

Clinical Analysis of Leukoplakia in the Larynx: Long-Term Follow-Up

Sung Jae Heo, In Ji Cho, Dong-Bin Ahn, Jae Hyuk Kim, June Sik Park and Jin Ho Sohn

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

후두 백반증의 임상적 양상 및 장기간 추적관찰 결과

허성재 · 조인지 · 안동빈 · 김재혁 · 박준식 · 손진호

경북대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received April 19, 2011

Revised July 5, 2011

Accepted July 7, 2011

Address for correspondence

Jin Ho Sohn, MD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Kyungpook National University

School of Medicine,

130 Dongdeok-ro, Jung-gu,

Daegu 700-721, Korea

Tel +82-53-200-3514

Fax +82-53-423-4524

E-mail sohnjh@knu.ac.kr

Background and Objectives Leukoplakia is a clinical term solely designating a white patch or a plaque of the mucosa without considering its histological feature. Leukoplakia ranges microscopically from a hyperplasia to an invasive squamous cell carcinoma. This study attempted to find out the clinical progress and characteristics of leukoplakia in the larynx.

Subjects and Method Included in the study were 154 patients clinically diagnosed as leukoplakia from 1997 to 2010. We reviewed their medical records retrospectively for age, sex, smoking and drinking history, medical record, histopathologic finding, treatment method, and the follow-up records.

Results Histopathologic findings of leukoplakia in the larynx showed hyperkeratosis (101 patients), invasive carcinoma (19 patients), dysplasia (14 patients), nodule (9 patients), papillomatosis (4 patients), chronic inflammation (4 patients) and tuberculosis (3 patients). Of the 128 patients, 39 patients who were diagnosed as hyperkeratosis, dysplasia, nodule or chronic inflammation in the larynx had recurrence and received re-biopsy over 2 times. Eight patients of these 39 who had recurrence had progression to invasive carcinoma. The mean interval between diagnosis of leukoplakia and invasive carcinoma was 53 months (ranged 7-114 month). Heavy smoking (more than 20 pack year) and drinking were significantly associated with recurrence or progression to invasive carcinoma. Age, gastroesophageal reflux disease and treatment method were not associated with recurrence.

Conclusion Leukoplakia in the larynx led to various histopathologic diagnoses, high recurrence rate, and progressed to invasive carcinoma even after 5 years. Smoking and drinking should be managed and longterm follow-up is needed.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2011;54:543-9

Key Words Leukoplakia · Larynx · Precancerous conditions.

서 론

1877년 Schwimmer¹⁾가 구강에서 흰색의 병변을 묘사하기 위해 백반증(leukoplakia)이란 용어를 처음으로 사용하였다. 그 후 Clerf,²⁾ Gordon³⁾ 등 많은 저자들이 육안적 소견을 바탕으로 백반증이란 용어를 후두에서도 사용하였고, 1979년 WHO에서 백반증은 마찰로 쉽게 제거되지 않는 백색의 반으

로서 임상적 혹은 병리조직학적으로 다른 질환으로 분류할 수 없는 것이라 정의하였다. 백반증은 전암성 병변으로서 후두의 경우 흡연, 음주, 위식도 역류, human papilloma virus(HPV) 등과 관련이 있다.⁴⁾

백반증의 주된 병리 소견은 과각화증(hyperkeratosis) 또는 이형성증(dysplasia)이지만 그 외에도 침윤성 암종, 유두종, 결절, 결핵 등 다양하게 나타날 수 있기 때문에 백반증의 임

상 소견을 가진 환자에서 조직학적 생검이 중요하다. 또한 백반증은 전암성 병변으로 처음 조직학적 생검상 과각화증이 나타났다면 하더라도 추적 관찰시 침윤성 암종으로 나타날 수 있으므로 추적관찰이 필수적이다.⁵⁾

Blackwell 등⁵⁾은 각화증의 경우 3.4~3.8%, 이형성증은 12.1~25.8%가 악성화 되었다고 보고하였다. 국내 보고로는 Cho 등¹⁰⁾이 23명의 성대전암병변환자에서 30%가 악성변화를 보였다고 하였고 Chung 등⁶⁾은 37명에서 8%가 악성변화를, 그리고 Moon 등⁷⁾은 88명에서 6.8%가 악성화되는 빈도를 보고하였다.⁶⁻⁸⁾ 국내의 세 보고에서는 30%와 8%, 6.8% 등 다양한 결과들이 나타났는데 이는 세 연구에서 충분한 환자수가 포함되지 못한 것으로 보여 추가적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 이에 저자들은 후두에 발생한 백반증의 예를 모아 추적관찰 결과를 알아보고 임상적 특성을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

1997년 1월부터 2010년 3월까지 경북대학교병원 이비인후과를 내원한 환자 중 이학적 검사에서 후두에 백반증 소견을 보인 환자 중 조직 검사를 시행한 154명을 대상으로 하였다. 악성 종양의 과거력이 있거나 다른 원발 부위에 악성 종양이 있는 경우, 추적관찰 기간이 1년 이하인 경우를 연구 대상에서 제외하고 백반증 환자의 나이, 성별, 흡연력, 음주력, 역류성 식도염의 병력, 치료 방법, 재발 유무 그리고 병리 소견 등의 임상적 경과를 후향적으로 차트 분석을 하였고 기록이 불충분한 경우 전화 인터뷰를 통해 조사하였다.

방 법

조직검사 방법은 모든 환자에서 미세검자생검을 시행하여 조직을 획득하였으며 얻어진 조직은 H&E 염색으로 관찰하였다. 조직검사 후 치료방법으로 병변의 크기가 작고 두께가 얇은 경우 cold instrument를 이용하여 제거하였고, 그렇지 않은 일부 환자에서 CO2 레이저를 이용하였다. 조직검사 후 2주, 1달, 2달, 3달 등 추적 관찰 기간을 늘려나갔으며 추적 관찰 도중 병변이 재발하거나 악화소견이 보이면 다시 생검 혹은 절제술을 시행하였다.

통계분석

통계분석은 SPSS(for Window ver. 12.0)를 사용하였다. 연령에 따른 재발률과 흡연력에 따른 재발률을 ANOVA test를 이용하여 분석하였으며, 위험인자와 재발률 및 악성화 빈도의 상관관계는 Pearson's chi-square test를 사용하여 단변량 분

석과 logistic regression analysis를 통한 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석의 경우 통계적 유의성을 높이기 위해 통계적 분석을 시행한 128명 중 여성 8명을 제외하고 검정하였다.

결 과

총 154명의 환자 중 남자는 141명(92%)이었으며 여자는 13명(8%)이었다. 환자의 나이는 23세에서 81세까지였으며 평균연령은 58세였다. 흡연자는 130명(84%), 비흡연자는 24명(16%)이었으며 평균 흡연력은 33.9 pack year이었다. 소주 1병 이상을 4회/주 이상 빈도로 10년 이상 마신 환자는 총 59명(38.3%)이었고, 역류성 식도염으로 진단받은 환자는 51명(33%)이었다(Table 1). 조직학적 결과는 과각화증 101명, 성대암 19명, 이형성증 14명, 성대결절 9명, 유두종 4명, 만성 염증 4명, 결핵 3명으로 나타났다(Fig. 1).

과각화증, 이형성증, 성대결절, 만성 염증으로 진단된 128명에서 재발과 침윤성 암종으로 진행 요인에 대해 분석하였다. 재발한 환자의 평균 나이는 62세이며 암종으로 진행된 환자의 평균 나이가 64세로 백반증 전체 평균 나이인 58세에 비해 높았지만 ANOVA test 결과 나이는 재발률 및 악성화와 유의한 상관관계를 가지지 않았다($p=0.646$). 60세 기준으로 나누었을 때 60세 이상은 54명(42%)이었다. 60세 이상인 경우와 미만인 경우에서 백반증의 재발률과 침윤성 암종으로 진행률을 통계적 분석해 본 결과 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.322$, $p=0.052$). 흡연자는 128명 중 105명(82%), 비흡연자는 23명(18%)이었고 평균 흡연력은 33.7 pack year였다. 후두 백반증이 재발한 환자의 평균 흡연력은 36.1 pack year이며 재발하지 않은 환자의 흡연력은 32.2 pack year이었고, 재발한 환자 중 침윤성 암종으로 진행된 환자의 흡연력은 38.9 pack year이었다. 이 환자 군들의 흡연력과 재발률 및 악성화 빈도의 상관관계를 ANOVA test를 이용하여 분석한 결과 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.465$). 평균 흡연력이 20 pack

Table 1. Demographic and clinical characteristics

| Item | Distribution |
|--|-------------------|
| Male/Female | 141 (92%)/13 (8%) |
| Age | 23-81 (mean 58) |
| Smoke | |
| Smoker | 130 (84%) |
| Non-smoker | 24 (16%) |
| Pack year | 33.9 |
| Alcohol | |
| ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years | 59 (38.3%) |
| Gastroesophageal reflux disease | 51 (33%) |

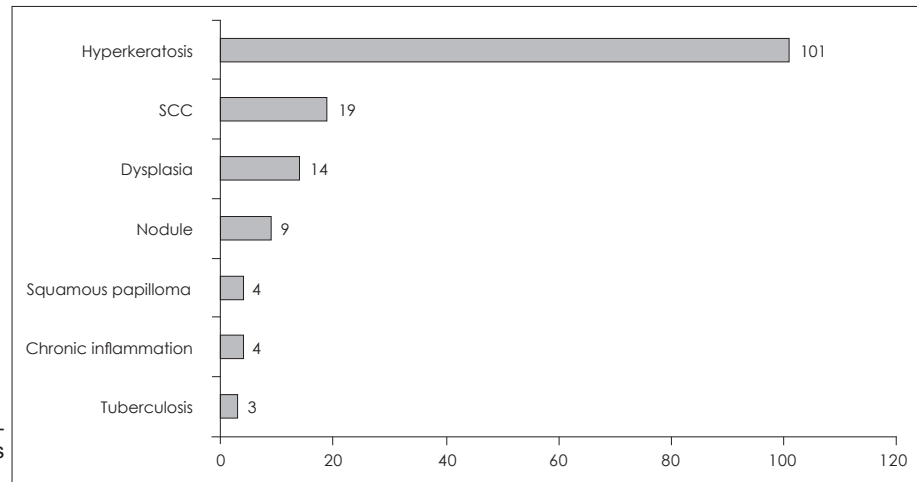


Fig. 1. Pathologic findings of laryngeal leukoplakia. SCC: squamous cell carcinoma.

Table 2. Clinical characteristics of patients who were diagnosed as hyperkeratosis, dysplasia, nodule and chronic inflammation (n=128)

| Item | Distribution |
|--|--------------------|
| Age | |
| ≥ 60/ < 60 years old | 54 (42%)/74 (58%) |
| Smoke | |
| Smoker/Non-smoker | 105 (82%)/23 (18%) |
| Pack year | |
| Total | 33.7 |
| Non-recurred patients | 32.2 |
| Recurred patients | 36.1 |
| Patients who progressed to carcinoma | 38.9 |
| ≥ 20/ < 20 pack year | 97 (76%)/31 (24%) |
| Alcohol | |
| ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years | 55 (42.9%) |
| Heavy smoking and drinking* | 39 (30.4%) |
| Gastroesophageal reflux disease | 45 (35.1%) |
| Treatment | |
| Cold instrument | 118 |
| CO2 laser | 10 |

*heavy smoking and drinking: ≥ 20 pack year smoking and drinking ≥ 4 times/week, with over a bottle of Soju for more than 10 years

year 이상인 환자는 128명 중 97명(76%)이었고, 그 중 34명이 재발하여 8명이 침윤성 암종으로 진행되었다. 평균 흡연력이 20 pack year 미만인 환자는 31명(24%)으로 그 중 5명이 재발하였으며 침윤성 암종으로 진행된 환자는 없었다. 평균 흡연력이 20 pack year 이상인 환자는 미만인 환자에 비해 통계적으로 유의하게 재발이 높았으나($p=0.046$) 침윤성 암종으로의 진행은 통계적 연관성을 보이지 않았다($p=0.099$). 소주 1병 이상을 4회/주 이상 빈도로 10년 이상 마신 환자는 55명(43.0%)이었다. 그 중 21명의 환자가 재발하였고 침윤성 암종으로 진행된 환자는 2명이었다. 위의 기준으로 본 음주량이 많은 환자와

Table 3. Univariate analysis of recurrence to clinicopathologic parameters in patients who were diagnosed as hyperkeratosis, dysplasia, nodule and chronic inflammation (n=128)

| Variable | No. of patients | Recurrence | | p-value |
|----------------------|-----------------|------------|----|---------|
| | | Yes | No | |
| Age | | | | |
| ≥ 60 years old | 54 | 19 | 35 | 0.322 |
| < 60 years old | 74 | 20 | 54 | |
| Smoking | | | | |
| ≥ 20 pack year | 97 | 34 | 63 | 0.046 |
| < 20 pack year | 31 | 5 | 26 | |
| Drinking | | | | |
| Heavy* | 55 | 21 | 34 | 0.100 |
| Non-heavy | 73 | 18 | 55 | |
| Smoking and drinking | | | | |
| Heavy* | 39 | 18 | 21 | 0.023 |
| Non-heavy | 89 | 23 | 66 | |
| GERD | 45 | 14 | 31 | 0.907 |
| No history of GERD | 83 | 25 | 58 | |
| Treatment | | | | |
| Cold instrument | 118 | 37 | 81 | 0.454 |
| CO2 laser | 10 | 2 | 8 | |

*heavy drinking: ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years. Heavy smoking and drinking: ≥ 20 pack year smoking and drinking ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years. GERD: gastroesophageal reflux disease

재발과는 통계적 유의성을 보이지 않았고($p=0.100$), 침윤성 암종으로의 진행 또한 통계적 유의성은 관찰되지 않았다($p=0.059$). 흡연력이 20 pack year 이상이며 소주 1병 이상을 4회/주 이상 빈도로 10년 이상 마신 환자는 39명(30.4%)으로 그 중 18명에서 재발하였고($p=0.023$), 침윤성 암종으로 진행된 환자는 6명($p=0.005$)으로 통계적으로 유의하였다. 역류성 식도염으로 진단받은 환자는 45명(35.1%)이었다. 그 중 백반증이 재발한 환자는 14명이었고, 침윤성 암종으로 진행된 환자는

Table 4. Univariate analysis of progression to invasive carcinoma to clinicopathologic parameters in patients who were diagnosed as hyperkeratosis, dysplasia, nodule and chronic inflammation (n=128)

| Variable | No. of patients | Progression to carcinoma | | p-value |
|----------------------|-----------------|--------------------------|-----|---------|
| | | Yes | No | |
| Age | | | | |
| ≥ 60 years old | 54 | 6 | 48 | 0.052 |
| < 60 years old | 74 | 2 | 72 | |
| Smoking | | | | |
| ≥ 20 pack year | 97 | 8 | 89 | 0.099 |
| < 20 pack year | 31 | 0 | 31 | |
| Drinking | | | | |
| Heavy* | 55 | 6 | 49 | 0.059 |
| Non-heavy | 73 | 2 | 71 | |
| Smoking and drinking | | | | |
| Heavy* | 39 | 6 | 33 | 0.005 |
| Non-heavy | 89 | 2 | 87 | |
| GERD | 45 | 2 | 43 | 0.534 |
| No history of GERD | 83 | 6 | 77 | |
| Treatment | | | | |
| Cold instrument | 118 | 7 | 111 | 0.610 |
| CO2 laser | 10 | 1 | 9 | |

*heavy drinking: ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years. Heavy smoking and drinking: ≥ 20 pack year smoking and drinking ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years. GERD: gastroesophageal reflux disease

Table 5. Follow-up results of 8 patients progressed to carcinoma in larynx

| Patients | Initial Dx | 2nd Dx | 3rd Dx | 4th Dx | Tx | Interval |
|----------|----------------|----------------|----------------|--------|----------|----------|
| 1 | Nodule | SCC | | | RTx | 7 mo |
| 2 | Dysplasia | Dysplasia | SCC | | RTx | 98 mo |
| 3 | Hyperkeratosis | Hyperkeratosis | SCC | | Laser | 65 mo |
| 4 | Dysplasia | SCC | | | RTx | 9 mo |
| 5 | Dysplasia | Hyperkeratosis | SCC | | F/U loss | 114 mo |
| 6 | Hyperkeratosis | SCC | | | RTx | 19 mo |
| 7 | Hyperkeratosis | Dysplasia | Hyperkeratosis | SCC | Laser | 57 mo |
| 8 | Dysplasia | Dysplasia | SCC | | Laser | 58 mo |

Interval: time period between date of initial Dx and date of malignancy Dx, laser: CO2 laser therapy, SCC: squamous cell carcinoma, RTx: radiation therapy, Dx: diagnosis, f/u: follow up, mo: month

2명이었다. 역류성 식도염의 재발과 침윤성 암종으로의 진행은 둘 다 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.907$, $p=0.534$)(Table 2, 3 and 4).

후두의 과각화증, 이형성증, 성대결절, 만성 염증 환자 128명 중 39명이 백반증 소견이 재발하여 2회 이상 조직검사를 시행 받았다. 이 중 침윤성 암종으로 진행한 경우는 8명(6%)이었으며 악성변화의 시기는 최초 생검일로부터 평균 53개월(7~114개월)이었다. 과각화증으로 진단받은 후 6개월 이내인 4개월 후 악성 변화를 보인 1예는 처음 조직 검사의 오류 가능성으로 제외하였다.

성대의 백반증이 침윤성 암종으로 진행한 8명의 환자 중 처음 조직학적 진단이 이형성증인 경우가 4명으로 가장 많았고

과각화증이 3명, 결절인 경우가 1명이었다. 치료로는 4명에서 방사선 치료를 시행하였고 3명의 환자에서는 CO2 레이저를 이용한 절제술을 시행했으며, 나머지 1명은 암종으로 진단된 후 재방문 하지 않았다(Table 5). 추적 관찰 되지 않은 1예를 제외한 나머지 환자는 모두 현재까지 75개월의 평균추적관찰에서 재발 소견을 보이지 않고 있다.

초기 치료 방법에 따른 분석을 해보면 후두 백반증 환자 154명 중 142명(92.2%)은 현수현미경하에 cold instrument를 이용하여 절제술을 시행하였고, 12명(7.8%)은 CO2 레이저를 이용한 후두박피술을 시행하였다. CO2 레이저를 시행한 환자 12명 중 7명은 과각화증, 2명은 성대 결절, 2명은 침윤성 암종, 1명은 이형성증으로 진단되었다. 과각화증, 이형성증 혹은 성대 결절

Table 6. Multivariate analysis of recurrence and progression to invasive carcinoma to clinicopathologic parameters in patients who were diagnosed as hyperkeratosis, dysplasia, nodule and chronic inflammation (n=128)

| Variable | Recurrence | | Progression to carcinoma | |
|-----------------------------|------------|--------------|--------------------------|--------------|
| | p-value | Hazard ratio | p-value | Hazard ratio |
| Age ≥ 60 years old | 0.123 | 1.897 | 0.048 | 5.564 |
| Smoking ≥ 20 pack year | 0.020 | 3.732 | 0.167 | 4.865 |
| Heavy Drinking* | 0.034 | 2.522 | 0.037 | 6.667 |
| GERD | 0.523 | 0.751 | 0.202 | 0.309 |
| Treatment, cold instrument | 0.329 | 2.317 | 0.926 | 0.892 |

*heavy drinking: ≥ 4 times/week with over a bottle of Soju for more than 10 years. GERD: gastroesophageal reflux disease

로 진단된 환자 중 cold instrument를 이용하여 절제술을 한 118명 중 37명(31%)이 재발하여 다시 생검을 시행하였고, 재발한 환자 중 7명에서 침윤성 암종 소견을 보였다. CO2 레이저를 이용한 후두박피술을 시행한 환자 중 침윤성 암종을 제외한 10명 중 2명(20%)이 재발하여 재조직검사를 시행하였으며 그 중 1명에서 침윤성 암종 소견을 보였다. 두 그룹간에 재발률과 침윤성 암종으로의 진행률은 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.454$, $p=0.610$)(Table 2, 3 and 4).

이와 같이 단변량으로 분석한 나이, 흡연력, 음주력, 역류성 식도염의 유무, 치료 방법에 대해 다변량 분석 결과 흡연력과 음주력이 재발률과 통계적으로 유의하였고, 침윤성 암종으로의 진행은 연령, 음주력이 유의한 연관성을 나타내었다(Table 6).

고 찰

백반증은 그리스어로 흰색 판이라는 뜻으로 상피 표면에 케라틴이 존재하는 것을 나타내는 임상적인 용어다. 성대에는 보통 상피에 케라틴이 존재하지 않는데 케라틴이 존재하는 것은 변화를 의미하며 이것은 병리학적으로 정상, 전암성 병변(이형성), 암으로 나누어진다.⁸⁾

백반증은 전암성 병변으로서의 임상적 중요성이 강조되면서 미리 암성 변화를 예측하기 위해 p53, proliferative cell nuclear antigen⁹⁾과 같은 생물학적 표지자 연구, 자가형광 내시경과 같은 진단법의 연구가 진행되고 있는데 그 밖에도 백반증을 일으키는 요인에 대한 연구가 진행되었다.⁹⁻¹²⁾

본 연구에서 재발률에 영향을 미치는 요인에 대해 알아보기 위해 총 154명의 환자의 임상적 분석뿐만 아니라 조직 검사상 침윤성 암종, 유두종, 결핵으로 진단된 26명을 제외한 128명의 연령, 흡연, 음주, 역류성 식도염의 병력, 치료 방법과 재발 및 악성화의 연관성을 알아보았다. 나이와 악성변화 빈도와

관계는 나이가 어릴수록 악성변화 빈도가 높다는 보고와 반대로 나이가 많을수록 그 빈도가 높다는 보고가 서로 상충하여 아직 논란이 있다.^{4,5,7)} 본 연구의 단변량 분석에서는 연령이 재발률 및 악성화 빈도와 유의한 상관관계를 가지지 않았다. 하지만 다변량 분석에서는 60세 이상인 경우 악성화 빈도가 증가한 결과를 보였다. 흡연은 백반증을 유발하는 요인일 뿐만 아니라 백반증에서 암으로 진행시키는 중요한 요소로 알려져 있다.^{5,13)} 이는 백반증을 가진 환자 상당수에서 흡연력이 있거나 현재 흡연자이기에 내린 결론이다. 본 연구에서 154명 중 130명(84%)에서 흡연력을 보였다. 이는 백반증 환자의 80~95%에서 흡연력을 보인 여러 문헌과 비슷한 결과를 나타내었다. 흡연과 백반증의 재발률을 알아보기 위해 분석한 결과 과각화증, 이형성증, 결절, 만성 염증으로 진단된 128명의 평균 흡연력은 33.7 pack year로 이전 연구의 30~32 pack year와 유사한 결과를 보였다.^{6,7)} 재발한 환자의 평균 흡연력은 36.1 pack year이며 재발하지 않은 환자의 평균 흡연력은 32.2 pack year로 재발한 환자에서 흡연력이 높게 나타났고, 재발한 환자 중 침윤성 암종으로 진행된 환자의 평균 흡연력은 38.9 pack year로 가장 높았으나 세 군 사이에서 통계적 유의한 차이는 보이지 않았다. 흡연력이 20 pack year 이상인 환자들의 재발률이 20 pack year 미만인 경우보다 단변량 분석에서 통계적으로 유의하게 재발률이 높았으나, 침윤성 암종으로의 진행은 유의한 연관성은 보이지 않았다. 이는 다변량 분석에서도 같은 소견을 나타내었다. 그 외 재발 및 암 발생의 요인으로 알코올과 역류성 식도염, HPV 등이 알려져 있다.

알코올은 흡연력에 비해 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 이는 음주는 흡연에 비해 불규칙적으로 행해지기 때문에 정확한 기준과 평가가 어렵기 때문이다. 국내 문헌에서 음주와 백반증의 관계에 대한 연구는 보고되지 않았고, 국외에서도 1991년 Bouquot와 Gnepp¹⁴⁾가 백반증 환자의 35.2%에서 대주나 혹은 알코올중독증이 나타났다는 연구 등의 몇몇 보고가 있지만 많은 연구가 이루어지지 않았다. 하지만 음주는 그 단독으로서 뿐만 아니라 흡연과 상승적 작용을 하는 것으로 알려졌다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 본 연구에서 4회/주 이상 소주 1병 이상을 10년 이상 마신 환자 그룹에서 재발률과 침윤성 암종으로의 진행률이 높았지만 단변량 분석에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 다변량 분석 결과 모두 통계적 유의성을 나타내었다. 흡연력과 음주력이 둘 다 많은 경우(흡연력이 20 pack year 이상이며 4회/주 이상 소주 1병 이상을 10년 이상 마신 경우) 단변량 분석에서 유의하게 재발률 및 암종으로의 진행 빈도가 높았다.

역류성 식도염 또한 1983년 Olson¹⁸⁾에 의해 그 연관성이 주장된 이후 많은 연구들이 이루어졌는데 본 연구에서는 역류성

식도염과 재발률 및 침윤성 암종으로 진행률 사이에 단변량 및 다변량 분석 모두에서 의미 있는 차이는 나타나지 않았다.

HPV와 후두 백반증의 연관성은 비교적 많은 연구가 이루어졌다. 백반증에서 HPV가 동반된 빈도는 12.4%로 보고되고 있고, 후두암 환자의 24%에서 HPV가 동반되는 것으로 알려졌다.⁴⁾ 본 기관에서는 HPV에 대한 연구를 최근에 시작했기 때문에 이번 연구에서는 HPV와 백반증의 연관성을 알아볼 수 없었으나 향후 연구 결과를 알 수 있을 것이다.

이처럼 생물학적 연구 뿐 아니라 임상적 요소에 대한 연구가 진행 중인 이유는 백반증에서 각화증이 단순한 상피증식을 나타낸 후 상피의 이형성증을 거쳐 상피내암, 그리고 침윤성 암종으로 이행되는 것으로 추정되어 이 과정을 미리 예측하여 침윤성 암종의 조기 진단 및 치료를 가능하게 하기 위한 것이다.¹⁹⁾

이형성증은 보통 Hellquist, Michaels, Richart 등이 제시한 분류기준에 따라 기저막 기준으로 병변이 상피두께의 하단 1/3에 국한된 경우를 경도(mild), 하단 2/3에 국한된 경우를 중등도(moderate), 전층에 이형성증이 있는 경우를 고도(severe)로 분류한다. 이형성증이 심할수록 암종으로의 진행률이 높은 것으로 알려져 왔다.²⁰⁻²³⁾ 하지만 본 연구에서 후두 백반증의 경우 이형성증으로 진단된 14명 모두 경도의 이형성증을 보였으며 그 중 4명이 추적 검사에서 암으로 진단되었다.

상피내 암종은 상피의 전층에 이형성이 관찰되지만 기질 침윤이 없는 경우로, 기질 침윤이 있는 침윤성 암종과는 구분이 된다.²⁰⁾ 본 연구에서 상피내 암종으로 진단된 경우는 없었다.

본 연구에서 백반증으로 진단된 환자의 평균 나이가 58세이며 남자가 92%를 차지하였다. 이는 여러 문헌에서 보고된 바와 같이 나이가 많을수록, 그리고 남자일수록 백반증 발생 빈도가 높다는 것과 일치한다.^{4,5)}

성대 백반증으로 진단된 154명 중 과각화증이 101명으로 가장 많은 빈도를 보였으며 성대암 또한 19명으로 두 번째로 높은 빈도를 보여 백반증을 보인 환자에서 조직학적 진단의 중요성은 크다고 할 수 있다. 또한 백반증으로 보이나 성대 결절 혹은 후두 결핵으로도 진단된 것으로 봐서 육안적 소견도 중요하지만 백반증에서 정확한 진단과 치료를 위해서는 생검이 꼭 필요하다고 사료된다.

최근 연구에 따르면 초기 치료 방법 중 CO2 레이저를 이용하는 경우 재발률을 낮추고 악성화 빈도를 낮출 수 있다고 보고되었다.^{6,7)} 본 연구에서 CO2 레이저를 이용한 경우 cold instrument에 비해 재발률과 악성화 빈도가 낮았지만 통계적 유의성은 없었다. 또한 두 치료군 집단의 수가 차이가 많이 나며 치료를 선택하는 기준이 다르기 때문에 동일한 조건에서 두 가지 치료를 시행한 추가적 연구가 진행되어야 할 것이다.

과각화증, 이형성증, 성대결절, 만성 염증으로 진단된 128명

중 8명이 추적관찰에서 침윤성 암종으로 진단되었으며 8명 중 이형성증이 5명으로 가장 높은 빈도를 차지하였으나 과각화증 2명, 결절 또한 1명에서 추적관찰에서 암종으로 진단된 것으로 나타나 과각화증이나 결절로 처음 진단된 경우에도 추적관찰이 반드시 필요하다고 할 수 있다. 또한 암으로 진행한 8명의 첫 조직검사로부터 암으로 진단되기까지 기간은 7개월에서 114개월 사이로 평균 53개월이었으며 60개월 이상인 경우가 3명이었다. 일반적으로 두경부암은 치료 후 5년이 경과하면 재발 가능성이 거의 없으므로 완치판정과 아울러 추적관찰을 종료하기도 하는데, 본 연구의 결과를 보면, 백반증의 추적관찰기간은 5년 이상으로 하는 것이 타당하리라 판단된다.

많은 문헌들에서 백반증의 조직검사상 이형성 정도가 심할수록 침윤성 암종으로 진행될 위험성이 높다고 보고하였다.⁴⁻⁸⁾ 그러므로 이형성 정도가 심할수록 추적관찰기간을 길게 해야 한다고 주장하였다.⁴⁻⁸⁾ 또한 조직검사에서 과각화증이나 경증의 이형성증과 같이 이형성 정도가 심하지 않은 경우 장기간 추적관찰의 필요성에 의구심을 나타낸 연구도 있다. Plch 등¹³⁾은 87명의 과각화증과 경증의 이형성증 환자를 20년 추적관찰 하였으나 단 한명도 악성 변화를 보이지 않아서 이러한 경우 추가적 조직학적 검사 등은 비용과 효율성의 면에서 필요한가에 대해 의문을 제기하였다.

하지만 상반된 연구 결과로 이형성의 심한 정도와 악성화 빈도가 꼭 일치하는 것이 아니며 과각화증에서도 다수에서 침윤성 암종으로 진행할 수 있어 추적관찰의 중요성을 강조한 문헌도 있다.^{5-9,25-27)} 본 연구에서도 침윤성 암종으로 진행한 8예 모두 처음 조직학적 검사상 심한 이형성증 소견을 보이지 않았다. Blackwell 등⁵⁾의 문헌에 따르면 148명의 후두 병리 소견을 다룬 병리학자가 맹검으로 분석해보니 각각의 병리학자가 진단한 이형성 정도가 54%만 일치하였다. 이처럼 작은 검체의 병리 조직학적 소견은 병리학자에 따라서 혹은 검체에 따라서 다르게 나타날 수 있으므로 백반증의 조직검사 소견이 과각화증 혹은 경증의 이형성증이라 할지라도 꾸준한 추적관찰이 필수적이다.

REFERENCES

- 1) Schwimmer E. Die idopathisches Schleimhaut-plaques der Mund-hole (Leukoplakia buccalis). Arch Dermatol Syphilol 1877;9:511-70.
- 2) Clerf LH. Keratosis of the larynx. J Am Med Assoc 1946;132(14): 823-6.
- 3) Gordon GR. Keratosis of the larynx. Report of a case with underlying carcinoma in situ. Laryngoscope 1950;60(12):1201-7.
- 4) Gale N, Michaels L, Luzar B, Poljak M, Zidar N, Fischinger J, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. Histopathology 2009;54(6):639-56.
- 5) Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS. Laryngeal dysplasia: epidemiology and treatment outcome. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995;

- 104(8):596-602.
- 6) Chung PS, Jeong SK, Lee JG, Chung YW. Clinical analysis of the laryngeal leukoplakia. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2003; 46(12):1064-9.
 - 7) Moon BJ, Kim SY, Choi SH, Roh JL, Nam SY. Clinical analysis of the laryngeal premalignant lesion. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;50(6):525-8.
 - 8) Henry RC. The transformation of laryngeal leucoplakia to cancer. *J Laryngol Otol* 1979;93(5):447-59.
 - 9) Lee MJ, Cha CI, Cho SH, Byun JY, Ahn HY, Lee JH. Role of p53 protein as a prognostic predictor in oral and laryngeal leukoplakia. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1996;39(10):1595-604.
 - 10) Cho SL, Bang JH, Kim SY, Chu KC. Clinicopathologic study in laryngeal leukoplakia: the manifestation of immunohistochemical staining of PCNA and p53. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1995;38(11):1758-67.
 - 11) Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 2002;112(3):488-93.
 - 12) Arens C, Dreyer T, Glanz H, Malzahn K. Indirect autofluorescence laryngoscopy in the diagnosis of laryngeal cancer and its precursor lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261(2):71-6.
 - 13) Plch J, Pár I, Navrátilová I, Bláhová M, Zavadil M. Long term follow-up study of laryngeal precancer. *Auris Nasus Larynx* 1998;25(4):407-12.
 - 14) Bouquot JE, Gnepp DR. Laryngeal precancer: a review of the literature, commentary, and comparison with oral leukoplakia. *Head Neck* 1991;13(6):488-97.
 - 15) Bosatra A, Bussani R, Silvestri F. From epithelial dysplasia to squamous carcinoma in the head and neck region: an epidemiological assessment. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:47-8.
 - 16) Grasal MC, Neuwirth-Riedl K, Vutuc C, Horak F, Vorbeck F, Banyai M. Risk of vocal cord dysplasia in relation to smoking, alcohol intake and occupation. *Eur J Epidemiol* 1990;6(1):45-8.
 - 17) Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. Tobacco and alcohol in the risk of head and neck cancer. *Clin Investig* 1992;70(3-4):320-7.
 - 18) Olson NR. Effects of stomach acid on the larynx. *Proc Am Laryngol Assoc* 1983;104:108-12.
 - 19) Ferlito A, Doglioni C, Rinaldo A, Devaney KO. What is the earliest non-invasive malignant lesion of the larynx? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62(2):57-9.
 - 20) Koren R, Kristt D, Shvero J, Yaniv E, Dekel Y, Gal R. The spectrum of laryngeal neoplasia: the pathologist's view. *Pathol Res Pract* 2002;198(11):709-15.
 - 21) Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords--a follow-up study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1982;7(1):11-27.
 - 22) Michaels L. *Pathology of the larynx*. Berlin and New York: Springer-Verlag;1984. p.178-92.
 - 23) Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia and the cervicologist. *Can J Med Tech* 1976;38:177-80.
 - 24) Shin YH, Kim HK, Kwon SH, Hong GH, Kim HS. A clinico-statistical analysis of laryngeal diseases which were performed laryngomicrosurgery. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1982;25(4):687-95.
 - 25) Hong KH, Kim SW, Yang JY, Lee YC, Yoon YJ. A clinical study of laryngeal premalignant lesions. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 1991;34(1):89-99.
 - 26) Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117(1):74-9.