

# 한국인 악성 림프종의 Epstein-Barr Virus 분포에 관한 연구

삼성서울병원 진단병리과 및 한양대학교 의과대학 병리학교실\*

고 영 혜 · 이 중 달\*

## Epstein-Barr Virus in Korean Malignant Lymphomas

Young-Hyeh Ko, M.D. and Jung-Dal Lee, M.D.

Department of Diagnostic Pathology, Samsung Seoul Hospital  
Department of Pathology, Hanyang University College of Medicine

To determine the prevalence of Epstein-Barr virus infection in lymphoid neoplasms of various histology and location, the paraffin tissues of 74 non-Hodgkin's lymphomas and 13 Hodgkin's diseases were studied by EBER and BHLF RNA in situ hybridization as well as immunostaining using LMP-1, EBNA-2, and ZEBRA. As a control, non-neoplastic lymphoid tissues from the nasal cavity(10), lymph node(38) and Waldeyer's ring(12) were investigated. In non-neoplastic control, EBV genome was detected in none of 10 nasal mucosa, 6 of 38 lymph node, and 1 of 12 Waldeyer's ring. EBV-positive non-neoplastic lymphocytes expressed CD45RO in 2 cases and CD20 in 4 cases. Non-Hodgkin's lymphoma was positive for EBV in 37.8% of the cases in which T-cell lymphoma showed higher rate(56%) than B-cell lymphoma(15%), especially in nasal lymphoma(80%) and angiocentric lymphoma(63.6%). Hodgkin's disease was EBV positive in 38.4% of the cases. EBV genome in tumor tissue existed in latent form as well as in lytic form. LMP-1 was positive in 80% of Hodgkin's disease and 39% of non-Hodgkin's lymphoma in which EBV genome was detected. EBNA-2 was expressed in 3 cases of non-Hodgkin's lymphoma. On the basis of protein expression, most lymphomas belonged to type II latency. These results support that EBV is associated with pathogenesis of malignant lymphoma although its mechanism still awaits to be clarified. (**Korean J Pathol 1996; 30: 1011~1017**)

**Key Words:** EBV, EBER, BHLF, Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease

### 서 론

악성 림프종의 발생에는 면역결핍, 바이러스, 종양

유전자등 여러 원인이 복합적으로 작용하는 것으로 유추되어 왔으며 원인 바이러스중 가장 잘 알려진 lymphotropic virus는 HTLV-1과 Epstein-Barr virus (EBV) 이다.

Epstein-Barr virus는 인간의 종양과의 연관성이 증명된 최초의 virus로 전염성단핵구증과 같은 양성질환과 Burkitt 림프종, 비인두 암종과 같은 악성종양의 원인 인자임이 밝혀져 있으며 최근에는 호즈킨 병<sup>1-3</sup>, 혈관면역모세포성 림프절종<sup>4</sup>, 다형성 세망종(비강및 비강외발생 T/NK cell 림프종)<sup>5-10</sup> 등에서 EBV 유전자가

접 수 : 1996년 4월 3일, 게재승인: 1996년 8월 5일

주 소 : 서울시 강남구 일원동 50, 우편번호 135-230

삼성서울병원 진단병리과, 고영혜

\*이 연구는 1992년도 한국과학재단 특정기초 연구지원에 의한 결과임.

매우 높은 빈도로 검출되어 이들 림프증식성 질환의 병인에도 EBV가 깊이 관련되어 있을 것으로 추정된다. 아직까지는 EBV가 종양발생의 어떤 단계에 어떤 기전으로 작용하는지 모르며 림프종외에도 위암, 폐암등의 여러 상피암종<sup>11,12</sup>에서도 EBV 유전자가 자주 검출되므로 EBV의 병인론적 역할에 대하여 의문이 제기되기도 한다. 그러나 종양 조직내에서 EBV의 clonal episome이 증명되며<sup>13</sup> latent membrane protein(LMP) 등이 흔히 검출되는 사실<sup>14</sup>을 토대로 림프종의 병인과 EBV의 연관성은 점차 확고해지고 있다. 우리나라에서도 박등<sup>15</sup>, 허등<sup>16</sup>이 호즈킨병에서 EBV의 분포를 조사한 바 있으나 본 연구에서는 여러 유형의 악성림프종에서 EBV의 감염율을 파악하고 악성림프종의 특성, 즉 발생부위, 면역표현형, 조직학적 유형에 따라 감염율의 차이를 분석함으로써 한국인 악성림프종에서의 EBV의 분포 및 빈도를 상호 비교한 종합적인 정보를 얻고자 하였다.

## 연구 대상

1984년부터 1994년까지 한양대학병원 조직병리과에서 악성림프종으로 진단되었던 300예의 비호즈킨 림프종 가운데 T, B의 면역표현형 및 부위가 고르게 분포되도록 안배하여 비강원발성 림프종 10예(모두 T 세포), Waldeyer환 원발 림프종 20예(B 세포 8예, T 세포 12예), 림프절 원발 림프종 20예(B 세포 10예, T 세포 10예), 위장관 림프종(B 세포 9예, T 세포 1예), 피부림프종 12예(모두 T 세포) 및 자궁경부 1예(T 세포) 안와 1예(B 세포)와 호즈킨병 13예를 비롯한 모두 87예의 악성 림프종을 대상으로 하였다. 면역학적 표현형의 결정은 파라핀 포매된 조직에 사용 가능한 세포 표지자를 이용하여 일반적인 avidin-biotin peroxidase complex(ABC)법으로 시행하였다. 림프종세포 표지자의 일차항체로는 CD45RB(Common leukocyte antigen, Dakopatts), CD45RO(UCHL-1, Dakopatts), CD20(L26, Dakopatts), CD43(MT1, Biotest), CD45RA(MB2, Biotest), CD68(Dakopatts)을 일괄적으로 사용하였다.

정상림프조직에서의 EBV의 분포를 알기 위하여 대조군으로 60예의 비강(10예), Waldeyer환(12예), 림프절(38예)의 비종양림프조직을 검색하였고 이들의 병리진단은 각각 용종(비강), 반응성증식(림프절), 만성여포성편도선염(Waldeyer환)등이었다.

## 연구 방법

### 1. 악성림프종의 조직학적 분류

비호즈킨 림프종의 조직학적 분류는 미국 국립 암

연구소의 실용공식(Working Formulation of NHL for Clinical Usage)<sup>17</sup>에 Suchi등의 T세포 림프종 분류법<sup>18</sup>을 추가하여 시행하였다.

### 2. EBV 관련 단백질의 면역조직화학적 염색

EBER양성종양의 EBV 관련단백의 발현을 보기 위하여 LMP(Dakopatts, 희석배수 1:50), EBNA-2(Dakopatts, 1:50), ZEBRA(Dakopatts, 1:40)의 단클론항체로 microwave 처리후 통상적인 ABC법으로 면역염색을 시행하였다. LMP의 양성대조군으로는 LMP 양성인 호즈킨림프종을 사용하였다. 음성대조군으로는 단클론항체대신 정상혈청을 사용하였다.

### 3. EBER 동소보합결합

EBV 유전자를 검출하기 위한 동소보합결합은 FITC-labelled EBER oligonucleotide(Dakopatts)를 사용하였다. 과정을 요약하면 4 um 두께의 파라핀 절편을 탈파라핀과 재함수과정을 거친후 6 ug/ml의 proteinase K(Sigma, USA)에서 30분간 37°C에서 작용시킨 다음 증류수로 세척하고 99% 에탄올에 탈수후 건조시켰다. EBER 소식자를 한방울 도포한후 37°C에서 2~24시간 작용시키고 ISH detection kit (Dakopatts)로 신호를 발현시켰다. 양성대조군으로 ENV 양성인 호즈킨 림프종을 사용하였으며 양성인 세포는 핵내에 검은 자색으로 염색되었다.

### 4. 이중 면역조직화학적 염색 및 동소보합결합

양성 림프조직의 EBV 양성세포의 면역표현형을 알기 위하여 한 슬라이드에 세포표지자에 대한 면역조직화학적염색을 시행한후 이어 EBER 동소보합결합을 시행하였다. 요약하면 탈파라핀 슬라이드에 통상적인 ABC법으로 면역조직화학적 염색을 시행한후 AEC(3-amino-9-ethyl-carbazole)로 발색시켜 증류수로 세척한 슬라이드를 0.2N HCL에 10분간 작용시켰다. 이어 6ug/ml의 proteinase K에 15분간 37°C에 작용시킨후 증류수에 세척하고 0.25% acetic anhydride, 0.1 M triethanolamine, pH 8.0에 10분간 반응시켜 증류수에 세척한후 건조하여 위에 기술한것과 같은 방법으로 EBER 동소보합결합을 시행하였다.

## 연구 결과

### 1. 양성림프조직의 EBER 양성률

모두 60예의 양성조직중 7예(11.7%)에서 EBER 양성이었다고 부위별로 보면 림프절이 6예(15.8%), 비강점막이 0예(0%), Waldeyer환이 1예(8%)이었다. 연령별로 보면 소아연령환자 38명중 6예(15.8%)와 성인

환자 22명중 1예(5%)에서 검출되었다. 감염림프구가 가장 흔히 관찰된 림프절에서 연령별분포는 소아환자는 27예중 6예(22%)가 양성이었으며 성인환자 11예는 모두 음성이었다.

림프절내에서 EBER 양성 림프구의 분포는 림프여포간이나 여포내에서 비슷한 분포로 발견되었고 아데노이드에서는 여포내에서 관찰되었다. 아데노이드를 피복한 비인두 접막에서는 양성세포가 관찰되지 않았다. EBER양성 림프구의 면역표현형을 조사한바, 7예의 EBER양성조직중 아데노이드 1예는 1~2개의 림프구만이 양성반응을 보였는데 이는 CD20, CD45RO에 모두 음성이어서 세포계열을 알수 없었다. 6예의 림프절에서는 EBER양성인 세포들이 비교적 많았으

며 4예는 CD20양성인 세포가 대부분이었으며 2예는 주로 CD45RO에 양성반응을 보였다.

## 2. 비호즈킨림프종

1) EBER 및 BHLF양성률(Table 1): 74예의 비호즈킨 림프종중 28예(37.8%)는 EBER나 BHLF probe 중의 최소한 하나에 대해 양성 반응을 보였고 EBER과 BHLF 모두에 양성인 예도 2예 있었다.

2) 발생부위에 따른 EBV 감염률의 차이(Table 1): 비호즈킨 림프종중 비강원발성 림프종은 10예중 8예(80%), Waldeyer환 림프종은 20예중 5예(25%), 림프절은 20예중 9예(45%), 위장관 10예중 1예(10%), 피부는 12예중 5예(41%)에서 양성이어서 특히 비강원

Table 1. Distribution of EBV according to location and immunophenotype of non-Hodgkin's lymphoma

	NC		WR		LN		GI		Skin		Others		Total
	T	B	T	B	T	B	T	B	T	B	T	B	
EBER+BHLF-	6	-	1	2	1	-	5	-	-	-	-	-	16
EBER-BHLF+	1	4	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	10
EBER+BHLF+	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2
EBER-BHLF-	2	4	11	5	6	-	9	7	-	-	2	-	46
Total	10	8	12	10	10	1	9	12	0	0	2	-	74

NC: Nasal cavity, WR:Waldeyer's ring, LN:lymph node

Table 2. EBER positivity related to histologic type by modified WF in non-Hodgkin's lymphoma

Histologic type/EBV	NC		WR		LN		GI		Skin		Others		Total
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
SL	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
FL	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	-	-	3
SCC	-	-	-	-	-	1	-	-	1	1	-	1	4
Mixed	-	-	-	3	3	3	-	1	-	3	-	-	13
Large	-	-	2	6	5	1	1	5	1	1	-	1	23
IBL	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	3
Burkitt	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-	-	-	3
Angiocentric	8	2	3	4	-	-	-	-	3	2	-	-	22
AILD-like	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2
Total	8	2	5	15	9	11	1	9	5	7	0	2	74

WF: Working Formulation of NCI, SL: Small lymphocytic, FL: Follicular lymphoma, PR: Polymorphic reticulosis, IBL: Immunoblastic lymphoma, NC: nasal cavity, WR: Waldeyer's ring, Others: cervix and eye

발성 림프종이 EBV 감염률이 높았다.

3) 면역표현형에 따른 EBV 감염률의 차이(Table 2): 비호즈킨 림프종 74예중 T세포형이 41예, B세포형이 33예였으며 T세포형은 23예(56%), B세포형은 5예(15%)에서 EBV 유전자가 양성으로 나타나 T세포 림프종의 EBV 감염률이 매우 높았다. T세포 림프종중에서도 비강원발성인 경우 10예중 8예(80%), Waldeyer환인 경우 8예중 4예(50%), 림프절의 경우 10예중 5예(50%), 피부는 12예중 5예(42%)에서 양성 이어서 비강원발성 림프종이 가장 높은 감염률을 보였다.

4) 조직학적 분류에 대한 EBV 감염률의 차이(Table 2): 실용공식에 따른 각 조직학적 아형에는 연구대상의 수가 고르게 분포되지 않아 EBV의 감염률을 비교할 수 없었으며 비교적 수가 많았던 혼합소,대세포형은 13예중 3예에서(23%), 대세포형은 23예중 9예(39%)에서 양성이었다. 한편 혈관중심성림프종은 22예중 14예에서(63.6%) 양성이었다.

3. 호즈킨 림프종의 EBV 감염률(Table 3)

호즈킨 림프종은 13예중 5예(38.4%)에서 양성이었

으며 혼합세포형이 9예중 4예에서 양성이었고 결절성경화형이 4예중 1 예가 양성이었다.

4. EBV 관련 단백질 발현(Table 4, 5)

비호즈킨 림프종은 전체 74예중 LMP가 11예에서 ZEBRA는 2예에서 발현되었고 EBNA-2는 음성이었다. 호즈킨 림프종은 4예에서 LMP 양성이었으며 EBNA-2와 ZEBRA는 모두 음성이었다.

고 찰

이 연구에서 EBV 유전자는 비호즈킨 림프종의 37.8%에서 검출되었고 특히 T형 림프종의 감염률이 56%로 15%였던 B형 림프종보다 월등히 높았다. T 세포형 림프종이 대부분인 비강원발성 림프종은 80%에서 EBV유전자 양성이었다. 이와같이 T세포 림프종에 EBV의 감염률이 높은 현상은 구미지역 및 홍콩<sup>6,19-21</sup>과 유사하여 T세포 림프종과 EBV와의 높은 연관성은 지역적, 인종적 차이가 없이 공통적인 현상으로 생각된다. T세포림프종중 에서도 비강에서 발생하는 T 세포림프종에 EBV의 감염률이 훨씬 높

Table 3. EBER positivity related to subtypes of Hodgkin's lymphoma

Subtype/EBER	+	-	Total
LP	-	-	-
NS	1	3	4
MC	4	5	9
LD	-	-	0
Total	5	8	13

LP: lymphocyte predominance, NS: nodular sclerosis, MC: mixed cellularity LD: lymphocyte depletion

Table 5. Positivity for EBV-related protein in Hodgkin's disease

Subtype	LP	NS	MC	LD	Total
EBER(+) case	0	1	4	0	5
LMP	-	-	4	-	4
EBNA-2	-	-	-	-	0
ZEBRA	-	-	-	-	0

LP: lymphocyte predominance, NS: nodular sclerosis, MC: mixed cellularity LD: lymphocyte depletion

Table 4. Positivity for EBV-related protein in non-Hodgkin's lymphoma

EBER(+) cases	NC	WR	LN	GI	Skin	Others	Total
	8	5	9	1	5	0	28
LMP	2	1	6	-	-	-	11
EBNA-2	-	-	-	-	-	-	0
ZEBRA	1	-	1	-	-	-	2

WF: Working Formulation of NCI, SL: Small lymphocytic, FL: Follicular lymphoma, PR: Polymorphic reticulosis, IBL: Immunoblastic lymphoma, NC: nasal cavity, WR: Waldeyer's ring, Others: cervix and eye



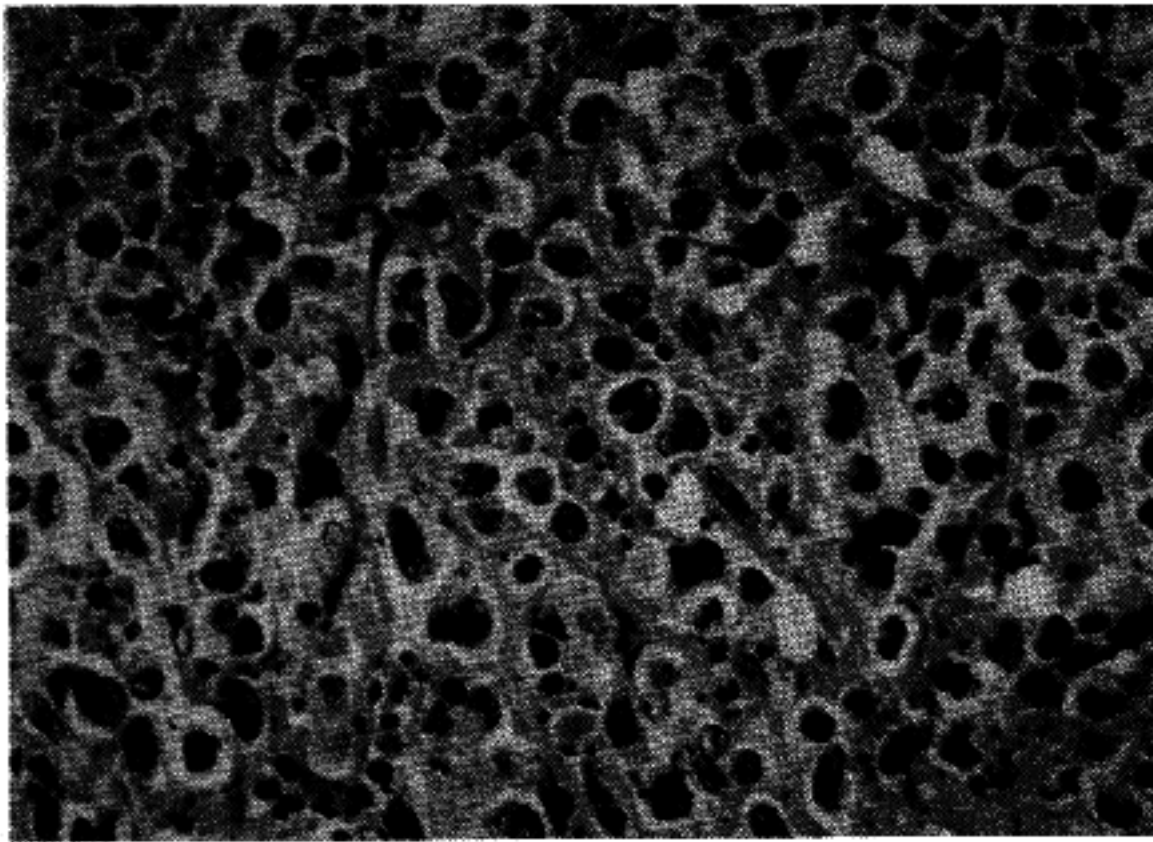


Fig. 1. Angiocentric large cell lymphoma in the nasal cavity.

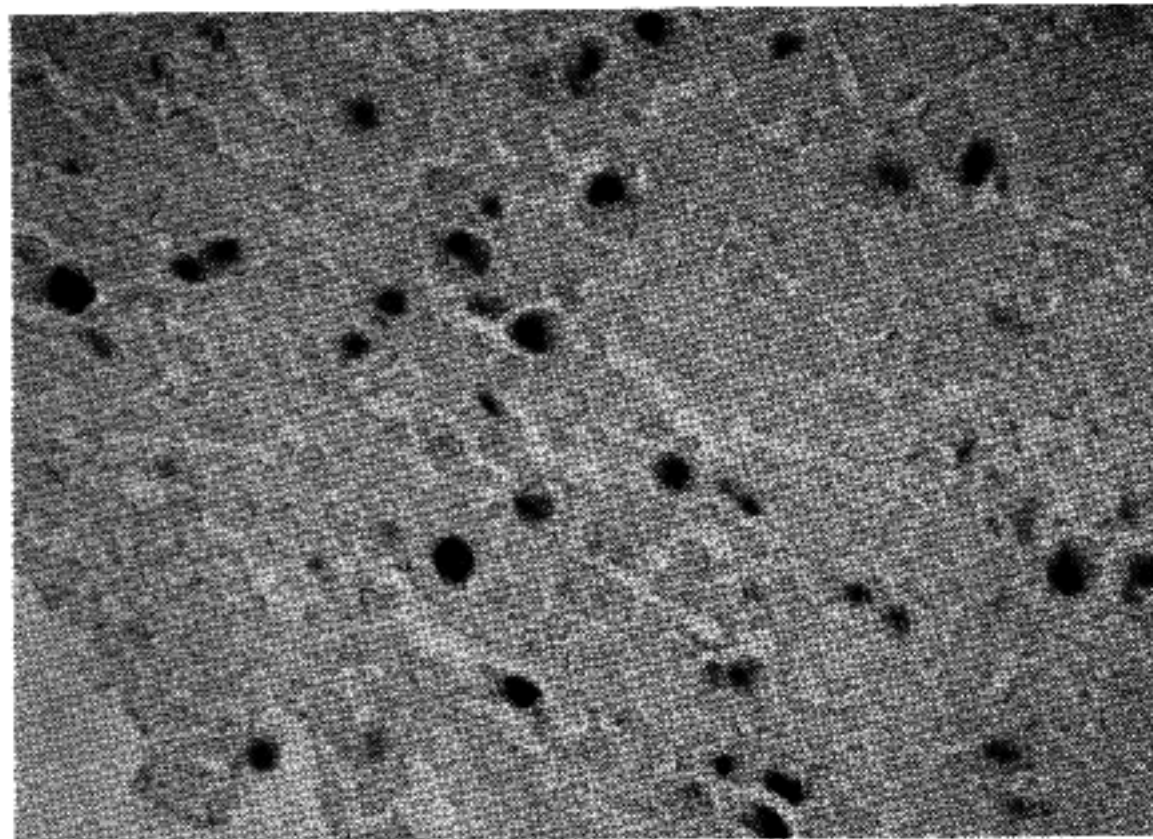


Fig. 2. EBV signal in the nuclei of tumor cells.

은것도 외국에서의 경향과 일치하였다<sup>5-7,10,22</sup>.

비강림프종과 EBV의 밀접한 연관성을 설명할 수 있는 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 아마 이종양의 면역학적 특성과 연관성이 있을것으로 추정된다. 정상 비강 점막에서 EBV감염 림프구의 분포를 조사한 연구는 매우 최소한데 Cham<sup>등</sup><sup>6</sup>은 20세의 편도비인두, 비강점막증 2예에서 소수의 EBV양성 림프

구를 관찰하였으나 이들 양성예들의 면역표현형과 정확한 부위에 대하여는 밝히지 않았다. 본 연구에서 비종양성 비강점막 10예에서 침윤된 림프구중 EBV양성 세포는 전혀 없었던 것은 림프종의 경우와는 매우 상반된 소견이었다. 면역학적으로 비강에 호발하는 림프종은 많은 경우 CD2양성, CD56 양성, CD3음성, CD16음성, CD57음성이며 흔히 T세포수용

체유전자재배열을 결여하여 NK 세포 림프종으로 분류된다. T세포와 NK 세포에 공통된 전구세포로부터 기원한 태아 NK 세포와 미분화 T세포는 공통적으로 세포막의 CD3 음성, 세포질내 CD3 양성, CD56 양성으로 이 두세포계열의 유일한 감별점은 T세포 수용체유전자의 재배열이 없는 점이다<sup>21</sup>. 정상적으로 EBV 수용체는 말초 T 세포에는 드무나 흉선피질미성숙흉선세포에 주로 발현된다<sup>22</sup>는 점을 고려할 때 태아 NK 세포 혹은 미분화 T 세포의 면역형을 보이는 비강원발성 CD56 양성 림프종이 EBV의 감염률이 높은 점을 설명할 수 있을 것으로 생각되며 이를 뒷받침하기 위하여 태아 NK 세포의 EBV수용체 발현에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다.

본 연구에서 조직학적 아형에 따른 EBV의 감염률은 혈관중심성림프종이 63.6%로 높은 감염률을 보였고 2예의 혈관면역모구성 T 세포림프종은 EBV 음성이었다. 외국의 보고 예를 요약하면 풍토성 Burkitt 림프종은 90% 이상, 비풍토성 Burkitt 림프종은 약 15%, 혈관중심성림프종은 50~70%, 혈관면역모구성 T세포림프종은 거의 100%, CD30양성 역형성대세포 림프종은 12~66%에서 EBV가 검출된다<sup>6</sup>.

호즈킨병의 38.4%에서 EBV가 양성인 것은 구미인이 50% 이상, 페루와 온두라스가 90% 이상<sup>25,26</sup>, 국내의 허등<sup>16</sup>이 67%로 보고한 것에 비해 현저히 낮은 빈도를 보였으며 이것은 검색수가 적고 동소조합 결합의 작용시간이 2시간으로 짧았기 때문으로 해석하였다. 호즈킨병의 아형에 따른 차이는 검색수가 적어 비교할수 없었는데 외국의 경우 혼합세포형의 감염률이 높고 결절형림프구우세형은 매우 낮은 빈도를 보이는 반면 국내에서 허등<sup>16</sup>은 연령, 조직학적 아형에 관계없이 약 60~70%에서 양성으로 나타나는 것으로 보고하였다.

EBV 관련단백은 비호즈킨 림프종의 EBV양성에의 39%에서 LMP를, 7%에서 ZEBRA를 나타내었다. 호즈킨 림프종은 EBV 유전자가 양성이었던 5예중 4예(80%)에서 LMP 단백을 발현하였고 EBNA-2와 ZEBRA는 음성이었다. EBNA-2는 잠복감염시 발현되는 단백질의 하나로 감염된 세포와 바이러스 유전자 발현의 trans-activator로 강력한 B 림프구 변형 및 세포독성 T 세포 반응의 유도항원으로 작용하며 장기이식후 발생하는 림프종이나 생체외 림프모구세포주에는 발현되나 버키프림프종, 호즈킨병, 비인두 미분화암종에는 발현되지 않는다. LMP도 EBV감염 림프구에 대한 면역반응을 유도하며 B림프구의 변형력이 강한데 버키프림프종에는 발현되지 않고 호즈킨병, 비인두미분화암의 일부에 발현된다. 이들 항원의 발현에 따라 EBV의 잠복상태를 구분하면 이 연구의 비호

즈킨림프종과 호즈킨병의 EBV 관련단백 발현양상은 EBNA-2 음성, LMP 양성인 II 형 잠복감염에 해당하였다<sup>27</sup>.

이 연구에서 BHLF가 비호즈킨 림프종에서 검출되었고 ZEBRA 단백질의 발현이 일부에서 증명되었다. ZEBRA 항원은 DNA의 복제에 관여하는 유전자의 촉진자에 결합하여 잠복감염상태에서 용해성감염상태로 변환하는데 중요한 역할을 한다. BHLF도 용해성감염상태에서 전사되는 immediate early mRNA<sup>26</sup>이므로 이들의 발현은 종양 조직내에 잠복감염되어 있는 EBV가 용해형으로 변환되었음을 시사하며 환자의 면역상태의 저하를 반영하는 것으로 해석되고 있다. 이 연구의 검색대상대상에서는 면역저하를 뒷받침할 검사는 시행하지 못하였다.

## 결 론

본 연구결과 한국인 악성림프종의 38%가 EBV와 연관되어 있으며 특히 말초 T세포형 림프종, 비강원발성 림프종, 혈관중심성림프종이 EBV에 높은 빈도로 감염되었다. EBV는 대개 II 형 잠복감염을 보이며 일부에서 용해형으로도 존재하였다. LMP-1 단백질이 EBV 양성인 비호즈킨림프종의 39%에서, 호즈킨병의 80%에서 검출되었다.

이상의 소견은 EBV가 림프종 생성에 있어서 관여하는 기전이 아직 밝혀져 있지 않음에도 불구하고 한국인의 악성 림프종 생성에 있어 EBV가 관여하고 있음을 뒷받침해 주는 결과로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, Purtilo DT, Sklar J. EB viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 86-91.
2. Herbst H, Niedobitek G, Kneba M, Hummel M, Finn T, Anagnostopoulos I, Bergholz M, Krieger G, Stein H. High incidence of EBV genomes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1990; 137: 13-8.
3. Delsol G, Brousset P, Chittal S, Rigal-Huguet F. Correlation of the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and in situ hybridization with biotinylated BamHI-W probes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1992; 140: 247-53.
4. Knecht H, Sahli R, Shaw P, Meyer C, Bachmann E, Odermatt BF, Bachmann F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in lymph node biopsies from patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Br J Hematol* 1990; 75: 610-4.

5. Harabuchi Y, Yamanaka N, Kataura A.: Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma. *Lancet* 1990; 335: 128-30.
6. Chan JKC, Yip TTC, Tsang WYW, Ng CS, Lau WH, Poon YF, Wong CCS, Ma VWS. Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 938-46.
7. Kanavaros P, Lescs MC, Briere J, Divine M, Galateau F, Joab I, Bosq J, Farcet JP, Reyes F, Gaulard P. Nasal T-cell lymphoma: A clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with EBV. *Blood* 1993; 81: 2688-95.
8. Tsang WYW, Chan JKC, Yip TTC, NG CS, Wong KF, Poon YF, Ma VWS. In situ localization of EBV encoded RNA in non-nasal/nasopharyngeal CD56-positive and CD56-negative T-cell lymphomas. *Hum Pathol* 1994; 25: 758-65.
9. Gorp JV, De Bruin PC, Sie-Go DMDS, Van Heerde P, Ossenkoppele GJ, Rademakers LHPM, Meijer CJLM, Van Den Tweel JG. Nasal T-cell lymphoma: a clinicopathological and immunophenotypic analysis of 13 cases. *Histopathology* 1995; 27: 139-48.
10. Ho FCS, Srivastava G, Loke SL. Presence of Epstein-Barr virus DNA in nasal lymphomas of 'B' and 'T' cell type. *Hematol Oncology* 1990; 8: 271-81.
11. Gal AA, Unger ER, Koss MN, Benedict Yen TS. Detection of EBV in lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 1991; 4: 264-68
12. Burke A, Benedict Yen TS, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with EBV demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-80.
13. Raab-Traub N, Flynn K. The structure of the termini of the EBV as a marker of clonal cellular proliferation. *Cell* 1986; 47: 883-9.
14. Pellesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of EBV latent gene products in tumor cells of Hodgkin's disease. *Lancet* 1991; 337: 320-2.
15. Park CS, Juhng SW, Yoo JY: Detection of Epstein-Barr viral genomes in Hodgkin's disease. *Proceedings of the second Japanese-Korean lymphoreticular workshop. Lymphoreticular cell foundation, Kumamoto, Japan, 1991, pp 176.*
16. Huh JR, Kim CW. Demonstration of EBV in Hodgkin's disease by in situ hybridization method. *대한암학회지* 1993; 25: 941-6.
17. NCI sponsored study of classification of NHLs. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35.
18. Suchi T, Lennert K, Tu LY. Histopathology and histochemistry of PTCL: A proposal for their classification. *J Clin Pathol* 1987; 40: 995-1015.
19. Hamilton-Dutoit S, Pallesen G, A survey of EBV gene expression in sporadic non-Hodgkin's lymphomas: detection of EBV in a subset of peripheral T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1992; 140: 1315-25.
20. Korbjuhn P, Anagnostopoulos I, Hummell M. Frequent latent EBV infection of neoplastic T-cells and bystander B-cells in HIV-negative European peripheral pleomorphic T-cell lymphomas. *Blood* 1993; 82: 217-23.
21. Ott G, Ott M, Feller AC, Seide S, Muller-Hermelink HK. Prevalence of EBV DNA in different T-cell lymphoma entities in a European population. *Int J Cancer* 1992; 51: 562-7.
22. Weiss LM, Gaffey MJ, Chen YY, Frierson HF. Frequency of EBV DBA in "Western" sinonasal and Waldeyer's ring non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 156-62.
23. Lanier LL, Spits H, Phillips JH. The developmental relationship between NK cells and T cells. *Immunology Today* 1992; 13: 392-5.
24. Tsoukas CD, Lambris JD. Expression of EBV/C3d receptors on T cells: biological significance. *Immunology Today* 1993; 14: 56-9.
25. Chang KL, Albuja PF, Chen YY, Johnson RM, Weiss LM. High prevalence of EBV in the RS cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993; 81: 496-501.
26. Ambinder RF, Browning PJ, Lorenzana I, Leventhal BG, Cosenza H, Mann RB, Mac Mahon EM, Medina R, Cardona V, Grufferman S. EBV and childhood Hodgkin's disease in Honduras and the United States. *Blood* 1993; 81: 462-7.
27. Ambinder RF, Mann RB. Detection and characterization of EBV in clinical specimens. *Am J Pathol* 1994; 145: 239-52.
28. Kieff E, Liebowitz D. Epstein-Barr virus and its replication. In: Knippe DM eds. *Virology*, 2nd edition, New York, Raven Press, 1990, 1889-911.