

Vergleichende Morphologie des lymphoepithelialen Karzinoms Primärtumor — Metastase — Xenotransplantat*

W. Arnold¹, F. Huth², J. Lindenberger¹ und K. H. Vosteen¹

¹ Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. K.-H. Vosteen),
Moorenstraße 5, D-4000 Düsseldorf, Bundesrepublik Deutschland

² Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. W. Hort),
Moorenstraße 5, D-4000 Düsseldorf, Bundesrepublik Deutschland

Comparative Morphology of Lymphoepithelial Carcinoma in Primary Tumor, Metastasis, and Xenograft

Summary. Tissue of lymphoepithelial tumor metastasis was transplanted subcutaneously to thymus-aplastic “nude” mice. After 75 days a pea-size tumor was developing which again was transplanted to further murine passages. During the second passage the tumor was growing faster and material was taken for light and electron microscopy. The results were compared with the data obtained from the primary nasopharyngeal carcinoma and metastasis. The tumor cells of the metastasis and of the xenograft showed all morphological criteria of a non-ceratinizing squamous epithelial carcinoma of undifferentiated type. The ultrastructural criteria of the human NPC-tumor cells were all present including cytoplasmic deposits of Corona viruses and Herpes virus-like particles within the nuclei and the cytoplasm.

Key words: Lymphoepithelial carcinoma — Xenograft — Morphology — Virus-like structures — Corona viruses

Zusammenfassung. Biopsiematerial einer Metastase von einem Nasenrachenraumkarzinom (Primärtumor und Metastase wiesen beide die histopathologischen Kriterien eines lymphoepithelialen Karzinoms Typ Schmincke-Regaud auf) wurde auf thymusaplastische nackte Mäuse subkutan übertragen. Nach 75 Tagen hatten sich erbsengroße Tumoren unter der Haut entwickelt, die wiederum auf weitere Mäusepassagen übertragen wurden. Die auf der zweiten Passage schneller wachsenden Tumoren wurden licht- und elektronenmikroskopisch untersucht und mit der Morphologie des lymphoepithelialen Primärkarzinoms und seiner Metastase verglichen. Während bereits in der Metastase die histologischen Eigenschaften eines nicht verhornenden Plattenepithelkarzinoms gegenüber der lym-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft
Sonderdruckanfragen an: Prof. Dr. W. Arnold (Adresse s. oben)

phoepithelialen Ausprägung des Tumors überwog, fand sich im Xenotransplantat ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom in reiner Formation. Die ultrastrukturellen Charakteristika der Tumorzelle des lymphoepithelialen Karzinoms waren einschließlich der auf *Coronaviren* und *herpesähnliche* Partikel hinweisenden Mikrostrukturen in der Tumorzelle der Metastase wie auch im Xenotransplantat voll ausgeprägt.

Schlüsselwörter: Lymphoepitheliales Karzinom — Xenotransplantat — Morphologie — Virusähnliche Strukturen — Coronaviren

Allgemein hat sich bei der histologischen Klassifikation der Nasenrachenraumkarzinome eine Unterscheidung in Plattenepithelkarzinome (verhornend und nicht verhornend), Übergangsepithelkarzinome (Transitionalzellkarzinome), anaplastische Karzinome, Adenokarzinome und lymphoepitheliale Karzinome (Typ Regaud) bewährt. Zahlreiche Autoren des angloamerikanischen Sprachbereiches beschränken sich dagegen auf eine Unterscheidung in Plattenepithelkarzinome, Transitionalzellkarzinome und anaplastische Karzinome, wobei die Adenokarzinome wegen ihrer Seltenheit (1–2% der Nasenrachenraumkarzinome) vernachlässigt werden und eine Abtrennung der lymphoepithelialen Karzinome von den Transitionalzell- und Plattenepithelkarzinomen als nicht gerechtfertigt angesehen wird.

In den letzten beiden Jahren überwogen in unserem eigenen Untersuchungsgut die lymphoepithelialen Karzinome gegenüber den Plattenepithel- und Transitionalzellkarzinomen des Nasopharynx (2 : 1). Eine Abgrenzung des lymphoepithelialen Karzinoms vom Typ Regaud ist nicht nur wegen seiner histologischen Differenzierung, sondern auch wegen seiner Ausbreitungseigenheiten und wegen seiner prognostischen Konsequenzen berechtigt (Döhnert 1977). Ferner weisen diese Patienten regelmäßig einen sehr hohen Epstein-Barr-Virustiter gegen Viruskapsidproteine und Early-Antigen auf, der durchschnittlich höher liegt als bei anderen Karzinomen des Nasenrachenraumes. Während bei den Plattenepithelkarzinomen neben einer oft exophytischen oder doch zumindest erosiven örtlichen Ausbreitung sowohl lymphogene wie hämatogene Streuungen beobachtet werden, sind bei den übrigen Formen oft tief infiltrierende Ausbreitungen unter einem erhaltenen Epithel für die Frühstadien der Karzinomausbreitung charakteristisch. Die Übergangsepithel-(Transitionalzell)-Karzinome wie auch die anaplastischen Karzinome setzen häufiger hämatogene Fernmetastasen, während für das lymphoepitheliale Karzinom eine frühe lymphogene Metastasierung in die Halslymphknoten kennzeichnend ist. Dabei wird die regionäre Lymphknotenmetastase des lymphoepithelialen Karzinoms nicht selten vor dem Primärtumor manifest.

Innerhalb der Metastasen ist die Abgrenzung zwischen nichtverhornenden Plattenepithelkarzinomen und lymphoepithelialen Karzinomen auch dann vielfach schwierig, wenn der Primärtumor eindeutig ein lymphoepitheliales Karzinom war. Hinweise auf eine plattenepithelähnliche Differenzierung, wie desmosomale Strukturen können in beiden Metastasentypen vorliegen. Die Metastasen des lymphoepithelialen Karzinoms zeigen — wie der Primärtumor — oft eine feiner aufgesplitterte Ausbreitung im Gegensatz zu den mehr rundlichen Absiedlungskomplexen der Plattenepithelkarzinome.

Der Vergleich der Tumorzelle in der Metastase und im Xenotransplantat mit der Tumorzelle des originalen nasopharyngealen Karzinoms könnte daher geeignet sein,

die morphologischen Besonderheiten dieses Tumors, aber auch spezifische Unterschiede im Wachstumsverhalten zu erhellen. Nachdem in vorangegangenen Mitteilungen (Arnold u. Huth 1979a, b) die ultrastrukturellen Charakteristika des lymphoepithelialen Nasopharynxkarzinoms im Detail beschrieben worden waren, sollen nun in dieser Mitteilung die Ergebnisse mit den Befunden an der Metastase und am Xenotransplantat verglichen werden. Die ultrastrukturellen Kennzeichen des lymphoepithelialen Karzinoms sind: große, sehr helle Tumorzellen mit meist großen, runden Zellkernen, Myelinfiguren in den Mitochondrien des Cytoplasmas und innerhalb des Nucleoplasmas, Verdoppelungen der Membranen des endoplasmatischen Retikulums, Ablagerungen von *Coronaviren* in den erweiterten Schläuchen des endoplasmatischen Retikulums, *herpesvirusähnliche* Partikel im Nucleoplasma und innerhalb von chromatinähnlichen Kondensaten des Cytoplasmas. Herrscht die plattenepitheliale Komponente im Tumorbild vor, so liegen dichte Bündel von Mikrofilamenten (Keratinfibrillen) im Grundcytoplasma, welche gegen die Peripherie der Zelle in Desmosomen einstrahlen. Nur ganz selten zeigt der Primärtumor des Nasopharynx Keratingranula.

Material und Methodik

Von einem Patienten mit histologisch gesichertem Nasopharynxkarzinom vom Typ Schmincke-Regaud, der zudem einen charakteristisch erhöhten Epstein-Barr-Virustiter aufwies, wurde Tumorgewebe der Halslymphknotenmetastase (histologische Diagnose: nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom mit Arealen, die auf ein lymphoepitheliales Karzinom hindeuten) entnommen, ein Teil des Materials wurde zur histologischen Kontrolluntersuchung eingebettet, der andere Teil wurde vier thymusaplastischen nackten Mäusen subkutan in die Milchleistenregion implantiert. Nach 75 Tagen entwickelte sich ein erbsgroßer Tumor, der bis heute auf zwei weiteren Mäusepassagen fortgezüchtet wird. Von der zweiten Passage wurde Tumormaterial für die lichtmikroskopische und elektronenmikroskopische Untersuchung gewonnen (Methodik vgl. Lindenberger et al. 1978). Der EBNA-Nachweis in den Tumorzellen war stark positiv!

Lichtmikroskopische Befunde

Der Originaltumor von der Halslymphknotenmetastase zeigte das charakteristische Bild eines nicht verhornenden Plattenepithelkarzinoms mit atypischen Plattenepithelzellen ohne Verhornung und ohne lichtmikroskopisch erkennbare Schlußleistenausbildung. Epitheliale Nester und einzelne epitheliale Zellen waren von Immunocyten umgeben oder infiltriert. Häufig fanden sich mehrkernige, blasig aufgetriebene Tumorzellen und atypische Mitosestadien.

Der im Xenotransplantat gewachsene Tumor glich im Semidünnschnitt am ehesten dem Bild eines Plattenepithelkarzinoms mit geringer Differenzierung, wobei Mikroareale des Tumors von Fibroblasten umschlossen wurden. Zentrale Nekrosen fanden sich nicht, obwohl ein Mißverhältnis zwischen Tumolvolumen und Vascularisation bestand. Die im Semidünnschnitt großen, auffallend hellen, oft mehrkernigen Zellen zeigten keine Desmosomen, die meisten Kerne waren vacuolig aufgetrieben. Im Cytoplasma fanden sich keine Besonderheiten; eine lymphocytäre Komponente war, wie erwartet, nicht vorhanden (Abb. 1).

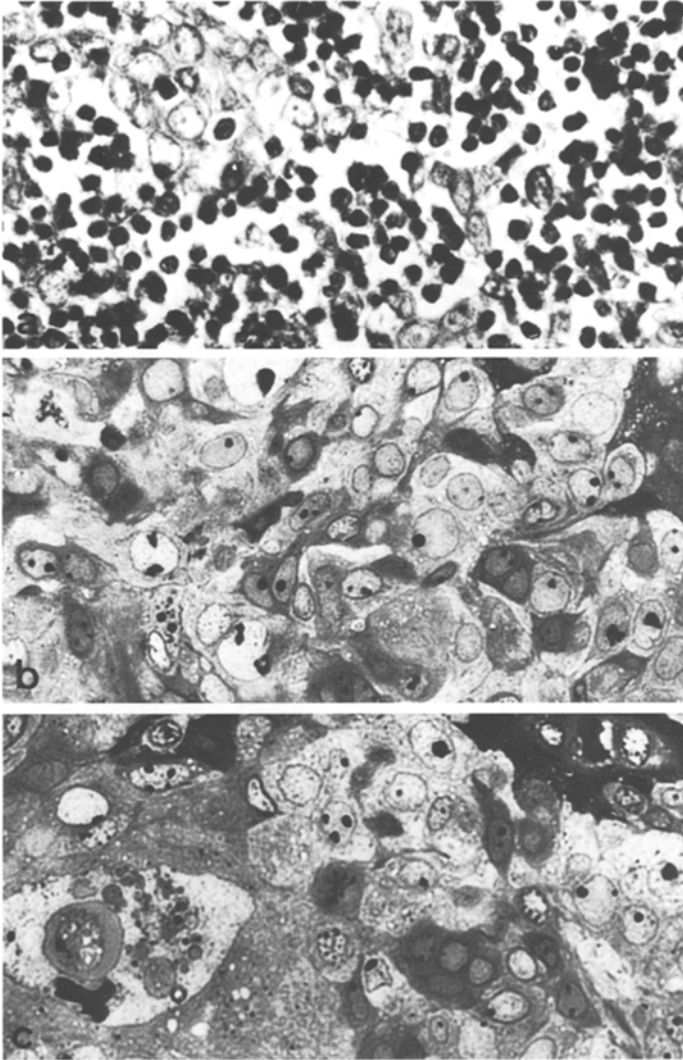


Abb. 1. **a** Epitheliale Tumorzellstreifen innerhalb einer Halslymphknotenmetastase von einem Patienten mit lymphoepitheliale Karzinom des Nasopharynx. Auffallend große, blasige Zellkerne, keine Desmosomenstruktur erkennbar. 240 \times . **b** Zweite Mäusepassage des gleichen Tumors. Fehlende lymphocytäre Komponente, vermehrte Mitosen, Tumorzell-Reinkultur. 560 \times . **c** Polymorphe Tumorriesenzellen mit nucleären und cytoplasmatischen Einschlüssen. 560 \times

Elektronenmikroskopische Befunde

Der Tumorzellverband besteht aus sehr hellen, mitochondrienreichen und ribosomenreichen Zellen mit meist runden, nur selten gelapptem Kern. Viele Mitochondrien enthalten Myelinfiguren (Abb. 2). Die Membranen des endoplasmatischen Retikulums sind mit einem lockeren Ribosomenbesatz ausgestattet, der Golgi-Apparat ist breit an-

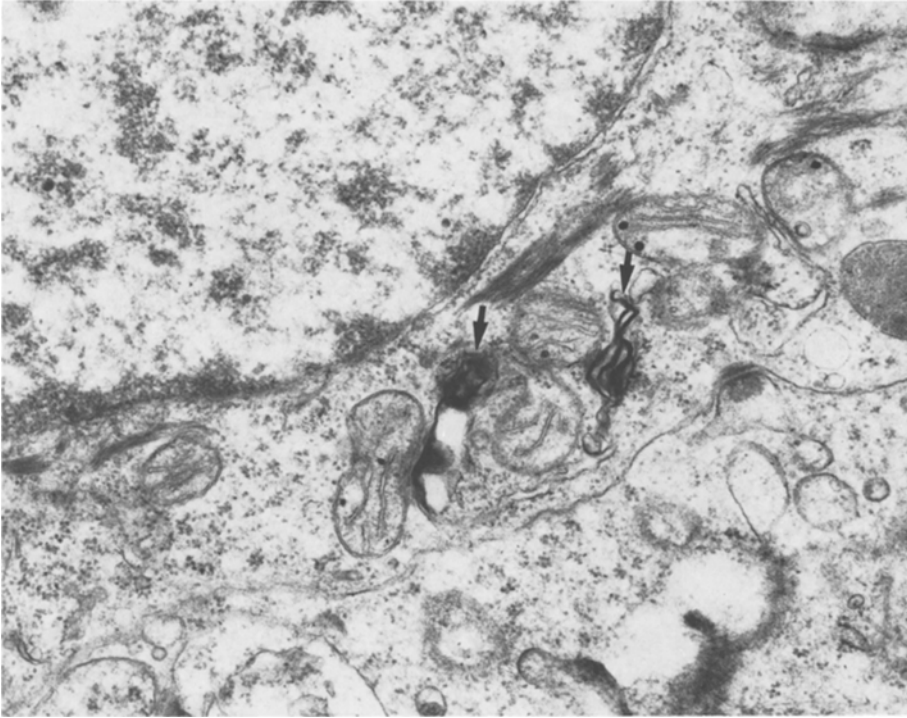


Abb. 2. Myelinfiguren als charakteristischer Befund in den Mitochondrien der Tumorzellen des Xenotransplantates (*). N: Nucleus; K: Keratofibrillen; D: Desmosom. 25 500 \times

gelegt, in seiner Umgebung finden sich zahllose, unterschiedlich große Bläschen. Vierterorts liegen Zellen in unterschiedlichen Zellteilungsphasen vor, so daß häufig Chromatinschollen, Zentriolen und Mitosespindeln im Cytoplasma angetroffen werden.

In unmittelbarer Kernnähe, innerhalb der erweiterten Zisternen des endoplasmatischen Retikulums liegen netzförmig versponnene, retikuläre Komplexe. Es handelt sich dabei um tubuläre, schlauchförmige Gebilde, mit einem konstanten Durchmesser von 20–25 nm (Abb. 3). Daneben findet man frei im Cytoplasma, oft neben dem Golgi-Feld oder innerhalb von Schläuchen des endoplasmatischen Retikulums kreisrunde Gebilde mit sternförmigem Oberflächenbesatz (Abb. 4).

Im Cytoplasma der meisten Zellen liegen spiralförmig orientierte dichte Bündel von Keratofibrillen, die häufig zur Zellmembran ziehen und dort in Desmosomenstrukturen einmünden.

Die Kerne der Tumorzellen sind abgerundet, nur gelegentlich mäßig gelappt. Auffallend häufig erkennt man mehrkernige Tumorzellen oder membranloses Chromatinmaterial ohne Beziehung zum Kern im Grundcytoplasma. Hierbei handelt es sich um atypisch abgelaufene Mitosestadien, erkennbar an der Gegenwart von Mitosespindeln, Zentriolen und Verdoppelungen der Membranen des endoplasmatischen Retikulums. Während solcher pathologischer Zellteilungsphasen beobachtet man ge-

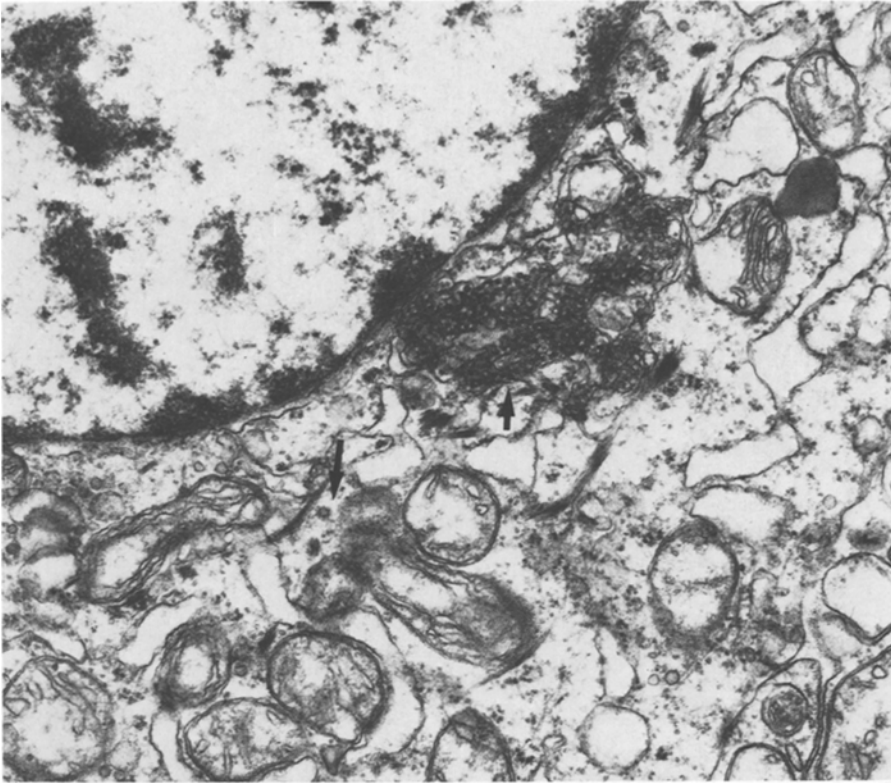


Abb. 3. Tubuläre, netzförmig versponnene Aggregate (Coronaviren) in erweiterten Cysternen des endoplasmatischen Retikulums (*), regelmäßig in der Umgebung solcher Komplexe oder isoliert auftretend kreisrunde Partikel mit speichenradähnlichem Oberflächenbesatz (*). N: Nucleus. 25 500 \times

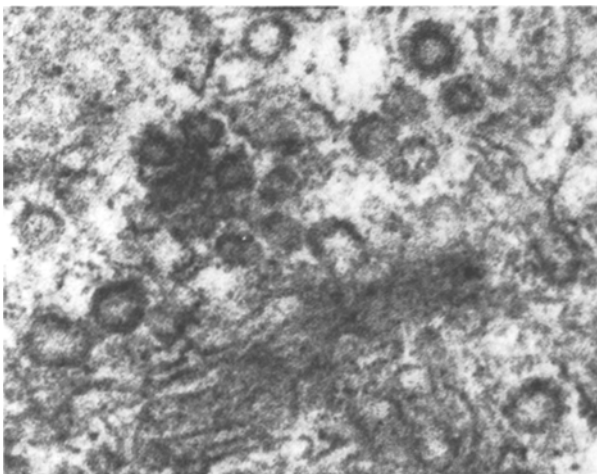


Abb. 4. Hohe Vergrößerung unterschiedlicher Entwicklungsformen von Coronaviren mit ihrer typischen Beziehung zum Golgifeld. 90 000 \times

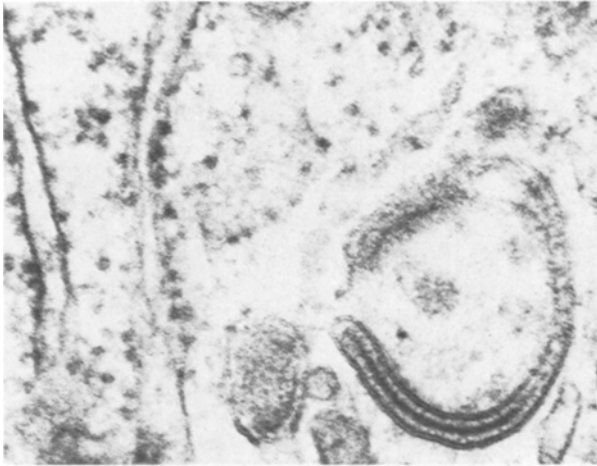


Abb. 5. Wahrscheinlich weit ins Cytoplasma vorgestreckte Kernporenausstülpung mit zentralem DNA-Strang. Durchmesser 45–47 nm. 84 500 \times

legentlich auch Abschnürungen von Kernmembranen mit zentralem DNS-Strang (Abb. 5). Der Nucleolus der Tumorzellkerne liegt fast ausschließlich randständig, die Kerne selbst enthalten regelmäßig mehrere Sphäridien. In der Peripherie der meisten Tumorzellkerne, in den cytoplasmatischen Chromatinschollen, aber auch frei im Grundcytoplasma liegend, heben sich kreisrunde, gelegentlich doppelmembranbegrenzte Partikel mit zentralem Core ab. Diese Gebilde besitzen einen Durchmesser von 90 ± 6 nm (Abb. 6 und 7). In aller Regel liegen die Tumorzellen mit ihren Zellmembranen Stoß an Stoß aneinander, so daß nur am Rande eines epithelialen Zapfens, oder dort, wo die Interzellularfugen auseinanderweichen, eine basalmembranähnliche, breite Interzellularsubstanz zu beobachten ist. Die Tumorzellen werden von schmalen, ribosomenreichen Bindegewebszellen umschichtet.

Diskussion der Befunde

Auf der Suche nach tumorzellspezifischen Kriterien des lymphoepithelialen Karzinoms bietet die Xenotransplantation des Tumors den Vorteil, daß auf der thymusaplastischen Maus die epithelialen Komponenten des Tumors in nahezu idealer Reinkultur wachsen (Klein et al. 1974; Trumper et al. 1976). Da charakteristische Befunde am nasopharyngealen Primärtumor von Haglqvist (1978) und Arnold u. Huth (1979) bereits beschrieben wurden, war es von Interesse, ob die Tumorzelle in der Metastase ebenso wie auf der nackten Maus mit der Tumorzelle des Primärtumors zu vergleichen ist. Ferner sollte dem bemerkenswerten Befund nachgegangen werden, daß im Originaltumor regelmäßig Coronaviren im Cytoplasma vorhanden sind, was nicht unbedingt der für dieses Virus spezifischen Wachstumsgrundlage entspricht. Sollte sich herausstellen, daß in der Metastase ebenso wie im Tumor der nackten Maus diese Viren weiterhin nachweisbar sind, so ist zu überlegen, ob derartige RNS-Viren eine pathoge-

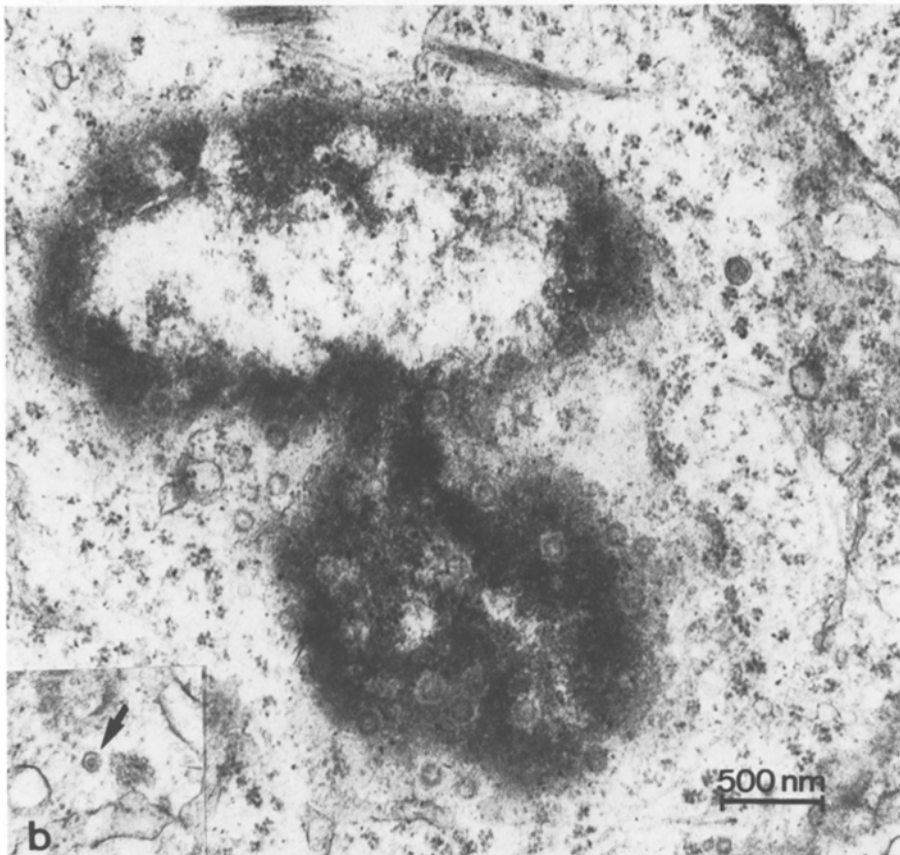
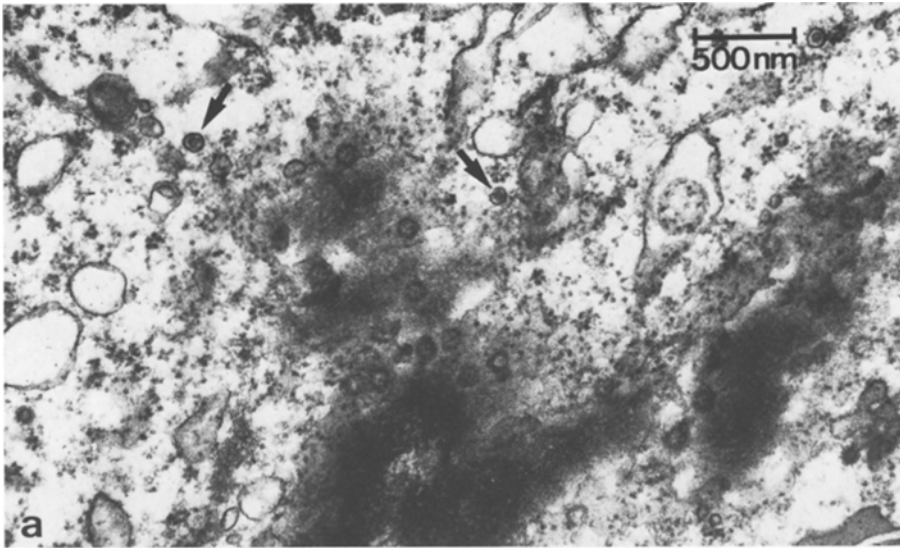


Abb. 6. a Cytoplasmatische Ansammlung von chromatinähnlichem Material im Telophasestadium der Zellteilung. Diffus verstreut liegende Partikel mit einem Durchmesser von ca. 90 nm, im Cytoplasma mit deutlicher äußerer Membran (↗) und breitem, ringförmigem zentralem Core. 28 500 \times . **b** Kernanschnitt tangential, hier ebenfalls unregelmäßig verstreut liegende Partikel im Kern und Cytoplasma. Durchmesser ca. 90 nm, in der Peripherie wieder mit Doppelmembran und deutlichem zentralem Core (↗). 28 500 \times

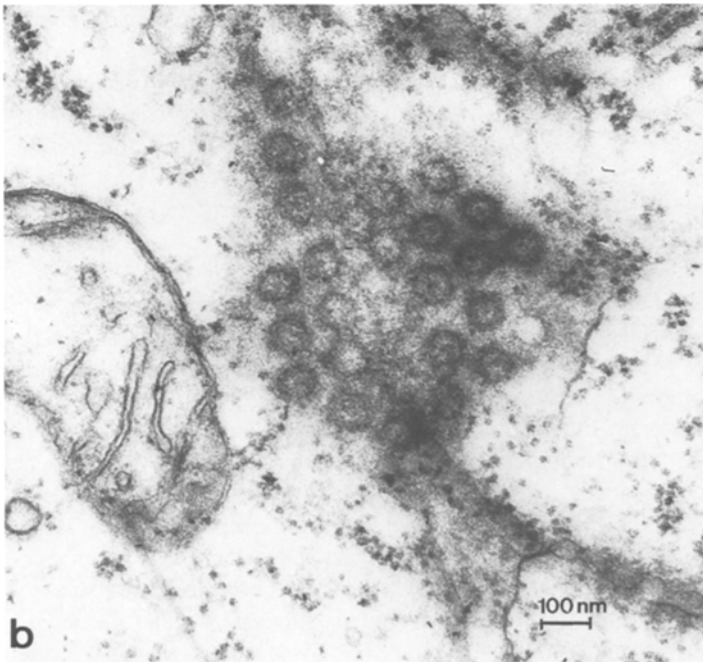
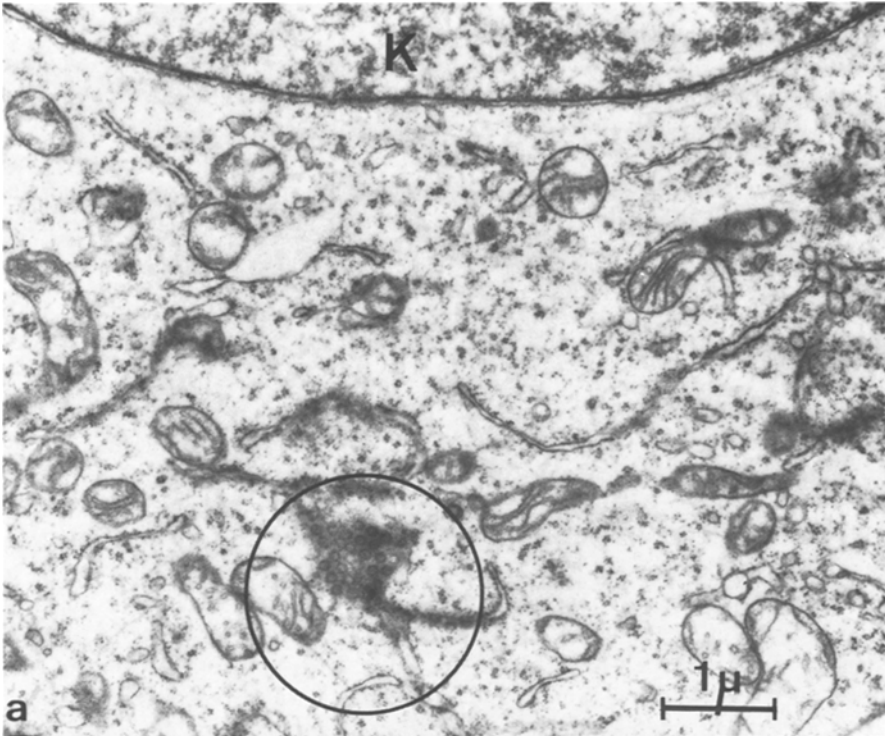


Abb. 7. a Eindeutig cytoplasmatische Lokalisation der Partikel in angedeuteter hexagonaler Anordnung (○). Lage: innerhalb erweiterter Cyste des ER. 28 500×. K: Zellkern. **b** 53 000fache Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 7a

netische Bedeutung für das Wachstum dieses Tumors besitzen. Für die Tumorzelle des Primärtumors gelten isolierte Myelinfiguren in den Mitochondrien und in den Kernen als charakteristisch. Darüber hinaus beobachteten Arnold u. Huth (1979) regelmäßig tubuläre, retikulär angeordnete Formationen innerhalb von erweiterten Schläuchen des endoplasmatischen Retikulums, die sich als Coronaviren identifizieren ließen. In Telophasezellkernen, aber auch in anderen Kernanschnitten sowie in Chromatinverdichtungen des Grundcytoplasmas waren runde Partikel mit einer gelegentlich doppelten Membran und häufig mit zentralem Core zu erkennen. Ihr Durchmesser betrug zwischen 80 und 120 nm. Die Ähnlichkeit derartiger Partikel mit den von Hummeler et al. (1966) in Lymphoblastenkulturen eines Burkitt-Lymphoms beschriebenen Viren und die Ähnlichkeit zu solchen, wie sie von zur Hausen et al. (1967) ebenfalls in einer Burkitt-Tumorzellkultur gefunden wurden, war auffallend. Darüber hinaus waren sie identisch mit den Partikeln, die Nadol (1977) im Cytoplasma von Tumorzellen eines lymphoepithelialen Karzinoms fand. Vergleicht man diese ultrastrukturellen Befunde mit der Tumorzelle in der Metastase, so läßt sich kein Unterschied herausarbeiten. Im Xenotransplantat fehlt in der Übersicht die Immuncytenkomponente des Primärtumors, so daß ein epithelialer Tumorverband vom Typ eines nicht verhornenden, undifferenzierten Plattenepithelkarzinoms mit der Ausnahme von Ausbildung charakteristischer dichter Desmosomennetze vorherrscht. Der Wirtstumor zeigt jedoch ebenfalls alle cytoplasmatischen und kernbezogenen Charakteristika, wie sie für den Primärtumor und die Metastase beschrieben werden: Myelinfiguren in Mitochondrien und in den Kernen, *Corona*-Viren in den Schläuchen des endoplasmatischen Retikulums, gehäuft Zentriolen und Mitosespindeln auch nach beendeter Zellteilungsphase, chromatinähnliche Kondensate im Cytoplasma sowie virusähnliche Partikel im Bereich des Nucleoplasmas und im Grundcytoplasma von Tumorzellen. Der Durchmesser der im Xenotransplantat gefundenen virusähnlichen Partikel beträgt konstant 90 ± 6 nm, sie sind morphologisch identisch mit den beschriebenen Partikeln des menschlichen Tumors.

Somit kann man festhalten, daß die im menschlichen Tumormaterial erhobenen cytoplasmatischen und kernbezogenen Details auch für das Xenotransplantat zutreffen.

1976 hatten Trumper et al. bereits Material einer Halslymphknotenmetastase von einer zwölfjährigen afrikanischen Patientin mit Nasenrachenraumkarzinom auf tymsaplastische nackte Mäuse übertragen. Dies geschah, um die nicht malignen Zellkomponenten des Tumors (Lymphocyten, Fibroblasten) aus dem Tumor zu eliminieren, damit für die weiteren Untersuchungen ein epithelialer Tumorverband in reiner Formation zur Verfügung stand. Der damals auf der nackten Maus gewachsene Tumor wies alle chromosomalen, ultrastrukturellen und immunologischen Kriterien des Spendertumors auf. Auch die Keratinfibrillen waren im Empfängertumor nachweisbar. Virusähnliche, cytoplasmatische oder kernbezogene Partikel konnten elektronenoptisch jedoch nicht nachgewiesen werden. Aus dem Xenotransplantat züchteten die Autoren in der Gewebekultur eine einschichtige epitheliale Zelllage, die ebenso wie der Originaltumor oder das Xenotransplantat noch Epstein-Barr-virus-spezifische Kernantigene enthielt. Dennoch konnten auch in der gewachsenen Zellkultur keine herpesähnlichen Viruspartikel nachgewiesen werden. Erst wenn die Zellkulturen durch eine Behandlung mit Bromdesoxyuridin (BUdR) aktiviert wurden, konnten ultrastrukturell sowohl im Nucleoplasma, wie auch im Cytoplasma Herpes-Typ C-Partikel

nachgewiesen werden. Der Durchmesser dieser Partikel betrug auf den vorgelegten Abbildungen (Int J Cancer 17 : 583) zwischen 85 und 98 nm. Insbesondere die unreifen Herpes-Viruspartikel zeigten nicht nur nach ihrem Durchmesser, sondern auch nach ihrem morphologisch-strukturellen Erscheinungsbild eine verblüffende Ähnlichkeit mit den nucleären und cytoplasmatischen Partikeln der Tumorzellen in unserem Untersuchungsgut. Das von Trumper et al. (1976) vorgebrachte Argument, erst durch eine Aktivierung der viralen DNS mit BUdR könne das Herpes-Typ C-Partikel morphologisch faßbar werden, da eine Virusproduktion durch das EB-Virusgenom innerhalb der Tumorepithelzellen bei der Maus ebenso wie beim Menschen wegen der immunologischen Suppression nicht möglich sei, scheint auch nach den neuesten Untersuchungen von Henle (pers. Mitteilung von zur Hausen) nicht zuzutreffen.

Überraschend in unseren Befunden ist der Nachweis von *Corona*-Viruskomplexen (RNS-Viren) innerhalb der erweiterten Zisternen des endoplasmatischen Retikulums der Tumorzellen. Die tubulären Formen dieses RNS-Virus können zu weitläufigen Aggregaten zusammenfließen, so daß im Anschnitt retikuläre Gebilde resultieren. Der tubuläre Durchmesser beträgt nach Oshiro (1973) 20–30 nm. Zur Gruppe der Coronaviren gehört das infektiöse Bronchitisvirus der Vögel, das Mäuse-Hepatitisvirus und das Pneumotropvirus der Hasen. Menschliche Coronaviren benötigen eine sehr ausgewählte Wachstumsgrundlage, so daß es nur möglich ist, Reinkulturen derartiger Viren auf menschlicher Trachealschleimhaut zu züchten. Neuerdings soll dieses Virus auch verantwortlich sein für bestimmte kindliche Enteritiden und kann im Stuhl nachgewiesen werden.

Der Nachweis von Coronaviren im bedeckenden Schleimhautepithel des Nasopharynx, in den Tumorzellen des Primärtumors, in dessen Metastase und des Xenotransplantates eröffnet neue Aspekte zur Biologie dieser Virusart und legt nahe, die Bedeutung dieser Viren für die Genese des Nasenrachenraumkarzinoms zumindest zu diskutieren. Es wäre zu überlegen, ob Coronaviren bei der Infektion einer Zelle mit dem EB-Virus nicht eine wichtige adjuvante Bedeutung zukommt (Carrier-Funktion von RNS-Viren?). Leider steht uns bis heute routinemäßig noch kein serologischer Nachweis auf Coronaviren zur Verfügung, so daß von dieser Seite die Vermutung vorerst nicht gestützt werden kann.

Zusammenfassend findet man vom ultrastrukturellen Standpunkt aus keinen Unterschied zwischen Tumorzellen des Primärtumors, der Metastase oder des Xenotransplantates. Selbst die im Primärtumor nachgewiesenen viralen und virusähnlichen Strukturen bleiben im Xenotransplantat voll erhalten.

Da es zwar gelingt im Serum von NPC-Trägern spezifische Antikörper gegen Kapselproteine der EB-Viren nachzuweisen (VCA), ferner immunfluoreszenzmikroskopisch virusspezifische DNA in den Kernen der Tumorzellen dargestellt werden kann (EBNA-Test), jedoch der Reaktionsort der Antigen-Antikörperreaktion in oder an der vitalen Tumorzelle nicht bekannt ist, werden weitere experimentelle Untersuchungen am Originaltumor, an der Metastase, am Xenotransplantat und an Zellen der Gewebekultur dieser Fragestellung gewidmet sein. Schließlich muß der Frage nachgegangen werden, ob eine und welche Bedeutung den Coronaviren beim NPC zukommt.

Literatur

- Arnold W, Huth F (1979) Viren, virusähnliche und auf Viren hinweisende Strukturen beim Karzinom des Nasopharynx. *Arch Otorhinolaryngol* 222:295–317
- Arnold W, Huth F (1979) Light and electron microscopic investigations of nasopharyngeal carcinomas with regard to the viral etiology of these tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 94:87–109
- Döhnert G (1977) *Über lymphoepitheliale Geschwülste*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Hagelqvist E (1978) Light and electron microscopic studies on material obtained by fine needle biopsy. *Acta Otolaryngol [Suppl]* 354:38
- Henle W, Henle G, Lennette ET (1979) Das Epstein-Barr-Virus. *Spektrum der Wissenschaft* 9:35–44
- Hummeler K, Henle G, Henle W (1966) Structure of a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt lymphoma. *J Bacteriol* 91:1366–1368
- Klein G, Giovanella BC, Lindahl T, Fialkow P, Singh S, Stehlin JS (1974) 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* 71:4737–4741
- Lindenberger J, Ganzer U, Fortmeyer HP (1978) Die Heterotransplantation bösartiger Kopf- und Halsgeschwülste auf thymusaplastische nackte Mäuse. *Arch Otorhinolaryngol* 220:117–128
- Nadol JB (1977) Viral particles in nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope* 87:1932–1938
- Oshiro LS (1973) Corona viruses. In: Dalton AJ, Haguenu F (eds) *Ultrastructure of animal viruses and bacteriophages*. Academic Press, New York, pp 231–246
- Trumper PA, Epstein BC, Giovanella BD (1976) Activation in vitro by BUdR of a productive EB virus infection in the epithelial cells of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 17:578–587

Eingegangen am 24. Oktober 1979/Angenommen am 25. November 1979