

한국인 코인두암종의 조직병리학적 유형 및 EBV 출현율

강서미즈메디병원 병리과,¹ 울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과,² 이비인후과학교실³
황정은¹ · 정민정² · 노종렬³ · 최승호³ · 남순열³ · 김상윤³ · 조경자²

= Abstract =

Histopathologic Types and EBV Prevalence in Nasopharyngeal Carcinomas of Koreans

Jeong Eun Hwang, MD¹, Min Jung Jung, MD², Jong-Lyel Roh, MD³, Seung-Ho Choi, MD³,
Soon Yuhl Nam, MD³, Sang Yoon Kim, MD³, Kyung-Ja Cho, MD²

Department of Pathology,¹ Mizmedi Women's Hospital, Seoul, Korea
Departments of Pathology² and Otorhinolaryngology,³ University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medidal Center; Seoul, Korea

Background and Objectives : Nasopharyngeal carcinoma(NPC) shows a distinct geographic and demographic distribution with high incidences in Chinese and Southeast Asians. Current WHO classification divides NPC into nonkeratinizing carcinoma(NKC)(differentiated and undifferentiated subtypes), keratinizing squamous cell carcinoma(KSCC), and basaloid squamous cell carcinoma(BSCC). Relative frequency of histologic subtypes of NPC is known to vary according to the incidence of NPC. Korea is one of the low-incidence countries according to the GLOBOCAN 2008 database by IARC. The aim of this study is to assess the histopathologic types and EBV status of NPC of Koreans. **Materials and Methods** : We reviewed and reclassified 168 cases of NPC(132 males and 36 females) diagnosed from January 1996 through July 2006. In situ hybridization for EBV-encoded early RNA(EBER) was performed on 146 cases and the results were compared among different histologic types, genders, and age and stage groups. **Results** : NKC, undifferentiated subtype(NKC-U) was identified in 106 cases(63.1%) and differentiated subtype(NKC-D) in 49 cases(29.2%). Remaining 13 cases(7.7%) were classified as KSCC. NKC and NKC-U were more common in females than in males. EBV prevalence was higher in NKC than in KSCC(NKC-U, 90% ; NKC-D, 84.1% ; KSCC, 7.7%) and more common in younger age(≤ 40) than older age(> 40) group. **Conclusion** : Histologic type distribution and EBV prevalence of NPC in Korean patients corresponded to that of intermediate incidence area. Pathogenesis of nasopharyngeal KSCC is assumed to be different from that of NKC.

KEY WORDS : Nasopharyngeal carcinoma · Epstein-Barr virus infections.

서 론

코인두암종(nasopharyngeal carcinoma, NPC)은 중국과 동남아시아에 호발하는 암종으로 북미지역이나 일본에서는 그 발생률이 낮다. 국내 코인두암종의 발생률은 세계평균의

절반 정도로서 북미지역 및 일본보다 약간 높게 발표되어 있다.¹⁾ 코인두암종은 WHO classification에 의해 조직병리학적 으로 비각화암종(nonkeratinizing carcinoma, NKC), 각화편 평세포암종(keratinizing squamous cell carcinoma, KSCC), 기저양편평세포암종(basaloid squamous cell carcinoma, BSCC)으로 분류되며 전자는 미분화아형(NKC, undifferen-

Received : December 30, 2011 / **Revised** : April 25, 2012 / **Accepted** : April 26, 2012
교신저자 : 조경자, 138-736 서울 송파구 풍납2동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과
전화 : (02) 3010-4545 · 전송 : (02) 472-7898 · E-mail : kjc@amc.seoul.kr

tiated subtype) 및 분화아형(NKC, differentiated subtype)으로 나뉜다.²⁾ 조직학적 유형의 상대적 빈도는 코인두암종의 지역적 발생률에 따라서 다른 것으로 보고되었으며, 유행지역일수록 비각화암종 및 미분화아형의 빈도가 높다.³⁻⁶⁾

코인두암종의 주요 발암인자는 Epstein-Barr virus(EBV)이다.⁷⁾ EBV는 림프구와 일부 상피세포에 친화성을 가지는 DNA 바이러스로 전세계 인구의 90% 이상에서 양성혈청반응이 나타날 정도로 편재성 감염력을 가지며 주로 원발성 감염은 큰 증상 없이 소아기에 발생하고 이후로는 지속적인 잠복감염의 형태를 보인다.⁸⁾ EBV 감염은 이식후 림프종(post-transplant lymphoma), 후천성면역결핍증후군 연관 림프종, 호지킨림프종, 코인두암종, 위암종을 비롯한 여러 악성 종양과 관련되어 있다.^{8,9)} 비각화 코인두암종은 원칙적으로 100% EBV와 관련되는 것으로 알려져 있으나, 편평분화를 하는 각화코인두암종의 EBV 발현율은 다양하게 보고되어 있다.²⁾ NPC에서 EBV를 검출하는 가장 민감한 방법은 EBV-encoded early RNAs(EBER)에 대한 제자리부합화(in situ hybridization)이다.¹⁰⁾

우리나라 코인두암종의 조직학적 유형 및 EBV 발현율을 다수의 증례를 이용하여 분석한 보고는 찾기 어렵다. 본 연구에서는 한국인 코인두암종 168예를 조직병리학적으로 재분류하고 그에 따른 EBV 발현율을 EBER in situ hybridization을 이용해 조사하였으며, 성별, 나이 및 병기에 따른 차이를 비교하였다.

재료 및 방법

1. 연구대상 및 재료

1996년 1월부터 2006년 7월까지 서울아산병원에서 코인두암종으로 진단된 168예를 연구대상으로 하였다. 환자의 연령 분포는 18~91세로 평균 연령은 54.3세였고 성별 분포는 남자가 132예(78.6%), 여자가 36예(21.4%)였다. 162예가 원발성, 6예가 재발성 종양이었고, 원발성 종양 중 병기가 파악된 157예는 stage I 6예, II 41예, III 55예, IVA 22예, IVB 11예, 및 IVC 22예에 해당하였다. 이들 증례의 병리 슬라이드 및 포르말린고정 파라핀포매조직이 연구에 사용되었고, 기보관자료에 대한 후향

적 비유전체 연구로서 기관윤리위원회 심의가 면제되었다.

2. 조직병리학적 분류

168예의 헤마톡실린-에오신(hematoxylin-eosin) 염색 슬라이드를 두 명의 병리의사가 재검토하여 WHO 분류에 따라 그 유형 및 아형을 분류하였다. 각 아형의 조직학적 기준은 다음과 같다. 비각화암종의 미분화아형은 세포질의 양이 적으며 소포성의 염색질과 비교적 큰 핵소체를 갖는 세포들이 불분명한 세포경계를 보이며 합포체같이 관찰될 때, 비각화암종의 분화아형은 미분화아형의 세포들에 비해 암종세포의 핵/세포질 비율이 낮고 희미한 세포사이결합체가 관찰되며 핵소체가 뚜렷하지 않고 세포경계가 어느 정도 구분되면서 관찰되는 경우, 각화편평세포암종은 암종의 대부분에서 각질화와 세포 사이 결합체(intercellular bridge)와 같은 명백한 편평상피분화를 보일 때, 기저양편평세포암종은 핵소체가 잘 보이지 않는 과염색성의 핵을 가진 작은 세포들이 변연부에서 책상배열을 보이며 염상으로 자랄 때 분류하였다(Fig. 1).

3. EBV 제자리부합화(In situ hybridization)

총 168예 중 146예에서 EBV 제자리 부합화를 위한 파라핀 절편을 확보할 수 있었다. EBER 제자리부합화 과정을 요약하면 다음과 같다. 4μm 두께의 파라핀 조직절편을 유리 슬라이드에 부착시키고 xylene(2분간 3회)으로 탈파라핀한 후, 99% 농도의 ethanol(2분간 3회)에 수화시키고 물로 3차례 수세한다. Proteinase K를 첨가하여 37°C에서 30분간 반응시키고 물에 수세하고 ethanol을 이용하여 탈수시킨 후 공기 중에서 건조시킨다. EBER probe용액(marker) 20μm를 슬라이드에 점적하여 coverslip을 덮은 후 37°C에서 2시간 동안 반응시키고 coverslip을 벗겨낸 후, Tris-buffered saline(TBS)에 수세한다. Blocking solution 100μm를 점적하고 10분간 반응시킨 후, 이를 제거하기 위해 rabbit F(ab') anti-FITC/AP dilution을 가하여 30분간 반응시키고 TBS에 수세한다. Alkaline phosphatase substrate에서 5분간 수세한 후, levamisole hydrochloride와 암실조건의 실온에서 하룻밤 반응시킨다. 흐르는 물에 5분간 수세하고 Mayer's hematoxylin에 10초 정도 대조 염

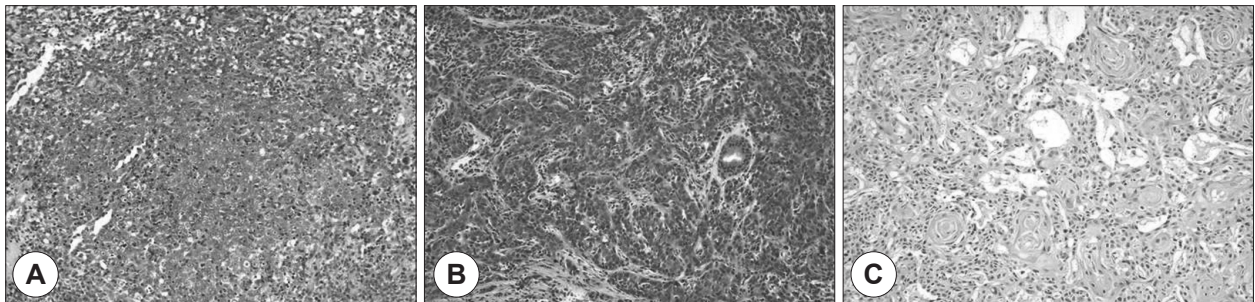


Fig. 1. Microscopic findings of 3 types of nasopharyngeal carcinoma. A : Nonkeratinizing carcinoma, undifferentiated subtype shows syncytial appearing cells with macronuclei and vesicular chromatin. B : Nonkeratinizing carcinoma, differentiated subtype shows more distinct trabecular growth pattern. C : Keratinizing squamous cell carcinoma shows frequent keratin pearls and obvious squamous differentiation.

색한 후 mounting하고 관찰한다. EBV 제자리부합화의 결과는 종양세포의 핵에서 청색 양성반응이 보이는 경우에 양성으로 판정하였다.

4. 통계분석

통계처리로서 SPSS 18.0(SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하여 교차분석을 시행하였고, p-value 0.05 미만을 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 조직병리학적 분류

총 168예 중 비각화암종 미분화아형은 106예(63.1%), 비각화암종 분화아형은 49예(29.2%), 각화편평세포암종은 13예(7.7%)였고 기저양편평세포암종은 발견되지 않았다(Fig. 1, Table 1). 조직학적 유형분포는 남녀간에 차이를 보였다. 남자 환자 132예는 비각화암종 미분화아형 77예(58.3%), 비각화암종의 분화아형 43예(32.6%), 각화편평세포암종 12예(9.1%)이었던 반면, 여자 환자 36예는 비각화암종 미분화아형 29예(80.5%), 비각화암종 분화아형 6예(16.7%), 각화편평세포암종은 1예(2.8%)로 나타났다(Table 1). 또한 유형분포는 발생연령에 따라

서도 다른 경향을 보였다. 40세 이하의 환자 23예에서는 비각화암종 미분화아형 15예(65.2%), 비각화암종 분화아형은 8예(34.8%)였으며 각화편평세포암종은 발생하지 않았다. 41세 이상의 환자 145예에서는 비각화암종 미분화아형 91예(62.7%), 비각화암종 분화아형 41예(28.3%), 각화편평세포암종은 13예(9%)로 나타났다. 조직학적 유형과 병기 간의 상관관계는 없었다(Table 1).

2. EBV 제자리부합화(In situ hybridization)

EBV 제자리부합화가 가능했던 146예 중에서 118예(80.8%)가 양성반응을 보였다. 조직학적 유형에 따라서는 비각화암종 133예 중 117예(88.0%)가 EBV 양성이었다고, 이 중 미분화아형은 90.0%(80/89), 분화아형은 84.1%(37/44)의 양성률을 보여 아형 간 유의한 차이는 없었다. 반면, 각화편평세포암종의 경우 13예 중 1예(7.7%)만 EBV 양성이었다고 비각화암종과 차이를 보였다(Fig. 2, Table 2). 남녀별로 비교해 보면 남자는 80.5%(95/118), 여자는 82.1%(23/28)의 EBV 양성률을 보여 유의한 차이를 보이지 않았다. 40세 이하의 환자에서는 검사가 가능했던 20예 모두(100%)가 EBV 양성이었다고 41세 이상의 환자에서는 126예 중 98예(77.8%)가 EBV 양성이었다고 차이를 보였다. EBV status와 병기 간의 상관관계는 없었다(Table 2).

Table 1. Frequency of histopathologic types in nasopharyngeal carcinomas of 168 Korean patients

| | | NKC-U | NKC-D | KSCC | p-value |
|--------|-----------|------------|-----------|----------|---------|
| Gender | Male | 77(58.3%) | 43(32.6%) | 12(9.1%) | 0.048 |
| | Female | 29(80.5%) | 6(16.7%) | 1(2.8%) | |
| Age | ≤40 years | 15(65.2%) | 8(34.8%) | 0 | 0.374 |
| | >40 years | 91(62.7%) | 41(28.3%) | 13(9%) | |
| Stage | I | 5 | 1 | 0 | 0.845 |
| | II | 25 | 11 | 5 | |
| | III | 33 | 17 | 5 | |
| | IVA | 15 | 5 | 2 | |
| | IVB | 7 | 4 | 0 | |
| | IVC | 13 | 9 | 0 | |
| | Unknown | 3 | 1 | 1 | |
| | Recurrent | 5 | 1 | 0 | |
| Total | | 106(63.1%) | 49(29.2%) | 13(7.7%) | |

NKC-U : nonkeratinizing carcinoma, undifferentiated subtype, NKC-D : nonkeratinizing carcinoma, differentiated subtype : KSCC, keratinizing squamous cell carcinoma

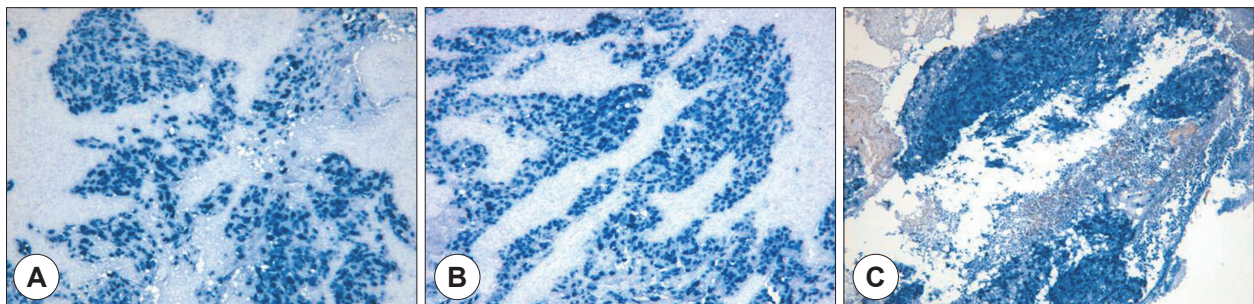


Fig. 2. Epstein-Barr virus(EBV) in situ hybridization findings in nasopharyngeal carcinoma. Diffuse nuclear positivities for EBV-encoded early RNA are identified in nonkeratinizing carcinoma, undifferentiated subtype(A), nonkeratinizing carcinoma, differentiated subtype(B), and one case of keratinizing squamous cell carcinoma(C).

Table 2. Epstein-Barr virus prevalence in nasopharyngeal carcinomas of 146 Korean patients

| | | EBV(+) | EBV(-) | p-value |
|-----------|------------|-----------|------------|---------|
| Histology | NKC-U | 80(90.0%) | 9(10.0%) | 0.000 |
| | NKC-D | 37(84.1%) | 7(15.9%) | |
| | KSCC | 1(7.7%) | 12(92.3%) | |
| Gender | Male | 95(80.5%) | 23(19.5%) | 1.000 |
| | Female | 23(82.1%) | 5(17.9%) | |
| Age | ≤ 40 years | 20(100%) | 0 | 0.014 |
| | > 40 years | 98(77.8%) | 28(22.2%) | |
| Stage | I | 5 | 0 | 0.403 |
| | II | 30 | 6 | |
| | III | 38 | 11 | |
| | IVA | 18 | 2 | |
| | IVB | 5 | 3 | |
| | IVC | 12 | 5 | |
| | Unknown | 4 | 1 | |
| | Recurrent | 6 | 0 | |
| | Total | | 118(80.8%) | |

EBV : Epstein-Barr virus, NK-C-U : nonkeratinizing carcinoma, undifferentiated subtype, NK-C-D : nonkeratinizing carcinoma, differentiated subtype, KSCC : keratinizing squamous cell carcinoma

고찰

코인두암종은 비교적 뚜렷한 지역적 편재성을 보이는 암종으로서 그 발생빈도에 따라서 조직학적 유형의 빈도 또한 다르게 나타난다고 알려져 있다. 발생률이 높은 지역일수록 각화편평세포암종의 빈도는 적고 비각화암종의 빈도가 높으며, 그 중에서도 미분화아형이 많이 발생한다.^{3,4)} 발생률이 비교적 낮은 일본이나 미국에서는 각화편평세포암종의 비율이 13~25%로 호발지역인 중국이나 동남아시아에 비해 상대적으로 높다.^{5,6)}

IARC에서 집계한 GLOBOCAN 2008 database에 의하면 우리나라 코인두암종의 연간 발생건수는 372건이었고 10만명당 연령표준화발생률은 0.9로서 세계평균 1.7보다 낮지만 일본(0.4), 미국(0.7)보다 약간 높다.¹⁾ 본 연구에 의하면 한국에서의 비각화암종 미분화아형의 비율은 63.1%, 비각화암종 분화아형은 29.2%, 각화편평세포암종은 7.7%로서 유형분포가 중등도의 코인두암종 발생률을 보이는 나라들의 그것과 비슷하게 나타났다.⁵⁾ 각화편평세포암종은 40세 이상의 남자에게 편중되었고, 단 한 예만이 EBV 양성이었다.

코인두암종 전체의 EBV 양성율은 80.8%로서 비교적 높았고, 이는 우리나라 코인두암종 발생에 EBV의 역할이 중요함을 시사한다. EBV 감염은 전세계 인구의 90% 이상에서 양성혈청 반응으로 나타날 만큼 매우 흔하며 여러 종양의 발생에도 관여한다. EBV는 주로 B 림프구에 선택적으로 감염되지만 일부 상피세포에도 친화성을 지니며,⁹⁾ 감염성 단핵구증환자의 탈락된 상피세포와 건강한 사람의 타액에서도 EBV DNA가 검출된다.⁸⁾ 그러나 정상적인 상피세포에서는 EBV의 잠복감염은 일어나지 않고, EBV와 연관된 암종세포에서만 EBV의 잠복감염이 확인되어 특정한 상피세포에 대한 EBV의 잠복감염이 암

종 발생에 있어서 어떤 기여인자가 되는 것으로 추정된다.⁸⁾ 코인두암종의 경우에는 EBV에 감염된 말초혈액내의 림프구로부터 기인한 EBV가 코인두 상피세포에 감염되고 상피세포내에서 p16의 소실과 같은 유전학적 변화를 받으면서 상피세포내의 잠재감염 형태로 고착되고 감염된 상피세포들이 악성변화를 일으키는 것으로 이해되고 있다.⁷⁾

코인두암종에서의 EBV 출현율은 일반적으로 비유행지역보다 유행지역에서 높으며, 조직병리학적 유형들과의 관련성에 관한 여러 연구결과들이 있다. 혈청학적으로 비각화암종의 미분화아형과 분화아형 환자에서 각각 early antigen(EA), viral capsid antigen(VCA)에 대한 IgG와 VCA에 대한 IgA가 증가된 반면 각화편평세포암종은 정상수치의 Ig을 보인다고 보고된 바 있지만, 모든 유형의 코인두암종 환자에서 VCA에 대한 IgA가 증가되어 있다고 한 보고도 있다.^{11,12)} 코인두암종 조직에서의 EBV의 양성률도 유형에 따라 다르다는 보고와 차이가 없다는 보고, 유형과 무관하게 지역에 따른 차이가 있다는 보고가 있어 왔다.^{13,14)} 즉 유행지역에서는 각화편평세포암종도 EBV 양성이며, 비유행지역에서는 EBV 음성 각화편평세포암종이 증가한다.¹⁴⁾

조직에서의 EBV 검출은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction) 또는 제자리부합화를 이용하여 EBER 등의 유전물질을 찾거나 면역염색 등을 통해 latent membrane protein(LMP-1)을 증명함으로써 가능하다. 코인두암종에서의 LMP-1 검출률은 30~80%로 다양하게 보고되었고,^{2,15)} 면역염색강도가 약하여 EBV의 검출방법으로는 적절하지 않으나, 최근 코인두암종의 전이 및 epithelial-mesenchymal transition과의 연관성이 보고된 바 있어서,^{15,16)} 예후인자로서의 연구가 더 필요할 것으로 보인다. 일반적인 유전물질 검출에는 유전자 증폭이 수반되는 중합효소연쇄반응의 민감도가 제자리부합화보다 높은 편이나, EBV의 경우에는 감염된 림프구가 위양성결

과를 초래하기 쉬우므로 암세포를 확인할 수 있는 제자리부합화가 가장 좋은 방법이다.¹⁰⁾

본 연구에서는 코인두암종 146예에 대한 EBER 제자리부합화 결과 비각화암종 미분화아형 90%, 분화아형 84.1%가 EBV 양성이었다. 각화편평세포암종 1예(7.7%)만이 EBV 양성이었다. 이는 한국인 코인두암종 66예를 대상으로 한 이전 연구에서 비각화암종, 미분화아형에서 97%, 분화아형에서 95%, 각화편평세포암종에서 44%의 EBV 양성률을 보고한 것과 다소 차이가 있었다.¹⁷⁾ 각화편평세포암종에서의 낮은 EBV 양성률은 우리나라가 코인두암종의 유행지역이 아니라는 간접적 증거이다. 한가지 고려해야 할 사항은 세포내 virus 복제수(copy number)가 적을 경우 제자리부합화의 민감도가 떨어질 수 있고, 같은 편평세포암종 내에서도 각화세포가 기저세포보다 적은 EBV 복제수를 가짐이 기술된 바 있다.¹⁸⁾ 검체의 양이 적은 경우 이러한 복제수 이질성이 위음성결과를 초래했을 가능성을 배제할 수는 없다고 하겠다. 그러나 본 연구에서 각화편평세포암종은 주로 나이 많은 남자 환자에서 발생하였고, 여기에는 음주, 흡연 등의 발암요인의 영향을 고려할 수 있다. 이 유형에서 high risk human papillomavirus가 검출되었다는 흥미로운 결과도 있어서,¹⁹⁾ 코인두암종 비유행지역의 각화편평세포암종의 발암 기전은 다른 두경부영역의 편평세포암종의 그것과 유사할 것으로 추정된다. 중등도의 코인두암종 발생률을 보이는 나라의 연령분포에 따라 연령군을 분류하여 보았을 때,²⁰⁾ 본 연구의 40세 이상 군에서 EBV 양성률이 유의하게 낮았지만, 이는 각화편평세포암종이 이 군에 많았기 때문으로 연령과 독립적인 관계는 없다고 사료된다.

결론

한국의 코인두암종 발생률은 세계 각국 중 낮은 편이나, 코인두암종의 조직학적 유형 분포 및 EBV 출현율은 중등도의 코인두암종 발생률을 보이는 나라들과 유사하였다. 코인두 각화편평세포암종의 발암기전은 비각화암종과 다를 것으로 추정된다.

중심 단어 : 코인두암종 · 엡스타인-바바이러스.

References

- 1) Cancer incidence and mortality worldwide 2008. Lyon: IARC. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
- 2) Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. editors. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
- 3) Shanmugaratnam K, Chan SH, de Thé G, Goh JE, Khor TH, et al. Histopathology of nasopharyngeal carcinoma: correlations with epidemiology, survival rates and other biological characteristics. *Cancer*. 1979;44:1029-1044.
- 4) Weiland LH. The histopathological spectrum of nasopharyngeal carcinoma. *IARC Sci Publ*. 1978;20:41-50.
- 5) Cammoun M, Ellouz R, Behi J, Attia RB. Histological types of nasopharyngeal carcinoma in an intermediate risk area. *IARC Sci Publ*. 1978;20:13-26.
- 6) Sugano H, Sakamoto G, Sawaki S, Hirayama T. Histopathological types of nasopharyngeal carcinoma in a low-risk area: Japan. *IARC Sci Publ*. 1978;20:27-39.
- 7) Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Bio*. 2002;12:431-441.
- 8) Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus, in Knipe DM, Howley PM eds. *Field's Virology*. 4th ed. Lippincott/Williams & Wilkins. Philadelphia; 2001. p.2575-2627.
- 9) Li QX, Young LS, Niedobitek G, Dawson CW, Birkenbach M, Wang F, et al. Epstein-Barr virus infection and replication in a human epithelial cell system. *Nature*. 1992; 356:347-350.
- 10) Chen CL, Wen WN, Chen JY, Hsu MM, Hsu HC. Detection of Epstein-Barr virus genome in nasopharyngeal carcinoma by in situ DNA hybridization. *Intervirology*. 1993;36:91-98.
- 11) Krueger G R, Kottaridis SD, Wolf H, Ablashi DV, Sesterhenn K, Bertram G. Histological types of nasopharyngeal carcinoma as compared to EBV serology. *Anticancer Res*. 1981;1:187-194.
- 12) Sam CK, Prasad U, Pathmanathan R. Serological markers in the diagnosis of histopathological types of nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 1989;15:357-360.
- 13) Pathmanathan R, Prasad U, Chandrika G, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N. Undifferentiated, nonkeratinizing, and squamous cell carcinoma of the nasopharynx. Variants of Epstein-Barr virus-infected neoplasia. *Am J Pathol*. 1995;146:1355-1367.
- 14) Nicholls JM, Agathangelou A, Fung K, Zeng X, Niedobitek G. The association of squamous cell carcinomas of the nasopharynx with Epstein-Barr virus shows geographical variation reminiscent of Burkitt's lymphoma. *J Pathol*. 1997;183:164-168.
- 15) Zhao Y, Wang y, Hu X. LMP expression is positively associated with metastasis of nasopharyngeal carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2012;65:41-45.
- 16) Horikawa T, Yoshizaki T, Kondo S, Furukawa M, Kaizaki Y, Pagano JS. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 induces Snail and epithelial-mesenchymal transition in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer*. 2011;104:1160-1167.
- 17) Jeon YK, Lee BY, Kim JE, Lee SS, Kim CW. Molecular characterization of Epstein Barr virus and oncoprotein expression in nasopharyngeal carcinoma in Korea. *Head Neck*. 2004;26:573-583.
- 18) Zhang JX, Chen HL, Zong YS, Chan KH, Nicholls J, Middeldorp JM, et al. Epstein-Barr virus expression within keratinizing nasopharyngeal carcinoma. *J Med Virol*. 1998;55:227-233.
- 19) Lo EJ, Bell D, Woo J, Li G, Hanna EY, El-Naggar AK, Sturgis EM. Human papillomavirus & WHO type I nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2010;120:1990-1997.
- 20) Karray H, Ayadi W, Fki L, Hammami A, Daoud J, Drira MM, et al. Comparison of three different serological techniques for primary diagnosis and monitoring of nasopharyngeal carcinoma in two age groups from Tunisia. *J Med Virol*. 2005;75:593-602.