y la inmunosecreción del estroma linfoide<sup>31</sup>; siendo este último aspecto similar al referido por Nagao y cols. (1983)<sup>15</sup> en la LLM de glándula salivar, si bien en los NPCs no se comprueba el aumento de los plasmocitos IgM<sup>32</sup> señalado por Nagao y cols. (1983)<sup>15</sup> en las áreas tumorales marginales de la LLM y que sin embargo no es constatado por Wassef y cols. (1982)<sup>6</sup>. Finalmente en el análisis inmunohistoquímico que hemos realizado se detectó inmunoreactividad de los elementos neoplásicos frente al EBNA. Del mismo modo nuestra paciente mostraba una serología EBV con positividad acusada frente al VCA. Estos datos inmunohistoquímicos y serológicos aparecen en concordancia con diversos datos previos, que sugieren también un probable origen viral en la LLM.

Así en 1987 y 1988, se han descrito varios casos de carcinomas de glándula salivar, en los que se ha demostrado por técnicas de hibridación de DNA la presencia de EBV-DNA. Todos estos casos eran pacientes esquimales<sup>33</sup> y del sureste de China<sup>34</sup>.

El caso estudiado por Huang y cols. (1988)<sup>34</sup> se demostró la presencia del DNA viral EBV por hibridación molecular al mismo tiempo que la presencia de EBNA en las células tumorales, junto a una serología EBV positiva. De igual modo en otros pacientes, todos de origen esquimal, se ha demostrado por hibridación de DNA la presencia del DNA-EBV<sup>35</sup> y asimismo Wassef y cols. (1982)<sup>6</sup> encuentran una serología EBV positiva en una paciente de origen chino con una LLM de parótida.

Por otra parte Wolf y cols. (1984)<sup>36</sup> demostraron, mediante hibridación in situ, que la glándula parótida es, al igual que los linfocitos periféricos B y el epitelio de la orofaringe (Sixbey y cols. 1984)<sup>37</sup>, una localización orgánica donde el EBV permanece a menudo acantonado, como una fuente de replicación viral; habiéndose sugerido también que el EBV podría jugar un cierto papel patogénico en el síndrome de Sjögren<sup>38</sup>.

Todos estos datos al igual que nuestra observación clinicopatológica orientan a considerar que la LLM (carcinoma indiferenciado con estroma linfóide de glándula salivar) es una neoplasia indiferenciada, en cuyo origen está implicado el EBV, estando esta hipótesis en concordancia con su aspecto histológico, muy similar al de los NPCs, su distribución geográfica superponible y a su perfil inmunohistoquímico común.

Cabe recordar que los carcinomas indiferenciados de nasofaringe (NPC), timo y glándulas salivares, originados todos ellos derivados de la faringe primitiva, muestran similares características morfológicas con presencia de lesiones de tipo linfopitelial. En estos tres tipos de tumores se ha podido demostrar<sup>34,39,40,41</sup>, al igual que en nuestra observación, una asociación con el EBV y es posible que este mismo y peculiar aspecto histológico sea el reflejo de un agente etiológico común, de naturaleza viral, presente en los tres procesos.

De cualquier modo restan todavía por aclarar diversas cuestiones acerca del papel patogénico del EBV en los carcinomas indiferenciados de glándula salivar. El hecho de que el DNA-EBV aparezca en la glándula salivar normal<sup>42</sup> sugiere también que la glándula parótida podría ser uno de los hábitats naturales del EBV y que su presencia en algunos tumores sea solo la expresión de una infección EBV latente reactivada<sup>43</sup>. Esperamos que futuros estudios de biología molecular aplicada a estos raros tumores de glándula salivar puedan aclarar estos aspectos.

#### AGRADECIMIENTOS.

A los Drs. Puig y Puertes del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Clinic Universitari del Servei Valencian de Salut y a los Drs. Pérez Bacete y Cremades del Departamento Universitario de Patología de la Universitat de Valencia por su ayuda en la elaboración de los datos clínicos y morfológicos presentados.

#### ABSTRACT

Optical morphological analysis of a parotid tumor in a 77 year-old patient established a diagnosis of undifferentiated carcinoma with lymphoid stroma (also known as malignant lymphoepithelial lesion).

Immunohistochemistry revealed similarities between the antigenic expression of this neoplasm and undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (so-called lymphoepithelioma). Likewise, at tissue level the presence of EBNA was detected. Moreover a serological VCA positivity was detected following surgery.

It is therefore postulated that the EBV was a probable crucial role in the origin of these rare parotid tumors, similar to lymphoepitheliomas of the cavity. *Key Words:* Epstein-Barr virus, immunohistochemistry, parotid, undifferentiated carcinoma.

#### REFERENCIAS

- 1 Hilderman, W.C.; Gordon, J.S.; Large, H.L.; Carroll, C.F.: Malignant lymphoepithelial lesion with carcinomatous component apparently arising in parotid gland. A malignant counterpart of benign lymphoepithelial lesion? *Cancer* 1962; 15: 606-610.
- 2 Godwin, J.E.: Benign lymphoepithelial lesions of parotid glands (adenolymphoma, chronic inflammation, lymphoepithelioma, lymphocytic tumor, Mikulicz's disease). Report of 11 cases. *Cancer* 1952; 5: 1.089-1.103.
- 3 Nielsen, N.H.; Mikkelsen, F.; Hansen J.P.H.: Incidence of salivary gland neoplasms in Greenland with special reference to an anaplastic carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1978; 86: 185-193.
- 4 Arthaud, J.B.: Anaplastic parotid carcinoma ("malignant lymphoepithelial lesion") in seven alaskan natives"). *Am. J. Clin. Pathol.* 1972; 57: 275-286.
- 5 Redondo, C.; García, A.; Vázquez, F.: Malignant lymphoepithelial lesion of the parotid gland. Poorly differentiated squamous cell carcinoma with lymphoid stroma. *Cancer* 1981; 48: 289-292.
- 6 Wassef, M.; Le Charpentier, Y.; Monteil, J.P.; Tien Le, K.; Galian, A.: Carcinome indifférencié a stroma lymphoide de la parotide (carcinome indifférencié de type nasopharynge?). Etude en microscopie optique, electronique et en immunofluorescence. *Bull. Cancer* 1982; 69: 11-21.
- 7 Nagao, K.; Matsuzaki, O.; Saiga, H. et al.: Histopathologic studies of undifferentiated carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1982; 50: 1.572-1.579.
- 8 Seifert, G.; Miehke, A.; Haubrich, J.; Chilla, R.: Diseases of the salivary glands. Pathology, diagnosis, treatment and facial nerve surgery. Stuttgart, G.F. Verlag, 1986; 267-275.
- 9 Ellis, G.L.; Gnepp, D.R.: Unusual salivary gland tumors. Malignant lymphoepithelial lesion. En Gnepp, D.R. ed. *Pathology of the Head and Neck*. New York, Churchill Livingstone, 1988; 633-635.
- 10 Batsakis, J.G.; Barnacki, E.G.; Rice, D.H.; Stebler, M.E.: Malignancy and the benign lymphoepithelial lesion. *Laryngoscope* 1975; 85: 389-399.
- 11 Hanji, D.; Gohao, L.: Malignant lymphoepithelial lesions of the salivary glands with anaplastic carcinomatous change. Report of nine cases and review of literature. *Cancer* 1983; 52: 2.245-2.252.
- 12 Tada, T.; Wakabayashi, T.; Hidemasa, K.: Malignant lymphoepithelial lesion of the submandibular gland. *Acta Pathol. Jpn* 1983; 33: 1.061-1.065.
- 13 Sternberger, L.A.; Hady, P.H.; Cuculis, J.J.; Meyer, H.G.: The unlabelled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horse-radish peroxidase-antihorse-radish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem Cytochem* 1970; 18: 315-333.

- 14 Hsu, S.M.; Raine, L.; Fanger, H.: Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-580.
- 15 Nagao, K.; Matsuzaki, O.; Saiga, H. et al.: A histopathologic study of benign and malignant lymphoepithelial lesions of the parotid gland. *Cancer* 1983; 52: 1.044-1.052.
- 16 Gravanis, M.B.; Giansanti, J.S.: Malignant histopathologic counterpart of the benign lymphoepithelial lesion. *Cancer* 1970; 26: 1.332-1.342.
- 17 Talal, N.; Bunin, J.J.: The development of malignant lymphoma in the course of Sjögren's syndrome. *Am. J. Med.* 1964; 15: 606-610.
- 18 Azzopardi, J.G.; Evans, D.J.: Malignant lymphoma of the parotid associated with Mikulicz's disease (benign lymphoepithelial lesion). *J. Clin. Pathol.* 1971; 24: 744-752.
- 19 Fletcher, G.H.; Million, R.R.: Malignant tumors of the nasopharynx. *Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med.* 1965; 93: 44-55.
- 20 Nielsen, N.H.; Mikkelsen, F.; Hansen, J.P.H.: Nasopharyngeal carcinoma in Greenland. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 1977; 85: 850-858.
- 21 Wallace, A.G.; McDougall, J.T.; Hildes, J.A.; Lederer, J.M.: Salivary gland tumors in Canadian Eskimos. *Cancer* 1963; 16: 1.338-1.350.
- 22 Hubbert, A.; De-Thé, G.: Comportement alimentaire, modes de vie et cancer du rhinopharynx. *Bull. Cancer* 1982; 69: 476-482.
- 23 Ferlito, A.; Donati, F.L.: Malignant lymphoepithelial lesion (undifferentiated ductal carcinomas of the parotid gland). Three case reports and review of the literature. *J. Laryngol. Otol.* 1977; 91: 869-883.
- 24 Vera Sempere, F.J.: Carcinoma de nasofaringe: estado actual de su diagnóstico morfológico. *Med. Clin. (Barc)* 1988; 91: 589-595.
- 25 Shi, S.R.; Goodman, M.L.; Bhan, A.K.; Pilch, B.Z.; Chen, L.B.; Shun, T.T.: Immunohistochemical study of nasopharyngeal carcinoma using monoclonal keratin antibodies. *Am. J. Pathol.* 1984; 117: 53-63.
- 26 Gusterson, B.A.; Mitchell, D.P.; Warburton, M.J.; Carter, R.L.: Epithelial markers in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma: an immunohistochemical study. *J. Clin. Pathol.* 1983; 36: 628-631.
- 27 Möller, P.; Wirbel, R.; Hofman, W.; Schwechheimer, K.: Lymphoepithelial carcinoma (Schminke type) as a derivate of the tonsillar crypt epithelium. *Virchows Arch A* 1984; 405: 85-93.
- 28 Bosq, J.; Gatter, K.C.; Micheau, C.; Mason, D.Y.: Role of immunohistochemistry in diagnosis of nasopharyngeal tumours. *J. Clin. Pathol.* 1985; 38: 845-848.
- 29 Nomori, H.; Watanabe, S.; Najajima, T.; Shimamoto, Y.; Kameya, T.: Histiocytosis in nasopharyngeal carcinoma in relation to prognosis. *Cancer* 1986; 57: 100-105.
- 30 Vera Sempere, F.J.; Micheau, C.; Llombart Bosch, A.: S-100 protein positive cells in nasopharyngeal carcinoma: absence of prognostic significance. Clinicopathological and immunohistochemical study about 40 cases. *Virchows Arch A* 1987; 441: 233-237.
- 31 Elouaret, Y.; Micheau, C.; Bosq, J. et al.: Classification histo-pronostique des carcinomas infiltrants de type nasopharyngeal (UCNT). Importance de l'étude du stroma. *Ann. Otolaryngol.* 1986; 103: 145-158.
- 32 Vera-Sempere, F.J.; Micheau, C.; Pérez-Bacete, J.; Llombart-Bosch, A.: Producción local de inmunoglobulinas en el carcinoma de nasofaringe: estudio inmunohistoquímico en relación a la supervivencia. *Neoplasia* 1988; 5: 45-50.
- 33 Krishnamurthy, S.; Lanier, A.P.; Dohann, P.; Lanier, J.F.; Henle, Z.: Salivary gland cancer in Alaskan native. *Hum. Pathol.* 1987; 18: 986-996.
- 34 Huang, D.P.; N.G.; H.K.; H.O.; Y.H.; Chan, K.M.: Epstein-Barr virus in nasopharyngeal and salivary gland carcinomas of Greenland eskimos. *Br. J. Cancer* 1982; 46: 721-728.
- 35 Saemundsen, A.K.; Albeck, H.; Hansen, J.P.H. et al.: Epstein-Barr virus in nasopharyngeal and salivary gland carcinomas of Greenland eskimo. *Br. J. Cancer* 1982; 46: 721-728.
- 36 Wolf, H.; Haus, M.; Wilmes, E.: Persistence of Epstein-Barr virus in parotid gland. *J. Virol.* 1984; 51: 795-798.
- 37 Sixbey, J.W.; Nedrud, J.G.; Raab-Traub, N.; Han, R.A.; Pagano, J.S.: Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1.225-1.230.
- 38 Schuurman, H.J.; Schemmann, M.H.G.; Wege, R.A.; Aanstoot, H.; Hene, R.: Epstein-Barr virus in the sublabial salivary gland in Sjögren's syndrome. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 91: 461-466.
- 39 Klein, G.; Giovanella, B.C.; Lindahl, T.; Fialkov, P.J.; Shing, S.; Stehlin, J.: Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with poorly differentiated carcinoma of the nasopharynx. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974; 71: 4.737-4.741.
- 40 Leivraz, S.; Henle, W.; Chahinian, A.P. et al.: Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1.296-1.299.
- 41 Rosai, J.: Lymphoepithelioma-like thymic carcinoma another tumor related to Epstein-Barr virus? *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 1.320-1.322.
- 42 Wolf, H.; Bayliss, G.D.; Wilmes, E.: Biological properties of Epstein-Barr virus. In Grundmann, E.; Krueger G.R.F. y Ablashi, D.V. eds. *Nasopharyngeal carcinoma. Cancer Campaign. Vol. 5. Stuttgart-New York, Gustav Fischer Verlag* 1981; 101-109.
- 43 Ringborg, U.; Henle, W.; Henle, G. et al.: Epstein-Barr virus specific serodiagnostic tests in carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1983; 52: 1.237-1.243.

#### PIES DE FIGURAS:

- Fig. 1: Cordones y masas sólidas de células neoplásicas, de aspecto sincitial, infiltradas por linfocitos maduros. HE 200x.
- Fig. 2: Elementos neoplásicos de amplia talla con núcleos vesiculosos y prominentes nucleolos. HE 400x.
- Fig. 3: Reactividad tumoral frente al EBNA de carácter heterogéneo. EBNA 250x.