

Ploščatocelični karcinom ustne votline in ustnic Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the lip

Andrej A. Kansky, Borut Sotošek

Univerzitetni klinični center, Klinika za maksilofacialno in oralno kirurgijo, Ljubljana, Slovenija

Povzetek: Rak ustne votline predstavlja približno 6% vseh rakavih obolenj in okoli 30% vseh tumorjev glave in vratu. Pomembni etiološki dejavniki so uporaba tobaka, uživanje alkoholnih pijač in slaba ustna higijena. Tveganje za nastanek bolezni je odvisno od trajanja in intenzitete škodljivih dražljajev. Prognoza je odvisna od ocene kliničnega štajdija in histoloških značilnosti tumorja in regionalnih bezgavk. Na izbiro zdravljenja vplivajo različni dejavniki, v poštev pa pride kirurško zdravljenje, radioterapija in kombinacija kirurškega zdravljenja in radioterapije. Rak ustnic je najpogostejši tumor v zgornjem aerodigestivnem traktu. Največkrat se pojavi na spodnji ustnici pri moških. glavni etiološki dejavnik je izpostavljenost sončni svetlobi in kajenje. Prognoza je na splošno boljša kot pri ostalih karcinomih ustne votline. Kirurgija je glavni način zdravljenja.

Ključne besede: ustne novotvorbe; karcinom, ploščatocelični - diagnostika - zdravljenje

Abstract: Squamous cell carcinomas of the oral cavity and the lip present about 6% of all cancers diagnosed each year and about 30% of all head and neck cancers. The relationship between tobacco exposure, alcohol abuse and poor dental hygiene and disease development has been clearly demonstrated. A clear dose-response relationship has been identified with a greater risk being directly proportional to intensity and duration of exposure. Other possible etiologic agents are being investigated. Prognostic evaluation is based on clinical staging of the tumor, on histologic characteristic of the primary tumor and the lymph nodes. Selection of the therapy depends on multiple factors; Three major types of therapeutic modalities are available: surgery, radiation and a combination of both surgery and radiation. The lip is the most common site in the cancer of the head and neck. The majority of these lesions occur on the lower lip and in males. A principal etiologic factor is sun exposure and use of tobacco. The prognosis is better, compared to other forms of oral carcinoma. Surgery is the mainstay of therapy.

Key words: mouth neoplasms; carcinoma; squamous cell - diagnosis - therapy

Epidemiologija ploščatoceličnega karcinoma v ustni votlini

Ploščatocelični karcinom v ustni votlini (PKUV) je po svetovni statistiki na šestem mestu malignih obolenj in v deželah v razvoju predstavlja 5% vseh malignih obolenj. V deželah južne vzhodne Azije in v Indiji je incidenca PKUV celo 50% vseh malignih bolezni.¹ Po podatkih Registra raka Slovenije v obdobju med leti 1990-1998, rak v ustni votlini predstavlja do 2% vseh malignih tumorjev oziroma 16% tumorjev glave in vratu. Ploščatocelični karcinomi ustne votline predstavljajo preko 90% vseh malignih tumorjev ustne votline.

Etiološki dejavniki za nastanek ploščatoceličnega karcinoma ustne votline

Vzrok za nastanek PKUV ni razjasnjen, vemo pa, da je škodljiva izpostavljenost določenim mutagenim substancam, zlasti v povezavi s kajenjem in uživanjem alkoholnih pijač, žvečenjem betlovih listov, slabimi higijenskiimi navadami.² Za najbolj ogrožene poklice veljajo tisti, ki imajo opraviti z predelavo nikljevih spojin, delavci v lesni in tekstilni industriji. Prehrana ima lahko vpliv, epidemiološki podatki kažejo na zaščitno vlogo karotenoidov. Obstaja tudi obratna vzročna povezava med uživanjem sadja in zelenjave in pojavom PKUV. Infekcija keratinocitov z humanimi papiloma virusi je možen kofaktor pri razvoju PKUV.³ Takšno hipotezo podpira več raziskav, katere so pokazale prisotnost HPV pri PKUV.⁴ Infekcija z Epstein-Barrovim virusom je povezana z karcinomom nasofaringsa, ki je redek v Evropi in ZDA, pogost pa v severni Afriki in v Aziji. DNA iz Epstein-Barr virusa je bila prisotna pri vseh patohistoloških tipih nazofaringealnega karcinoma. Skoraj pri vseh bolnikih s to obliko raka so bili dokazani povišani titri IgG in IgA protiteles proti virusnemu antigenu.

Obstaja tudi možnost genetske predispozicije za nastanek PKUV, ker se bolezen občasno pojavi pri mladih, ki ne uživajo tobaka in alkohola. Mutageno inducirana kromosomska fragilnost je neodvisen dejavnik tveganja in sovпада z prospektivnim pojavom drugega primarnega tumorja.

Le majhen odstotek ljudi med vsemi kadilci in uživalci alkohola zbolijo za PKUV, zato raziskave kažejo na to, da morajo biti še drugi vzročni dejavniki za nastanek onkocitne transformacije epiteljskih celic.

Diagnostika

PKUV je bolezen moških starih nad 50 let. Znaki in simptomi se razlikujejo od lokalizacije in stopnje razširjenosti tumorja. Tumorje v začetnji stopnji je težko videti in povzročajo zelo malo težav ali pa jih sploh ne povzročajo. Zato je pomembna pozornost zdravnikov in zobozdravnikov predvsem pri bolnikih, ki imajo v anamnezi alkohol in tobak. Tipični znaki napredovale bolezni so neprestana in enostranska bolečina, rana v ustni votlini, ki se ne zaceli, smrad iz ust, proteza nenadoma ne ustreza več. Karcinomi orofaringsa, hipofaringsa in supraglotični tumorji redko povzročajo zgodnje težave in so običajno odkriti pozno. Pozne težave so bolečina, otalgija, zaprtje dihalnih poti, kranialne nevropatije, trismus, disfagija, odinofagija, zmanjšana mobilnost jezika, fistule otekline in deformacije, povečane vratne bezgavke.

Odločilna je vsekakor histopatološka analiza izrezanega koščka tkiva iz rane, zato je biopsija obvezna že pri vsakem sumu na karcinom.

Čeprav se ploščatocelični karcinom glave in vratu pogosto obravnava kot celota, anatomsko ločimo več podenot, ki imajo skupne značilnosti kot so jezik (brez baze), ustno dno, lice, dlesni spodnje čeljusti, dlesni zgornje čeljusti, retromolarni trigonum in nebo, do neke mere pa tudi baza jezika, orofarings,

hipofarings, esofagus in supraglotični larings. Po drugi strani so ustnice, slinavke, nosna votlina, nazofarings, paranazalni sinusi, tiroidea podvrženi drugim etiološkimi dejavnikom in zahtevajo povsem ločeno obravnavo.⁵

TNM in klinični štadiji

TNM klasifikacija predstavlja določitev klinične stopnje obolenja, ki zdravniku olajša načrtovanje zdravljenja, in omogoča primerjavo rezultatov pri rakavih bolnikih. T predstavlja velikost tumorja, N stanje bezgavk, M prisotnost oddaljenih metastaz. Čeprav navedena klinična klasifikacija ni popolna, predstavlja danes nepogrešljive informacije o bolezni (Tabela 1).^{6,7}

Tabela 1. Klasifikacija tumorjev po TNM sistemu 8
Table 1. TNM classification

Simbol	Pomen
TX	primarni tumor ni odkrit
T0	ni znakov za primarni tumor
Tis	carcinoma in situ
T1	tumor ≤2cm
T2	tumor >2cm, ≤4cm
T3	tumor >4cm
T4	tumor vrašča v okolne strukture
NX	regionalne bezgavke niso tipne
N1	meta. v posamezni istostr. bezgavki ≤3cm
N2	meta. v pos. istostr. bezg. >3cm, ≤6cm multiple istostr. bezg. <6cm bilat. ali kontra lat bezg. <6cm
A	meta v pos. istostr. bezg. >3cm, ≤6cm
B	meta. multiple istostr. ≤6cm
C	meta. bilat. ali kontra lat. <6cm
N3	meta. >6 cm
MX	prisotnosti odd. meta.ni moč potrditi
M0	ni odd. meta.
M1	odd. meta.
Klinični stadij	
0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T1-3, N0-1, M0
IV	T4, N0-1, M0 -T, N2-3, M0 -T, -N, M1

Zdravljenje

Rezultati zdravljenja tumorjev glave in vratu, še posebej ploščatoceličnega karcinoma ustne votline so dobri, če gre za majhne, še ne napredovale tumorje. Rast in širjenje je sprva predvidljivo, zato moramo ponovno poudariti pomen zgodnje diagnoze in preventivnih pregledov. Regionalne metastaze se pojavijo navadno homolateralno in šele zelo pozno pride do oddaljenih metastaz. Velik problem pri zdravljenju predstavljajo napredovali tumorji. Zdravljenje je kirurško, z radioterapijo, ali kombinirano. Kemoterapija te vrste raka ne ozdravi, lahko pa se uporablja kot dodatno zdravljenje, če bolnikovo splošno stanje to dopušča.⁹

Prednosti kirurškega zdravljenja:

1. Samo omejena količina (zdravega) tkiva je izpostavljena zdravljenju
2. Krajši čas zdravljenja
3. Ni neprijetnih posledic obsevalnega zdravljenja
4. Prihrani se obsevanje za nadaljnje zdravljenje v primeru recidiva ali 2. primarnega tumorja, če ni več možno operirati.
5. Možen je natančen patohistološki pregled tkiv, z oceno napredovalosti bolezni.

Prednosti radioterapije (RT):

1. Izognemo se veliki operaciji.
2. Ni odsranitve tkiva, ki povzroča mutilacijo.
3. Elektivno obsevanje se lahko doda z samo malo povečano morbiditeto.
4. Kirurško reševanje neuspešne RT je bolj uspešno kot obratno- reševanje kirurške nape z obsevanjem.

Kirurško zdravljenje, kot zdravljenje z radioterapijo mora zajemati zdravljenje tumorske lezije in zdravljenje regionalnih bezgavk na vratu, pri tem ima kirurško zdravljenje zaradi večje selektivnosti prednost. Poznati mora-

mo verjetnost za pojav regionalnih metastaz, glede na velikost tumorja, lokalizacijo tumorja in histološko obliko (Tabela 2).¹⁰

Posebno poglavje kirurškega zdravljenja tumorjev glave in vratu je rekonstrukcija, katere

Verjetnost pojava metastaz je od 12% pri T1, do 53% pri T4. Najpogosteje so prizadete submandibularne in submentalne bezgavke (reg. I), redkeje reg. II in III.

Pričakovano petletno preživetje je pri S I 85-

Tabela 2. Klasifikacija operacij na vratu pri karcinomu ustne votline 11

Table 2. Classification of neck dissections in oral carcinoma 11

	Klasifikacija	Odstranjen nivo bezgavk
I	Standardna radikalna disekcija	I, II, III, IV, V
II	Modificirana radikalna disekcija	I, II, III, IV, V
III	Modificirana disekcija	
A	Funkcionalna vratna disekcija	II, III, IV, V (+1)
B	Selektivna vratna disekcija	
	1. Disekcija submandibularnega trikotnika	IB
	2. Suprahoidna vratna disekcija	IA, IB
	3. Prednja vratna disekcija	IIA, III, IVA
	4. Zadnja vratna disekcija	IIB, V
IV	Razširjena disekcija	

obseg je odvisen od količine odstranjenega tkiva. Manjše defekte lahko rekonstruiramo z lokalnimi tkivi, večje pa z lokalnimi režnji, vezanimi režnji in mikrovaskularnimi režnji.¹²

Retromolarni trigonum, alveolarni odrastek

Tumorji na tem mestu predstavljajo 10% oralnih karcinomov. Moški so 4x pogosteje prizadeti kot ženske. Raste lahko eksofitično ali infiltrativno, kost je prizadeta v 58%.

Simptomi: bolečina najprej pri žvečenju, kasneje stalna, intermitentna krvavitev, majavi zobje, proteza se ne prilega.

Verjetnost za pojav regionalnih metastaz je 30%, pri T4 -70%. Metastaze so najpogostejše v regiji I in II, verjetnost za pojav v regiji V je 5%. Pričakovano petletno preživetje je pri T1 85%, pri T2 in T4 60-80% in pri T4 20%.

Ustno dno

10-15% oralnih karcinomov predstavljajo karcinomi ustnega dna. Raste infiltrativno v kost, muskulaturo ustnega dna, v jezik. Diferencialno diagnostično lahko pride v poštev še verukozna oblika, sarkomatoidna oblika, karcinomi malih žlez slinavk.

90% do 32% pri S IV. Prognoza je slabša pri tumorjih s perinevralno invazijo, pri slabo diferenciranih tumorjih in pri globoki infiltraciji.

Jezik (brez baze)

Najpogostejša lokalizacija v ustni votlini. Moški 3x pogosteje obolevajo kot ženske. Rast je lahko eksofitična ali infiltrativna.

Simptomi so bolečina, otežen govor, oteženo požiranje. Zanj je značilna hitrejša rast kot za druge oralne karcinome, hitreje se pojavijo metastaze. Verjetnost pojava regionalnih metastaz je pri T1 14%, pri T2 30%, pri T3 47%, pri T4 76%. Bilateralne metastaze se pojavijo v 25%.

Metastaze se največkrat pojavijo v regiji II, verjetnost za pojav v regiji I,III,IV je enaka. Pričakovano petletno preživetje varira od 75% - 30%. Na verjetnost preživetja vpliva prisotnost regionalnih metastaz.

Bukalna sluznica

Predstavlja 8% vseh oralnih karcinomov. Razmerje moški: ženske je 57:43. Diferencialno diagnostično pride v poštev verukozna oblika in karcinomi malih žlez slinavk. Pogosta je

eksofitična rast. Simptomi so težave pri žvečenju, krvavitev, trismus.

Verjetnost pojave metastaz na vratu je pri T1 30% pri T3 60%. Najpogosteje se pojavijo v regiji I in II. Pričakovano petletno preživetje je med 42% in 58%. Preživetje pri statusu N0 je 72% pri statusu N+ je 38%. Na prognozo vpliva tudi debelina tumorja. Tumorji z manj kot 6mm debeline imajo bistveno boljšo prognozo.

Orofarings

Anatomsko zajema sledeče regije: bazo jezika, tonzili s tonzilarno jamo, mehko nebo, zadnjo faringealno steno. Najpogosteje obolevajo moški nad 60 let. V 95% gre za ploščatocelični karcinom, ostalo so tumorji malih žlez slinavk. Simptomi so: bolečine, disfagija, povečane bezgavke na vratu, izguba telesne teže, otalgija. Regionalne metastaze se pojavijo v 70% - 80%, bilateralno v 30%.⁵

Rak ustnic

Rak ustnic je zmerno pogosto predilekcijsko področje pri karcinomi glave in vratu, in z onkološkega stališča izvorno predstavlja povsem drugačen tumor, kot so tumorji ustne votline. Med vsemi ostalimi malignomi glave in vratu je rak ustnic najlažje diagnosticirati. Kljub temu, pa ima približno 15% teh bolnikov neugoden kliničen potek z nastankom metastaz in lokalnim recidivom.¹³

Anatomija

Zgornja in spodnja ustnica sta izstopajoči strukturi spodnje tretjine obraza. Embriološko nastaneta z združitvijo petih obraznih nastavkov: dva lateralna maksilarna nastavka se združita z centralno postavljenim frontomedianim nastavkom in naredita zgornjo ustnico.

Dva mandibularna nastavka se združita v sredini in tvorita spodnjo ustnico. Stranska meja zgornje ustnice je nasolabialna guba,

zgornja meja pa je nos. Spodnja meja spodnje ustnice je mentolabialna guba.

Najbolj karakteristična struktura ustnice je meja ustnične rdečine in kože. To je začetek aerodigestivnega trakta. Obliko ustnici daje mišica obrbikularis oris, ki je derivat drugega škržnega loka. Ta skeletna mišica deluje kot sfinkter, ki omogoča zapiranje in odpiranje vhoda v ustno votlino. Mišica ni navaden sfinkter, iz periferije dobiva veliko različnih mišičnih viter, to mu omogoča da lahko oblikuje različne oblike pri smejanju, zvižganju, poljubljanju, pihanju, pri artikulaciji govora in pri zapori ustne votline. Senzorna inervacija prihaja s strani od III. veje n. trigeminusa, motorično inervacijo ustnici daje n. facialis, zgornjo vejo oživčuje bukalna veja, spodnjo pa marginalna veja. Arterijsko prekrvavitev ustnici dajeta na vsaki strani veji facialne arterije in sicer za zgornjo ustnico zgornja labialna arterija in za spodnjo spodnja labialna arterija. Obe potekata vzdolžno v submukozni ravnini blizu meje ustnične rdečila in kože. Venska drenaža se vrši po manjših žilah, ki tečejo lateralno in se zlivajo v facialno veno. Limfatična drenaža spodnje ustnice se iz centralne tretine drenira v glavnem submentalno in submandibularno, iz lateralne tretine se skoraj vedno drenira v istostranske submandibularne bezgavke. Limfatična drenaža iz zgornje ustnice se prav tako v glavnem drenira submandibularno. Lateralni del zgornje ustnice se drenira še v parotidno področje. Submentalne, submandibularne in parotidne bezgavke predstavljajo prvi ešalon limfatične obrambe, odkoder se naprej limfa drenira v zgornje jugularne bezgavke, srednje jugularne bezgavke in spodnje jugularne bezgavke.

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) definira ustnico kot začetek meje med sluznico in kožo in delom, kjer se zgornja in spodnja ustnica dotikata. Tumorji, ki se nahajajo pred mejo rdečila in kože so tumorji kože, tumorji, ki se nahajajo za stikom obeh ustnic pa so tumorji ustne votline.¹⁴

Etiologija

Veliko faktorjev je preiskovanih v povezavi z nastankom raka spodnje ustnice, eden je nesporen in to je kumulativna izpostavljenost ultravijolični svetlobi. Zelo značilna za bolezen je generalizirana atrofija meje ustničnega rdečila in postopna izguba elastičnih vlaken ter celične spremembe kot so hiperkeratoza, atipija. Napredovala kronična sončna poškodba ustnice ima za posledico bledenje ostrega kontrasta med kožo in rdečino sluznice.

Uživanje raznih oblik tobaka prav tako spada med rizične dejavnosti pri nastanku karcinoma ustne votline, predvsem se smatra za nevarno kajenje pipe, pri čemer poleg vpliva tobaka poškoduje ustnice tudi opekline. Pomemben vpliv predstavljata pitje alkohola in slaba ustna higiena. Pri imunosuprimiranih bolnikih je odstotek obolenosti bistveno višji, kot pri zdravi populaciji. Med promocijske faktorje spada še kronična infekcija z HPV, nekateri avtorji smatrajo tudi okužbo s sifilisom za promocijski dejavnik.¹⁵

Epidemiologija

25 do 30% vseh oralnih karcinomov pripada področju ustnic. Visoka incidenca je objavljena v Avstraliji -13 primerov na 100.000 prebivalcev, najvišjo pa imajo ribiči v področju Nove Fudlandije -50 primerov na 100.000 prebivalcev. Čeprav na določenih področjih opisujejo povišanje incidence na splošno velja, da incidenca raka v ustnic upada. V ZDA navajajo 1.8 primera na 100.000 prebivalcev.¹⁶

To je bolezen moških, razmerje moški ženske varira od 20:1 do 50:1 pri spodnji ustnici in 5:1 za zgornjo ustnico. Najpogosteje obolevajo beli moški, med 50. in 70. letom starosti. Veliko pogosteje je prizadeta spodnja ustnica, zgornja je prizadeta v 2 do 7%. Ploščatocelični karcinom je najpogostejša oblika maligne bolezni na ustnici, druge oblike pa so še verukozni karcinom, spindle cell karcinom, adeno-

dni skvamozno celični karcinom, bazaliom, melanom in različne oblike tumorjev malih žlez slinavk.¹⁷

Spremembe so najpogostejše na spodnji ustnici, veliko redkejša na zgornji ustnici in še redkejša na komisuri.

Rak ustnic nima vedno agresivne oblike, lahko raste počasi in pozno dela metastaze (v 2-10%). Pri mlajših ljudeh je potek praviloma potek bolj agresiven.

Velikost tumorja

- T1 tumorji so manjši kot 2 cm. Petletno preživetje je preko 90%, ne glede na to ali so zdravljeni kirurško ali z obsevanjem.
- T2 tumorji so veliki od 2 do 4 cm. Pretletno preživetje velja od 71% do 83%.
- T3 tumorji so večji od 4 cm. Petletno preživetje je med 40 in 60%.
- T4 tumorji vraščajajo v okolne strukture- kost, ustno dno in jezik, kožo na vratu; pri njih je petletno preživetje 40 do 50% (18).

Zdravljenje

Kirurško zdravljenje tumorjev ustnic je najpopularnejše, ker omogoča hitro ozdravitev z široko ekscizijo v zdravo tkivo. Tumorski preparat je mogoče natančno pregledati in oceniti področje kirurških robov. Ob takojšnji rekonstrukciji je rehabilitacija bolnikov neproblematična, funkcionalni in estetski rezultati so dobri.

Bistvo kirurškega posega je kompletna en bloc resekcija obolele ustnice. Pri spremembah velikosti do 8 mm naredimo ekscizijsko biopsijo, pri večjih spremembah pa najprej postavimo diagnozo z incizijsko biopsijo in šele po dognani patohistološki diagnozi ustnico operiramo.

Ekscizija brez rekonstrukcije- Pri eksciziji do 1/3 tkiva spodnje ustnice naredimo V ekscizijo in robove preprosto sešijemo.

Ekscizija z rekonstrukcijo 1/3 do 1/2 spodnje ustnice -Dvojna W ekscizija, rekonstruk-

cija po Bernardu, po Johansonu. Za resekcijo 2/3 spodnje ustnice je zelo primerna rekonstrukcija po Karapanūišu.^{19,20}

Kako daleč mora segati ekscizija v zdravo tkivo? Večina kirurgov, ki se ukvarja s to problematiko je mnenja, da mora biti resekcija narejena 5mm- 10mm v zdravo tkivo.^{21,22}

Literatura

1. Pindborg JJ . Control of oral cancer in developing countries. *Bull WHO* 1984; **62**: 817-24.
2. Boffetta P, Mashberg A, Winkelmann R et al. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 1992; **52**: 530-3.
3. Boyle P, Macfarlane GJ, Maisonneuve P et al. Epidemiology of mouth cancer in 1989: A review. *J Royal Soc Med* 1990; **83**: 724-30.
4. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M et al. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papilloma virus (HPV) involment in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; **12**: 418-24.
5. Aryan S, Cuono CB. Etiology, pathophysiology, diagnosis, workup, and staging of head and neck cancer. In: S Aryan, editor. *Cancer of the head and neck*. St. Luis: Mosby; 1987.
6. Hermanek P, Sobin LH. *TNM clasification of malignant tumors*. Berlin: Springer-Verlag; 1987.
7. Kaufman S, Lore JM. TNM classification and disease description in head and neck cancer. *Am J Surg* 1978; **136**: 469-73.
8. Spiessl B, Hermanek P, Schiebe O. et al: *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM-Classification of malignant tumors*, ed 4. New York: Springer-Verlag; 1993.
9. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastasis from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; **29**: 1446-9.
10. Lippman SM, Hong WK. Second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma: Ther overshadowing threat for patients with early stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; **17**: 691-4.
11. Robbins KT, Medina JE, Wolfe GT et al. Standardizing neck dissection terminology: official report of the academy Committee for Head and Neck Surgery and Oncology. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; **117**: 601.
12. McGregor IA. Reconstructive techniques. In: McGregor IA, McGregor FM, editors. *Cancer of the face and mouth*. 1st ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986; p. 5-54.
13. Baker SR. Cancer of the lip. In Myers EN, Suen JY, editors. *Cancer of the head and neck*, ed 2. New York: Churchill Livingstone; 1989.
14. Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1979; **138**: 600-3.
15. Keller AC. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits, and associated diseases in the pathogenesis of lip cancer. *Am J Epiderm* 1969; **91**: 486-99.
16. Lore JM, Kaufman S, Graban JC, et al: Surgical management and epidemiology of lip cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1979; **12**: 81-95.
17. Baker SR, Krause CJ. Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; **90**: 19-27.
18. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90.
19. Bailey BJ. Mangement of carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1977; **87**: 250-60.
20. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flap. *Br J Plast Surg* 1974; **27**: 93-7.
21. Byres RM, O'Brien J, Waxler J. The therapeutic and prognostic implication of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; **4**: 215-7.
22. McGregor GI, Davis NL, Hay JH. Impact of cervical lymph node metastases from squamous cell cancer of the lip. *Am J Surg* 1992; **163**: 469-71.