

El Virus Epstein Barr y Carcinomas Nasosinusal y Nasofaríngeo en Pacientes Peruanos

Autores: Dres. C. Alfonso Chang, Oscar Misad, Ivonne Guerrero, Rodrigo Travezán, Mayer Zaharía, Juvenal Sánchez, Carlos Barrionuevo y Henry Guerra

ESTUDIO PATOLÓGICO MOLECULAR DE 43 CASOS

Departamento de Patología, Cabeza y Cuello, Investigación,
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Eduardo
Caceres Graziani"
Centro de Investigación y Docencia Maes Héller

RESUMEN

Se ha estudiado 33 casos de carcinoma nasosinusal y 10 de carcinoma nasofaríngeo en pacientes peruanos diagnosticados en el Dpto. de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Lima, Perú, durante el año 2000. De los casos de carcinoma nasosinusal, 18 fueron del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con una edad media de 60 años; todos de raza mestiza; 19 de localización primaria en el seno maxilar, 12 en la fosa nasal y 2 en el seno frontal. De los casos del seno maxilar, 8 fueron carcinoma epidermoide queratinizante, 2 no queratinizante, 1 basaloide, 1 de células transicionales, 1 mucoepidermoide, 1 adenocarcinoma de bajo grado y 3 carcinoma adenoide quístico. Dos casos fueron carcinoma indiferenciado de la variedad "no linfopitelioma".

De los casos de la fosa nasal, 2 fueron carcinoma epidermoide queratinizante, 5 no queratinizante, 1 basaloide, 1 adenocarcinoma de tipo intestinal, 2 adenocarcinoma de bajo grado y 1 adenoide quístico. Del seno frontal, 1 carcinoma epidermoide queratinizante 1 no queratinizante.

De los 10 casos de carcinoma nasofaríngeo, 8 fueron del sexo masculino y 2 del sexo femenino; con una edad media de 48 años; 9 de raza mestiza peruana y 1 de raza china. Los 10 casos correspondieron a carcinoma indiferenciado, 8 de la variedad Regaud.

En los estudios de PCR 2/19 (10.5 %) de carcinomas del seno maxilar fueron positivos para EBV-1; 3/12 (25 %) de la fosa nasal y 1/2 (50 %) del seno frontal fueron igualmente positivos para el EBV-1. De los carcinomas nasofaríngeo 8/10 (80 %) fueron positivos, 6 para el EBV-1, 2 para el EBV-2.

Conclusión: Los casos de carcinoma nasosinusal en la población peruana son de microscopía variada; los carcinomas indiferenciados solo representan el 6.2 % y el virus Epstein Barr solo esta presente en 6/33 (18.1 %) de los casos. Los carcinomas nasofaríngeos, todos fueron carcinomas indiferenciados y 8/10 (80.0 %) tenían el virus Epstein Barr en las células neoplásicas.

Palabras claves: Virus Epstein Barr. Carcinoma Nasosinusal. Carcinoma Nasofaríngeo. Pacientes Peruanos.

SUMMARY

Thirty three (33) cases of sinonasal carcinoma and ten (10) cases of nasopharyngeal carcinoma diagnosed at the Instituto de Enfermedades Neoplásicas of Lima, Peru, during the year 2000 are studied.

Eighteen sinonasal carcinoma were male, fifteen female, of a median age of 60. All were peruvian half-breed. Nineteen from the maxillary sinus, eight were keratinizing squamous cell carcinoma, two non-keratinizing, one basaloid, one transitional cell and one mucoepidermoid carcinoma. One low grade and three adenoid cystic adenocarcinomas. Two were undifferentiated non lymphoepithelioma-like carcinoma.

Twelve from the nasal cavity, two keratinizing squamous cell carcinoma, five non-keratinizing, one basaloid, one intestinal type adenocarcinoma, two of low grade and one adenoid cystic adenocarcinoma. Two cases from the frontal sinus, one keratinizing and one non keratinizing squamous cell carcinoma.

Of ten cases of nasopharyngeal carcinoma, eight were male, two female, with a median age of 48, nine were Peruvian half-breed, one Chinese. All ten were undifferentiated carcinoma, eight of Regaud type.

On PCR studies 2/19 (10.5 %) of maxillary sinus carcinoma, 4/12 (33.5 %) of nasal cavity and 1/2 (50.0 %) of the frontal sinus were EBV positive. Of the nasopharyngeal carcinoma 8/10 (80.0 %) were EBV positive, 6 EBV-1 positive and 2 EBV-2 positive.

Conclusion: The thirty tree cases of sinonasal carcinoma in the peruvian population were of varied histology, the undifferentiated type represent 6.2 % and 7/33 (21.2 %) were EBV positive. The ten cases of nasopharyngeal carcinoma all were undifferentiated carcinoma and 8/10 (80 %) were EBV positive.

Key words: Epstein - Barr virus. Sinonasal carcinoma. Nasopharyngeal carcinoma. Peruvian patients.

INTRODUCCIÓN

La etiología multifactorial del cáncer en los seres humanos es un hecho unánimemente aceptado, reconociéndose factores causales endógenos como la predisposición genética y factores exógenos ambientales. Dentro de los factores exógenos se está reconociendo cada vez más que la infección viral tendría una participación muy importante en el inicio y posterior desarrollo de algunas de las neoplasias más frecuentes. Se estima que un 10-20 % de las neoplasias serían de etiología viral. (1,2)

La posibilidad de que agentes virales pudieran causar neoplasias en los seres humanos ha preocupado a los investigadores desde que Rous a comienzos del siglo pasado demostrara la transmisión del sarcoma aviar por medio de un filtrado libre de células. (3) Virus RNA reconocidos etiológicamente asociados a cáncer en humanos son el virus HTLV-1 de la leucemia de células T del adulto y el virus HIV del SIDA de linfomas de células B y el sarcoma de Kaposi. Virus DNA asociados a cáncer son más numerosos, el HPV o papiloma virus humano que infecta tejidos epiteliales, produciendo cáncer del cuello uterino en la mujer y del pene en el hombre, el virus de la hepatitis B y C asociados al hepatocarcinoma; el herpes virus de Epstein - Barr estrechamente asociado a la producción de varias neoplasias: el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin y diversos linfomas non-Hodgkin, entre ellos el linfoma de células T/NK de la fosa nasal de alta prevalencia en nuestra población, así como el carcinoma nasofaríngeo (4,5,6,7).

Existe rica información de la estrecha relación del virus EB con el carcinoma indiferenciado o "linfoepitelioma" de la nasofaringe, de alta prevalencia en la población asiática, no sucediendo aparentemente lo mismo con el carcinoma indiferenciado nasosinusal. Un estudio conjunto americano chino demostró la presencia del virus EB en un grupo de pacientes asiáticos, no así en los americanos (8). Otro estudio de carcinomas nasosinuales en la población china demostró la presencia del virus inclusive en un amplio espectro de carcinomas (9). Posteriormente un estudio en pacientes americanos no demostró la asociación del EBV con el carcinoma indiferenciado nasosinusal, sugiriendo que los casos positivos corresponderían a carcinomas nasosinuales "linfoepitelioma-like" (10). Más recientemente, otro estudio de pacientes chinos sólo demostró la presencia del virus en los casos de carcinoma "nasofaríngeo-like" nasosinusal (11). No existiendo estudios sobre la asociación del virus EB y carcinomas nasosinusal y nasofaríngeo en este lado del continente, y conociendo la alta prevalencia del EBV en el linfoma nasal, frecuente en nuestra población, creímos conveniente realizar un estudio tanto patológico como molecular en un grupo de pacientes peruanos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas con la colaboración del Centro de Investigación Maes Heller.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha estudiado 43 casos, 33 de carcinoma nasosinusal y 10 de carcinoma nasofaríngeo diagnosticados en el Departamento de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2000.

Se obtuvo los cortes histológicos de los archivos del Departamento de Patología. Se descartó 8 casos por no haberse podido obtener el material biopsico, generalmente por corresponder a pacientes provenientes de fuera de la Capital. Los cortes histológicos fueron cuidadosamente revisados por los

patólogos (A.Ch. y O.M.) y clasificados siguiendo los criterios de la clasificación de "Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear" de la AFIP (12).

Estudios de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Se utilizó el método de la Reacción en Cadena de la Polimerasa. El ADN de cada una de las muestras, seleccionadas por microscopía, fue extraído mediante métodos moleculares estándares de digestión enzimática, extracción orgánica y precipitación del ácido nucleico. Se verificó molecularmente la presencia del ADN humano mediante la amplificación de un segmento del gen de la beta globina humana. Se estudió la presencia del virus Epstein Barr (ADN-EBV) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), empleando cebadores específicos al segmento del gen EBNA-3C del virus, tipo 1 y 2. Se emplearon controles virales de amplificación positivo, negativo y blanco conocidos. Los productos amplificados se analizaron mediante un corrido electroforético en geles de agarosa.

Estudios de Inmunohistoquímica

Se emplearon cortes histológicos de tejidos fijados en formol e incluidos en parafina para la identificación de marcadores específicos por la técnica de inmunoperoxidasa con fines de exclusión diagnóstica.

Los anticuerpos utilizados fueron pankeratina de bajo peso molecular o keratina 8, clona 35BH11 (Lab.-Vision), pankeratina de alto peso molecular, clona 34BE12 (Zymed); sinaptofisina, clona SNP88 (Biogenex); cromogranina A policlonal (Zymed); antígeno común leucocitario o CD45, clona AB-2 (Lab.- Vision), proteína S-100, clona S100 (Biogenex); HMB45, clona AB-3 (Lab.- Vision); factor VIII, policlonal (Zymed). Los anticuerpos específicos mencionados fueron aplicados directamente sobre los tejidos en estudio según el protocolo sugerido en los insertos respectivos.

III. RESULTADOS

Aspectos Clínicos

Los hallazgos clínicos de los casos de carcinoma nasosinusal en número de 33 se resumen en la tabla N° 1; 19 primarios del seno maxilar, 2 del seno frontal, uno de ellos con compromiso del seno etmoidal y 12 de la fosa nasal, 18 pacientes del sexo masculino y 15 del sexo femenino, con edad media de 64 (40-88). Todos los pacientes fueron catalogados de raza mestiza peruana.

Los pacientes con tumor primario del seno maxilar, algunos presentaron tumor con deformación facial, otros con obstrucción nasal por compromiso a ese nivel o con síntomas por compromiso del paladar o reborde alveolar, algunos con trastornos oculares y en menor grado síntomas neurológicos o adenomegalia cervical metastásica. Muchos pacientes fueron tratados con resección maxilar superior, algunos inclusive con exenteración de órbita y los menos tuvieron disección radical de cuello y los casos propios del INEN radioterapia postoperatoria. Algunos pacientes evolucionaron con progreso de la enfermedad, otros sin evidencia de recurrencia y otros se perdieron de vista. Los dos casos con localización primaria en el seno frontal, uno de ellos con compromiso cerebral, recibió tratamiento en otro hospital. El otro caso recibió radioterapia. Ambos evolutivos.

Los 12 casos de localización primaria en la fosa nasal acudieron con tumor y síntomas nasales, algunos con deformación

de la pirámide nasal. Tuvieron exenteración de la fosa nasal y algunos pacientes maxilectomía parcial. Muchos recibieron radioterapia como tratamiento o post cirugía. Algunos pacientes evolucionaron sin evidencia de recurrencia, otros mostraron enfermedad evolutiva y muchos perdidos de vista.

De los 10 casos de carcinoma nasofaríngeo, 8 fueron del sexo femenino y 2 del masculino, con edad promedio 48 años (24-72). 9 fueron catalogados de raza mestiza y 1 de raza China.

Todos los pacientes presentaron tumor nasofaríngeo de tamaño variable y adenomegalia cervical uni o bilateral de inicio. Unos pocos con síntomas auditivos, visuales o neurológicos. Todos fueron tratados con quimioterapia y uno tuvo radioterapia asociada. Algunos pacientes evolucionaron sin evidencia de recurrencia, otros fueron evolutivos y otros perdidos de vista al control.

TABLA Nº 1
CARCINOMA NASOSINUSAL
Características clínicas, localización, tipo histológico y presencia de EBV

Caso	Edad	Sexo	Raza	Localizacion	Histologia	EBV
1	40	F	M	Seno Max.	Ca. Indiferenciado	(-)
2	71	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. No Querat.	(-)
3	85	M	M	Seno Max.	Ca. Indiferenciado	(-)
4	46	M	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. No Querat.	(+)
5	58	F	M	Seno Frontal/ Etm.	Ca. Epid. Queratin.	(+)
6	78	F	M	Seno Frontal	Ca. Epid. No Querat.	(-)
7	51	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(+)
8	45	F	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
9	55	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. No Querat.	(-)
10	54	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
11	63	F	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
12	69	F	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
13	63	F	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
14	88	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
15	68	M	M	Seno Max.	Ca. Epid. Queratin.	(-)
16	50	F	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. No Queratin.	(+)
17	41	M	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. Queratin.	(-)
18	66	M	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. No Queratin.	(-)
19	64	M	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. Queratin.	(+)
20	66	F	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. No Queratin.	(-)
21	40	M	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. No Queratin.	(-)
22	61	F	M	Fosa Nasal	Ca. Epid. Basaloide	(-)
23	67	F	M	Seno Max.	Ca. Epid. Basaloide	(-)
24	46	F	M	Seno Max.	Ca. de Cel. Transic.	(-)
25	35	M	M	Seno Max.	Ca. Mucoepidermoide	(+)
26	57	M	M	Fosa Nasal	Adenoca. Tipo Intest.	(-)
27	58	F	M	Fosa Nasal	Adenoca. de Bajo Grado	(+)
28	44	M	M	Fosa Nasal	Adenoca. de Bajo grado	(-)
29	61	F	M	Seno Max.	Ca. Adenoide Quistico	(-)
30	46	M	M	Seno Max.	Ca. Adenoide Quistico	(-)
31	60	M	M	Seno Max.	Ca. Adenoide Quistico	(-)
32	79	F	M	Fosa Nasal	Ca. Adenoide Quistico	(-)
33	33	M	M	Seno Max.	Adenoca. de Bajo Grado	(-)

TABLA Nº 1
CARCINOMA NASOSINUSAL
Características clínicas, localización, tipo histológico y presencia de EBV

Caso	Edad	Sexo	Raza	Localizacion	Histologia	EBV-1	EBV-2
01	69	F	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	(+)	-
02	60	M	M	Nasofaringe	Ca. Indiferenciado	-	-
03	44	M	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	(+)	-
04	33	M	CH	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	-	-
05	52	M	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	-	(+)
06	39	F	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	-	(+)
07	68	M	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	(+)	-
08	55	M	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	(+)	-
09	24	M	M	Nasofaringe	Ca. Indif.Var.Regaud	(+)	-
10	72	M	M	Nasofaringe	Ca. Indiferenciado	(+)	-

Observaciones Microscópicas

De los 19 casos de carcinoma nasosinusal de localización primaria en el seno maxilar, 8 correspondieron a carcinoma epidermoide queratinizante, 2 a no queratinizante, 1 basaloide, 1 de células transicionales, 1 mucoepidermoide, 3 carcinoma adenoide quístico, 1 adenocarcinoma de bajo grado y 2 carcinomas indiferenciados.

Los casos de localización primaria en el seno frontal correspondieron 1 a carcinoma epidermoide queratinizante y 1 no queratinizante.

De los casos de localización primaria en la fosa nasal, 2 correspondieron a carcinoma epidermoide queratinizante, 5 a no queratinizante, 1 basaloide, 1 adenocarcinoma de tipo intestinal, 2 adenocarcinoma de bajo grado y 1 carcinoma adenoide quístico.

Los 10 casos de carcinoma nasofaríngeo correspondieron a carcinoma indiferenciado, de los cuales 8 mostraron características microscópicas de la variedad Regaud.

Análisis Post PCR

Estudios de amplificación enzimática de los casos de carcinoma nasofaríngeo, mostraron positividad en 8/10 (80%), 6 fueron positivos al EBV-1 y 2 fueron positivos al EBV-2.

Los casos de carcinoma nasosinusal primarios del seno maxilar 2/19 (10.5%) fueron positivos al EBV-1; 1 carcinoma epidermoide queratinizante y 1 carcinoma mucoepidermoide.

Los casos de carcinoma del seno frontal 1/2 (50%) fue positivo al EBV-1, un carcinoma epidermoide queratinizante. Y de los casos primarios de la fosa nasal 4/12 (33.3%) fueron positivos al EBV-1, 1 carcinoma epidermoide queratinizante, 2 no queratinizante y 1 adenocarcinoma de bajo grado.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, los 10 casos de carcinoma nasofaríngeo, fueron todos microscópicamente carcinomas indiferenciados, 8 de la variedad Regaud o linfopitelioma; mostraron presencia de ADN del EBV al estudio de amplificación enzimática por PCR. En cambio los casos de carcinoma nasosinusal en número de 33, correspondieron a una amplia variedad histológica, predominando los carcinomas epidermoides queratinizantes y no queratinizantes, adenocarcinomas y solo dos fueron carcinomas indiferenciados del tipo "no linfopitelioma", que fueron negativos para la presencia del EBV; en cambio 7 casos de carcinoma epidermoide fueron positivos para el virus.

Estos hallazgos concuerdan con los que sostienen que el carcinoma nasosinusal y el carcinoma nasofaríngeo son dos neoplasias diferentes, estando el carcinoma nasofaríngeo estrechamente relacionado al EBV, en tanto que el carcinoma nasosinusal es más polimorfo microscópicamente y está menos relacionado al EBV, lo que semejaría más a nuestros pacientes a lo reportado en la población asiática y más especialmente china a diferencia de la población occidental (USA) (9, 10, 11). Esta demostrada la estrecha asociación patogénica del EBV con el carcinoma nasofaríngeo, con la presencia clonal del virus en los núcleos de las células neoplásicas del tumor así como en las lesiones premalignas (13), asimismo, el virus ha sido considerado carcinogénico para humanos y clasificado como un carcinógeno del tipo 1 por la Agencia Internacional para Investigación sobre Cáncer (14, 15) lo cual confirma la asociación de mecanismos patogénicos por los que el virus

es capaz de iniciar los eventos de la cascada carcinogénica con activación de sus oncogenes.

Se ha reportado la presencia del EBV en neoplasias de otras localizaciones, muchas de ellas carcinomas indiferenciados del tipo linfopitelioma (16, 17, 18, 19).

Hay estudios que han demostrado la alta prevalencia del EBV en linfomas nasales de células T/NK de alta prevalencia en la población peruana (5, 7), e igualmente la asociación del EBV en diversos procesos linfoproliferativos como el linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin, granulomatosis linfomatoide del pulmón, tumor folicular de células dendríticas, linfomatosis intravascular y una variedad de linfoma T cutáneo hydroa-like, también descrito en niños peruanos. (20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). También la asociación con una variedad de carcinomas como adenocarcinoma de las glándulas salivares, de estómago y colon, así como carcinoma de la mama, del timo y pulmón (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35), incluso en neoplasias mesenquimales en pacientes inmunodeprimidos (36). En el futuro, muchas otras neoplasias irán siendo asociadas a la infección por el virus Epstein Barr.

Nuestros hallazgos demostrarían la estrecha asociación del EBV con una neoplasia epitelial como el carcinoma nasofaríngeo en la población peruana, tal como ha sido demostrado en la población china y americana (USA), confirmando que el carcinoma sinusal sería una neoplasia diferente, más polimorfa microscópicamente y menos asociada al EBV que el carcinoma nasofaríngeo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al personal de Archivos y Estadística, Archivos y Secretaría del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y personal de la Unidad de Biología Molecular del Centro de Investigación y Docencia Maes Heller por la valiosa cooperación prestada, así como a la Srta. Rosa Barrios secretaria de la Oficina Ejecutiva de Apoyo y Docencia Especializada del INEN.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Morris JDH, Eddleston ALWF, Crook T. Viral Infection and Cancer Lancet 1995; 346: 754-58
- 2- Wang F, Kieff E. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Edition. 1998. 182- Medical Virology.
- 3- Rous P. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. J. Exp. Med. 1911; 13: 397
- 4- Murnane PE, Wong-Staal F, Howley PM, Ganem D and Kieff E. Cancer Principles and Practice of Oncology. Fifth Ed. 1997. Chapter 8. Etiology of Cancer: Virus.
- 5- Arber DA, Weiss LM, Albuja PF, Chen Y-Y, Jaffe ES. Nasal Lymphomas in Peru. High Incidence of T-Cell Immunophenotype and Epstein-Barr Virus Infection. The Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17 (4): 392-99
- 6- Chang KL, Albuja PF, Chen Y-Y, Johnson RM, Weiss LM. High Prevalence of Epstein-Barr Virus in the Reed Sternberg Cells of Hodgkin Disease Occurring in Peru. Blood 1993; 81 (2): 496-501
- 7- Quintanilla-Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, Krenacs L, Naresh L, Magrath IT, and Others. Histologic and Immunophenotypic Profile of Nasal NK/T Cell Lymphomas from Peru High Prevalence of p53 Overexpression. Hum. Pathol. 1999; 30: 849-55.

- 8- Lopategui JR, Gaffey MJ, Frierson Jr. HF, Chan JKC, Mills SE, Weiss LM, and Others. Detection of Epstein-Barr Viral RNA in Sinusal Undifferentiated Carcinoma from Western and Asian Patients. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18 (4): 391-98
- 9- Leung SY, Yuen ST, Chung LP, Kwong WK, Wong MP, Chan SY. Epstein Barr Virus is Present in a Wide Histological Spectrum of Sinusal carcinomas. *The Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 (9): 994-1001
- 10- Cerelli LA, Holst VA, Brandwein MS, Stoler MH, Mills SE. Sinusal Undifferentiated Carcinoma. Immunohistochemical Profile and Lack of EBV Association. *The Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (2) ; 156-63
- 11- Jeng Y-M, Sung M-T, Fang Ch-L, Huang H-Y, Mao T-L, Cheng W, Hsiao Ch-S. Sinusal Undifferentiated Carcinoma and Nasopharyngeal-type Undifferentiated Carcinoma. Two Clinically, Biologically and Histopathologically Distinct Entities. *The Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (3): 371-76.
- 12- Mills SE, Gaffey MJ, Frierson Jr. HF. Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 26. AFIP. 2000. Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear.
- 13- Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn Raab-Traub N. Clonal Proliferation of Cells Infected with Epstein-Barr Virus in Preinvasive Lesions Related to Nasopharyngeal Carcinoma. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 693-8
- 14- Niedobitek G. The Epstein Barr Virus: a Group 1 Carcinogen?. *Virchows Arch.* 1999; 435 (2): 79-86
- 15- Griffin BE. Epstein Barr Virus (EBV) and Human Disease: Facts, Opinions and Problems. *Mutat. Res.* 2000; 462 (2-3): 395- 405
- 16- Pittaluga S, Wong MP, Chung LP, Loke S-L L. Clonal Epstein Barr Virus in Lymphoepithelioma-like Carcinoma of the Lung. *The Am. J. Surg. Pathol.* 1993; 17 (7): 678
- 17- Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The Role of Epstein Barr Virus in Lymphoepithelioma-like Carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1995; 103: 308-15
- 18- Jeng YM, Chen CL, Hsu HC. Lymphoepithelioma-like Cholangiocarcinoma. An EBV Associated Tumor. *The Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (4): 576
- 19- Chang Y-L, Wu Ch-T, Shih J-Y, Lee Y-Ch. New Aspects in Clinicopathologic and Oncogene Studies of 23 Pulmonary Lymphoepithelioma-like-Carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26 (6) : 715-23
- 20- Lee SH, Chen RL, Link S, Liu DT, Chu WM. A Pathologic Study of Childhood Lymphoma in Taiwan with Special Reference to T-Cell Lymphoma and the Association with Epstein Barr Virus Infection. *Cancer* 1991; 68: 1954
- 21- Kumar S, Kingma DW, Weiss WB, Raffeld M, Jaffe ES. Primary Cutaneous Hodgkin's Disease with Evolution to Systemic Disease. Association with Epstein Barr Virus. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20 (6): 754
- 22- Kapadia SB, Roman LN, Kingma DW, Jaffe ES, Frizzera G. Hodgkin's Disease of Waldeyer's Ring. Clinical and Immunophenotypic Findings and Association with Epstein Barr Virus in 16 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 (12): 1431
- 23- Quintanilla- Martinez L, Lome-Maldonado C, Ott G, Fend F. and Others. Primary non-Hodgkin's Lymphoma of the Intestine. High Prevalence of Epstein Barr Virus in Mexican Lymphomas as Compared with European Cases. *Blood* 1997; 889: 644
- 24- Guinee DJ, Jaffe E, Kingma D, and Others. Pulmonary Lymphomatoid Granulomatosis: Evidence for a Proliferation of Epstein Barr Virus Infected B-Lymphocytes with a Prominent T Cell Component and Vasculitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 753-64
- 25- Shek TWH, Ho KCS, Ng IOL, Sivastava G and Others. Follicular Dendritic Cell Tumor of the Liver. Evidence for an Epstein Barr Virus Related Clonal Proliferation of Follicular Dendritic Cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20 (3): 313
- 26- Cheng-Hsiang H, Su IJ, Hisich SH, Huang S-F, How S-W and Others. Epstein Barr Virus Associated Intravascular Lymphomatosis within Kaposi's Sarcoma in an AID Patient. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999; 23 (4) : 482
- 27- Kumar S, Fend F, Quintanilla Martinez L., Kingma DW, Jaffe ES, and Other. Epstein Barr Virus Positive Primary Gastrointestinal Hodgkin's Disease Association with Inflammatory Bowel Disease and Immunosuppression. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (1): 66-73
- 28- Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos Gianpietri E, Zaharia M, Misad O, Piris. MA and Others. Hydroa-like Cutaneous T Cell Lymphoma: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Pediatric Cases from Peru. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* 2002; 10 (1); 7-14
- 29- Hamilton -Dutrois ST, Therkilsen, Nielsen NH, Pallesen G and Others. Undifferentiated Carcinoma of the Salivary Glands in Groenlandia Eskimos. Demonstration of Epstein Barr Virus DNA in Situ Nuclei Acid Hibrydization. *Hum. Pathol.* 1991; 22: 811.
- 30- Leyvraz S, Henle W, Chahinian AP, and Others. Association of Epstein Barr Virus with Tymic Carcinoma. *New Engl. J. Med.* 1085; 312: 1296-99
- 31- Shibata D, Weiss LM. Epstein Barr Virus Associated Gastric Adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 1992; 140: 76
- 32- Yuen SF, Chung LP, Leung SY, Luk LSC, Chan SY, Ho j. In Situ Detection of Epstein Barr Virus in Gastric and Colorectal Adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1994; 18: 1158-63
- 33- Wong MP, Chug LP, Yuen ST. In Situ Detection of Epstein Barr Virus in Non Small Cell Lung Carcinoma. *J. Pathol.* 1995; 177: 133-40
- 34- Bonnet M, Guinebretiere JC, Kremmer E, Grunewald V and Others. Detection of Epstein Barr Virus in Invasive Breast Cancers. *J. Nat. Cancer Inst.* 1999; 91 (16): 1376-81
- 35- Magrath I, Bathia K. Breast Cancer: a New Epstein Barr Virus -Associated Disease ?. *J. Nat. Cancer Inst.* 1999; 91 (16) 1349-50
- 36- McClain KKL, Leach ChT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH and Others. Association of Epstein Barr Virus with Leiomyosarcomas in Young People with AIDS. *New Engl. J. Med.* 1995: 332 (1): 12-18