

WELLNESS AND HEALTHY MAGAZINE

Volume 2, Nomor 1, February 2020, p. 113 – 120

ISSN 2655-9951 (print), ISSN 2656-0062 (online)

Faktor-faktor penyebab terjadinya karsinoma nasofaring (KNF)

Nur Suci Amanah

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Email: nursuciamanah22@gmail.com

ARTICLE INFO

Keyword:

Etiology factors
Epstain barr virus
Nasopharyngeal carcinoma
Salted fish
Epstein barr virus
Faktor risiko
Ikan asin
Karsinoma nasofaring

**) corresponding author*

Mahasiswa, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lampung
Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1,
Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota
Bandarlampung, 35145 Indonesia

ABSTRACT

Nasopharyngeal carcinoma is a common disease in southern China. The etiologies of the main factors proposed for the pathogenesis of KNF include genetic factors, environmental factors and Epstein Barr Virus (EBV) infection. Other causes besides preserved food consumption include salted fish which have been involved in the etiology of NPC. The downward trend in the incidence of NPC has occurred in Hong Kong for the past 20 years, which is caused by changes in dietary habits. Despite the close relationship of EBV infection with NPC, the etiological role of EBV in the pathogenesis of NPC remains an interaction. EBV infection in primary nasopharyngeal epithelial cells occurs. Epstein Barr virus does not convert primary nasopharyngeal epithelial cells into proliferative clones, which is in sharp contrast to the well-documented ability of EBV to alter and perpetuate primary B cells. Genetic changes that are supported in the nasopharyngeal epithelium may be needed to support stable EBV infection. Non-viral factors as a cause of nasopharyngeal carcinoma still cannot be resolved with certainty. Non-viral factors are one of the risk factors that can increase the number of events arising from nasopharyngeal malignancies such as smoke, salted fish, formaldehyde, genetic, as soon as possible firewood, wood dust, chronic infection, throat protector, alcohol and traditional medicine.

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) adalah karsinoma sel skuamosa karsinoma (KSS) yang biasanya berkembang di sekitar ostium dari tabung Eustachius di dinding lateral nasofaring (Sham et al. 1990) (Sham, et.al., 1990). Penyakit ini awalnya dilaporkan pada tahun 1901 dan ditandai secara klinis pada tahun 1922 (Wei et al. 2005). KNF adalah penyakit dengan distribusi geografis dan ras yang luar biasa di seluruh dunia (Wei, et.al., 1997). tingkat kejadian KNF sangat bervariasi di seluruh dunia. Di sebagian besar di dunia, insiden KNF dibawah (<1 / 100.000 per tahun). Kejadian KNF tertinggi di antara etnis Cina selatan dan suku asli Eskimo yang tinggal di Greenland dan

Alaska. Angka kejadian KNF yang tinggi juga terlihat di daerah di Afrika Utara. Secara global, kira-kira 65.000 kasus KNF baru dilaporkan setiap tahun dan lebih dari 80% berasal dari Cina selatan dan Asia Tenggara. Tingkat insiden KNF tertinggi adalah di antara orang Kanton yang tinggal di Hong Kong dan Taiwan Provinsi Guang-dong di Tiongkok Selatan (> 20 per 100.000 per tahun pada pria) (Chang, et.al., 2006).

Perbedaan yang jelas dalam insiden di antara wilayah geografis dan populasi menyiratkan bahwa faktor lingkungan dan genetik berperan dalam perkembangan terjadinya KNF (Lo, et.al., 2004). Insidensi terjadinya KNF pada usia dini tercatat pada Orang Cina Selatan yang mungkin disebabkan karena paparan terhadap zat karsinogen pada usia awal kehidupan. (Yu & Yuan, 2002). Studi epidemiologis telah menghubungkan asupan anak dari makanan yang diawetkan yang dikonsumsi secara lokal menyebabkan KNF di keempat kelompok populasi yang diduga terjadi peningkatan risiko KNF yaitu; Cina, penduduk asli Asia Tenggara, penduduk asli wilayah Arktik, dan orang Arab di Utara Afrika (Yu & Yuan, 2002). Lingkungan juga dapat mempercepat terjadinya KNF. Misalnya, paparan asap atau polutan kimia, termasuk elemen jejak (misal; Nikel), telah dilaporkan menjadi penyebab perkembangan terjadinya KNF. (Yu & Yuan, 2002; (Wu, et.al., 1986). Oleh karena itu, perkembangan dan progresivitas penyakit KNF memiliki banyak faktor resiko seperti area geografis, genetika, diet dan paparan lingkungan.

METODE

Jurnal laporan kasus diambil dari kasus yang ada di puskesmas dan referensi dari berbagai sumber dari (Medscape, emedicine, data WHO dan lain-lain) kemudian diambil ringkasan dari sumber tersebut yang dijadikan satu menjadi bahan bacaan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan KNF menjadi tiga jenis histopatologis berdasarkan tingkat diferensiasi. Tipe 1, KSS, terlihat pada 5% -10% dari kasus KNF yang ditandai oleh sel terdiferensiasi dengan baik yang menghasilkan keratin dan menunjukkan adanya jembatan intraseluler ketika diamati di bawah mikroskop elektron. Tipe 2, karsinoma skuamosa non-keratin, diferensiasi sel bervariasi (dari sel dewasa hingga *anaplastic cell*) tetapi tidak menghasilkan keratin. Tipe 3 atau KNF yang tidak berdiferensiasi merupakan bagian terbesar dari tumor yang terlihat di pasien dengan KNF, juga non-keratin, tetapi kurang bisa dibedakan, dengan tipe sel yang sangat bervariasi (*clear cell, spindle cell, anaplastic cell*). (Shanmugaratnam, 1978).

Tipe 2 dan 3 KNF disebabkan virus Epstein-Barr (EBV) dan memiliki prognosis yang lebih baik daripada tipe 1; Infeksi EBV umumnya tidak ada pada tipe 1, terutama di daerah non-endemik. (Marks, et.al., 1998). Namun, data yang lebih baru menunjukkan bahwa hampir semua tumor KNF di daerah endemis, terlepas dari subtype histologis, memiliki infeksi EBV komorbiditas, yang merupakan bukti kuat untuk EBV sebagai etiologi KNF (Vasef, et.al., 1997). KNF tipe 3 yang tidak berdiferensiasi sering ditandai sebagai limfoepitelioma/ Di daerah endemik seperti China Selatan, menurut WHO KNF tipe 3 menyumbang lebih dari 97%, sedangkan keratinisasi (KSS) lebih sering terjadi pada negara-negara barat (hingga 75%) (Shanmugaratnam, 1978).

Di daerah endemik, KNF merupakan penyakit kompleks yang disebabkan oleh interaksi infeksi kronik gammaherpesvirus EBV onkogenik, lingkungan, dan faktor genetik. Karena terdapat beberapa etiologi, pada jurnal ini akan dibahas mengenai etiologi tersebut. Selain EBV ada faktor lingkungan yang diduga berasal dari makanan seperti ikan asin. Dari beberapa literatur akan dibahas mengenai ikan asin sebagai etiologi dari KNF.

Epstein-Barr virus

Meskipun terdapat hubungan erat infeksi EBV dengan KNF, peran infeksi EBV pada patogenesis KNF tetap membingungkan. Interaksi yang rumit antara EBV dengan stroma inang dan perubahan genetik pada sel inang yang terinfeksi cenderung terlibat dalam patogenesis KNF (Epstein, et.al., 1964). Secara *in vitro*, infeksi EBV siap mendorong proliferasi dan mematikan peran limfosit B. Infeksi EBV menyumbang 90% dari mononukleosis, mengambil alih proliferasi limfosit B yang terinfeksi secara *in vivo* (Rickinson & Kieff, 2007). Hubungan infeksi EBV dan KNF pertama kali diindikasikan berdasarkan bukti serologis bahwa pasien KNF memiliki titer antibodi lebih tinggi terhadap antigen kapsid virus dan antigen awal dibandingkan dengan kontrol pasien sehat (Henle, et.al., 1970).

Peningkatan antibodi IgA dan anti-DNase terhadap EBV terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan perkembangan kanker selanjutnya dalam kelompok besar (Chien, et.al., 2001). Infeksi EBV jarang terdeteksi secara *in vivo* pada epitel nasofaring kecuali pada lesi displastik nasofaring premaligna. dan KNF non-keratinisasi (Lo, et.al., 2004).

Faktor Genetik

Etnis pada KNF yang berbeda menunjukkan kontribusi penting dari kerentanan genetik terhadap patogenesis KNF. Seperti yang dinyatakan sebelumnya, kejadian KNF adalah 20-50 kali lipat lebih tinggi di Cina Selatan dibandingkan dengan populasi di negara-negara barat. Khususnya, generasi kedua dan ketiga dari Cina selatan yang bermigrasi ke daerah dengan insiden rendah di Amerika Serikat tetap saja masih memiliki risiko lebih tinggi terjadi KNF dari populasi penduduk meskipun terjadi asimilasi budaya (Bluett, 1974). Pengelompokan familial KNF telah banyak diamati pada kedua populasi Cina, dan populasi non-Cina melalui penelitian kohort. Risiko familial KNF adalah salah satu yang tertinggi dari segala keganasan (Jia, et.al., 2004; Levine, et.al., 1992).

Karakteristik penting dari kanker karena keturunan adalah onset usia dini KNF (Zeng & Jia, 2002). Beberapa analisis keterkaitan studi menemukan kerentanan hubungan *human leukocyte antigen* (HLA) dengan perkembangan KNF. Sebagian besar penelitian dilakukan di antara penduduk Cina menunjukkan suatu peningkatan risiko KNF untuk individu dengan HLA-A2. Sebuah studi terbaru mendeteksi hubungan yang konsisten antar KNF dan subtipe HLA-A2 Cina yang lazim (HLA-A *0207), tetapi bukan subtipe Kaukasia yang lazim (HLA-A * 0201) (Hildesheim, 2002).

Faktor Lingkungan

Sejumlah agen berupa faktor lingkungan telah dikaitkan dengan risiko NPC. Telah dilaporkan dalam penelitian sebelumnya bahwa konsumsi ikan asin masyarakat Kanton di China, terutama selama masa kanak-kanak, berkorelasi dengan peningkatan risiko NPC pada populasi endemik. Studi eksperimental telah menunjukkan bahwa tumor ganas hidung dan paranasal timbul pada tikus yang diberi makan ikan asin. Makanan asin dan makanan diawetkan lainnya termasuk pasta udang dan sayuran yang diawetkan dapat mewakili independen faktor risiko untuk NPC di kalangan orang Cina. Volatile nitrosamin dalam beberapa item makanan tradisional Cina selatan dipostulatkan sebagai karsinogen dan diduga sebagai awal berkembangnya KNF. Metabolit karsinogenik aktif ini yaitu nitrosamin dapat menyebabkan kerusakan DNA dan peradangan kronis di mukosa nasofaring individu yang secara genetik rentan. Mengonsumsi makanan karsinogen seperti ini selama masa kanak-kanak dapat menyebabkan akumulasi lesi genetik yang menyimpang dan pengembangan kanker pada nasofaring sejak usia dini, dan ini merupakan predisposisi Infeksi EBV sehingga dengan demikian meningkatkan risiko berkembangnya KNF. Konsumsi ikan asin masyarakat

negara Hong Kong telah turun drastis selama 20 tahun terakhir. Hal itu menunjukkan bahwa kebiasaan diet bertanggung jawab terhadap penurunan insidensi KNF (Jia, et.al., 2004).

Penggunaan obat-obatan herbal tradisional juga telah dilaporkan menjadi faktor unik terkait dengan peningkatan risiko KNF di negara-negara Asia [5,52–54]. Beberapa tanaman herbal Cina dapat berkontribusi sebagai risiko KNF dengan menginduksi ekspresi antigen litik EBV [55,56]. Berbeda dengan makanan yang diawetkan dan obat-obatan herbal, Konsumsi buah segar dan sayuran berdaun, terutama jika dikonsumsi sejak anak-anak, telah dilaporkan sebagai faktor protektif terhadap KNF (Jia, et.al., 2004). Faktor risiko non-diet yang terkait dengan peningkatan risiko KNF juga telah dilaporkan. Paparan kerja terhadap formaldehide, debu kayu, asap dan bahan kimia telah diakui sebagai faktor risiko KNF dengan menyebabkan peradangan kronis pada nasofaring Merokok telah dilaporkan berkorelasi dengan terjadinya KNF yang terdiferensiasi dengan baik pada populasi berisiko rendah; hubungannya dengan karsinoma yang tidak berdiferensiasi atau non-keratin pada area endemis (Hildesheim, 2002).

Asap Rokok

Pada banyak penelitian dikatakan bahwa merokok berhubungan dengan terjadinya KNF. Merokok dapat meningkatkan serum anti-EBV. Serum anti-EBV merupakan penanda tumor yang digunakan untuk menilai adanya proses keganasan pada nasofaring, anti-EBV ini terbagi dua yaitu serum antiEBV viral capsid antigen immunoglobulin A dan antiEBV DNase.3,9 Peningkatan marker anti-EBV positif dapat dimiliki pada orang-orang yang memiliki kebiasaan merokok aktif selama lebih dari 20 tahun (Hsu, et.al., 2009).

Di Amerika pada sebuah penelitian bahwa dua pertiga kanker nasofaring WHO tipe 1 disebabkan oleh asap rokok tetapi kanker nasofaring WHO tipe 2 dan 3 tidak berhubungan dengan asap rokok.3 Asap rokok mengandung sekitar 4000 senyawa kimia dan lebih dari 60 senyawa kimia tersebut bersifat karsinogen (Ali, 1965).

Selain itu penelitian lain melaporkan bahwa pada perokok berat insiden kanker nasofaring meningkat 2 hingga 4 kali lebih tinggi dibandingkan yang bukan perokok.6 Apabila seorang perokok aktif dengan konsumsi rokok mencapai lebih dari 30 bungkus dalam setahun dapat meningkatkan kejadian karsinoma nasofaring dibandingkan dengan perokok aktif yang menghabiskan kurang dari 30 bungkus dalam setahun (Ali, 1965).

Ikan Asin

Konsumsi ikan asin merupakan salah satu penyebab KNF yang sering dilaporkan, mungkin ini berkaitan dengan substansi karsinogen yang terdapat didalamnya yaitu nitrosamin (Hsu, et.al., 2009). Nitrosamin adalah suatu molekul yang terdiri dari nitrogen dan oksigen, molekul tersebut dapat berbentuk senyawa nitrit dan NOx yang terdiri dari senyawa amino dan senyawa campuran nitroso (Rahman, 2015; Chien, et.al., 2001).

Sumber utama nitrosamine dapat berasal dari eksogen maupun endogen, nitrosamin endogen berasal dari sintesis didalam lambung dari prekursor yang berasal dari makanan yang dicerna, sedangkan nitrosamin eksogen berasal dari makanan, rokok, emisi industri dan bahan kosmetik yang mengandung nitrosamin itu sendiri. Nitrosamin dapat berbagai bentuk senyawa kimia diantaranya Nnitrosodimethylamine (NDMA), N-nitrosodiethylamine (NDEA), N-nitromorpholine (NMOR), selain itu nitrosamine dapat juga berupa senyawa industri seperti N-nitrosodiisopropylamine (NDiPA), Nnitrosodibutylamine (NDPA), N-nitrosopiperidine (NPip), N-nitrosopyrrolidine (NPyr), N-nitrosomethylphenylamine (NEPhA). Sekitar 80% dari total nitrosamin

terbanyak dalam bentuk senyawa nitrosodimethylamine (NDMA). NDMA terutama diabsorpsi di saluran pernafasan, saluran pencernaan dan terkadang pada kulit. Proses keganasan dapat terjadi akibat metabolisme nitrosamine yang diaktivasi oleh mekanisme oksidasi sehingga terjadi mutasi DNA. Konsentrasi total N-nitrosodimethylamine (NDMA) pada kandungan nitrosamine yaitu 0,74-11,43 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, berdasarkan penelitian dan sejumlah literature bahwa ambang dasar paparan nitrosamine pada manusia antara 2,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ - 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ selama periode waktu 10 tahun berhubungan dengan kejadian keganasan (Rahman, 2015).

Dalam uji kasus kontrol menunjukkan bahwa hanya konsumsi ikan asin yang berlebihan sebelum usia 10 tahun berhubungan dengan peningkatan risiko berkembangnya KNF.14 Selain mengandung nitrosamin, ikan asin juga mengandung bakteri mutagen dan komponen yang dapat mengaktivasi virus Epstein Barr (Rickinson & Kieff, 2007). Konsumsi ikan asin dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan angka kejadian KNF. Di Cina bagian selatan ikan asin merupakan makanan awal yang sering diberikan orang tua kepada bayi dan anak-anak karena status sosial ekonomi rendah. Akumulasi bahan kimia nitrosamin dan prekursor nitrosamine telah dilaporkan sebagai bahan karsinogenik pada binatang (Rahman, 2015).

Makanan yang diawetkan dengan diasinkan juga dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker nasofaring seperti sayuran yang diasinkan, udang asin, telur asin serta makanan lain yang diasinkan. Konsumsi teh dan buah-buahan segar dapat menurunkan angka kejadian kanker nasofaring karena mengandung zat antioksidan dan zat antikanker yang dapat merubah struktur kimia nitrosamin.5 Buah segar yang mengandung banyak vitamin C dapat menghambat formasi nitrosamine dengan inhibisi proses mutagenesis dan karsinogenesis serta inhibisi pertumbuhan sel tumor dan kerusakan sel DNA. Beberapa penelitian di Cina menemukan beberapa tumbuhan herbal dapat bersifat antikanker dengan cara mengaktifasi proses apoptosis dan differensiasi sel dengan meningkatkan sistem imun dan menghambat proses angiogenesis (Rahman, 2015).

Asap Kayu Bakar dan Debu kayu

Risiko terjadinya kanker nasofaring meningkat terhadap paparan debu kayu yang terakumulasi dalam jangka waktu lama. Debu kayu menyebabkan iritasi dan inflamasi pada epitel nasofaring sehingga mengurangi bersihan mukosiliar dan perubahan sel epitel di nasofaring. Partikel debu berukuran sedang (5-10 μm) mudah diserap di daerah faring. Beberapa penelitian epidemiologi menemukan bahwa faktor risiko timbulnya karsinoma nasofaring meningkat pada orang-orang yang terpapar dengan debu kayu dan semua hal tersebut tergantung dari lama dan dosis paparan. Selain itu salah satu faktor risiko lainnya adalah orang-orang yang bekerja pada suhu tinggi dan lingkungan kerja yang mudah terbakar. Nasofaring merupakan daerah utama terperangkapnya partikel berukuran menengah (5-10 μm) dari partikel-partikel inhalasi sehingga memudahkan penyerapan zat kimia kedalam epitel nasofaring dan zat inhalasi ini bersifat karsinogen sebagai faktor risiko timbulnya karsinoma nasofaring. Paparan asap kayu hasil dari pembakaran kayu bakar untuk memasak selama lebih dari 10 tahun dapat meningkatkan kejadian kanker nasofaring sekitar 6 kali lipat (Rahman, 2015).

SIMPULAN DAN SARAN

Etiologi karsinoma nasofaring sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Pembuktian secara klinis dan ilmiah terhadap faktor risiko timbulnya karsinoma nasofaring masih belum dapat dijelaskan secara pasti. Faktor-faktor non viral sebagai faktor risiko timbulnya karsinoma nasofaring saling berkaitan. Hal ini memerlukan penelitian yang lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M.Y. (1965). Histology of the human nasopharyngeal mucosa. *J Anat* 1965;99(3):657–72.
- Buell, P. (1974) The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res* 1974;34(5):1189–91.
- Chang, E.T, Adami, H.O. (2006) The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1765–77.
- Chien, Y.C., Chen, J.Y., Liu, M.Y., Yang, H.I., Hsu, M.M., Chen, C.J., et.al. (2001). Serologic markers of Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med* 2001;345(26):1877–82
- Epstein, M.A., Achong, B.G., Barr, Y.M. (1964). Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's Lymphoma. *Lancet* 1964;1(7335):702–3.
- Henle, W., Henle, G., Ho, H.C., Burtin, P., Cachin, Y., Clifford, P., et.al. (1970). Antibodies to Epstein–Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups. *J Natl Cancer Inst* 1970;44(1):225–31.
- Hildesheim, A., Apple, R.J., Chen, C.J., et.al. (2002). Association of HLA class I and II alleles and extended haplotypes with nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J Natl Cancer Inst* 94(23):1780–1789
- Hsu, W.L., Chen, J.Y., Chien, Y.C., Liu, M.Y., You, S.L., Hsu, M.M., et.al. (2009). Independent Effect of EBV and Cigarette Smoking on Nasopharyngeal Carcinoma : A 20 – Year Follow up Study on 9,662 Males without Family History in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1218-26
- Jia, W.H., Feng, B.J., Xu, Z.L., et.al. (2004). Familial risk and clustering of nasopharyngeal carcinoma in Guangdong, China. *Cancer* 101(2):363–369
- Levine, P.H., Pocinki, A.G., Madigan, P., et.al. (1992). Familial nasopharyngeal carcinoma in patients who are not Chinese. *Cancer* 70(5):1024–1029
- Lo, A.K., Huang, D.P., Lo, K.W., et.al. (2004). Phenotypic alterations induced by the Hong Kong-prevalent Epstein–Barr virus-encoded LMP1 variant (2117-LMP1) in nasopharyngeal epithelial cells. *Int J Cancer* 109(6):919–925
- Lo, K.W., To, K.F., Huang, D.P. (2004) Focus on nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Cell* 2004;5(5):423–8
- Marks, J.E., Phillips, J.L., Menck, H.R. (1998). The National Cancer Data Base report on the relationship of race and national origin to the histology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 83(3):582–588
- Rahman, S., Budiman, B.J., Subroto, H. (2015). Faktor Risiko Non Viral Pada Karsinoma Nasofaring. *Jurnal Kesehatan Andalas*; 4(3): hal 988-94
- Rickinson, A.B., Kieff, E.D. (2007). Epstein–Barr virus. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2656–700
- Sham, J.S., Wei, W.I., Zong, Y.S., et.al. (1990). Detection of subclinical nasopharyngeal carcinoma by fiberoptic endoscopy and multiple biopsy. *Lancet* 335(8686):371–374
- Shanmugaratnam, K. (1978) Histological typing of nasopharyngeal carcinoma. *IARC Sci Publ* (20):3–12

- Vasef, M.A., Ferlito, A., Weiss, L.M. (1997). Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein–Barr virus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106(4):348–356
- Wei, M.X., de Turenne-Tessier, M., Decaussin, G., et.al. (1997). Establishment of a monkey kidney epithelial cell line with the BARP1 open reading frame from Epstein–Barr virus. *Oncogene* 14(25):3073–3081
- Wu, Y.T., Luo, H.L., Johnson, D.R. (1986). Effect of nickel sulfate on cellular proliferation and Epstein–Barr virus antigen expression in lymphoblastoid cell lines. *Cancer Lett* 32(2):171–179
- Yu, M.C., Yuan, J.M. (2002). Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 12(6):421–429
- Zeng, Y.X., Jia, W.H. (2002). Familial nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 12(6):443–450

