

## 위의 림프상피종모양 암종

— Epstein-Barr 바이러스가 검출된 4예 보고 —

한림대학교 의과대학 병리학교실, <sup>1</sup>고려대학교 의과대학 병리학교실

남은숙 · 김덕환 · 안혜경 · 신형식 · 김영식<sup>1</sup> · 김한겸<sup>1</sup> · 김인선<sup>1</sup>

### Lymphoepithelioma-like Carcinomas of the Stomach

— Report of 4 cases associated with Epstein-Barr virus —

Eun Sook Nam, Duck Hwan Kim, Hye Kyung Ahn, Hyung Sik Shin,  
Young Sik Kim<sup>1</sup>, Han Kyum Kim<sup>1</sup>, and Insun Kim<sup>1</sup>

Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University, Seoul 134-701, <sup>1</sup>Korea University

Lymphoepithelioma-like carcinoma (LELC) that histologically resembles nasopharyngeal lymphoepithelioma has been reported in various sites including the stomach, salivary gland, lung, skin, thymus, tonsil and uterine cervix. LELC of the stomach was rarely reported after the first report by Burke et al. in 1990. More than 60% of them were associated with Epstein-Barr virus (EBV). Most commonly affecting elderly Asians with slight male predominance (M/F ; 1.2/1), it usually is located in the proximal portion of the stomach and distinguished from lymphoid-rich adenocarcinoma by the absence of definitive glandular differentiation in the LELC. We recently experienced 4 cases of LELC of the stomach associated with EBV. Patients consisted of two Korean females and two Korean males with one in 3rd decade, one in 5th decade and two in 6th decade. The tumors of all cases were located in the proximal portion of the stomach. Gross types were 1 Borrmann type I, 2 Borrmann type II and 1 early gastric carcinoma type IIc. The size of the tumors varied from 0.8 cm to 7 cm. Microscopic findings were similar in all 4 tumors.; The tumors were composed of syncytial nests of undifferentiated cells having vesicular nuclei with prominent nucleoli, admixed with abundant lymphoplasmic cell infiltration in the stroma. Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were reactive for cytokeratin and the stromal lymphocytes were mostly T cells. There were dark hybridization signals in the nuclei of most of the tumor cells but no signals in the stromal lymphocytes in three cases on *in situ* PCR hybridization and on all cases PCR amplification for EBNA-1. It is concluded that LELCs of the stomach have distinctive histologic characteristics and the usual association with EBV. Further accumulation of these cases will define the prognosis. (Korean J Pathol 1998; 32: 680~686)

**Key Words:** Lymphoepithelioma-like carcinoma, Epstein-Barr virus, Stomach

### 서론

Epstein-Barr virus (EBV)는 172 Kb크기의 이중나선구

조의 DNA로 이루어진 헤르페스바이러스로 1964년 Epstein등<sup>1</sup>에 의해 Burkitt 림프종 환자에서 처음 발견되었으며 그 후 단핵 증가증, 호지킨 림프종, 말초 T세포 림프종, 장기이식환자에서 발생한 림프종 등의 림프종 식성 질환 외에 비인두암종과 림프상피종모양 암종 등의 상피성 암종에서도 EBV의 유전자 발현이 확인되고 있다.<sup>2</sup> 비인두의 림프상피종과 조직학적으로 유사한 암종이 폐, 흉선, 편도, 피부, 구강, 타액선, 자궁경부 등에

접 수: 1997년 12월 20일, 게재승인: 1998년 6월 5일

주 소: 서울 강동구 길동 445번지, 우편번호 134-701

강동성심병원 해부병리과, 남은숙

ISSN : 0379-1149

서 발생되고 있으며,<sup>3</sup> 위의 림프상피종모양 암종은 (lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC) 1990년 Burke 등<sup>4</sup>이 처음으로 기술한 이래 약 50여 예가 영문잡지에 보고 되어 있다.<sup>5-18</sup> 위의 림프상피종모양 암종 대부분에서 EBV 유전자가 검출되고 있으며 그 생물학적인 관계규명에 활발한 연구가 진행되고 있다.

저자들은 최근 EBNA-1에 대해 중합효소 연쇄반응과 *in situ* PCR hybridization 방법으로 Epstein-Barr 바이러스가 검출된 위의 림프상피종모양 암종 4예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

54세된 여자환자가 4년 전부터 시작된 명치부 통증이 최근 심해져 시행한 위 내시경검사서 위의 분문부에 종양이 발견되어 조직검사 후 전위절제술을 시행하였다. 종양은 절제된 위의 분문부에 위치하였으며 장경 5



Fig. 1. The totally resected stomach reveals a 5cm sized polypoid tumor with central ulcer in the cardia (Case 1).

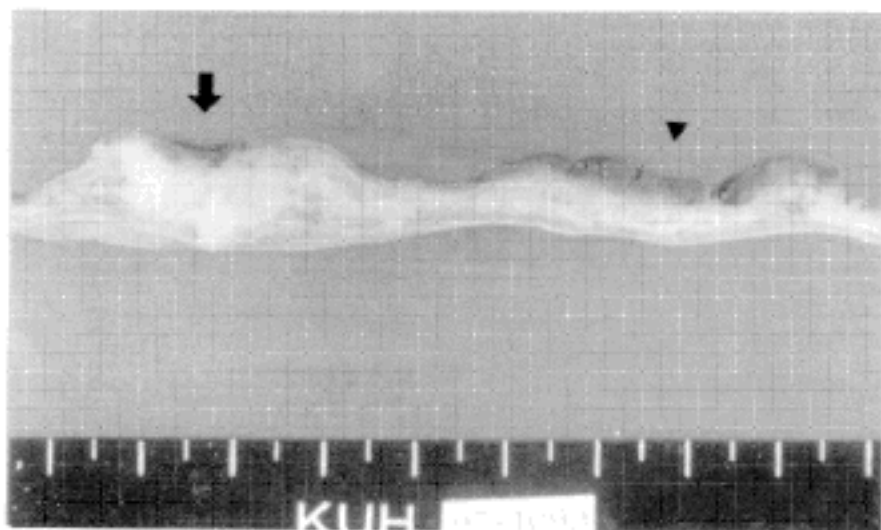


Fig. 2. The tumor shows multinodular growth with pushing margin of lymphoepithelioma-like carcinoma (arrow) and well differentiated adenocarcinoma (arrow head) (Case 3).

cm 크기로 중심 궤양을 동반한 용종형이었다 (Fig. 1). 절단면에서 종괴는 회백색의 연한 정도로 비교적 주위와 경계가 좋았으며 주위 지방조직까지 침범하였고 15개의 구역 림프절 중 7개에 전이가 있었으며 원격전이는 없었다.

증 례 2.

환자는 28세 남자로 1년전 부터 명치부 통증과 혈변이 있어 조직검사상 고도 이형성으로 진단되어 전위절제술을 시행하였다. 종양은 상부체부에 위치하며 궤양을 동반한 약간 용기된 모양으로 경계가 좋았으며 위 주위 지방조직까지 침윤하고 있었다. 35개의 구역 림프절 중 1개에서 전이가 관찰되었으며 원격전이는 없었다.

증 례 3.

48세 남자환자가 5개월 전부터 발생한 복부동통을 주소로 내원하였다. 위내시경 생검 후 전위절제술을 시행하였다. 절제된 위 점막의 체부에 장경 3.8 cm 크기의 종괴가 있었으며 주위의 점막이 불규칙하였다. 절단면 소견 상 중심부에 궤양을 동반한 회백색의 고형성 종괴가 결절성으로 증식하며 장막까지 침윤되고 있었다 (Fig. 2). 림프절 전이와 원격전이는 관찰되지 않았다.

증 례 4.

평소 건강하던 57세 여자환자가 2개월 전 시행한 종합검진 시 위내시경검사서 하부체부에 조기위암 IIc 형에 해당되는 병소가 발견되어 점막절제술을 시행하였다. 절제된 점막과 점막하층에서 종양이 관찰되었으며 그 후 시행된 아전위절제술에서 남아있는 종양세포는 관찰되지 않았다.

1) 현미경적 소견: 현미경 소견상 4예 모두 유사한 조

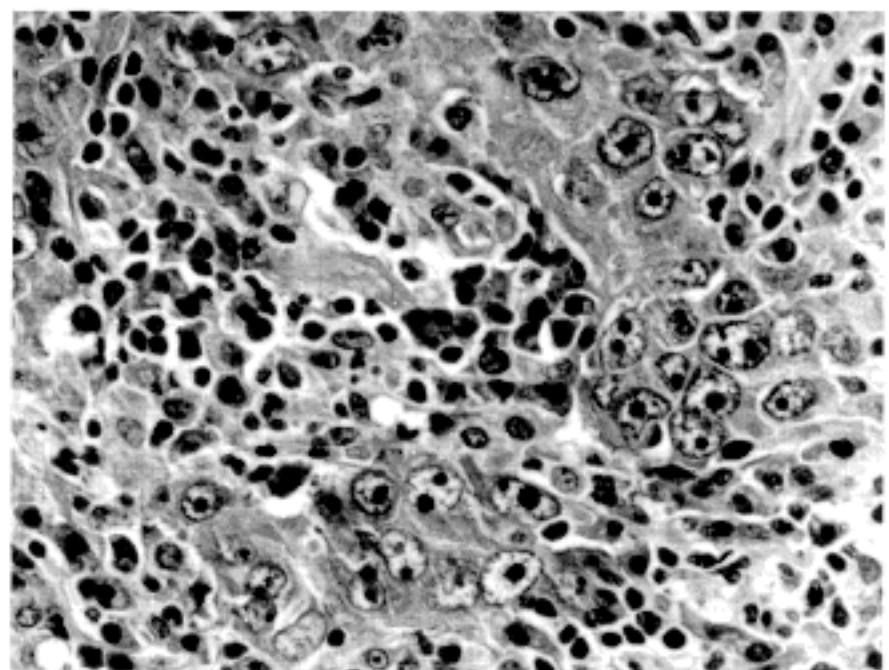


Fig. 3. Syncytial sheets of tumor cells having large vesicular nuclei with prominent nucleoli, admixed with abundant lymphoplasmic cells in stroma (Case 1).

적소견이었다. 종양세포는 둥근 수포성 핵과 뚜렷한 한 개 내지 두개의 핵 소체를 갖는 미분화된 세포들이 크고 작은 합포체를 이루고 있었으며 흔하게 유사분열이 관찰되었으나 증례 2와 4는 유사분열이 비교적 드물었다. 증례 3과 4에서는 종양의 경계부위에서 가끔 미세선구조가 관찰되기도 하였다. 간질에는 풍부한 림프구, 형질구와 함께 소수의 호산구 및 조적구들이 종양세포의 군집을 둘러싸거나 군집내로 침윤하고 있었다 (Fig. 3). 림프여포는 증례 3과 4에서 자주 관찰되었으며 호산구 및 호중구는 증례 2와 4에서 자주 관찰되었다. 증례 3에서 궤양부위의 종괴는 림프상피종모양 암종이었으나 궤양주변의 불규칙한 침막에는 분화가 좋은 조기 선암이 관찰되었으며 두 형태의 종양은 국소적으로 섞여 있는 부위도 있었으나 분명히 구별되는 종괴를 형성하고 있었다.

2) 면역조직화학 검사 및 EBV에 대한 *in situ* PCR hybridization과 PCR: 면역조직화학 검사는 통상의 방법으로 처리된 H&E 슬라이드를 검색하여 고성이 산되고 피사가 없는 부위를 선택하여 cytokeratin, epithelial membrane antigen, leukocyte common antigen, CD3, CD20에 대한 monoclonal antibody와 LSAB kit (Dako)를 이용하여 면역조직화학검사를 시행하였다. *in situ* PCR hybridization은 EBV primer (EBV BamHIW, F: 5'-AAA-GCGGGTGCAGTAACAGGTAAT-3', R ; 5'-TIGACTG-AGAAGGTGGCC TAGCAA-3')에 대해 *in situ* PCR thermal cycler (Perkin Elmer GeneAmp In Situ PCR System 1000)에서 증합효소 연쇄반응을 시행한 후 anti DIG antibody (1 : 1000)와 발색제로 BCIP (5-bromo-4-chloro-3-indolphosphate)/NBT (nitroblue tetrazolium)가 포함된 substrate solution으로 발색한 후 fast green으로 대조염색하였다. Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA)에 대

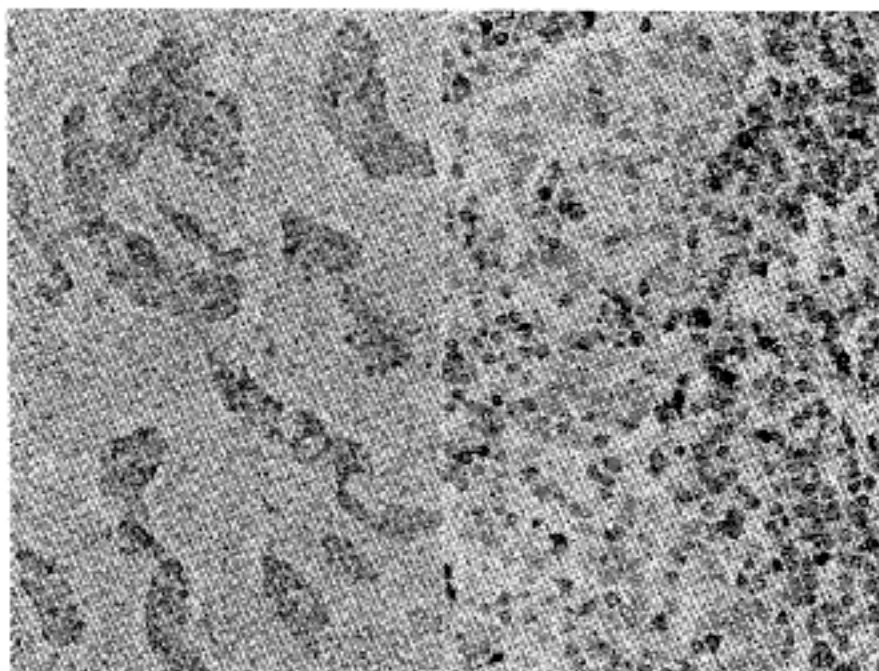


Fig. 4. Tumor cells are positive for Cytokeratin (left) and stromal lymphocytes are positive for CD3 (right) on immunohistochemical stain (Case 3, ABC method).

한 증합효소 연쇄반응은 파라핀 블록에서 DNA를 high pure PCR template preparation kit (Boehringer Mannheim)의 protocol에 따라 추출하였으며 EBNA-1의 염기서열 (F: 5'-TGATAACCATGGACGAGGAC-3', R: 5'-CTTCA-AGTTCATTTGGCTGC-3')을 시발체로 사용하여 증합효소연쇄반응을 시행하였다. 양성대조로는 EBV 양성 증례 template를 사용하였고 음성대조로는 template DNA를 가하지 않은 반응액을 사용하였다. 일어난 증합효소 반응산물을 20 µg ethidium bromide가 함유된 1.2% agarose gel에 loading dye와 함께 10 µl씩 각각 loading 한 후 100 volt에서 20~25분간 전기 영동시킨 다음 UV

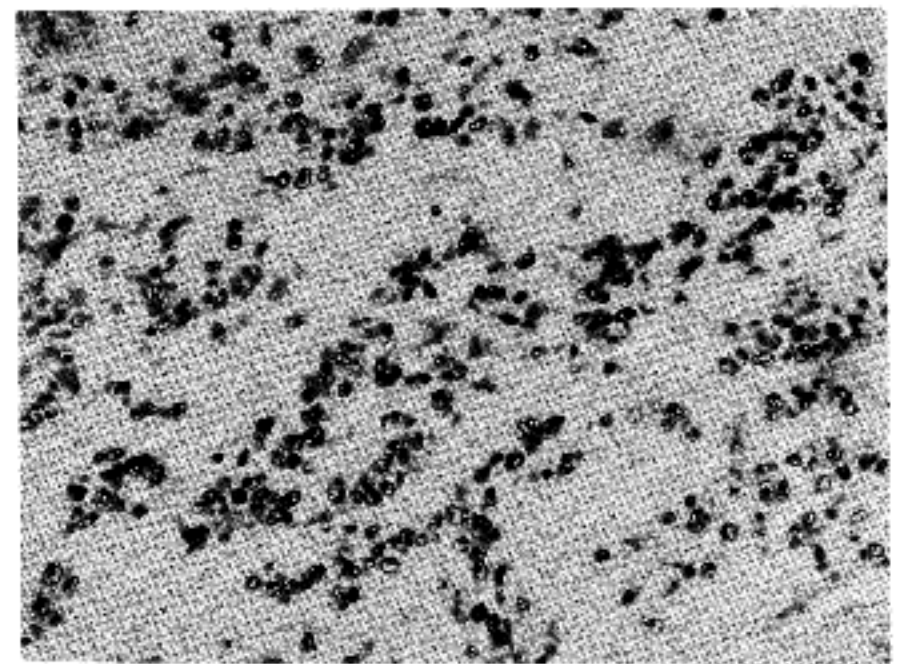


Fig. 5. Dark hybridization signals in the nuclei of nest of tumor cells, but no signals in the stromal lymphocytes on *in situ* PCR hybridization (Case 1).

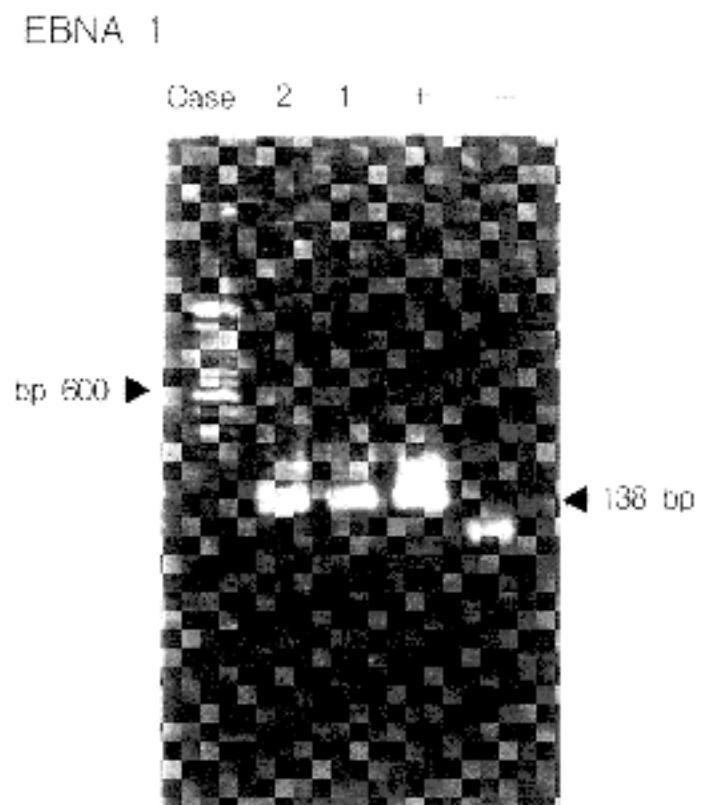


Fig. 6. PCR amplification using EBNA-1 as primer on case 1 and case 2 reveals 138 bp fragments. Products were analyzed by gel electrophoresis and ethidium bromide staining. (lane +; positive control, lane -; no DNA)

transilluminator로 band를 확인하고 Polaroid 사진기로 촬영하였다.

면역조직화학 검사 상 4예 모두에서 미분화성 종양 세포에서 cytokeratin과 EMA에 강한 양성반응을 보였고 간질의 림프구는 모두 T 림프구였다 (Fig. 4). EBV에 대한 *in situ* PCR hybridization에서 증례 1, 2, 3에서 대부분의 종양 세포핵에서 핵소체를 제외한 부위에서 강하게 염색되었으며 주위 정상 점막상피세포와 염증세포에는 음성이었다 (Fig. 5). 증례 3의 분화종은 위선암세포에서도 소수에서 양성 세포핵이 관찰되었으나 증례 4에서는 종양세포 중 양성 세포핵이 관찰되지 않았다. EBNA-1에 대한 PCR에서 4예 모두에서 138 bp에서 유전자 증폭이 관찰되었다 (Fig. 6) (Table 1).

고 찰

최근 비인두의 림프상피종과 유사한 종양이 인체의 여러 부위에 보고되고 있으며 EBV와의 관련성이 대두되고 있으나 Iezzoni<sup>3</sup>은 인체 각 부위의 림프상피종모양 암종에 대해 문헌조사 결과 EBV가 분명히 관련된 장기는 전소화관 발생기원인 위, 타액선, 폐, 흉선 4곳 뿐이었고 피부, 구강, 자궁경부에서 발생한 림프상피종모양 암종에서는 관련이 없었으며, 타액선과 폐의 림프상피종모양 암종은 아시아인에게 국한되어서 EBV가 관련되었으나 위 및 흉선의 림프상피종모양 암종의 경우 인종에 관계없이 EBV와 관련되어있다고 한다. 이는

아프리카의 Burkitt 림프종이 EBV와 100% 관련되어 있으나 non African Burkitt 림프종은 20%만이 EBV와 관련되어 있는 점과 같은 맥락이라고 하겠다.<sup>19</sup> 이와같이 EBV와의 관련성이 종양의 해부학적인 위치나 인종에 따라 차이가 있는 것은 세포수용체의 표현에 차이가 있기 때문이라 생각되는데 EBV는 성숙 B 림프구, 림프절, 여포의 수상세포와 일부 T 림프구의 세포막에 존재하는 CD 21 분자와 결합하여 세포내로 침입한다.<sup>20,21</sup> 상피세포 침입에도 CD 21 표면 수용체가 표현되는 것이 중요한데 이런 수용체들이 구강 인두 상피세포, 자궁 외경부 상피세포 및 타액선 상피세포에 존재하지만 흉선과 위장, 폐의 림프상피종모양 암종에서 EBV가 관련된 점은 주변의 정상 상피세포에서 EBV가 검출되지 않기 때문에 설명하기가 힘들다. 정상적인 위점막 상피세포에는 CD 21이 없고 EBV 유전자를 검출할 수 없기 때문에 아마도 장 화생이나 위축성 위염 혹은 식이요인 등에 의해 CD 21 수용체가 유도되었거나 감염된 B 림프구가 상피세포와 융합되어 EBV가 침입한 것으로 추측하고 있다.<sup>6,7,10,11</sup>

EBV의 유전자 중 숙주세포를 무한정 자랄 수 있도록 하는데 필요한 유전자로 EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3, EBNA-5, EBNA-6와 LMP (latent membrane protein)-1의 6개의 유전자를 들 수 있는데 이 중 EBNA-1 단백질은 EBV의 잠복감염을 유지시키는 역할을 하며 구강모반 백반을 제외한 EBV 관련 암종에서 모두 발현되는 유전자이고 EBNA-2와 LMP-1은 세포변형에 가장 중요한 유

Table 1. Characteristics of 4 cases of lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Age/Sex	54/F	28/M	48/M	57/F
Operation	TG	TG	TG	mucosectomy
Location	cardia	high body	body	lower body
Gross type	Borrman I	Borrman II	Borrman II	EGC IIc
Size(cm)	5x4x2	5x7x1.2	3.8x2x0.8	0.8x0.5x0.4
Depth of invasion	perigastric fat	Perigastric fat	serosa	submucosa
Pattern of invasion	pushing	pushing	pushing	pushing
Lymph node metastasis	7/15	1/32	0/5	-
Syncytium/Microgland	+++/-	++/-	++/+	++/+
Mitosis	+++	+	+++	+
Lymphoid follicle	+	+	++	++
Plasma cell/Histiocytes	+++	++/-	+/-	++/-
Eosinophils/Neutrophils	+/-	+++	+/-	+++
Phenotype of lymphocytes	T-cell	T-cell	T-cell	T-cell
<i>in situ</i> PCR hybridization	positive	positive	positive	negative
EBNA-1 PCR	amplification	amplification	amplification	amplification
Others			WDA	

TG: total gastrectomy, WDA; well differentiated adenocarcinoma, +++ ; frequent, ++ ; occasional, + ; a few, - ; rare

Table 2. Reported cases of lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach

Author	No. of cases	Mean Age (years)	Sex (No.)	Ethnic (No.)	Location (No.)	Positivity of EBV (%)
Burke et al <sup>4</sup>	1	71	M	Asian	cardia	1/1(100)
Min et al <sup>5</sup>	3	71.3	F(2)/M(1)	White(3)	stump(2) lesser(1)	3/3(100)
Shibata et al <sup>6</sup>	8	68.4	M(5)/F(3)	Asian(7) White(1)	proximal(7) antrum(1)	7/8(87.5)
Niedobitek et al <sup>7</sup>	1	56	F	White	cardia	1/1(100)
Pittalug et al <sup>8</sup>	1	75	F	Asian	cardia	1/1(100)
Tokunaga et al <sup>9</sup>	9		M(6)/F(3)	Asian(9)		8/9(88.9)
Oda et al <sup>10</sup>	14	60.9	M(9)/F(5)	Asian(9)	proximal(13) antrum(1)	12/13(92.3)
Shousha et al <sup>11</sup>	1	65	F	White	fundus	1/1(100)
Ott et al <sup>12</sup>	4					4/4(100)
Mori et al <sup>13</sup>	2			Asian(2)		2/2(100)
Harn et al <sup>14</sup>	1	55	F	Asian	body	1/1(100)
Vasef <sup>15,a</sup>	1	79	F	White		1/1(100)
Greiner et al <sup>16,b</sup>	1	65	M	White	antrum	1/1(100)
Adachi et al <sup>17</sup>	1	59	F	Asian	body	1/1(100)
Selves et al <sup>18</sup>	6	75	M(3)/F(1)	White(4)	proximal(2) antrum(2)	4/6(66.6)

<sup>a</sup> MALT lymphoma with large cell transformation in jejunum, <sup>b</sup> Multiple LELC and MALT lymphoma in stomach

전자로 알려져 있다. EBV와 관련이 있는 것으로 알려진 여러 종양은 각각의 종양에 따라 잠복감염 시 발생하는 바이러스의 유전자가 차이가 있다.<sup>22</sup> 위의 림프상피종모양 암종에서 발생하는 유전자는 Burkitt씨 림프종과 유사한 방식으로 EBER (Epstein-Barr virus encoded RNA)와 EBNA-1은 발현되는 반면 EBNA-2와 LMP-1은 발현되지 않기 때문에 LMP-1이 일부에서 발현되는 비인두암종과는 다른 발암기전을 취하는 것으로 추측하였다.<sup>7,12,18</sup> 림프상피종모양 암종에서 EBV의 생물학적 중요성으로 두가지 가설이 대두되는데 하나는 이미 종양으로 변형된 암 세포가 EBV에 교차반응을 보이는 이상표현으로 감염되는 것과 종양으로 변형되기 전에 감염이 일어나서 종양발생에 직접 관여할 가능성이 있다. 후자를 뒷받침하는 것으로는 전이소에서도 EBV가 검출되고, EBV의 variable terminal repeat region에 대한 probe를 사용하여 클론분석을 한 결과 단클론 증식으로 밝혀져 위암의 종양발생의 초기에서부터 EBV에 감염된 것임을 시사하였다.<sup>8,12,14</sup> 림프상피종모양 암종에서 간질에 풍부한 림프구가 침윤되는 기전은 명확히 알려지지 않았으나 감염된 상피세포에서 발현된 바이러스 항원이 숙주의 면역반응을 유도하기도 하며, EBV의 초기 항원 중 gp350/250 유전자 산물은 강력한 T 림프구 증식효과를

지니고 있다고 한다.<sup>13</sup>

위의 림프상피종모양 암종은 영문문헌에 약 50여 예가 보고되어 있으며 환자의 평균연령은 64.4세였으며 남녀비율은 1.2 대 1이었고 약 85.7%가 아시아인이었다. 주로 위의 근위부에서 발생하였으며 (92.8%) 육안소견 상 용종형이 많았고 88.9%에서 EBV 유전자가 검출되었다 (Table 2). 이 중 2예<sup>15,16</sup>에서는 위장관에 MALT 림프종이 동반되어 있었다. Oda등<sup>10</sup>은 위의 림프상피종모양 암종 12예를 포함한 EBV 관련 위암종의 임상적 특징으로 평균연령 61.5세, 남녀 비율 1.8 : 1이었고 주로 위의 근위부에 위치하였으며 50%에서 림프절 전이가 있었는데 이 중 위의 근위부에 호발한다는 점을 제외하고는 일반적인 위선암종과 의미있는 임상적 차이는 없었다고 한다. 위 선암종에서도 약 2% 내지 16%에서 EBV가 검출되고 있으나<sup>23,24</sup> 림프상피종모양 암종의 경우와는 상당한 차이가 있다. Iezzoni등<sup>3</sup>이 문헌에 보고된 위의 림프상피종모양 암종이 약 102예라고 하였으나 그 중 같은 증례를 포함시켜 다르게 보고한 경우도 있고 림프성 간질이 풍부한 위선암종 혹은 수질암종으로 보고된 예들을 포함시켰기 때문에 실제보다도 그 수가 많은 것으로 생각된다. 본 증례에서 남녀비는 같았으며 20대가 1명, 40대가 1명, 50대가 2명으로 외국의

평균연령보다 젊은 편이었고 발생부위는 4예 모두 체부 이상의 위 근위부로 외국의 경우와 같았다. 육안소견은 Borrmann II 형이 2예로 많았으며 증례 I은 특징적인 용종형으로 림프종과 같은 점막하 종양과 유사한 육안소견이 인상적이었다. 증례 3과 4에서는 국소적인 미세선 구조가 관찰되었는데 이는 외국의 일부 보고에서도 관찰할 수 있었다.<sup>18</sup> 간질 세포들 중 대부분 림프구와 형질세포가 많았으나 증례 2와 증례 4에서는 호산구와 호중구도 자주 관찰되었고 림프여포 형성도 빈번히 관찰되는 소견이었으나 대다수의 림프구는 T세포였다. 증례 3에서 위선암과 서로 섞이는 부분도 관찰되어서 분화종은 위암이 역분화되어 림프상피종모양 암종으로 변한 것인지 충돌형 종양인지는 판단하기 어려웠다. Watanabe 등,<sup>25</sup> Nakamura 등<sup>26</sup>이 기술한 현저한 림프구성 간질을 동반한 위암종은 위암종 중 약 1.1~4%를 차지하고 비교적 예후가 좋은 편이라고 하였는데 그 중 많은 예가 림프상피종모양 암종의 범주에 포함되리라 생각되며 이와 같은 림프구성 간질을 동반한 암종을 형태학적으로 암종세포들이 상당부분 분명한 선구조를 보일 때와 선구조를 거의 보이지 않고 함포체내지는 개개로 떨어져 있을 때로 구분할 수 있는데 후자에 국한하여 림프상피종모양 암종으로 구분하자고 하였다.<sup>4-6</sup> 또한 Minamoto 등,<sup>27</sup> Adachi 등,<sup>28</sup> Takano 등<sup>29</sup>이 보고한 위의 림프기질성 수질암종인 경우 림프상피종모양 암종과 조직학적 소견이 거의 유사하였으며 Takano 등<sup>29</sup>은 30예의 림프기질성 수질암종 중 28예 (93%)에서 EBV 유전자를 검출하였으며 그 임상적인 특징도 림프상피종모양 암종과 일치되는 점이 많아 명칭을 통일하는 것이 좋겠다. 통상적인 위선암종과 림프상피종모양 암종과의 예후에서 차이점과, 위암종 중 EBV가 관련되어있는 경우와 관련이 없는 암종 사이의 예후적 차이점은 좀더 많은 증례의 추적관찰이 필요하겠고 또한 EBV의 암 발생기전도 앞으로 더 연구가 필요하리라 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Epstein MA, Achong BG, Barn YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964; 1: 702-5.
2. Gaffey MJ, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with human neoplasia. *Pathol Annu* 1992; 27: 55-74.
3. Iezzoni JC, Gaffey MJ, Weiss LM. The role of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 308-15.
4. Burke AP, Yen TSB, Shekitka KM, Sobin LH. Lymphoepithelial carcinoma of the stomach with Epstein-Barr virus demonstrated by polymerase chain reaction. *Mod Pathol* 1990; 3: 377-80.
5. Min KW, Holmquist S, Peiper SC, OLeary TJ. Poorly differentiated adenocarcinoma with lymphoid stroma (Lymphoepithelioma-like carcinomas) of the stomach. Report of three cases with Epstein-Barr virus genome demonstrated by polymerase chain reaction. *Am J Clin Pathol* 1996; 96: 219-27.
6. Shibata D, Tokunaga M, Uemura Y, Sato E, Tanaka S, Weiss LM. Association of Epstein-Barr virus with undifferentiated gastric carcinomas with intense lymphoid infiltration. Lymphoepithelioma-like carcinoma. *Am J Pathol* 1991; 139: 469-74.
7. Niedobitek G, Herbst H, Young LS, et al. Epstein-Barr virus and carcinomas. Expression of viral genome in an undifferentiated gastric carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 1992; 1: 103-8.
8. Pittaluga S, Loke SL, SoKC, Cheung KN, Ma L. Clonal Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: Demonstration of viral genome by *in situ* hybridization and Southern blot analysis. *Mod Pathol* 1992; 5: 661-4.
9. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-4.
10. Oda K, Tamaru J, Takenouchi T, et al. Association of Epstein-Barr virus with gastric carcinoma with lymphoid stroma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1063-71.
11. Shousha S, Luqmani YA. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma and adjacent normal gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 695-8.
12. Ott G, Kirchner TH, Muller-Hermlinkn HK. Monoclonal Epstein-Barr virus genomes but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology* 1994; 25: 323-9.
13. Mori M, Watanabe M, Tanaka S, Mimori K, Kuwano H, Sugimachi K. Epstein-Barr-virus associated carcinoma of the esophagus and stomach. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 998-1001.
14. Harn HJ, Chang JY, Wang MW, et al. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinoma in Taiwan. *Hum Pathol* 1995; 26: 267-71.
15. Vasef MA, Weiss LM, Chen YY, Medeiros LJ. Gastric lymphoepithelioma-like carcinoma and jejunal B-cell MALT lymphoma with large cell transformation. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 560-6.
16. Greiner A, Kirchner T, Ott G, Mark A, Fischbach W, Muller-Hermelink HK. Occurrence of multiple lymphoepithelioma-like carcinomas and MALT type lymphoma in the stomach: detection of EBV in the carcinomas but not in lymphoma. *Histopathology* 1996; 29: 51-6.
17. Adachi Y, Yoh R, Konishi J, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1996; 23: 207-0.
18. Selves J, Bibeau F, Brousset P, et al. Epstein-Barr virus latent and replication gene expression in gastric carcinoma. *Histopathology* 1996; 28: 121-7.

19. Adbel-Hamid M, Chen JJ, Constantine N, Massoud M, Raab-Traub N. EBV strain variation ; geographic distribution and relation to disease states. *Virology* 1992; 190: 168-75.
  20. Pattengale PL, Smith RW, Gerber P. Selective transformation of B lymphocytes by EB virus. *Lancet* 1973; 2: 93-103.
  21. Sixbey JW, Davis DS, Yong LS, Hutt-Fletcher L, Tedder TF, Rickinson AB. Human epithelial cell expansion of an Epstein -Barr virus receptor. *J Gen Virol* 1987; 68: 805-12.
  22. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis and management, NIH conference. *Ann Int Med* 1993; 118: 45-58.
  23. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
  24. Leocini L, Vindiginic C, Moyha J, et al. Epstein-Barr virus and gastric cancer; data and unanswered questions. *Int J Cancer* 1993; 53: 898-901.
  25. Watanabe H, Enjoji M, Imai T. Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlation. *Cancer* 1976; 38: 232-43.
  26. Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M. Epstein-Barr virus carcinoma with the lymphoid stroma. Serial reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer* 1994; 73: 2239-49.
  27. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, et al. Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinico-pathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the subpopulations of infiltrating lymphocytes in the tumor. *Cancer* 1990; 66: 945-52.
  28. Adachi Y, Mori M, Maehara Y, Sugimachi K. Poorly differentiated medullary carcinoma of the stomach. *Cancer* 1992; 70: 1462-6.
  29. Takano Y, Kato Y, Haruno S. Epstein-Barr virus-associated medullary carcinomas with lymphoid infiltration of the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol* 1994; 120: 303-8.
-