

Clinical & Molecular Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma(NPC)

영남대학교 의과대학 이비인후과학교실
송 시 연

비인두암은 90% 이상이 상피에서 기원하며 편평상피암(squamous cell carcinoma)와 미분화암(undifferentiated carcinoma)로 대별된다. 비인두암은 남녀비, 발생연령, 원격전이율, 방사선 치료에 대한 반응 등이 두경부의 다른 부위의 편평상피암종과 다른 점이 많아 흥미로운 질환으로서, 원인 인자도 다른 두경부암과 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 비인두암의 원인으로 거론되고 있는 것 중 대표적인 것이 Epstein-Barr virus(EBV)와 같은 바이러스 감염이며 이외에 HLA type과 같은 유전적 원인 염장어류와 같은 식습관이 원인이 된다. 따라서 최근에 비인두암에 대한 screening test 및 분자생물학적 방법을 동원한 진단 및 예후의 예측, 그리고 재발의 발견 등이 시도되고 있다.

역 학

전세계적으로 비인두암은 발병률이 10만명당 1명 이하로 드문 암이며 우리나라에서도 비교적 드물게 발견되는 질환이다. 그러나, 중국 특히 남부의 광둥, 광서 지방에서는 10만명당 30명 가까이 발생한다. 또한 이 지역으로부터 이주한 중국인들이 많이 살고 있는 대만, 홍콩, 인도네시아, 말레이시아, 싱가포르 등에서도 비인두암은 발병률이 인구 10만명 당 10명 이상으로 이들 지역에서 가장 흔한 암이다. 이에 인종적 요인에 대한 역학적 조사가 많이 행해졌으며 그 결과 HLA-A2, Sin 2 Haplotype histocompatibility locus가 있는 본토 중국인들은 비인두암에 걸릴 확률이 높은 것으로 알려졌다. 그러나 유행지역에서 미국으로 이주한 2세에서는 발병률이 줄어드는 것으로 보아 유행지역에서 사는 사람들의 음식이나 생활환경도 중요한 요인으로 생각된다. 특히 이 지역사람들이 사용하는 한약재나 한방 차에서 잠복한 EBV를 활성화시키는 물질이 발견된 후 이들 한약재가 EBV의 발현을 증가시키거나 발암 촉진제로 작용하기 때문에 이 지역에서 발병률이 높다는 설도 있다. 그 외 지역으로 북아프리카, 중동, 에스키모인 등에서 발병률이 높

으며, 이 유병율은 이 지역사람들이 매우 짠 절인 생선을 섭취하는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다. 이러한 소금에 절인 생선에는 이미 carcinogen으로 알려진 휘발성의 nitrosamine들이 포함되어 있는 것으로 알려져 있다. 식이와 관련해서는 과일, 카로틴, 섬유질의 섭취부족과 연관이 있다는 보고가 있으나 이들 음식의 섭취가 비인두암의 발생을 예방하지는 못한다.

비인두암은 모든 연령대에서 발생할 수 있으나 다른 두경부암에 비해 젊은 연령대에 발생한다. 호발하는 연령대는 10~20대와 40~50대 두 연령대에서 최고 발생율을 보인다. 남녀비는 지역별로 다양해서 2.0~3.5대 1의 비율로 남자에서 더 많이 발생한다.

비인두암의 임상적 특징

비인두는 후비공 후방, 접형동 몸체 하방, 사대(clivus)와 제 1 경추 전방에 위치하는 공기를 함유하는 공간으로 외측과 후측벽은 두개저 부착 부위부터 내려오는 비인두 근막에 의해 경계지워진다. 비인두암은 이관 개구부 직후상방의 비인두 외측벽에 위치하는 공간인 Rosenmuller 와에서 가장 흔히 발생한다. 또한 후상벽에서 발생하기도 한다. 비인두암은 발생 후 점막이나 점막하 공간에서 자라기 시작해서 비강이나 구인두, 부인두 공간 등을 침범할 수 있으며, 두개저를 통해 두개 내로 침범할 수도 있으며 이 경우 뇌신경 증상이 나타날 수 있다. 비인두는 점막하 림프관 연결이 풍부해서 병의 초기에 림프절 전이가 일어나며 때로는 경부전이 림프절이 초기 징후가 되기도 한다. 양측성으로도 잘 나타나며 원발 종양의 크기와 관계없이 큰 림프절이 특징적이다. 원격전이의 발생율은 다른 두경부 편평세포암종보다 높다. 원격전이는 경부 림프절 전이와 큰 관계가 있으며, 전이가 잘되는 곳으로는 골(70%), 폐, 간이며 때로는 종격동이나 후복강 림프절로 전이하기도 한다.

비인두암의 초기증상과 징후는 매우 애매하고 다양해서 환

자와 의사 모두 간과하기 쉽다. 또한 특이 증상이 없기에 예측하기도 어렵다. 비인강암의 증상은 4가지의 범주로 구분할 수 있고 1개 또는 그이상의 범주에 증상이 속하게 된다. 이 범주는 (1) 종괴로 인한 증상(비출혈, 비폐색, 비루); (2) 이관기능 부전(이명, 난청, 이충만감); (3) 뇌신경 증상(두통, 복시, 안면통, 감각저하); (4) 경부종괴 등으로 나눌 수 있으며 이 중 경부종괴가 가장 흔한 증상으로 알려져 있다. 식욕감소나 체중감소와 같은 증상은 드물게 나타나며, 이러한 증상이 비인두암 환자에서 나타날 경우 원격 전이를 의심해야 한다. 그러나 비인두암에서 비과적, 이과적 증상이 비특이적이고 비인두의 이학적 검사가 어렵기 때문에 대부분의 환자들은 종양이 3기 또는 4기의 진행된 병기에서 진단되는 경우가 많다. Wei 등의 연구에서 비인두암의 증상은 경부종괴(76%), 코증상(73%), 이과적 증상(62%), 두통(35%), 복시(11%), 안면부 감각저하(8%) 체중감소(7%), 개구장애(3%) 등의 순서로 나타났다.

임상적 진단

비인두암이 의심되는 환자에 대한 조사는 충분한 병력청취, 이학적 검사, 비인두 검사, 조직 검사 등을 포함한다. 일반적인 임상적 평가는 다음을 포함한다.

- Complete history of the disease
- Weight and weight loss
- Fiberoptic examination of head and neck mucosa
- Neck examination
- Evaluation of cranial nerves(I, II, III, IV, V, VI, VIII, IX, XII) including audiometry
- Biopsy under local anesthesia
- Endoscopy under general anesthesia with biopsy
- FNA of neck lymph nodes if primary not present

1. 비인두의 관찰

비인두의 직접적인 관찰은 경성내시경(0-, 30-, or 70-degree Hopkins) 또는 굴곡형 내시경을 통해 이루어질 수 있다. 경성 내시경은 탁월한 시야를 제공하지만 비인두내에서 기구 조작의 제한점이 있고, 비강내 해부학적 변이가 있을시 경성기구 삽입이 어려운 단점이 있다. 굴곡형 내시경은 비교적 비강내 손상을 입을 가능성이 적으며 탁월한 조작성을 가진다. 내시경으로 보면 종괴는 측벽이나 상부에 위치하는 울퉁불퉁한 표면의 종괴로 돌출하여 자라는 경우가 대부분이다. 큰 종양인 경우 후비공을 가득 메우고 있을 수도 있다. 아데노이드 증식종괴는 달리 주로 측벽에 위치하

며, 종괴 표면에 혈관이 잘 발달되어 있고 간혹 표면 괴사가 보인다. 건드리면 쉽게 출혈하는 경향이 있다.

2. 비인두의 생검

확실한 진단을 위해 비인두 생검을 해야 하며, 비인두의 생검은 주로 비강을 통해 외래에서 국소마취 후 내시경 하에 이루어진다. 내시경을 통한 경비강 생검은 biopsy channel을 가지는 굴곡형 내시경이나 내시경 하에 Takahashi 또는 Halyard cup forcep을 이용한다. 가장 흔한 원발 부위는 Rosenmuller fossa와 비인두 천정이며 10%에서는 점막하에 생길 수 있다는 것을 명심해야한다. 내시경과 기구를 달리하여 생검을 할 때는 각기 다른 비공에 위치시켜야 한다. 전신마취 하에 생검이 필요한 경우는 반복적인 점막하 병변이 의심되거나 비인두암이 강력히 의심되는 환자에서 반복적인 음성 조직 검사 결과가 나올 경우 심부 조직 검사를 위해 시행될 수 있다. 비인두 curretage는 마지막 방법으로 사용될 수 있다.

3. 경부 조직 생검

경부 림프절 생검은 세침흡인검사가 가장 안전하고 신속한 방법으로 이루어 질 수 있으며 개방성 생검은 절제생검이든 또는 절개생검이든 예후에 좋지 않은 영향을 끼칠 수 있으므로 반드시 피해야한다.

4. 조직학적 유형

비인두는 호흡상피로 되어 있으나 출생 후 점차 편평 상피화가 진행된다. 성인에서는 호흡상피, 편평상피, 그 사이의 이행상피로 구성되어 있다. 또한 점막하부에 림프조직이 풍부하여 비인두암 특유의 복잡한 병리현상을 나타낸다.

세계보건기구(WHO)는 가장 흔한 형태의 비인두암을 2가지 주요 범주로 구분하였고 분화도에 따라 3가지 형태로 구분 하였다. 제 1 형은 각화 편평세포암 으로 다른 두경부 종양과 비슷하다. 제 2 형과 3형은 비각화암종의 범주에 속하며 분화도에 따라 분화암, 미분화암으로 구분된다. 제 2 형

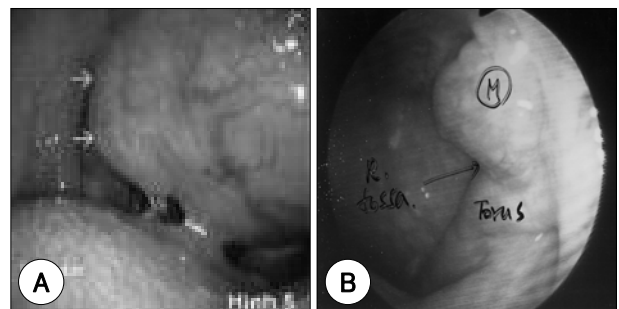


Fig. 1. Visualization and examination of nasopharynx by fiberoptic pharyngoscopy.

Table1. Staging system for nasopharyngeal carcinoma (Wei WI and Sham JST. Lancet, 2005)

The American Joint committee on cancer staging ⁵³				Ho staging ⁴⁹		
Tumour in nasopharynx(T)				Primary tumour (T)		
T1	Tumour confined to the nasopharynx			T1	Tumour confined to nasopharynx (space behind choanal orifices and nasal septum and above posterior margin of soft palate in resting position)	
T2	Tumour extends to soft tissues of oropharynx and/or nasalfossa			T2	Tumour extended to nasal fossa oropharynx, or adjacent muscles or nerves below base of skull	
	T2a Without parapharyngeal extension					
	T2b With parapharyngeal extension					
T3	Tumour invades bony structures and/or paranasal sinuses			T3	Tumour extended beyond T2 limits and subclassified as follows:	
				T3a	Bone involvement below base of skull (floor of sphenoid sinus is included in this category)	
				T3b	Involvement of base of skull	
				T3c	Involvement of cranial nerve (s)	
				T3d	Involvement of orbits, laryngopharynx (hypopharynx), or infratemporal fossa	
T4	Tumour with intracranial extension and/or involvement of cranial nerves, infratemporal fossa, hypopharynx, or orbit					
Regional lymph nodes (N)				Regional lymph nodes (N)		
The distribution and the prognostic effect of regional lymph node spread from nasopharynx cancer, especially of the undifferentiated type, is different from that of other head and neck mucosal cancers and justifies use of a different N classification scheme.						
NX Regional lymph nodes can not be assessed						
N0	No regional lymph node metastasis			N0	Node palpable or thought to be benign	
N1	Unilateral metastasis in lymph node (s), 6cm or less in greatest dimension, above the supravicular fossa			N1	Node (s) wholly in upper cervical level, bounded below by the skin crease extending laterally and backward from or just below thyroid notch (laryngeal eminence)	
N2	Bilateral metastasis in lymph node (s), 6cm or less in greatest dimension, above the supraclavicular fossa			N2	Node (s) palpable between crease and supraclavicular fossa the upper limit being an line joining the upper margin of the sternal end of the clavicle and the angle formed by the lateral surface of the neck and the superior margin of the trapezius	
N3	Metastasis in a lymph node (s)			N3	Node (s) palpable in the supraclavicular fossa and/or skin involvement in the form of carcinoma en cuirasse or satellite nodules above the clavicles	
	N3a Greater than 6cm in dimension					
	N3b Extension to the supraclavicular fossa					
Distant metastasis (M)				Metastases (M)		
MX Distant metastasis cannot be assessed						
M0	No distant metastasis			M0	No haematogenous metastases	
M1	Distant metastasis			M1	Haematogenous metastases present, and/or lymph nodal metastases below the clavicle	
Stage grouping				Stage grouping		
Stage 0	T1s	N0	M0	Stage I	T1	No
Stage I	T1	N0	M0	Stage II	T2 and/or N1	
Stage IIA	T2a	N0	M0			
Stage IIB	T1	N1	M0			
	T2	N1	M0			
	T2a	N1	M0			
	T2b	N0	M0			
	T2b	N1	M0			
Stage III	T1	N2	M0	Stage III	T3 and/or N2	
	T2a	N2	M0			
	T2b	N2	M0			
	T3	N0	M0			
	T3	N1	M0			
	T3	N2	M0			
Stage IVA	T4	N0	M0	Stage IV	N3 (any T)	
	T4	N1	M0			
	T4	N2	M0			
Stage IVB	Any T	N3	M0			
Stage IVC	Any T	Any N	M1	Stage V	M1	

은 분화성 비각화 암으로 종종 이행세포암종으로도 불리며 제 3 형은 미분화성 비각화 암종으로 종종 림프상피암종이라고도 불린다. 세종류 모두 전자 현미경으로 보면 결합소체(desmosome), 장원미사(tonofilament) 등 상피세포의 특징을 가지고 있다. 림프상피암종은 비각화 상피암종과 미분화 세포암종 중 림프구 침윤이 많은 종양을 가리키며 각각 Renaud형과 Schminke형이라 불린다. 각화 편평상피암종은 광학 현미경상 분화된 각질 상피를 보이며 세포간교(intercellular bridge)나 각질을 형성한다. 비각화 상피암종은 하나 하나의 세포가 구분되며 중첩되어 있으나 미분화 암종과는 달리 합포체(syncytium)를 형성하지 않는다. 미분화암종의 핵은 난원형 또는 원형의 공포성 핵을 가지며 핵소체가 뚜렷하다. 세포사이 경계가 불명확하여 합포체처럼 보인다. 방추형세포가 보이기도 한다. 임상적으로는 WHO 1, 2형이 60%가량을 차지하며 WHO 3형은 40%가량을 차지한다. EBV virus의 경우 유행지역의 경우 거의 대부분의 예에서 관찰이 되지만 비유행지역의 경우 제 1 형의 경우에서 잘 발견이 되지 않으며 특히 서양의 경우에서 그러하다.

병기분류

1997년 이전의 AJCC의 분류는 측벽과 후상벽을 따로 분류하는 등 여러 가지 문제가 있어 이러한 단점을 보완하여 1997년 새로운 병기분류 기준을 마련하였다.

임상 병기 분류를 하려면 먼저 원발부위에 대한 내시경 진찰과 원발부와 림프절에 대한 축진이 필수 적이며 뇌신경 마비 유무도 검사해야 한다. 병변부에 대한 단층촬영이 필수적인데, 가급적 여러각도에서 촬영이 가능하고 해상도가 높으며, 특히 두개저 침범이나 뇌침범을 잘 파악할 수 있는 MRI를 시행할 것을 권고하고 있다. 특히 인두후공간을 포함해서 림프절 전이를 자세히 관찰할 것을 권하고 있다.

분자생물학적 진단

1. 비인두암의 유전적 소인

중국인의 초기 유전자 연관검사서 비인두암 발생과 관련 하여 HLA haplotype의 감수성과 관련이 있다고 제시하였다. 초기 연구자들은 몇몇 HLA 항원이 EBV 감염에 대한 숙주 면역체계가 활성화하는 효과를 감소시킨다는 가설을 세웠고 그 것이 비인두암 병인에 중요한 역할을 한다고 하였다. 중국인들 가운데서 시행된 연구의 대부분에서 HLA-A2를 가지는 사람이 높은 위험성을 가진다고 하였다. 2002년 Hidesheim 등은 고해상도 유전 형태 연구에서 비인두

암과 중국인에서 흔한 A2 아형(HLA-A 0207)이 연관이 있고 Caucasian에서 흔한 A2 아형(HLA-A0201)과는 연관이 없음을 밝혔다. Feng 등의 최근 연구에서는 중국인 비인두암 가계도의 유전자 연관 분석에서 highly polymorphic microsatellite marker를 사용하여 중국 광둥지방과 후난성에서 염색체 4p15.1-q12와 3p21에 있는 감수성 있는 두 부위가 있다는 것을 발견하였고 MHC 부위에 있지 않다는 것을 발견하였다. 1997년 Nazar 등은 발암물질의 대사(CYP2E1), 해독(GSTM1), DNA 수복(XRCC1, hOGG1) 등에 대한 유전자의 polymorphism이 비인두암 발생의 위험과 관련이 높다는 보고를 하였다. 비인두암의 발생과 연관이 높은 주요유전자 변형은 Table 2와 같다.

2. EBV 감염

1966년 Old에 의해 EBV와 비인두암의 연관성이 밝혀진 이래 많은 연구가 되고 있다. 암 발생과 관련있는 herpes virus일종인 EBV 감염은 전세계인구의 90%이상에서 존재하며 초기감염 후 지속적인 EBV 잠복감염으로 몇몇 휴지기 B세포에서 발견되기도 하지만 건강한 사람의 비인두 상피에서는 발견되지 않는다. EBV는 주로 분화가 잘된 제 1 형 비인두암보다는 분화가 덜한 제 2 형이나 제 3 형에 일정하게 연관성을 가지고 있으며 여러 연구에서 이러한 결과가 확인되었다.

Table 2. Major gene alteration in nasopharyngeal carcinoma (Lo KW, et al. Cancer Cell 2004)

Gene	Mechanisms	Frequencies	Chromosome regions
Cell cycle regulation			
<i>P16/CDNK2A</i>	Homozygous deletion and gypemethylation	62-86%	9p21
<i>P14/ARF</i>	Homozygous deletion and hypermethylation	54%	9p21
$\Delta N-p63$	Overexpression	100%	3q27-28
Apoptosis			
<i>Bcl2</i>	Overexpression	80%	18q21.3
<i>DAP-kinase</i>	Hypermethylation	76%	9q34.1
Signal transduction			
<i>Bcl3</i>	Overexpression	60%	19q13.1-13.2
<i>EGFR</i>	Overexpression	85%	7p12
Cell adhesion			
<i>E-cadherin</i>	Hypermethylation	52%	16q22.1
<i>TSLC1</i>	Hypermethylation	34.2%	11q23.2
Other novel pathways			
<i>RASSF1A</i>	Hypermethylation and mutation	67-83%	3p21.3
<i>RARB2</i>	Hypermethylation	80%	3p24

EBV가 상피세포에 침입하고 잠복기를 유지하는 과정은 정확히 알려져 있지 않다. 2003년 Tong 등은 남부 중국인에서 비인두암에 대한 독특한 용해성 촉진자 배열의 변이 (distinct lytic promoter sequence variation)가 있다는 것을 증명하였고, 비인두암의 발암과정에서 EBV의 용해성 잠복 조절(lytic-latent switch)이 참여한다는 것을 제시하였다. 비인두암 세포에서 virus는 episome 형태로 존재하며 숙주 genome으로 통합되지 못한다.

EBV는 비인두암 세포에서 특별한 형태의 잠복감염인 잠복 II기(latency II)를 받아들인다. 2002년 Raab 등은 제한된 바이러스 유전자인 EBERs, EBNA, LMP1, LMP2, BARF1 그리고 몇몇 BamH1 A의 전사가 표현된다고 하였다. LMP1과 BARF1은 세포유전자 표현에 큰 영향을 끼치고 EBV 매개 종양생성에 기여를 할 것이다. in vitro에서 murine fib-roblast의 변형을 일으키는 LMP1은 다양한 세포형태에서 전환 활성을 보이기에 때문에 virus 암유전자로 고려된다. 또한 transgenic mice에서 림프종을 유발하는 EBNA-1도 비인두암의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다. 비인두세포에서 LMP1의 표현은 성장자극, 생존율 상승, 잠재적 침습성 증가에 관여하는 유전자들의 배열을 유도한다. BARF1은 영양류의 상피세포가 괴사하지 않게 만들 수 있고, 감염된 세포의 성장률을 증가시킬 수 있다. 그럼에도 불구하고 in vitro에서 비인두 상피세포의 EBV 감염이 분명한 성장자극이나 세포주기과 세포자연사(apoptosis)의 결과로 이어지는 않는다. 반면에 침습성의 증가나 감염된 세포의 증가가 관찰되도 한다. 이것은 EBV 감염이 침습활동을 증가시킴으로써 비인두암 세포의 종양생성을 촉진한다고 볼 수 있다. nude mice에서는 EBV에 감염된 정상 비인두 세포는 종양을 형성할 수 없었는데, 이는 EBV 외에 체성 유전자 변화 또는 유전자 이외의 현상이 비인두 상피세포에서 필요하다는 것을 보여준다.

잠복성 EBV 감염은 비인두암 병인에 중요한 역할을 한다. EBV 감염은 어린나이에 선행하고, 한번 감염되면 virus는 상피세포와 B 림프구에 잠복하게 되어 비인두암에서 6가지 중 한가지의 가능한 핵 단백질인 EBNA 1에서 6과 3가지 막단백질인 LMP-1, LMP 2A, LMP 2B를 표현한다. 잠복기에서 활성화 감염으로는 바이러스 유전자의 전사와 초기항원(EA)과 후기항원(VCA)를 과도하게 표현하는 Bam H1 Z EBV 복제 활성 단백질(ZEBRA)에 의해 시작된다. 이 EBV 항원의 고역가는 진단 표지자로서 중요한 역할을 한다. 증가된 IgA anti-VCA 역가는 민감도가 높으며(민감도 95%, 특이도 80~95%), IgA anti-EA 증가는 특이도가 높다(특이도>95%, 민감도 80%). 이 두가지 검사는

초기 잠재병소의 진단과 이학적 검사상 또는 영상학적 이상을 보여 비인두암이 의심되는 경우 유용한 지표로서 사용할 수 있다. 흥미로운 점은 WHO 제 2 형과 3형은 항체역가와 비교해 볼때 82~100%양성 소견을 보이며, WHO 제 1 형은 IgA EA에 대해 38% 양성도와 VCA에 대해 19%만을 양성을 보인다는 점이다. 따라서 1형과 2, 3형 간에 발암원인이 다른 것이 아닌가 하는 의문이 대두 되었다.

EBV IgA 혈청학이 비인두암에서 효과적인 표지자로서 확립이 되었지만 그 유용성과 비용-효과 면에서는 선별검사로써 아직 확실히 규명된바 없다. 2000년 Low 등은 이비인후과 외래환자에서 이러한 검사가 비인두암 진단에서 얼마나 유용한지를 조사하였다. 비인두암을 가진 111명의 환자와 같은 수의 대조군을 이용하여 초기항원(EA)이 혈청학적으로 양성인 비인두암 환자는 81.2%였으며 대조군에서는 없었다. EA와 후기항원(VCA)이 혈청학적으로 음성인 환자는 비인두암에서 2.7%, 대조군에서 46.8%였다. EA 음성과 VCA양성을 보이는 환자는 비인두암 초기에서 30%, 진행된 비인두암에서 7.8%, 대조군에서 53.2 %였다. 혈청학적으로 특이도가 높은 EA는 선별검사로써 유용하고 민감도가 높은 VCA는 높은 위양성율로 인해 비용-효과면에서 선별검사로써 의문점이 많다고 보고하였으며 Fig에서 잘 보여준다. 이들이 제시한 EBV 혈청 검사의 알고리즘은 Fig.

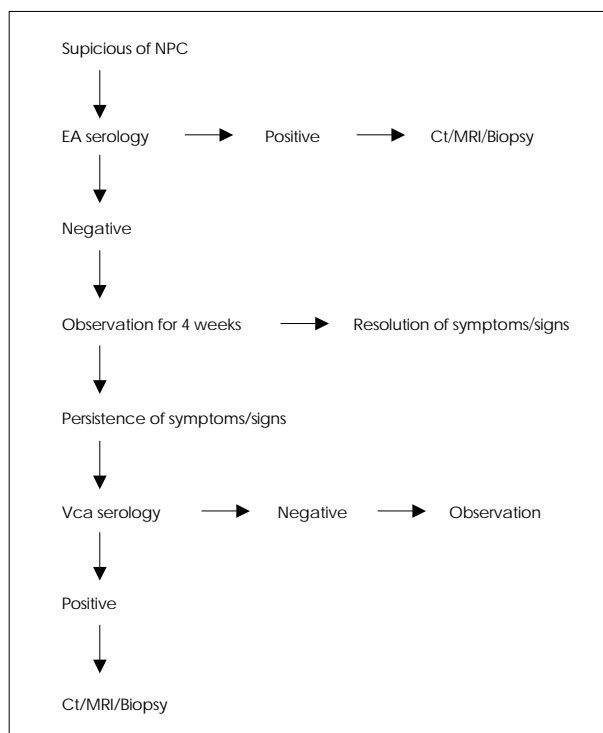


Fig. 2. How EBV serology (IgA) for EA and VCA can be used most effectively in a patient suspected of having NPC(Low WK, et al. 2000).

Table 3. EBV VCA serology titers(Low WK, et al. 2000)

VCA titers	NPC patients		Controls (all EA negative)
	EA positive	EA negative	
≥1:640	49	0	0
1:160	29	3	7
1:40	10	7	22
1:10	1	8	24
1:5	0	1	6
Negative	0	3	52
Total	89	22	111

2와 같다.

EBV 특이 후기막 단백질(late membrane protein, LMP)은 바이러스 DNA 복제 후 활성화되는 후기단백질의 하나로 감염 세포막 표면에 발현되는 분자량 25kD의 당단백질인데 이에 대한 항체는 중화항체로서 ADCC(antibody dependent cellular cytotoxicity) 정량법으로 측정된다. 비인두암을 진단할 때 이 역가가 높은 WHO 2, 3형의 환자에서 예후가 좋으나 치료 후에는 이들 항체의 역가와 예후와의 관련성은 없다고 한다. Hao 등은 비인두 조직에서 PCR을 이용해 LMP-1을 조사한 결과 87.3%의 민감도와 98.3%의 특이도를 보였다고 한다. 이것은 LMP-1이 고위험군에서 선별검사로서 유용할 수 있다는 것을 보여준다.

EBV DNA는 예후 평가에 있어 중요한 역할을 한다. Lo 등은 EBV DNA 역가가 병기, 치료반응, 재발, 생존율과 관련이 있다고 하였으며, Lin 등은 원격전이와 병의 진행과 관련이 있다고 하였다. 그 외 분자생물학적 진단방법으로는 PCR을 이용한 EBER의 in situ hybridization을 들 수 있으며 원발 부위가 불분명할 때 이용될 수 있다.

References

1) Ali H, al-Sarraf M: *Nasopharyngeal cancer. Hematol Oncol Clin*

North Am. 1999;13 (4):837-847

2) Bourhis J, Cvitkovic E, Eschwege F, O'Mally BB: *Nasopharyngeal carcinoma. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editors. Head and Neck Cancer A multidisciplinary approach. 1st Ed. New York: Lippincott-Raven Publisher;1998. p639-667*

3) Chan KH, Gu YL, Ng F, Ng PS, Seto WH, Sham JS, et al: *EBV specific antibody-based and DNA-based assay in serologic diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. Int J Cancer. 2003;105: 706-709*

4) Cheng WM, Chan KH, Chen HL, Luo RX, Ng SP, Luk W, et al: *Assessing the risk of nasopharyngeal carcinoma on the basis of EBV antibody spectrum. Int J Cancer. 2002;97:489-492*

5) Fan H, Gulley ML: *Epstein-Barr viral measurement as a marker of EBV-related disease. Molecular Diagnosis. 2001;6 (4):279-289*

6) Gulley ML: *Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. JMD. 2001;3:1-10*

7) Hao SP, Tsang NM, Chang KP: *Screening nasopharyngeal carcinoma by detection of latent membrane protein 1 (LMP-1) gene with nasopharyngeal swab. Cancer. 2003;97 (8):1909-1913*

8) Lo KW, To KF, Huang DP: *Focus on nasopharyngeal carcinoma. Cancer Cell. 2004;5 (5):423-428*

9) Low WK, Leong JL, Goh YH, Fong KW: *Diagnostic value of Epstein-Barr viral serology in nasopharyngeal carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;123:505-507*

10) Old LJ, Boyse EA, Oettgen HF, Harven ED, Geering G, Williamson B, Clifford P: *Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1966;56:1699-1704*

11) Wei WI, Sham JST. *Nasopharyngeal carcinoma. Lancet 2005; 365:2041-2054*

12) Zeng ZY, Zhou YH, Zhang WL, Xiong W, Fan SQ, Li XL, et al: *Gene expression profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals the abnormally regulated Wnt signaling pathway. Hum Pathol 2006; [Epub ahead of print]*