

구강에서 발생하는 전암병소 (pre-malignant lesion)의 진단 및 예후

단국대학교 치과대학 구강병리과

조교수 박 경 주

1. 서론

전암병소에 대한 일반적인 정의로는 “정상상태보다 악성으로 변화할 수 있는 위험이 보다 높은 형태학적으로 변화된 소견을 보이는 병소”라고 정의 하고 있다¹⁰⁾. 그러나 2005년 5월 런던에서 세계보건기구 산하의 Centre of Oral Cancer의 후원으로 개최된 구강병리학전문가들의 회합에서 보다 구체적인 구강영역에서의 전암병소에 대한 지침에 대해 합의를 이루어 다음 4가지의 증거를 보일때에 전암병소로 최종결정할 수 있다고 발표하였다⁵⁾.

1. 수직적 연구를 행하였을 때(즉 한개인에 대한 시간적 흐름에 따른 변화를 연구) 임상적으로 전암병소라고 보이는 병소는 시간의 흐름에 따라 악성변화를 보일 수 있어야 된다.
2. 이러한 전암병소에서 나타나는 변화들중 일부는 명백한 구강편평세포암종의 경계부위에서도 나타나야된다. 적색과 백색 반점을 보이는 전암병소의 소견에서는 특히 이러한 소견을 보여야 된

다(다시 말하면 전암병소에서 나타나는 일부 소견이 악성종양에서도 나타나는 소견이어야 된다는 것임).

3. 이러한 상피기원의 악성종양에서도 나타나는 일부 형태학적 그리고 세포학적 변화가 존재하더라도 실질적인 침투의 양상은 보이지 않아야 된다 (즉 전암병소의 소견이 기저막을 뚫고 결합조직에서 관찰되어서는 안된다는 것임).
4. 명백한 침윤성 구강암종에서 나타나는 염색체의 변화들과 유전자들의 변화 그리고 분자생물학적인 변화들이 전암병소에서도 일부가 발현되어야 한다.

한편 개념적으로 전암병소는 ‘전암병소 (pre-malignant lesion)’ 그 자체와 그리고 ‘전암조건 (pre-malignant condition)’ 이라는 두개의 광범위한 범위로 나눌수 있다⁸⁾.

전암병소의 정의는 “확실하게 정상소견을 보이는 조직에서보다도 구강암종이 보다 잘 발생하는 형태학

적인 변화를 갖는 동일조직”이라고 말 할 수 있으며 전암조건이란 “암종의 발생위험이 상당히 증가될 수 있는 일반적인 상태 즉 형태학적인 변화는 없지만 이들 조건이 부여됨으로서 구강암종의 발생이 증가하는 상태”를 말한다. 그러나 이 둘의 학문적인 차이는 명확하지 않으나 굳이 용어적 의미에 차이를 둔다면 전암병소는 병소자체가 전암단계에 있음으로서 향후 그곳에서 악성종양이 발생하는 것이며, 전암조건이란 구강암이 특정부위와 상관없이 구강의 어느 부위에서나 발생의 가능성이 증가하는 질환을 말하는 것이다.

전암병소와 전암조건에 대한 세계보건기구의 분류표를 (표 1)¹⁹⁾ 보면 쉽게 구분할 수 있으리라 생각된다.

표 1. 전암병소와 전암조건의 세계보건기구의 분류.

전암병소	전암조건
백반증(leukoplakia)	점막하 섬유증(submucous fibrosis)
적반증(erythroplakia)	광선성 각화증(actinic keratosis)
역방향흡연에 의한 경구개점막질환 (palatal lesion in reverse smoking)	편평태선(lichen planus)
	원판상 홍반성낭창 (discoid lupus erythematosus)

또한 전암병소가 해부학적으로 어느 한쪽에서 발생한 환자에서, 반대쪽에서는 정상상태의 임상소견을 보임에도 불구하고 현미경적으로 이형성(dysplasia) 또는 분자생물학적 이상을 나타내기도 하며¹⁷⁾, 또한 뚜렷하게 정상상태를 보이는 조직에서도 암종이 발생할 수도 있다⁶⁾. 따라서 최근에는 전암병소와 전암조건을 굳이 구분하려고 하지 않고 통칭하여 ‘잠재적인 악성 질환 (potentially malignant disorders, PMD)’라는 용어를 임상적인 표현으로 널리 사용하고 있다.

II. 전암병소 및 전암조건의 종류와 예후.

1) 백반증(leukoplakia)

1978년에 세계보건기구에서 구강백반증을 “악성

의 가능성이 증가된 백색반점들(white patches)”이라고 정의한 이래 25년에 걸쳐 이 정의를 개정하거나 다듬어서 오늘날에는 “암종에 대한 증가된 위험성을 갖지 않는 그밖의 질병이나 질환을 제외한 다양한 정도로 악성으로 전환될 위험성을 갖는 백색반점들”이라고 정의를 내리고 있다¹⁵⁾.

그러나 여기서 간과해서는 안되는 사실은 백반증은 완전히 임상적인 용어로서 정의 되는 것이며 특정한 조직병리학적소견을 의미하는 것은 아니라는 사실이다²¹⁾. 그럼에도 불구하고 백반증에서 나타나는 일반적인 조직병리학적 소견으로는 다음 세가지의 대표적인 소견이 있다.

- ◆ 표 면 상 피 에서 두 께 워 진 각 질 층 형 성 (hyperkeratosis)을 보이면서, 극세포증 (acanthosis)을 보이거나 안보일 수 있다.
- ◆ 각질층은 이상각질층(parakeratin) 또는 정상각질층 (orthokeratin)으로 형성된다.
- ◆ 우취성백반증(verrucous leukoplakia)의 경우 결합조직의 유두층이 상피쪽으로 신장되어있다.

중요한 것은 이러한 일반적인 변화 외에는 대부분의 백반증을 보이는 병소가 생검에서 이형성의 소견을 나타내지 않는다 라는 사실이다. 또한 2007년 P. Holmstrup¹²⁾등의 연구에 의하면 이형성증이 존재한다 하더라도 이형성증의 정도가 암종으로 변화되는 지침으로 사용되는 데에는 신뢰성이 없으며 또한 전암병소의 외과적절제후에 병소가 갖는 경로를 예측하는데에도 크게 연관되지 않는다는 사실 또한 우리가 염두에 두어야 되겠다. 그러나 백반증의 최종진단을 위해서는 생검을 통한 현미경적 검사는 필수적이라고 하겠다.

백반증의 임상적인 종류는 우선 크게 균질성백반증 (homogeneous leukoplakia)과 비균질성백반증 (non-homogeneous leukoplakia)로 나눌 수 있으며¹⁵⁾, 균질성백반증은 다시 얇게형성된 백반증 (thin leukoplakia)과 두껍게형성된 백반증(thick

임상가를 위한 특집 1

표 2. 백반증의 종류와 특징

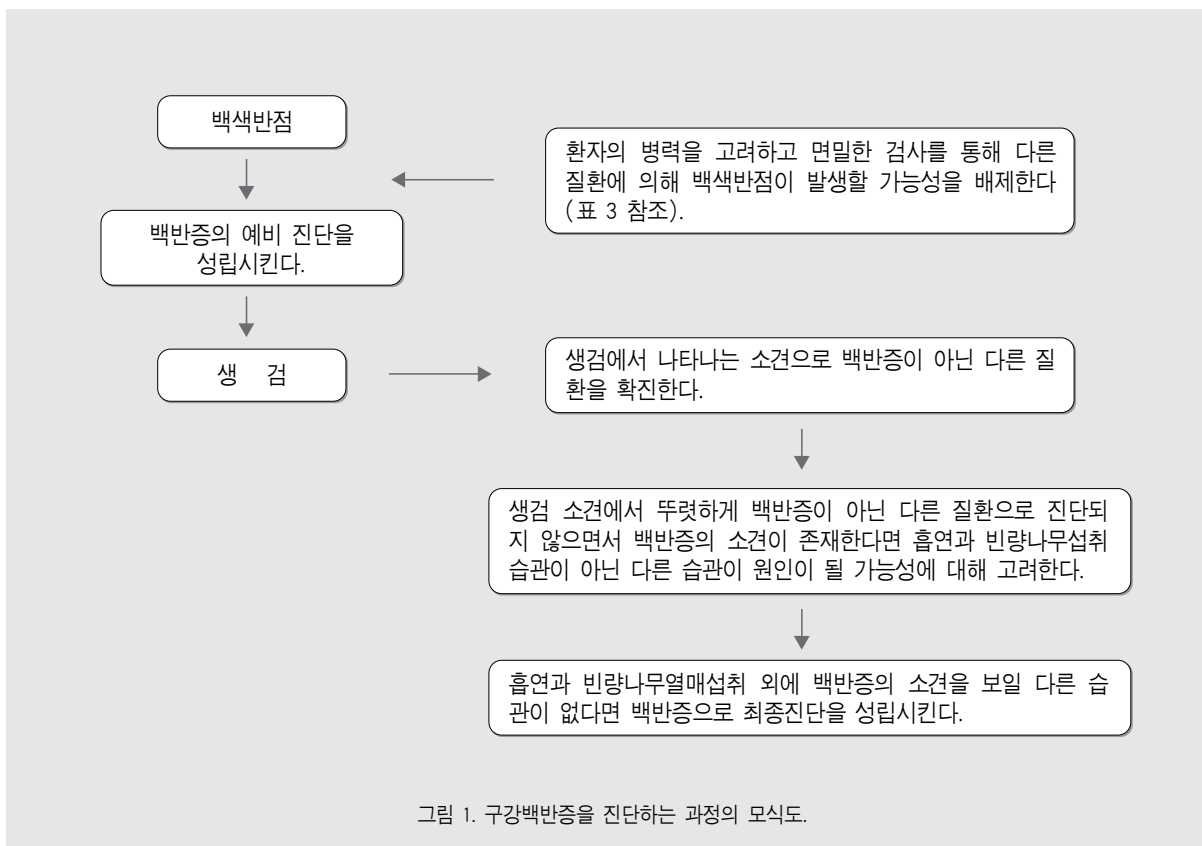
큰 분류명	세부 분류명	특징
균질성 백반증	얇게형성된 백반증	① 생검에서 이형성증을 잘 나타내지 않는다 ② 시간이 경과함에 따라 사라지거나 변함이 없다
	두껍게 형성된 백반증	① 1/3에서 경과에 따라 병소가 사라질 수있다
비균질성 백반증	반점성백반증	① 백색부분과 붉은색부분이 섞여있으나 백색부분이 우세하게 나타난다
	결절성 백반증	① 용종모양의 이상생성물이 형성되며 표면은흰색 또는 적색을 보인다
	사마귀성 백반증	① 용종모양위의 표면은 주름지거나 물결모양의 표면을 보인다
	증식성 사마귀성 백반증	① 다발성의 각질성 반점과 동시에 거친 표면 돌출구조들을 보인다

leukoplakia)으로 나눌 수 있으며¹⁰, 비균질성 백반증은 다시 반점성 백반증(speckled leukoplakia), 결절성 백반증(nodular leukoplakia), 사마귀성 백반증(verrucous leukoplakia), 그리고 증식성 사마귀성 백반증 (proliferative verrucous leukoplakia, PVL)으로 분류 할 수 있다. 이에 대한 분류와 특징을 표 2에 요약하였다¹⁰.

이러한 임상적인 분류에 따른 예후는 대체적으로 균질성보다는 비균질성이 예후가 불량하며 즉 악성으로의 변이의 위험성이 크며, 균질성중에서는 두껍게 형성된 백반증이 얇게 형성된 백반증 보다 예후가 불량하다. 그리고 비균질성 백반증들 중에서는 반점성, 결절성, 사마귀성 그리고 증식성 사마귀성의 순서로 예후가 불량하다^{10, 15, 16}. 이러한 백반증은 형성초기에는

표 3. 백반증을 진단하는데에 배제해야 할 구강질환

질환명	임상적인	특징생검의 필요성
1. 백색해면양모반 (white spongy nevus)	어린시기에 나타나며, 가족력을 보이며 큰 병소로 나타나며, 성기점막에도 출현	필요없다
2. 마찰성 각질증 (frictional keratosis)	외상의 병력이 있으며, 대부분 교합면을 따라 발생, 원인이 제거되면 정상을 회복	흡연자에서 원인 제거 후 에도 지속될 때 필요
3. 험점막씹기습관 (morsicatio buccarium)	습관을 확인하고, 험점막과 입술점막에 들죽날죽한 외형을 보인다	필요없다
4. 화학적 손상	병력을 문진, 통증이 있으며, 빠르게 회복된다	필요없다
5. 급성위막성칸디다증 (acute pseudomembranous candidosis)	문지르면 막이 벗겨져서 붉은 표면이 나타남	문질러서 배양한다
6. 백색부종 (leukoedema)	험점막에 양측성으로 존재, 점막을 당기면 사라진다. 흑인에 호발한다	필요없다
7. 편평태선(반점형태)	다른 형태의 편평태선이 동시에 존재	생검에서 확인가능
8. 편평태선양반응 (lichenoid reaction)	약물복용의 병력 또는 아말감수복부위에 인접하여 나타난다	생검확인가능
9. 원판성홍반성낭창 (discoid LP)	중앙에 발적이 있고 흰색선이 방사상으로 뻗어나간 경계가 뚜렷한 병소	생검의 면역화학적 검사필요
10. 장기이식시 면역억제제 복용에 의한모상백반증	병력조사, 양측성 혀의 측면에 빗살모양	생검에서 EBV를 확인한다
11. 반대흡연성 구개병소	흡연의 경력, 회색의 경구개	필요없다



얇게형성된 백반증으로부터 시작하여 병소가 심화될수록 증식성사마귀성백반증의 임상적 소견으로 변화된다. 이러한 임상적 소견의 변화 정도에 따라 악성종양으로 변화될 가능성 또한 커지며 특히 증식성사마귀성백반증은 암종으로의 이행가능성이 매우 높다^{10, 15, 16)}. 이러한 백반증을 임상적으로 진단하는데에는 많은 어려움이 있으나 체계적인 임상적 진단과정과 생검을 통한 조직병리학적검사를 병행한다면 백반증에 대한 비교적 정확한 진단을 내릴 수가 있다.

우선 임상검사에서 구강점막의 병소가 다른 질병이나 또는 질환으로는 명확하게 진단되지 않으면서 백색변화가 뚜렷하게 나타날때에 백반증이라는 예비진단을 내릴 수 있겠다. 실상은 임상적 예비진단이 생검을 통한 조직병리학적 검사보다도 많은 질병에 대한 지식을 필요로 하며 보다 종합적인 판단을 필요로 하는 과정이며, 보다 중요한 과정이라고 할 수 있다. 이렇게

임상적으로 백반증으로 예비진단이 이루어 지면 비로서 생검을 실시하여 조직병리학적 검사를 시행하여 백반증에 해당되는 조직소견을 확인한 다음에 흡연습관이나 빈랑나무열매를 복용하는 습관외에 다른 원인에 의해 백반증의 소견을 나타낼 가능성에 대해 환자를 면밀히 조사한후에, 백반증의 소견을 보일수 있는 다른 질환이 환자에게 존재하지 않는다면 백반증이라고 최종 진단을 내릴 수가 있다. 백반증의 진단과정을 모식도로 그림 1에 나타내었다. 그리고 배제해야될 백색의 병소를 야기하는 질환과 특징을 표 3에 요약하였다.

최종적으로 백반증에서 고려해야될 중요한 점은 백반증의 예후를 결정하는 인자에 대해 인지함으로써 백반증의 치료 및 관리의 방법을 달리 할 수 있는 능력을 갖추는 것이다. 따라서 다음에 설명한 항목을 고려하여 대략적인 예후를 판단할 수 있겠다.

〈환자의 나이와 병소의 지속기간〉

70~89세의 환자에서는 백반증의 7.5%가 구강편평세포암종으로 이행된대 반해 60세이하에서는 1%만이 구강편평세포암종으로 이행된 연구를⁷⁾ 토대로 할 때에 연령이 증가함에 따라 백반증이 악성으로 전환될 가능성이 증가함을 알 수 있다. 그리고 백반증이 발생하여 5년내의 기간에서 악성으로의 변이의 가능성이 높게 나타났다가 5년이후부터는 점차 가능성이 감소 하지만 악성으로의 전환될 가능성이 완전히 사라 지지는 않는다⁵⁾.

〈환자의 성별〉

일반적으로 백반증의 발생비율은 남성과 여성의 비율이 3:1로서 남성에서 보다 호발하지만^{5, 10)} 백반증에서 악성종양으로 변환되는 비율은 여성에서 2.4배로 높다⁵⁾. 또한 덴마크에서 행해진 연구에서도 여성에서 백반증의 5.8%가 구강편평세포암종으로 전환된 반면 남성에서는 2.1%가 구강편평세포암종으로 전환됨으로서 백반증이 여성에서 발생할 경우 예후가 좋지 않음을 알 수 있다.

〈백반증의 발생부위〉

백반증은 대부분이 협점막에서 발생하지만 드물게 구강저와 혀의 측면경계에서도 발생하는데, 백반증이 호발하지 않는 부위에 발생한 백반증일 수록 악성으로의 전환비율이 증가한다^{2, 14)}. 즉 혀의 측면과 구강저에 발생한 백반증이 예후가 불량하다.

〈백반증을 야기하는 원인의 존재〉

백반증을 유발할 수 있는 원인이 존재 하는 경우 백반증이 많은 빈도로 발생하지만, 명확한 원인이 없으면서 발생한 백반증의 경우 악성으로의 전환위험도가 매우 높다⁶⁾. 물론 모든 백반증의 원인중 흡연습관이 가장 중요한 백반증의 원인이지만 많은 연구에서 흡연 습관없이 발생한 백반증은 악성으로의 전환가능성이 현저히 증가했음을 보고하고 있다^{2, 5, 7, 14)}.

2) 적반증(erythroplakia)

구강에서 발생하는 적반증은 악성으로 이행될 수 있는 가장 가능성이 큰 점막병소로서 이에 대한 정의는 1978년 세계보건기구에서 정의를 내린 이후로 현재 까지 변하지 않고 오늘날 까지 널리 통용되고 있다¹⁾. 구강에서 발생한 적반증에 대한 세계보건기구의 정의에 의하면 “임상적으로나 또는 병리학적으로 다른 어떤 질환으로 확인될 수 없는 질환으로서 불꽃같이 빨간 반점을 보이는 병소”라고 정의 하였다. 적반증과 유사하게 구강에 붉은 반점성 병소를 보이는 질환이 다수 존재하는데, 적반증으로 최종진단을 확립하기 위해서는 백반증에서와 마찬가지로 반드시 이들 유사 병소를 제외시켜야만 한다¹⁾. 특히 주의를 기울여야 할 질환에 대해 표 4에 요약하였다.

표 4. 적색병소를 보이는 질환.

질환의 성격	질환에 포함되는 범주
1. 염증성/면역학적 질환	1. 박리성 치은염 2. 홍반성 편평태선 3. 원판상 홍반성 낭창 4. 유천포창 5. 과민반응 6. 라이터 증후군(Reiter syndrome)
2. 감염성 질환	1. 홍반성 캔디다증 2. 히스토플라스마증
3. 과오종(hamartoma) 또는 신생물	1. 혈관종 2. 카포시 육종

한편 적반증은 적반증자체의 소견만을 보이는 경우는 비교적 드물며, 대개는 적색과 백색병소가 혼합되어 나타나는 것이 일반적이다. 따라서 이러한 혼합성 병소를 이 름 하여 홍 반 증 성 백 반 증 (erythroleukoplakia)라고 명칭을 하기도 한다.

3) 역방향흡연에 의한 구개점막질환(palatal lesion in reverse smoking)

이러한 병소는 쥘련(cigar) 또는 담배의 불이 붙어

있는 쪽을 구강내로 향하게 하여 흡연하는 습관을 갖는 사람에서 발생하며 구개에 적색 또는 백색 또는 혼합성 병소를 보인다. 이의 습관을 확인함으로써 쉽게 진단할 수 있다⁵⁾.

4) 구강점막하섬유증(oral submucous fibrosis, OSF)

이 질환은 인도지역에서 주로 발생하는 질환으로서²⁰⁾ 이 지역 사람들은 어려서부터 습관적으로 betel quid(인도산 후추과의 식물)를 씹는데, 이에 따라 점막의 고유판과 점막하층의 섬유화가 발생하는 질환으로서 소화기의 상부(구강, 구강인두, 식도의 상부 1/3부위)의 운동성과 신장성에 제한을 가져오게 된다⁵⁾. 이 질환은 진행됨에 따라 발병초기에 나타나는 증상과 발병후기에 나타나는 증상으로 나눌 수 있는데, 초기에 나타나는 증상으로는 작열감이 있으며 특히 자극적인 음식에 심한 타는 듯한 증상을 느끼고 수포가 발생하며 점막의 색깔이 하얗게 되며 표면이 가죽과 같은 경결감을 갖게 된다. 발병후기에 나타나는 증상으로는 점막내에 섬유성 띠가 나타나고 입주위의 점막이 섬유화되어 개구시 어려움을 느끼고 구강인두의 입구도 수축되어 연하에 대한 장애가 발생하며 점막이나 혀를 촉진할 때에 나무토막을 만지는 느낌을 갖게 된다. 그리고 이 질환은 잠재적으로 악성종양이 발생할 가능성이 존재한다^{2, 3)}.

5) 광선성 각화증(actinic keratosis)

잠재적으로 악성종양으로 전환될 수 있으며 구강영역에서는 주로 입술에 발생하지만³⁾ 전신적으로는 태양빛에 노출되는 모든 부위에서 발병가능하다. 병소의 상피는 증식성 또는 위축성 소견을 보이기도 하며 표면은 과각화되어있는 소견을 보이고, 세포학적 검사나 조직학적 검사에서 증가된 세포분열양상을 보인다. 하부 결합조직에서는 교원섬유와 탄력섬유의 호염기성 퇴행

성변화를 관찰 할 수 있다³⁾. 임상소견을 바탕으로 예비진단을 할 수 있으나 최종진단은 반드시 생검을 통한 조직병리학적 검사를 통해 이루어져야 한다.

6) 편평태선(lichen planus)

편평태선은 세포면역학적인 이상으로 발생하는 만성염증성 질환으로서 원인은 아직 불분명하다⁵⁾. 상피하부에 T-림프구가 밀집되어 존재하며 이들에 의해 분비된 cytokines들에 의해 구강상피의 분화속도가 증가되어 과각화증을 보이게 되며 괴양과 발적을 나타내기도 한다⁸⁾. 편평태선이 악성으로 변환될 가능성에 대해서는 많은 논란이 있어 왔는데⁴⁾ 일부 학자들은 편평태선은 확실하게 악성으로 전환될 수 있다고 주장하였으나 현재까지는 이들의 악성으로의 전환 정도에 대해서는 특별한 자료가 축적되지 않았다. 대부분의 편평태선은 백반증과 쉽게 구별되지만 만점형태의 편평태선의 경우 백반증과 임상적으로 매우 유사하기 때문에 생검을 반드시 실시하여야 한다.

7) 원판상 홍반성 낭창(discoid lupus erythematosus, DLE)

원인을 알 수 없는 만성적 자가면역질환으로서 임상적으로 홍반증과 유사한 소견을 보이지만 이 질환이 악성으로 변환될 가능성에 대한 확실한 자료는 아직 없으며, 구강내가 아닌 입술에서 악성으로의 전환이 발생했다는 보고가 있었을 뿐이다.

8) 악성으로의 전환을 증가시킬 수 있는 유전성 질환

구강영역에서 악성종양을 유발할 수 있는 질환으로는 선천성 각화이상증(dyskeratosis congenita, DC)과 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa)이 있다.

선천성 각화이상증은 드물게 발생하는 유전성질환으로, 대부분이 X-염색체와 연관되어 나타나기 때문에 주로 남성에서 나타나며 혀의 등쪽면에 백색반점을 나타내어 백반증과 혼동될 수는 있으나 각화이상증은 젊은 나이에 발생하며 흡연의 습관이 없다는 것으로서 감별진단이 가능하다⁹⁾.

수포성표피박리증은 유전성으로 상피와 하부결합조직과의 부착에 장애가 발생하여 표피의 박리가 발생함으로써 홍반증과 유사한 소견을 보이기도 하지만 병소의 부위가 광범위 하며 구강외의 다른 부위(특히 마찰이 발생하는 관절부위)에서도 표피의 박리를 발견할 수 있으며 어린시기에 발생한다는 것이 홍반증과의 감별점이 된다.

이들 두질환 모두 많지는 않지만 악성변환이 보고된 적이 있다.

III. 결 론

악성종양의 특성상 조기 발견은 치료의 성패는 물론 예후에 심대한 영향을 미치게 된다. 오늘날 대부분의 구강편평세포암종에 이환된 환자들의 대부분이 뒤늦게 진단이 이루어짐으로 인해 치료가 어려워지고 사망률이 증가된다는 것은 주지의 사실이다. 따라서 치과 진료시에 전암병소를 접하는 것은 비교적 드문 일이지만 전암병소를 환자로부터 진단해내고 적절한 처치와 함께 지속적인 관찰을 통하여 전암병소의 변화에 대해 신속하게 대처한다는 것은 악성종양의 조기 발견보다도 더 의미가 있다고 하겠다. 그럼으로 임상치의들은 전암병소를 정확하게 진단할 수 있는 지식과 능력을 함양해야함은 물론 전암병소라고 의심되는 모든 경우에 반드시 생검을 통한 조직병리학적 검사를 시행하여야 하겠다.

참 고 문 헌

1. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984 ; 12 : 145-54.
2. Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. J Maxillofac Surg 1977 ; 5:69-75
3. Banoczy J, Csiba A. Comparative study of the clinical picture and histologic structure of oral leukoplakia. Cancer 1976 ; 29 : 1230-4.
4. Banoczy J, Sugar L. Progressive and regressive changes on Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies. Community Dent Oral Epidemiol 1975 ; 3 : 194-7.
5. Banoczy J, Sugar L. Longitudinal studies in oral leukoplakia. J Oral Pathol 1972 ; 1 : 265-72.
6. Bremmer JF, Braakhuis BJM, Ruijter-Schippers HJ, et al. A non invasive genetic screening test to detect oral preneoplastic lesions. Lab Invest 2005 ; 85 : 1481-8.
7. Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral cavity. Cancer 1967 ; 20 : 2189-93.
8. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus : progress in understanding its malignant potential and implications for clinical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2003 ; 96 : 164-71.
9. Handley TP, McCaul JA, Ogden GR. Dyskeratosis congenita. Oral Oncol 2006 ; 42 : 331-6.
10. Neville, Damm, Allen, Bouquot, Oral & Maxillofacial Pathology(2nd edition), p337-366, 2002
11. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia

참 고 문 헌

- prevalence : a systematic review. *Oral Oncol* 2003 ; 39 : 770-80
12. P. Holmstrup, P. Vedtofte, J. Reibel, K. Stoltze
Oral premalignant lesions : is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med* (2007) 36 : 262-6.
 13. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, Van der Waal I. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin : Springer, 1997.
 14. Roed-Petersen B. Cancer development in oral leukoplakia follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 1971 ; 80 : 711(abstract).
 15. S. Warnakulasuriya, Newell. W. Johnson, I. van der Waal Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* (2007) 36 : 575-80.
 16. Seamus S, Napier, Paul M, Speigh Natural history of potentially malignant oral lesions and condition : an overview of the literature. *J Oral Pathol Med* (2008) 37 : 1-10.
 17. Thompson PJ. Field change and oral cancer : new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002 ; 31 : 262-6
 18. World Health Organization. Report of a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Geneva : World Health Organization, 1973, Can/731.
 19. World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions : An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978 ; 46 : 518-39
 20. 대한구강악안면병리학회, 구강악안면병리학, p250-262, 군자출판사, 2002
 21. 조재오 외, 최신구강악안면병리학(제2판),p177-195, 대한나래출판사, 2005