

بررسی ضایعات پیش سرطانی دهان در کارگران کارخانجات کرمان در سال ۱۳۷۷

دکتر جهانفر جهانبانی و دکتر فاطمه سالارپور

خلاصه

ضایعات پیش سرطانی دهان شامل لکوپلاکیا، اریتروپلاکیا و تغییرات مخاط کام ناشی از استعمال دخانیات به صورت معکوس Reverse smoking می‌باشند. لیکن پلان دهان جزء حالات مستعدکننده پیش سرطانی در نظر گرفته شده است. ارزیابی شیوع این ضایعات در یک مطالعه مقطعی در هر جامعه می‌تواند در پیشگیری به موقع ضایعات و درمان آنها کمک مؤثری نماید. جهت بررسی این ضایعات ۱۱۶۷ نفر (۱۰۷۰ مرد و ۹۷ زن با میانگین سنی ۳۱/۸ سال) از کارگران کارخانجات شهر کرمان مورد مطالعه قرار گرفتند. معاینه به کمک سوند و آینه دندانپزشکی و چراغ قوه زیر نور طبیعی و توسط یک نفر انجام شد. ۱۱۵ نفر (۹/۹٪) دارای ضایعات قرمز و سفید در مخاط دهان بودند که از این عده ۴۳ نفر (۳۷٪) ضایعه پیش سرطانی و ۶ نفر (۵٪) لیکن پلان داشتند. کلیه افرادی که از آنها نمونه برداری به عمل آمد از نظر پاتولوژی، لکوپلاکیای بدون دیسپلازی داشتند. ارتباط مستقیم بین دیده شدن لکوپلاکیا و مصرف دخانیات وجود داشت (P<۰/۰۰۱)). هم چنین ارتباط معکوس بین دیده شدن لکوپلاکیا و میزان تحصیلات افراد مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱)). لیکن پلان و لکوپلاکیا در سنین ۲۰-۴۰ سال بیشترین شیوع را داشتند (P<۰/۰۰۱)). مخاط گونه و وستیبول باکال مکان‌هایی بودند که لکوپلاکیا و لیکن پلان بیشتر در آنان دیده شده بود. در هیچ یک از کارگران اریتروپلاکیا و تغییرات مخاط کام ناشی از مصرف دخانیات به صورت معکوس (Reversed-smoking) مشاهده نگردید. این مطالعه نشان داد که میزان ضایعات پیش سرطانی دهان در کارگران بالا (۳۷٪) می‌باشد. با توجه به یافته‌های این مطالعه، مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتر در این زمینه و قرار دادن معاینات داخل دهانی در دستور کار مراکز بهداشتی - درمانی پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ضایعات پیش سرطانی دهان، لکوپلاکیا، اریتروپلاکیا، دخانیات

مقدمه

سرطان دهان گاهی به دنبال ضایعات کلینیکی قابل مشاهده‌ای که سرطانی نیستند به وجود می‌آید که به آنها ضایعات پیش‌سرطانی گفته می‌شود (۳). ضایعات پیش سرطانی Precancerous Lesions شامل اریتروپلاکیا، لکوپلاکیا و تغییرات مخاط کام ناشی از استعمال دخانیات به صورت معکوس (Reverse-smoking) می‌باشند. حضور برخی از بیماری‌های دهانی می‌تواند عاملی مستعدکننده برای سرطان‌های دهان باشد. به این بیماری‌ها حالات پیش‌سرطانی گفته می‌شود. لیکن پلان‌دهانی جزو حالات پیش‌سرطانی Precancerous Conditions در نظر گرفته شده است (۱۳). بنا به تعریف، تشخیص کلینیکی لکوپلاکیا بر مبنای مشاهده کلینیکی پلاک سفید رنگی است که کنده نشده و به هیچیک از ضایعات سفید رنگ دیگر شباهتی ندارد. همچنین اریتروپلاکیا ناحیه قرمز رنگی است که پایدار بوده و به ضایعات دیگر شباهتی ندارد. تغییرات کامی ناشی از مصرف دخانیات به صورت معکوس در حد فاصل کام نرم و سخت با تغییر ویژگی‌های بافتی، رنگ و ساختار تشخیص داده می‌شود. تشخیص هیستوپاتولوژیکی ضایعات پیش سرطانی بر مبنای مشاهده تغییرات بافتی چون هیپرکراتوزیس، آکانتوزیس و تغییرات مورفولوژیکی لایه بازال انجام گرفته و طیفی وسیع از حالات سلولی شامل حالات غیر دیسپلاستیک از یک طرف تا دیسپلازی شدید سلولی را از طرف دیگر می‌تواند در برگیرد. یکی از روش‌های معتبر جهت ارزیابی این ضایعات دستورالعمل Axell می‌باشد (۱).

شیوع اریتروپلاکیا در مطالعاتی که تاکنون انجام شده ۰/۰۲ تا ۰/۱٪ گزارش شده است (۲). شیوع لکوپلاکیا ۲٪ تا ۱۱/۷٪ (۱۲) و شیوع لیکن پلان دهانی ۰/۱٪ تا ۲/۲٪ گزارش شده است (۱۴). اگر چه سرطان دهان در کشورهای پیشرفته ششمین نئوپلاسم شایع بدخیم محسوب می‌شود (۱۰)، در جنوب شرق آسیا و در کشورهایی مانند هندوستان و سریلانکا ۲۰٪ تا ۴۸٪ از تمام سرطان‌های گزارش شده را تشکیل می‌دهد (۱۲). از آن جایی که از نظر اپیدمیولوژیک دانستن شیوع ضایعات مهم بوده و می‌توانیم بر این مبنا سایر متغیرها را ارزیابی کرده و بیماران را به موقع درمان کنیم بر آن شدیم تا شیوع ضایعات پیش‌سرطانی دهان (اریتروپلاکیا، لکوپلاکیا و تغییرات مخاط کام ناشی از استعمال دخانیات به صورت معکوس Reversed smoking) را در کارگران کارخانجات شهر کرمان بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی بوده و حجم نمونه آن با در نظر گرفتن حداقل شیوع ۳٪ براساس مطالعات مشابه و با در نظر گرفتن حداکثر دامنه اطمینان ۹۵٪ و خطای ۱٪، ۱۱۱۷ نفر محاسبه شد که جهت اطمینان بیشتر ۵۰ نفر به مطالعه اضافه گردید و حجم کل ۱۱۶۷ نفر محاسبه شد. تعداد کل کارخانه‌های موجود در شهر کرمان با مراجعه به سازمان تأمین اجتماعی و اداره کار مشخص گردید. تعداد کارگران شاغل در این کارخانجات براساس آمار مراجعه فوق ۶۹۴۷ نفر اعلام گردید. بدین ترتیب از هر شش کارگر یک نفر در هر کارخانه مورد معاینه قرار گرفت. انتخاب کارگران جهت معاینه براساس جدول اعداد تصادفی انجام شد و در کل با توجه به نسبت زنان و مردان شاغل در کارخانجات، ۹۷ زن و ۱۰۷۰ مرد معاینه شدند دامنه سنی افراد معاینه شده ۱۲-۶۹ سال و میانگین سن آنها ۳۱/۸ سال بود. معاینه تمام کارگران توسط یک

نفر انجام شد و برای هر یک از آنها پرسشنامه‌ای که مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک و عادت مصرف دخانیات بود، تکمیل گردید. افرادی که بیشتر از شش ماه سابقه مصرف سیگار داشتند و تاکنون سیگاری کشیدند، سیگاری محسوب گردیدند. مقدار مصرف سیگار در جامعه مورد پژوهش براساس فرمول بسته/سال (year) pack

$$\frac{\text{تعداد ماه‌های استفاده}}{\text{نخ سیگار مورد استفاده در هر روز}} \times$$

محاسبه گردید. معاینه در معرض نور طبیعی و به کمک چراغ قوه و با استفاده از چوب زبان‌گیر، آینه و سوند استاندارد دندانپزشکی انجام شد. در معاینه اولیه ۱۱۵ نفر ضایعات دهانی داشتند که به دانشکده ارجاع داده شدند تا توسط متخصص بیماری‌های دهان مجدداً معاینه شوند و از بیماران مراجعه نموده به دانشکده بیوپسی به عمل آمد. در مورد لکوپلاکی‌های مخاط دهان طبقه‌بندی بالینی براساس دستورالعمل AXELL (۱۹۹۴) و با توجه به اندازه کلینیکی و خصوصیات هیستوپاتولوژیک انجام شد. همچنین رنگ‌آمیزی نمونه‌ها به روش معمولی P.A.S.H&E انجام شد. در پایان نتایج حاصل با استفاده از آزمون‌های آماری χ^2 و Ridittest و دامنه اطمینان مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

در معاینات مخاط دهان، ۱۱۵ نفر ضایعات قرمز یا سفید داشتند که از نظر بالینی ۴۳ مورد لکوپلاکیا (۳۷٪) و ۶ مورد لیکن پلان (۵٪) مشاهده شد. دامنه سنی مبتلایان به لکوپلاکیا ۲۳-۵۸ سال و میانگین سنی آنها ۳۷/۶ سال بود و دامنه سنی مبتلایان به لیکن پلان ۲۰-۶۳ و میانگین سنی آنها ۳۶/۱ سال بود. از ۸۹۰ نفر افراد غیر سیگاری ۱۰ نفر (۱/۱٪) و از ۲۷۷ نفر افراد سیگاری ۳۳ نفر (۱۲٪) لکوپلاکیا داشتند که در مقایسه با گروه سالم، تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.001$) (جدول ۱). میانگین مصرف دخانیات در آن دسته از کارگران جامعه پژوهش که در زمان تحقیق سیگار می‌کشیدند ۴۵ بسته در سال بود. از نظر تحصیلات با استفاده از آزمون Ridit می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که با افزایش تحصیلات میزان لکوپلاکیا کاهش می‌یابد (جدول ۲). از نظر جنسی تمام افراد مبتلا به لکوپلاکیا و لیکن پلان مرد بودند. از لحاظ محل ابتلاء، ۸۸/۴٪ موارد لکوپلاکیا و ۸۳/۳٪ لیکن پلان در مخاط گونه و وستیبول باکال و بعد از آن به ترتیب ۹/۳٪ و ۱۶/۷٪ در مخاط لب و وستیبول و فقط ۲/۳٪ لکوپلاکیا در ور میلیون‌بور در لب قرار داشتند (جدول ۳).

جدول ۱: توزیع فراوانی ضایعات پیش سرطانی (لکوپلاکیا و لیکن پلان) بر حسب استعمال دخانیات جهت تجزیه و تحلیل نتایج گروه دیپلم با گروه فوق دیپلم ادغام شد.

جمع کل		سالم		لیکن پلان		لکوپلاکیا			ضایعه استعمال دخانیات
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	اطمینان	درصد	تعداد	
۱۰۰	۸۹۰	۹۸/۵	۸۷۷	۰/۳	۳	۰/۵-۲/۱	۱/۱	۱۰	غیر سیگاری
۱۰۰	۲۷۷	۸۷	۲۴۱	۱	۳	۸/۳-۱۶/۳	۱۲	۳۳	سیگاری
۱۰۰	۱۱۶۷	۹۵/۸	۱۱۱۸	۰/۵	۶		۳/۷	۴۳	جمع

Odds ratio = ۱۱/۹ (۵/۷۸-۲۴/۴۹) P < ۰/۰۰۱

جهت تجزیه و تحلیل نتایج گروه لیکن پلان در گروه سالم ادغام گردید.

جدول ۲: توزیع فراوانی ضایعات پیش سرطانی (لکوپلاکیا و لیکن پلان) بر حسب تحصیلات

جمع کل		سالم		لیکن پلان		لکوپلاکیا			ضایعه تحصیلات
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	اطمینان	درصد	تعداد	
۱۰۰	۶۰	۹۱/۷	۵۵	۰	۰	۲/۸-۱۸/۵	۸/۳	۵	بی سواد
۱۰۰	۲۶۸	۹۰/۳	۲۴۲	۱/۵	۴	۵/۲-۱۲/۱	۸/۲	۲۲	پنجم
۱۰۰	۳۴۱	۹۷/۴	۳۳۲	۰	۰	۱/۳-۵/۱	۲/۶	۹	سیکل
۱۰۰	۴۳۶	۹۸/۲	۴۲۸	۰/۴	۲	۰/۶-۳/۱	۱/۴	۶	دیپلم
۱۰۰	۶۲	۹۸/۴	۶۱	۰	۰	۰/۰-۸-۹/۸	۱/۶	۱	فوق دیپلم
۱۰۰	۱۱۶۷	۹۵/۸	۱۱۱۸	۰/۵	۶		۳/۷	۴۳	جمع

$\chi^2 = ۲۷/۴۵$ DF = ۳ P < ۰/۰۰۱ Mean Ridit = ۰/۲۹۹ Z = -۴/۷ P < ۰/۰۰۱

جدول ۳: توزیع فراوانی بالینی لکوپلاکیا و لیکن پلان

بر حسب محل ضایعه

لیکن پلان		لکوپلاکیا		نوع محل ضایعه
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۶/۷	۱	۹/۳	۴	مخاط لب و وستبول
۰	۰	۲/۳	۱	ورمیلون بور در لب
۸۳/۳	۵	۸۸/۴	۳۸	مخاط گونه و وستبول باکال
۱۰۰	۶	۱۰۰	۴۳	جمع

بحث و نتیجه گیری

ضایعات پیش سرطانی ضایعاتی هستند که احتمال ایجاد سرطان در آنها در مقایسه با بافت سالم بیشتر است. این دسته شامل لکوپلاکیا، اریتروپلاکیا و تغییرات ناشی از استعمال دخانیات در کام می‌باشند. لیکن پلان دهانی جزء حالات مستعدکننده سرطانی در نظر گرفته شده است (۱۳). از آنجا که ارتباط معنی‌داری بین استعمال دخانیات و سرطان‌های دهان مشاهده شده است، در مناطقی که استعمال دخانیات بالا است نیاز به ارزیابی ضایعات پیش سرطانی بیشتر بوده و اهمیت بیشتری خواهد داشت. بنابراین با معاینه و تشخیص به موقع این ضایعات از ایجاد سرطان در این بیماران می‌توان جلوگیری کرد. توزیع فراوانی کلینیکی کارگران کارخانجات شهر کرمان نشان داد که ۴۳ نفر (۳۷٪) از ۱۱۶۷ فرد معاینه شده مبتلا به لکوپلاکیا بودند (جدول ۱) که این رقم با توجه به این که هیچ یک از کارگران عادت دخانیاتی دیگری به جز استفاده از سیگار نداشتند، قابل ملاحظه به نظر می‌رسد.

شیوع لکوپلاکیا در تحقیقات دیگری که در مناطق جنوب آسیا انجام شده، بین ۱۱/۷-۰/۲٪ بوده است (۸). علت بالا بودن این رقم (۳۷٪) در کارگران کارخانجات شهر کرمان را می‌توان در عوامل مستعدکننده ضایعات پیش سرطانی جستجو کرد. در بسیاری از مطالعاتی که تاکنون انجام شده، استعمال تنباکو به هر شکل جزء مهم‌ترین عوامل مستعدکننده ضایعات پیش سرطانی در نظر گرفته شده است (۵).

از ۲۷۷ نفر افراد سیگاری ۳۳ نفر (۱۲٪) لکوپلاکیا داشتند که در مقایسه با گروه سالم تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود (۰/۰۰۱P) (جدول ۱). به عبارتی افرادی که سیگاری هستند ۱۱ برابر افراد غیرسیگاری دچار لکوپلاکیای دهانی بوده‌اند. نتایج مطالعاتی که تاکنون به طور مشابه انجام شده، با نتیجه این بررسی هماهنگی دارد (۴). در پیش‌آگهی ضایعات پیش سرطانی، محل ابتلاء از اهمیت خاصی برخوردار است گرچه ضایعات می‌توانند هر محلی را در دهان مبتلا نمایند. در گیر شدن منطقه خاصی از دهان بستگی به عادات مختلف مصرف دخانیات در آن منطقه دارد. به طور مثال چنانچه ناس در منطقه مصرف شود، ضایعات می‌توانند در محلی که ناس طبق عادت در دهان نگه داشته می‌شود، بیشتر دیده شوند. در مطالعه‌ای بر روی ۴۴۱ نفر در عربستان سعودی ۱۸۷ نفر از نوعی ناس به نام Shammah استفاده می‌کردند که تمام ۱۲۹ مورد لکوپلاکیای مشاهده شده در افراد مصرف‌کننده ناس دیده شد و ۷۵٪ این ضایعات در مخاط لب پایین یا مخاط باکال، جایی که طبق عادت ناس نگه داشته می‌شد دیده شدند (۹). کارگران معاینه شده فقط از سیگار استفاده می‌کردند و بیشترین موارد لکوپلاکیا که ۳۸ مورد (۸۸/۴٪) بود در مخاط گونه و وستیبول باکال مشاهده گردید (جدول ۳).

در بیشتر مطالعات انجام شده در مورد ضایعات پیش سرطانی گرفتار شدن مردان ۸۷-۵۵٪ گزارش شده است (۱۱، ۸۶). این امر شاید به دلیل مصرف بالاتر دخانیات و عوامل مستعدکننده دیگرمانند الکل در مردان در مقایسه با زنان باشد. اما در جوامعی که زنان عادات دخانیات را بیشتر از مردان داشته‌اند، گزارش‌های متفاوتی در این مورد مشاهده شده است. بطور مثال در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۰۰۰ نفر انجام شد، ۴۷۰۰ نفر سیگار را به صورت معکوس مصرف می‌کردند که ۶۹٪ این عده زن و ۳۱٪ مرد بودند. از ۴۱۳ مورد لکوپلاکیای گزارش شده ۶۶٪ در زنان و ۳۴٪ در مردان رخ داده است (۷). در مطالعه اخیر هیچ ضایعه پیش سرطانی در زنان مورد بررسی که ۹۷ نفر (۸/۳٪) بوده‌اند دیده نشد، اما چون تعداد زنان کم بوده است

رابطه معنی داری در این مورد قابل استخراج نمی باشد. ضایعات پیش سرطانی بطور عمده از سنین ۳۰ به بالا رخ می دهد (۹). در مطالعه حاضر از ۴۳ مورد لکوپلاکیا ۳۳ نفر (۷۶/۷٪) و از ۶ مورد لیکن پلان ۵ نفر (۸۳/۴٪) در گروه سنی ۲۰-۴۰ سال قرار داشتند. تحقیق حاضر نشان می دهد که ارتباط معکوسی بین میزان تحصیلات افراد و میزان بروز لکوپلاکیا در آنها وجود دارد (۲۰۱۰/۰۱P) (جدول ۲). در مورد تحصیلات و رابطه آن با لکوپلاکیا مطلب عمده ای در متون موجود نیست و بررسی این مسأله نیاز به مطالعات گسترده تر دارد. هیچ کدام از افراد معاینه شده اریتروپلاکیا نداشتند. همچنین در هیچیک از افراد تغییرات مخاط کام ناشی از مصرف دخانیات به صورت معکوس Reversed-smoking مشاهده نگردید و این چندان دور از ذهن نیست زیرا طبق پرسش نامه های پر شده توسط کارگران، هیچیک از آنها عادت مصرف دخانیات به صورت معکوس را گزارش نکردند. هیستوپاتولوژی ضایعات پیش سرطانی طیف وسیعی از یک هیپرکراتوز بافتی تا دیسپلازی شدید سلولی و کارسینومای مهاجم را می تواند در برگیرد در این مطالعه بیمارانی که از نظر کلینیکی ضایعات پیش سرطانی در مورد آنها تشخیص داده شده بود و مورد بیوپسی نیز قرار گرفتند هیچکدام از نظر هیستوپاتولوژیکی ضایعات دیسپلاستیک نداشتند. در مطالعات انجام شده دیگر نیز میزان ویژگی های بافتی متغیر ذکر شده است (۶).

از آنجا که بررسی ضایعات پیش سرطانی دهان از جمله اولویت های پژوهشی می باشد و در بررسی انجام شده فعلی درصد این ضایعات در جمعیت مورد مطالعه قابل توجه به نظر می رسد بهتر است تا با مطالعات گسترده تر در این زمینه مبانی شناسایی و پیشگیری به موقع این ضایعات فراهم آید تا مشکلات اقتصادی و روانی مربوط به بیمارانی که بعلت عدم تشخیص و درمان به موقع دچار ضایعات پیشرفته تری می شوند، مرتفع گردد. پیشنهاد می گردد که معاینه مخاط دهان در کلیه مراکز بهداشتی پس از در نظر گرفتن تدبیرهای اجرایی لازم، جزو دستورالعمل کار این مراکز قرار گیرد.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان به دلیل تصویب و تقبل هزینه های طرح مذکور تشکر و قدردانی می گردد.

Summary

The Evaluation of Oral Precancerous Lesions in Factory Workers of Kerman City in 1998

J. Jahanbani, DDS₁ and F. Salarpour₂

1. Assistant Professor of Dental and Oral Pathology, 2. Dentist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

Leukoplakia, erythroplakia and palatal changes due to reversed smoking (R.S) are considered as precancerous lesions. Oral lichen planus has been considered as a precancerous condition. To evaluate precancerous lesions in factory workers of Kerman city, a cross sectional study was designed in which 1167 workers (1070 Men, 97 Women, Mean age=31/8) were participated. Dental mirrors, explorers and flashlight were used for oral examinations and all the workers were examined by one person. Overall 115 persons 9.9% had red and white lesions and among them 43 cases (3.7%) of precancerous lesion and 6 cases (0.5%) of lichen planus were diagnosed. All biopsy specimens showed nondysplastic leukoplakia. Direct relationship was observed between cigarette smoking habits and leukoplakia ($P < 0.001$). There was also a reverse relationship between educational level and leukoplakia ($P < 0.001$). Leukoplakia and lichen planus were most prevalent in the age group of 20-40 years ($P < 0.001$). Also most of the lesions were detected in buccal mucosa and vestibule. Erythroplakia and R.S were not observed at all. The study showed a high rate of precancerous lesions among the workers (3.7%). Further epidemiological studies

of oral precancerous lesions and the inclusion of intraoral examinations in health care programs are recommended.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(4): 199-204

Key Words: Oral precancerous lesions, Tobacco products, Leukoplakia, Erythroplakia

References

1. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ and Van-der-Waal I. Oral White lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: Conclusions of an international symposium held in Uppsala Sweden, May 18-21 1994. *J Oral Pathol Med* 1996; 25(2): 49-54.
2. Bouquot JE and Gnepp DR. Epidemiology of carcinoma in situ of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1988; 61(8): 1685-1690.
3. Evesta JE. Oral Premalignancy. *Cancer Surveys* 1983; 2: 403-424.
4. Gupta PC. A study of dose-response relationship between tobacco habits and Oral Leukoplakia. *Br J Cancer* 1984; 50(4): 527-531.
5. Narayan KM, Chadha SL, Hanson RL, et al. Prevalence and patterns of smoking in Delhi: Cross sectional study. *Br Med J* 1996; 312(7046): 1576-1579.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM and Bouquot JE: Oral and Maxillofacial Pathology. 1st ed., Philadelphia, W.B Saunders Co. 1995; pp280-283.
7. Pindborg JJ, Mehta FS and Gupta PC. Reverse Smoking in Andhra Pradesh in India a study of palatal lesions among 101169 villagers. *Br J Cancer* 1971; 25: 10-20.
8. Prabhu SR, Wilson DF and Dattary DK: Oral Diseases in the tropics. New York, Oxford University Press 1992; p404.
9. Salem G, Juhl R and Schiodt T. Oral malignant and premalignant changes in "Shammah" users from the Gizan region Saudi Arabia. *Acta Odontol Scand* 1984; 42(1): 41-45.
10. Scully C. The oral cavity. In: Champion RH, Burton JL and Ebling FJG (eds.), Text book of dermatology. 5th ed., London Blackwell scientific publications 1992; pp2714-2717.
11. Silverman S Jr, Gorsky M and Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53(3): 563-568.
12. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K and Powell S (eds). Cancer incidence in five continents, Vol III, International agency for research on cancer, Lyon, 1982.
13. WHO. Definition of Leukoplakia and related lesions an aid to studies on precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46: 517-534.
14. Wood NK and Goaz PW: Differential diagnosis of Oral and maxillofacial lesions, 5th ed., St. Louis, Mosby 1996; pp96-115, 589-590.