

Il trattamento chirurgico dei tumori maligni del labbro. Esperienza personale

A. MORETTI, P. ZINGARIELLO, Z.M. CHIRI, L. D'AGOSTINO, A. CROCE

RIASSUNTO: Il trattamento chirurgico dei tumori maligni del labbro. Esperienza personale.

A. MORETTI, P. ZINGARIELLO, Z.M. CHIRI,
L. D'AGOSTINO, A. CROCE

I tumori maligni del labbro rappresentano circa l'1-2% delle neoplasie cervico-facciali. Tali lesioni sono più frequentemente costituite da carcinomi spinocellulari e basocellulari che nel complesso rappresentano il 25% di tutti i tumori orali. Mentre il carcinoma spinocellulare si localizza soprattutto sul labbro inferiore, il carcinoma basocellulare si riscontra maggiormente sul labbro superiore. Il sesso maschile risulta essere sensibilmente il più colpito. L'etiopatogenesi di queste neoplasie è legata all'esposizione solare, al fumo, alla predisposizione genetica (mutazione del gene soppressore p53), all'evoluzione di forme di precancerosi, quali radiodermiti, cheiliti croniche, xeroderma pigmentosum. Inoltre, alcuni Autori enfatizzano il ruolo svolto da diversi agenti virali quali HPV16, HPV24, HSV1 e HSV2. Il trattamento dei carcinomi del labbro è prevalentemente chirurgico ed è fondamentalmente rappresentato dall'escissione della lesione e successiva ricostruzione del labbro. Le tecniche riparative sono numerose e per la maggior parte basate sull'utilizzo di lembi cutanei locali di scorrimento e di rotazione. La ricostruzione del labbro comporta un notevole impegno al fine di preservare quanto più possibile forma e funzioni essendo il labbro fondamentale nell'alimentazione, nella fonazione e nella mimica espressiva.

Gli Autori riportano la loro esperienza riguardo il trattamento chirurgico di 19 pazienti, 17 di sesso maschile, di età compresa tra 58 e 84 anni (età media 72 anni), affetti da carcinoma del labbro (16 spinocellulari, 3 basocellulari) con prevalenza di forme ben differenziate. Vengono inoltre discusse le principali problematiche ricostruttive inerenti la preservazione degli aspetti estetici e funzionali delle labbra.

KEY WORDS: Carcinoma del labbro - Trattamento chirurgico - Ricostruzione.
Lip carcinoma - Surgical treatment - Reconstruction.

SUMMARY: Surgical treatment of the malignant tumours of the lip. Personal experience.

A. MORETTI, P. ZINGARIELLO, Z.M. CHIRI, L. D'AGOSTINO,
A. CROCE

The malignant tumours of the lip account for nearly 1-2% of the cervicofacial neoplasms. These lesions are frequently spinous cell carcinomas and basal cell carcinomas (25% of all oral cancers). The spinous cell carcinoma is mainly located in the lower lip, the basal cell carcinoma is more common in the upper lip. The incidence of lip cancer in males is much higher than in females. The etiopathogenesis of these lesions is connected with exposure to sun, smoking, genetics predisposition (mutation of the p53 suppressor factor) and with the evolution of precancerous lesions (radiodermatitis, chronic cheilitis, xeroderma pigmentosum). Some Authors emphasized the viral etiopathogenesis: HPV-16, HPV24, HSV1, HSV2.

The treatment of lip carcinoma is surgical: excision and reconstruction. The numerous reconstructive techniques are mostly the cutaneous local sliding flaps and the rotation flaps. The lip reconstruction require a remarkable diligence for preserve, as much possible the shape and functions of lip.

The Authors report their experience about the surgical treatment of 19 patients with lip carcinoma (16 spinous cell carcinomas, 3 basal cell carcinomas) and describe the main surgical reconstructive techniques to preserve the feeding, phonation and mimic expression.

Premessa

Nell'ambito della patologia neoplastica cervico-facciale, i tumori maligni del labbro, pur avendo una bassa incidenza (1-2%) (2, 3, 5, 35), rivestono un notevole interesse clinico-chirurgico per le alterazioni morfologiche e funzionali che ad essi conseguono.

Tali lesioni sono rappresentate più frequentemente dai carcinomi spinocellulari ed in minor misura da

forme basocellulari. Possono però osservarsi anche adenocarcinomi ad origine dalle ghiandole salivari accessorie e ancora più raramente melanomi, sarcomi, linfomi.

I tumori basocellulari prediligono il labbro superiore e in genere non si associano a diffusione metastatica linfonodale (41). I tumori spinocellulari, invece, insorgono più frequentemente a livello del labbro inferiore.

Il carcinoma del labbro compare sovente su lesioni precancerose, quali radiodermiti, cheiliti croniche, xeroderma pigmentosum. Di fondamentale importanza sono quindi la diagnosi e il trattamento di tali alterazioni precancerose, agevolati dalla visione diretta della lesione, al fine di evitare l'evoluzione verso la neoplasia conclamata.



Fig. 1 - Lesioni da carcinoma spinocellulare del labbro.



Fig. 2 - Ricostruzione del labbro inferiore mediante lembo di Sabatini-Abbé dopo exeresi di carcinoma spinocellulare.

Il rischio è maggiore nei soggetti di etnia chiara che svolgono attività lavorativa all'aperto.

Il sesso maschile risulta sensibilmente più colpito, probabilmente per l'utilizzo da parte delle donne di rossetti e stick protettivi (2, 25, 27, 33).

Altri fattori di rischio, correlati allo sviluppo della malattia, sono il fumo e il consumo cronico di alcool.

È stata inoltre chiamata in causa l'esposizione ad oncogeni di natura virale, soprattutto nei soggetti immunodepressi. In particolare è stato dimostrato il legame esistente con l'infezione da HPV16 e HPV24 che sono alla base della trasformazione maligna di alcune precancerosi (24).

Altri autori ritengono invece che vi sia una predisposizione genetica in quanto è stata evidenziata una mutazione del gene p53 localizzato sul cromosoma 17 (18).

La lesione neoplastica iniziale si presenta solitamente come una papula o placca che tende a progredire verso una formazione vegetante o ulcerativa. In questi casi è indispensabile l'esame biptico per confermare la diagnosi di carcinoma. Anche se nelle lesioni T1 e T2 la percentuale di pazienti con metastasi linfonodali al momento



Fig. 3 - Ricostruzione del labbro superiore con lembo nasogenieno dopo exeresi di carcinoma basocellulare.

della diagnosi è dell'8%, essa aumenta notevolmente nelle forme avanzate ed è pertanto necessaria la ricerca di eventuali adenopatie metastatiche cervicali (14).

L'iter diagnostico viene completato con uno studio TC al fine di valutare l'estensione della lesione e la già ricordata diffusione alle principali stazioni linfonodali loco-regionali.

Le caratteristiche della neoplasia consentono di pianificare il trattamento terapeutico chirurgico o radioterapico, a seconda dei casi. Il trattamento chirurgico delle neoplasie labiali deve essere programmato tenendo conto della sede e dell'entità della resezione al fine di una opportuna ricostruzione per evitare esiti cicatriziali che comportino danni morfologici e/o funzionali indesiderati. Esistono numerose tecniche di ricostruzione del labbro la cui scelta deve tener conto della topografia della lesione, della sua estensione e dell'eventuale presenza di metastasi linfonodali.

La radioterapia trova indicazione nelle forme in stadio avanzato, a scopo palliativo, o per il trattamento delle stazioni linfonodali cervicali, in alternativa alla chirurgia.

Nel presente studio gli Autori riportano la loro esperienza relativa all'osservazione e al trattamento di alcuni pazienti affetti da neoplasie maligne del labbro.

Pazienti e metodi

Nell'ultimo quinquennio sono giunti alla nostra osservazione 19 pazienti, 17 maschi e 2 femmine, di età compresa tra 58 ed 84 anni (età media 72 anni), affetti da carcinoma del labbro (16 spinocellulari, 3 basocellulari) con prevalenza di forme ben differenziate.

Le lesioni erano tutte primitive, in 4 casi interessavano esclusivamente il labbro superiore (3 carcinomi basocellulari e 1 spinocellulare), negli altri erano localizzati al labbro inferiore con coinvolgimento della commissura labiale destra in 2 pazienti e sinistra in altri 3 (Fig. 1).

In 2 pazienti la neoplasia era associata ad analoga lesione istologica, che in un caso interessava la cute sovrastante la branca montante destra (1 dei 3 pazienti con lesione estesa alla commis-

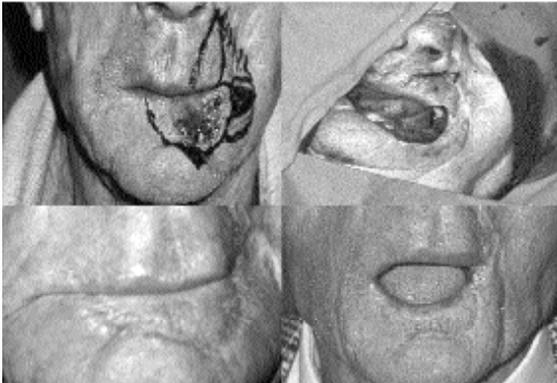


Fig. 4 - Ricostruzione del labbro inferiore e della commissura sinistra con lembo di Estlander dopo exeresi di carcinoma spinocellulare.

sura sinistra), mentre nell'altro caso rappresentava una continuità verso il basso di una estesa lesione dell'intera piramide nasale.

In nessun caso erano presenti al momento della diagnosi adenopatie metastatiche loco-regionali sottomascellari e/o sottomentoniere.

In base al criterio dimensionale le lesioni sono state così classificate al TNM:

- 7 casi $T_1N_0M_x$;
- 8 casi $T_2N_0M_x$;
- 2 casi $T_3N_0M_x$;
- 2 casi $T_4N_0M_x$.

Il trattamento chirurgico è stato effettuato utilizzando prevalentemente lembi cutanei locali, ad eccezione di 5 casi in cui è stata eseguita una resezione a cuneo della lesione con chiusura diretta. Nei restanti pazienti sono stati impiegati, per ricostruire la continuità labiale: 3 lembi di Sabbatini-Abbè (Fig. 2); 7 nasogenieni (Fig. 3), due dei quali effettuati nei pazienti con coinvolgimento della commissura destra; 2 di Estlander (in due dei tre casi con interessamento della commissura sinistra - Fig. 4); 1 di scorrimento con tecnica di Bürow; 1 a ventaglio modificato (nell'altro paziente con estensione alla commissura sinistra - Fig. 5).

La guarigione per le lesioni in stadio T_1 e T_2 è avvenuta mediamente entro 3 settimane dal intervento con buoni risultati estetici e funzionali a breve e a lungo termine. I quattro pazienti in stadio di malattia più avanzata (1 $T_3N_0M_x$ e 2 $T_4N_0M_x$) hanno presentato invece alcune complicanze correlate alla "incontinenza" ed alla "incompetenza" post-chirurgica del labbro inferiore: perdite di saliva, disturbi fonatori e masticatori. Tali complicanze si sono notevolmente attenuate a distanza di alcuni mesi dall'intervento grazie anche ad alcuni cicli di terapia riabilitativa.

In nessun caso si è avuta ripresa locale di malattia. In particolare, per quanto riguarda il follow-up: 13 pazienti sono viventi e NED (*no evidence of disease*), 2 a cinque anni, 3 a tre anni, 6 a due anni e 2 rispettivamente a 10 e 6 mesi; gli altri 6 sono deceduti per cause intercorrenti.

Discussione e conclusioni

Il carcinoma del labbro rappresenta circa il 25% di tutte le neoplasie orali, anche se alcuni Autori hanno riportato una tendenza alla diminuzione (2, 3, 5, 25, 35).

Il primo dato che emerge dalla valutazione dei

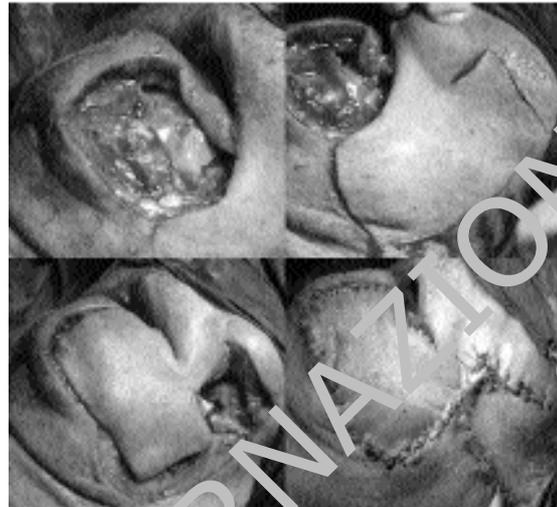


Fig. 5 - Ricostruzione del labbro inferiore con lembo di rotazione "a ventaglio modificato" dopo ampia exeresi per carcinoma spinocellulare.

risultati dello studio è la conferma, valutata anche da altri Autori, della prevalenza decisamente più marcata di forme carcinomatose spinocellulari a livello del labbro inferiore rispetto al labbro superiore (33). Tale neoplasia ha una maggiore incidenza tra i 60 e i 70 anni, soprattutto nei soggetti di razza bianca. Questa maggiore prevalenza è legata all'effetto protettivo svolto dal naturale pigmento cutaneo nei confronti dei raggi UV nei soggetti di razza nera (33). Le forme carcinomatose del labbro inferiore colpiscono più frequentemente il sesso maschile rispetto al sesso femminile. Tali differenze legate al sesso sono giustificate da diversi fattori. Gli uomini, oltre ad avere una maggiore superficie labiale, non subiscono l'effetto protettivo del rossetto; infatti, l'uso di tale presidio cosmetico proteggerebbe dallo sviluppo di neoplasie labiali (2, 25, 27, 33). Sono generalmente più interessati gli uomini che svolgono attività lavorativa all'aperto, quali marinai, pescatori, agricoltori, ecc. Alcuni studi hanno dimostrato che l'insorgenza della neoplasia in tali soggetti è essenzialmente legata ad una esposizione prolungata ai raggi UV a differenza del melanoma che è legato ad esposizioni brevi ma intense (25). Gli agricoltori, inoltre, sono sensibili all'effetto cancerogeno svolto da alcuni pesticidi, la cui azione sembra essere legata alla riduzione delle difese immunitarie.

Il fumo svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi dei tumori del labbro, essendo, infatti, tali neoplasie più frequenti nei fumatori di pipa e nelle popolazioni dedite alla masticazione del tabacco. Alcuni Autori hanno enfatizzato il ruolo etiopatogenetico svolto da alcuni agenti virali, quali HPV16 e HPV24, HSV1 e HSV2. In particolare l'associazione HSV2, esposizione a raggi UV e fattori chimici può accentua-

re considerevolmente il rischio di malattia (25).

I risultati emersi dal presente studio confermano quanto riscontrato in letteratura relativamente alla localizzazione topografica, agli istotipi ed all'interessamento linfonodale. Il labbro inferiore, infatti, è interessato in una percentuale variabile dal 90 al 95% dei casi (3, 26, 31, 32, 37, 40, 43).

Il carcinoma spinocellulare, in maggioranza ben differenziato, è di gran lunga il più frequente, con percentuali oscillanti dal 94 al 98% (5, 12, 43).

Il carcinoma basocellulare è molto più raro ed è quasi sempre localizzato sulla cute del labbro superiore (41).

Le metastasi linfonodali cervicali non sono molto frequenti, variando a seconda degli Autori tra il 6 ed il 30% (5, 14, 17, 31, 36, 38); sono state osservate nel 31% dei T inferiori a 1,5 cm e nel 28% dei T con dimensioni superiori (39). In particolare, un coinvolgimento linfonodale è presente nel 3,4% dei T₁, nell'11,2% dei T₂, nel 26,4% dei T₃. Le metastasi sarebbero meno frequenti nei carcinomi ben differenziati rispetto agli indifferenziati (7% contro il 21%) (10). Anche l'invasione muscolare e l'assenza di "barriere di contenimento" alla diffusione per via linfatica aumentano notevolmente la possibilità d'interessamento loco-regionale (10).

Un ulteriore punto di convergenza tra i dati emersi nel presente studio e quelli rilevati in altre casistiche riguarda la prognosi delle neoplasie labiali. Il follow-up dei trattamenti chirurgici è molto soddisfacente, con 90% di successi nei T₁ e T₂; tuttavia tale percentuale scende all'82% se vengono considerati tutti i T (5). Vi è una maggiore percentuale di sopravvivenza a 5 anni per i tumori del labbro inferiore (83%), rispetto a quelli del labbro superiore e delle commissure (50%) (5, 31).

In caso di interessamento linfonodale la sopravvivenza è del 50%, (5, 20, 23, 28, 30) e scende al 25% se vi è rottura capsulare o interessamento osseo (5).

Questi risultati, nel complesso molto soddisfacenti, trovano giustificazione nel fatto che tali neoplasie danno luogo a reperti obiettivamente assai evidenti, consentendo una diagnosi precoce ed in genere un trattamento tempestivo. Tuttavia, nella valutazione prognostica delle neoplasie del labbro va tenuto conto:

- dell'estensione del tumore;
- della sede della neoplasia;
- del suo istotipo;
- dell'eventuale presenza di metastasi linfonodali loco-regionali.

Il trattamento chirurgico nelle forme iniziali T₁ e T₂ offre buoni risultati estetici, funzionali ed oncologici, consentendo di valutare attentamente i margini della sezione del pezzo operatorio (13). In letteratura

viene ampiamente rilevato come l'indice di sopravvivenza si riduca col crescere dell'estensione del tumore (15, 16, 29).

La sede del tumore ha parimenti una rilevanza fondamentale ai fini della valutazione dei risultati a distanza; il carcinoma spinocellulare, infatti, qualora si localizzi a livello del labbro superiore, presenta una crescita più rapida ed una minore percentuale di sopravvivenza a 5 anni (5, 8, 9).

L'esistenza di una linfoadenopatia metastatica loco-regionale, rilevabile in non più del 10% dei carcinomi spinocellulari del labbro inferiore e nel 50% dei rari carcinomi squamocellulari del labbro superiore, impone di necessità lo scollamento linfonodale latero-cervicale dei livelli sovraomoidici; la presenza di metastasi comporta una riduzione della percentuale di sopravvivenza a 5 anni di circa il 50% (1, 2, 11, 21, 22, 30).

Per quanto attiene alle tecniche ricostruttive bisogna ricordare che le labbra sono strutture facciali particolarmente importanti sia per alcune funzioni maggiori, sia per il rispetto estetico. Esse contribuiscono in maniera fondamentale all'alimentazione, alla fonazione ed alla mimica espressiva. La ricostruzione dei maggiori difetti delle labbra comporta un notevole impegno al fine di preservare quanto più possibile forma e funzioni. Il labbro superiore presenta delle caratteristiche anatomiche molto particolari (filtro, tubercolo labiale) che ne rendono la ricostruzione più complessa rispetto al labbro inferiore. Nella ricostruzione delle labbra è da tenere in considerazione la presenza di tre piani: quello muscolare intermedio, quello mucoso interno e quello cutaneo esterno. La commissura labiale è di fondamentale importanza per evitare perdite di saliva e per una corretta ingestione degli alimenti, perciò è sempre imperativa la riparazione dei difetti maggiori del labbro. I difetti maggiori e gran parte di quelli minori richiedono l'utilizzo di lembi cutanei locali al fine di ripristinare la continuità labiale.

Per i difetti minori può risultare sufficiente, in alcuni casi, l'avanzamento dei tessuti labiali residui dopo escissione cuneiforme. Più spesso, però, si rende necessario asportare buona parte o quasi tutto il vermiglio. In questi casi si procede alla ricostruzione mediante lo scorrimento di lembi di mucosa. Per le perdite di sostanza post-chirurgiche, coinvolgenti due dei tre piani o l'intero spessore del labbro, è opportuno ricorrere a lembi di rotazione prelevati dal labbro opposto o da aree adiacenti, soprattutto geniene.

Per i difetti maggiori innumerevoli tecniche ricostruttive sono state elaborate negli anni da vari Autori, ma attualmente, tra le metodiche di maggiore impiego, ricordiamo quella di Abbè, di Estlander, con tutte le varie modifiche proposte (4, 6, 7, 12, 17, 19), e

quella di Karapandzic, che presenta il grosso vantaggio di preservare l'innervazione e la vascolarizzazione del lembo medesimo, permettendo di conservare una buona funzione sfinterica (7, 12, 17, 19, 34).

Particolarmente vantaggiose risultano essere anche le cosiddette metodiche "a ventaglio" nelle opportune varianti (42).

In conclusione, possiamo affermare che i risultati del presente studio confermano la prevalenza di tale patologia nel sesso maschile, la maggiore incidenza in

età avanzata, il preponderante interessamento del labbro inferiore, la pressoché esclusiva localizzazione dell'epitelioma basocellulare al labbro superiore e i buoni risultati prognostici a distanza, soprattutto per le lesioni in stadio iniziale.

Va inoltre sottolineata la notevole varietà di tecniche di ricostruzione che consentono di adattare e scegliere, in base alle necessità del singolo caso, la soluzione più idonea a preservare o ad alterare il meno possibile la funzionalità e l'estetica labiale.

Bibliografia

1. Antoniadis DZ, Styamidis K, Papanayotou, Trigonidis G: Squamous cell carcinoma of the lips in northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5 year survival rate. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995; 31B: 333-339.
2. Asley F L, Mc Connel OV, Machida R, Sterling HE, Gallosay D Grazer F.: Carcinoma of the lip. A comparison of the five years -results after irradiation and surgical therapy. *Am J Surg* 1965; 110: 549-551.
3. Baker SR, Krause CJ: Carcinoma of the lip. *Laryngoscope* 1980; 90: 19-27.
4. Baker SR, Krause C J: Pedicle flaps in reconstruction of the lip. *Facial Plast Surg* 1983; 1: 61-68.
5. Bailey BJ: Management of carcinoma of the lip. *Laryngoscope*, 1977; 87: 250-260.
6. Basciani M, Capocchetti E, Treviso M, Onceri M: Neurophysiologic study of spontaneous reinnervation in a transposed flap of human muscle tissue. *Riv Neurol* 1986; 56 (5): 311-318.
7. Bernard C: Cancer de la levre inferieure operé par un procede nouveau. *Bull Soc Chir* 1853; 3: 357-375.
8. Caldarola F: Treatment of tumors of the oral cavity. Long-term follow up of 1223 cases. Clinico-experimental computerized processing using BMDP program. *Min Chir* 1991; 46 (20): 1077-1098.
9. Campus G, Standoli M, Alfano C: Reconstruction of the lower lip with the full thickness mesolabial island flap. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1994; 28: 285-288.
10. Cantù G, Chioia F, Molinari R: Risultati della terapia della diffusione linfatica del carcinoma del labbro e della commesura labiale. *Nuove Arch Ital Otol* 1977; 5: 483-490.
11. Cianfriga F, Manieri A, Duci M.: Experience in staging malignant tumors of the orofacial area. *Min Stomatol* 1991; 40 (3): 681-687.
12. Curioni C, Padula E, Maraggia A: Trattamento primario dell'epitelioma del labbro. *Min Stomatol* 1982; 31: 173-188.
13. D'Andrea F, Colella G, Brongo S, Tartaro GP, Ferraro GA, Minieri VM: Lip carcinoma. Various therapeutic options. *Min Chir*, 1998; 53 (7-8): 645-650.
14. Dargent M, Ginoux B, Mayer M, Colon JY: Le probleme ganglionnaire dans le traitement des cancers de levre inferieure. *Ann Oto-laryngol Paris* 1973; 90: 10-11.
15. Dei P, Leotta S, Caldaroni R, D'Agata A: A case of a particularly destructive carcinoma of the lip. *G Ital Oncol* 1990; 10 (1-2): 38-40.
16. Dinehart SM, Pollack SV: Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. A analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1979; 21: 241-248.
17. Eberle RC: Trattamento chirurgico dei difetti cutanei del capo, fronte, guancia e labbra. In: *Chirurgia della testa e del collo*. Naumann, H. L. Casa Ed Ambrosiana Milano, 1980; 91-112.
18. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, Hard cover fifth edition, 1999.
19. Fattini A, Gurneri V, Faggian G: Surgical treatment of neoplasm of the vestibule of the mouth. *Chir Ital* 1977; 29 (1), 90-97.
20. Friedman HF Jr, Cooper PH: Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17: 346-354.
21. Galetti R, Balli R, Monzani D.: The therapy of cervical adenopathies in tumors of the lip and oropharynx. *Min Stomatol* 1989; 38 (10): 1129-1136.
22. Giuliani M, D'Amore L, Giuliani L, Tordiglione P: Critical review of 121 squamous cell epitheliomas of the lip. Role of surgery in the treatment of primary lesions and of the loco-regional lymph nodes. *Min Chir* 1989; 44 (13-14): 1745-1749.
23. Grover R, Douglas RG, Shaw JHF.: Carcinoma of the lip in Auckland, New Zealand, 1969-1987. *Head & Neck* 1989; 11: 164-168.
24. Jablonska S.: Demonstration of HPV 24 in long-standing Heck's disease with malignant transformation. *Eur J Dermatol* 1999; 9(6): 477-479.
25. Khuder SA: Etiologic clues to lip cancer from epidemiologic studies on farmers. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(2): 125-130.
26. Leroux Robert J, Debreux J: *Histopatologic ORL et cervicofaciale*. Masson, Paris, 1976.
27. Lorè JM, Kaufman S, Grabau JC, Popovic DN: Surgical management and epidemiology of lip cancer. *Otolaryngol. Clin North Am* 1979; 12: 81-95.
28. Luce EA: Carcinoma of the lower lip. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 3-11.
29. Magne B, et al: New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol* 1989; 18: 432-440.
30. Mahoney LJ: Resection of cervical lymph nodes in cancer of the lip: results in 123 patients. *Can Journ Surg* 1969; 12: 40-43.
31. Mareschi L, Barzan L, Cavarzerani VA: Analisi retrospettiva

- di una casistica di 139 carcinomi labiali. *Il Valsalva*, 1984; 60: 378-379.
32. Mickalites CJ, Rapport I: Perineural invasion by squamous cell carcinoma of the lower lip. *Oral Surg* 1978; 46: 74-78.
33. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF: The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Diseases* 1999; 5: 185-195.
34. Paletto AE, *Trattato di tecnica chirurgica*, UTET, 1986.
35. Petrovich Z, Kuisk H, Tobochinik N, Hittle RE, Barton R, Jose L: Carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:187-191.
36. Pierquin B, Chassagne D, Pieter E, Raynal M, Baillet F: L'endocurietherapie par iridium 192 des carcinomes épidermoïdes de la lèvre inférieure. *J Radial Electrol* 1992; 53: 207-212.
37. Roccia B: *Odontostomatologia e chirurgia maxillo-facciale*, UTET, Torino, 1967.
38. Sack J, Ford CN: Metastatic squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaringol*, 1978; 104: 282-285.
39. Schreiner BF, Mattick WL: Five years and results obtained with radiation treatment of cancer of the lip. *Am J Roentgen Radium Ther Nucl Med* 1934; 30: 67-72.
40. Valletta G: *Lezioni di clinica odontoiatrica e stomatologia*, E.M.S., Salerno, 1973.
41. van der Wal KGH, Mulder J W, Beetstra A: Basal cell carcinoma of the vermilion border of the upper lip. *Int J Oral Surg* 1982; 11: 77-79.
42. Webster JP: Crescentic peri-alar cheek excision for upper lip flap advancement with a short history of upper lip repair. *Plast Reconstr Surg* 1955; 16: 434-464.
43. Wurman LH, Adams GL, Mejnert WL: Carcinoma of the lip. *Am Surg* 1975; 130: 470-474.