

“VERIFICACION DE FACTORES DE RIESGO  
PARA EL CARCINOMA ESCAMOSO DE LABIO”

Jorge Caubet Biayna

Tesis doctoral

Abril 2004

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Memoria que presenta para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía:

Jorge Caubet Biayna

Director de la Memoria:

Prof. Dr. Guillermo Raspall Martín

Barcelona

Abril 2004

## INDICE

<b>1.</b>	<b><u>Introducción</u></b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b><u>Revisión y actualización bibliográfica</u></b>	
<b>2.1</b>	<b>Anatomía de los labios</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2</b>	<b>Lesiones Precancerosas de los labios</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2.1</b>	Leucoplasia	
<b>2.2.2</b>	Queilitis actínica	
<b>2.2.3</b>	Candidiasis	
<b>2.2.4</b>	Eritroplasia y eritroleucoplasia	
<b>2.2.5</b>	Otras lesiones	
<b>2.3</b>	<b>Estado actual del carcinoma escamoso de labio</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3.1</b>	Datos epidemiológicos	
<b>2.3.2</b>	Etiología	
<b>2.3.3</b>	Aspectos clínicos del carcinoma escamoso de labio	
<b>3.</b>	<b><u>Hipótesis</u></b> .....	<b>69</b>
<b>4.</b>	<b><u>Objetivos</u></b> .....	<b>71</b>
<b>5.</b>	<b><u>Material y métodos</u></b> .....	<b>72</b>
<b>5.1</b>	<b>Diseño</b>	
<b>5.2</b>	<b>Ámbito del estudio</b>	
<b>5.3</b>	<b>Sujetos del estudio</b>	
<b>5.3.1</b>	Casos	
<b>5.3.2</b>	Controles	
<b>5.4</b>	<b>Instrumentalización</b>	
<b>5.5</b>	<b>Determinaciones</b>	
<b>5.6</b>	<b>Variables de estudio</b>	
<b>5.7</b>	<b>Análisis de los datos</b>	
<b>6.</b>	<b><u>Resultados</u></b> .....	<b>79</b>
<b>7.</b>	<b><u>Discusión</u></b> .....	<b>104</b>
<b>8.</b>	<b><u>Conclusiones</u></b> .....	<b>126</b>
<b>9.</b>	<b><u>Anexos</u></b> .....	<b>130</b>
<b>10.</b>	<b><u>Bibliografía</u></b> .....	<b>134</b>

## **1. Introducción**

El carcinoma de labio (140 ICD-9, C00 ICD-10) **(1,2)** es una forma de cáncer oral que se sitúa en la unión existente entre la cavidad oral y la piel. El carcinoma de labio supone el 25% de todos los cánceres de la cavidad oral, siendo en algunos países la localización más común del cáncer oral **(3,4,5)**. La mayor parte de los cánceres de labio son carcinomas escamosos y es mucho más frecuente en el labio inferior que en el superior.

El Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Son Dureta es el centro de referencia de las Baleares en patología oral y maxilofacial. Nuestro servicio recibe un número muy representativo, procedente de todas las Islas Baleares, de casos oncológicos de la esfera orofacial que precisan tratamiento quirúrgico.

Según los datos del registro oncológico de Baleares, las tasas ajustadas de cáncer de labio en nuestra isla en los años precedentes al inicio del estudio: 1993-1996 (8.1/100.000 habitantes) mostraron unas cifras situadas entre las más altas de Europa **(6)**.

El principal factor de riesgo implicado en la carcinogénesis de esta neoplasia es la radiación solar.

Mallorca tiene un índice de horas de exposición solar superior en un 8% a la media nacional **(7)**. Este hecho, junto con la alta frecuencia de actividad

laboral marítima (en su vertiente turística y pesquera), creemos que condiciona un número mayor de pacientes de riesgo que en otras áreas con igual o mayor exposición solar.

Por estas razones decidimos plantear un estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo, de caso-control, con pacientes afectos de carcinoma escamoso del labio inferior entre los años 1997 y 1998 con objeto de verificar cuáles son los factores de riesgo en una muestra representativa de la población de Baleares.

## **2. Revisión y actualización bibliográfica**

### **2.1 Anatomía de los labios**

Los labios forman la región labial o bucal. Se trata de una región impar y simétrica ubicada en la parte media del tercio inferior de la cara. En el plano cutáneo, esta región se halla limitada superiormente por una línea horizontal que pasa por la raíz de los orificios nasales y la base de la columna, inferiormente por el surco labiomentoniano y lateralmente por los dos surcos nasogenianos. El paso de la región geniana a los labios se efectúa sin solución de continuidad.

En el plano mucoso, los límites superior e inferior están representados por el fondo de los vestíbulos bucales y lateralmente el límite se sitúa en los primeros premolares por delante de la emergencia del nervio mentoniano.

Cada labio comprende una porción cutánea o labio blanco, y una parte mucosa o labio rojo. El revestimiento cutáneo es espeso, resistente y está muy adherido al plano muscular subyacente por la penetración de fibras musculares en la dermis, permitiendo así la participación en todas las expresiones del rostro. El labio blanco superior presenta una depresión en el centro o *filtrum* bordeada por dos crestas. El labio inferior presenta a su vez una depresión más o menos marcada.

La porción mucosa forma el borde libre de los labios y responde a los elementos constrictores del músculo orbicular de los labios. Se distingue una porción interna, constituida por epitelio pavimentoso estratificado en continuidad con la mucosa bucal, y una porción externa o bermellón que es una zona de transición entre la mucosa y el epitelio córneo.

Los labios tienen unas características topográficas y estructurales particulares al estar en el área de transición entre la dermis y la mucosa oral. Se hallan cubiertos por una membrana pseudomucosa multiestratificada. En esta área el epitelio es fino, no está cornificado y está compuesto por unas pocas capas celulares. Hay ausencia de la capa granular y de la capa lúcida. Las papilas, que son muy numerosas y densas, penetran en el fino epitelio mediante

una bien desarrollada red capilar que es la responsable del color rojo de los labios.

La mucosa interna se halla en contacto con la dentición, y forma la pared anteroexterna del vestíbulo bucal anterior. En su parte media aparecen los frenillos labiales, siendo más acentuado el superior. Dicho repliegue mucoso se inserta en la cara profunda de la piel del *filtrum* y se extiende hasta el canal nasopalatino a través de la sutura interincisiva. La mucosa labial es fina, está muy vascularizada y está separada de la musculatura por tejido conectivo laxo que contiene glándulas salivales menores.

La línea de separación cutáneomucosa es evidente y presenta un trazado que es esencial respetar en las suturas de los labios. En la parte media del labio superior, correspondiente al filtro, existe una incurvación, más o menos acentuada, llamada "arco de Cupido".

Las comisuras labiales reúnen lateralmente y de forma simétrica el labio rojo superior e inferior, y constituyen una reserva de tejido cutáneo y mucoso que les permite distenderse.

### **Plano muscular**

El músculo fundamental de los labios es el orbicular de los labios (*musculus orbicularis oris*) que forma alrededor del orificio bucal una elipse de diámetro mayor transversal. Se divide en dos porciones:

- a) Una principal, orbicular interno o parte labial que ocupa el borde libre de los labios y actúa como un verdadero esfínter.
- b) Otra accesoria, el orbicular externo o parte marginal formado por fibras terminales de las comisuras.

A estos músculos se adjuntan los músculos incisivos en número de cuatro, extendidos desde el borde alveolar de los maxilares a los labios superior e inferior y unidos al orbicular externo.

El músculo orbicular es constrictor y asegura el cierre de la boca, por el orbicular interno, o proyección anterior de los labios, por el orbicular externo. Los músculos incisivos son, a su vez, constrictores.

Otros músculos provenientes de otras regiones de la cara se disponen en torno del orificio bucal en un plano profundo y otro superficial. Son todos ellos antagonistas, es decir dilatadores.

### **Inervación**

La inervación motora depende del nervio facial a través de las ramas: bucal superior, inferior, mentoniana e infraorbitaria para los músculos elevadores. La inervación sensitiva depende del nervio trigémino a través de sus ramas: nervio infraorbitario, dentario inferior y mentoniano.

### **Vascularización**

El labio inferior recibe el aporte arterial de tres orígenes:

-Ramas colaterales directas de la arteria facial

-Arteria mentoniana

-Arterias coronarias inferiores, también originadas en la comisura labial.

El drenaje venoso se caracteriza por la ausencia de vena coronaria y por la independencia del drenaje de los dos labios.

## **2.2 Lesiones Precancerosas de los labios**

Las lesiones precancerosas comprenden un grupo de lesiones muy heterogéneas que pueden transformarse en lesiones malignas.

**2.2.1 Leucoplasia:** placa blanca queratósica que no se puede caracterizar clínica o patológicamente como otra enfermedad. Es muy frecuente su observación en el borde del bermellón, mientras que la forma de presentación en la mucosa y en la comisura labial es en la forma conocida como papilomatosis oral florida.

Se pueden clasificar en homogéneas y no homogéneas

Las leucoplasias se localizan en orden de preferencia en bermellón labial, mucosa bucal, encía mandibular, lengua, suelo de boca, paladar duro, mucosa labial y paladar blando. Las zonas de mayor riesgo para la malignización son el bermellón labial y la lengua. También es especialmente peligrosa la leucoplasia nodular localizada en la comisura labial.

La leucoplasia de la mucosa labial suele presentarse como una lesión bien definida, uniforme y con un patrón estriado.

La histología de estas lesiones mostrará desde displasias leves hasta carcinomas intraepiteliales. Representa el 85% de los precánceres. Las displasias leves con relación directa con el hábito de fumar o consumo de rapé son susceptibles de remisión con el abandono de dichos hábitos. Las displasias severas deben ser tratadas como cánceres.

El diagnóstico diferencial de la leucoplasia debe contemplar el liquen plano, las mordeduras crónicas, la queratosis friccional y la candidiasis (en las micosis las placas blancas se despegan con una simple gasa).



**Fig.1.** Imágenes de leucoplasia labial

**2.2.2 Queilitis actínica:** degeneración tisular de los labios secundaria a la exposición continuada y prolongada a la luz solar. Aparece únicamente en la raza blanca, y especialmente en sujetos de piel clara.

Clínicamente aparece en sujetos de más de cuarenta y cinco años, y predominantemente varones. Se presenta como unos labios pálidos brillantes y fisurados en la región comisural y en la interfase cutáneomucosa. Si no se trata,

aparecen áreas de hiperpigmentación y queratosis variables. Finalmente se desarrollan áreas de ulceración focal.

Histológicamente se caracteriza por atrofia del epitelio escamoso estratificado, con una notable producción de queratina. Se observan grados variables de displasia.

En cuanto al pronóstico destaca por su mayor potencial de malignización, por lo que está justificado su control periódico y la biopsia ante la sospecha de malignización. Se ha comunicado una incidencia del 6-10% de carcinoma de células escamosas sobre la queilitis actínica.



**Fig. 2.** Imágenes correspondientes a distintos carcinomas escamosos desarrollados sobre queilitis actínica.

**2.2.3 Candidiasis:** La sobreinfección por candidas de las lesiones precancerosas, especialmente frecuente en las leucoplasias de la comisura labial, es considerada como un factor de riesgo añadido al existente.

Se trata de un diagnóstico diferencial importante del carcinoma pues puede inducir a errores. Ilustramos este hecho en la figura 3 en la que podemos apreciar una lesión en comisura compatible clínicamente con un carcinoma escamoso y que, una vez biopsiada mostró una candidiasis que se resolvió con tratamiento médico.



**Fig. 3.** Imagen de una candidiasis sobre un labio con queilitis actínica. Biopsia negativa para carcinoma escamoso. Evolución favorable con tratamiento médico

**2.2.4 Eritroleucoplasia y Eritroplasia:** Se caracteriza por presentar zonas blancas y rojas (la eritroplasia únicamente zonas rojas). La eritroplasia es claramente precancerosa.

**2.2.5 Otras lesiones:** Con un bajo riesgo de malignización hay que considerar el liquen plano y el *lupus* eritematoso diseminado discoide localizado en la unión cutáneomucosa **(5)**.

## **2.3 Estado actual del carcinoma escamoso de labio**

El carcinoma de labio (140 ICD-9, C00 ICD-10) **(1,2)** es una forma de cáncer oral que se sitúa en la unión existente entre la cavidad oral y la piel. El carcinoma de labio supone el 25% de todos los cánceres de la cavidad oral, siendo en algunos países la localización más común del cáncer oral **(3,4,5)**. La existencia de piel perilabial ocasiona a veces el problema de la inclusión de neoplasias cutáneas como neoplasias de labio y viceversa, especialmente en tumores de gran tamaño que invaden estructuras vecinas. Para eliminar este factor de confusión, en Australia se ha incorporado el subgrupo 173.0 (ICD-9) que hace referencia a la piel del labio. Morton y cols han detectado que existe alguna ambigüedad y falta de uniformidad en la literatura a la hora de situar anatómicamente el carcinoma de labio para lo que recomiendan se utilice la definición propuesta por Ebenius en 1943 que lo define como "aquella lesión originada únicamente en el rojo del labio" **(8)**.

### **2.3.1 Datos epidemiológicos**

Los datos epidemiológicos del carcinoma de labio suelen hacer referencia a la incidencia en hombres, pues la baja incidencia que tiene en el sexo femenino hace muy difícil la interpretación de dichos datos.

El carcinoma escamoso del labio se localiza mucho más frecuentemente en el labio inferior que en el superior, la ratio entre el labio inferior y el superior es 20:1.

La edad media de los pacientes suele situarse en la sexta década **(9,10,11,12,13,14,15,16)**, habiendo sido la ratio clásica hombre: mujer de 20:1. A este respecto existen trabajos que muestran una tendencia a la disminución en dicho parámetro **(12,15)**. Es más frecuente en pacientes de raza blanca, siendo en este grupo de población el tipo más frecuente de carcinoma de la cavidad oral. Por el contrario, este tumor es infrecuente en personas de raza negra **(10,14,17,18,19,20)** habiéndose sugerido como explicación el efecto protector de la pigmentación cutánea frente a la acción carcinogénica de la radiación ultravioleta **(21,22)**. Este tipo de tumor es altamente infrecuente en la raza oriental **(23)**.

Las tasas de incidencia se pueden expresar como tasas brutas, tasas ajustadas y como tasas acumuladas. La tasa bruta es el número de casos por 100.000 habitantes, calculada partiendo del total de casos y de la población total para cada sexo. La tasa ajustada se calcula sumando los productos de las tasas específicas para edad y los grupos de población de la pirámide mundial. Se pueden utilizar otras pirámides de población como la europea o la española, dependiendo de otras áreas geográficas con las que interese realizar comparaciones. Este parámetro es el correcto para comparar tasas de cáncer con

otras poblaciones con estructura de población distinta y es el que se utiliza en este trabajo para hacer referencia a las distintas tasas de cáncer de labio entre distintos países y ciudades. La tasa acumulada se expresa como un porcentaje y es un buen estimador del riesgo de sufrir la enfermedad a lo largo de la vida.

La incidencia global del cáncer de labio está muy bien descrita en el trabajo de Moore **(9)** en el que analiza la distribución geográfica de dicha neoplasia.

De este modo vemos que en Norteamérica el patrón de cáncer de labio en hombres blancos entre 1988-1992 muestra un rango que oscila entre los 0,4 por 100.000 por año en Connecticut a los 4.4 por año en Nuevo México. Utah ha mostrado una tasa de incidencia elevada en las dos pasadas décadas, con valores para hombres de 12.3 por 100.000 por año entre 1966-1970 **(24)**; 10,3 por 100.000 por año entre 1973-1977 **(25)**; 8.1 por 100.000 por año entre 1978-1982 **(26)** y 10.3 por 100.000 por año entre 1983-1987 **(20)**. La última tasa de incidencia de cáncer de labio presentada para Utah (4.1 por 100.000 por año), mucho más baja que en décadas anteriores, sigue siendo una de las más altas de Estados Unidos (EEUU). Llama la atención el hecho de que en este estado las tasas de cáncer de la cavidad oral son más bajas de lo normal. Se ha sugerido que esta baja incidencia de cáncer oral puede ser debida a los hábitos religiosos y culturales de sus habitantes, con un consumo muy bajo de alcohol y tabaco. Mientras que la alta tasa de cáncer de labio se atribuye al hecho de que

muchos de sus habitantes trabajan expuestos al sol **(27)**. Las tasas de incidencia de cáncer de labio en mujeres en EEUU son cercanas al 0.3 por 100.000 por año **(9)**.

La revisión realizada por Howell **(4)** en Canadá (Nueva Escocia) durante el periodo 1983-1997 mostró un descenso en las tasas de incidencia que pasaron de ser de 5.6 a 3.0 por 100.000 por año.

Con respecto a Europa, las tasas de incidencia de cáncer de labio en hombres muestran importantes variaciones geográficas. Se han señalado incidencias altas en algunas provincias de España (12,0), Polonia (6,3), Bielorrusia (5,8) y el sur de Italia (4,6); que contrastan con las bajas incidencias en Italia central y norte (0,5), este de Francia (0,2) Inglaterra y Gales (0,5). Los países Nórdicos presentan una tasa moderada de cáncer de labio, y un estudio reciente en Suecia ha mostrado que sus cifras permanecen estables **(15)**. Los estudios realizados por Hakulinen **(28)** mediante la colaboración de los cinco registros de tumores Nórdicos (Finlandia, Noruega, Dinamarca, Suecia e Islandia) mostraron que las tasas de cáncer de labio permanecían constantes en Suecia mientras que habían disminuido en Finlandia, Noruega y Dinamarca **(29)**. Los estudios realizados en Vaud (Suiza) por el grupo de Levi **(30)** han mostrado un descenso en las tasas de cáncer de labio en Vaud entre 1975-1990.

En el Reino Unido las cifras más altas de cáncer de labio se registran en Escocia, aunque al igual que en otros países se ha confirmado una tendencia al descenso en dicha incidencia **(31)**.

Con respecto a Grecia, y siguiendo los trabajos publicados por Antoniadis en 1995 **(13)**, el cáncer de labio es la neoplasia más común dentro de las neoplasias consideradas como cáncer oral en el norte de Grecia. No aportan datos de incidencia poblacional.

Con respecto a España, los trabajos publicados por Coleman en 1993 sobre el descenso de la incidencia de cáncer de labio en Europa durante el periodo 1973-1987 mostraron una excepción que fue el aumento de dicha incidencia en Navarra y Zaragoza **(32)**. En la edición de 1997 referente a la incidencia del cáncer en los cinco continentes **(20)** se confirma esta tendencia al descenso en Europa aunque en España se sigue mostrando una tendencia al aumento en algunas provincias (Granada, Murcia, Tarragona y País Vasco). Concretamente en Granada, en el periodo 1988-1992, se registraron tasas de 12.0 x 100.000 habitantes de sexo masculino al año. Tasas que convirtieron a Granada en una de las ciudades del mundo con tasa estandarizada por edad más elevada del mundo junto con los registros de Australia y Canada **(33)**.

También se ha visto que la incidencia en Zaragoza y Navarra ha disminuido.

Con respecto a la isla de Mallorca los datos obtenidos de la unidad de epidemiología y registro del cáncer en Baleares **(6)** mostraron los siguientes datos entre los años 1993-1996:

- Sexo masculino:
  - Numero total de casos : 140
  - Media anual: 35
  - Tasa bruta: 11.7
  - Frecuencia relativa: 2.5
  - Tasa ajustada: 8.1
  - % de verificación histológica: 99.3%
  
- Sexo femenino:
  - Numero total de casos : 15
  - Media anual: 3.8
  - Tasa bruta: 1.2
  - Frecuencia relativa: 0.4
  - Tasa ajustada: 0.7
  - % de verificación histológica: 100%

La siguiente tabla refleja la incidencia de cáncer de labio en Mallorca 1993-1996 por edad y sexo **(6)**.

Edad	Hombres (n casos)	Tasas de especificas por edad (x100.000)	Mujeres (n casos)	Tasas de especificas por edad (x100.000)
0-1	0	-	0	-
1-4	0	-	0	-
5-9	0	-	0	-
10-14	0	-	0	-
15-19	0	-	0	-
20-24	0	-	1	1,0
25-29	0	-	0	-
30-34	0	-	1	1,0
35-39	3	3,4	1	1,1
40-44	5	6,2	0	-
45-49	11	13,8	2	2,5
50-54	13	20,0	1	1,6
55-69	15	25,9	0	-
60-64	20	33,5	1	1,5
65-69	21	40,8	1	1,6
70-74	20	47,5	1	1,8
75-79	15	50,5	1	2,3
80-84	9	47,5	4	12,7
85+	8	71,7	1	4,1
Media anual	35		3,8	
Tasa bruta		11,7		1,2
Tasa ajustada		8,1		0,7
Tasa truncada		15,4		1,2
Tasa acumulada		0,96		0,06

**Tabla I.** Incidencia de cáncer de labio en Mallorca 1993-1996 por edad y sexo.

La siguiente tabla refleja las incidencias de cáncer ajustadas por población en España en 1990.

	Albacete	Asturias	País Vasco	Granada	Mallorca	Murcia	Navarra	Tarragona	Zaragoza	Todos
Labio, cavidad oral y faringe (140-149)	8,8	23,9	25,3	25,9	23,3	23,5	19,2	19,8	14,1	21,6
Esófago (150)	3,1	7,6	9,5	3,5	5,6	4,7	5,9	6,0	5,1	6,6
Estómago (151)	17,2	17,9	24,0	15,9	12,5	14,7	24,5	12,7	20,0	18,3
Colorrectal (153-154)	19,4	28,5	30,7	18,9	33,8	26,4	31,0	30,5	25,9	28,2
Hígado (155)	4,5	7,9	8,3	7,3	7,6	5,6	8,1	4,6	5,3	6,7
Vesícula biliar (156)	2,5	1,9	2,8	2,7	2,0	2,0	2,8	1,9	2,4	2,4
Páncreas (157)	4,2	5,0	6,6	5,2	6,2	4,2	6,8	4,2	6,4	5,7
Laringe (161)	12,8	15,5	18,0	14,0	14,2	16,1	16,0	11,1	17,2	16,0
Pulmón (162)	34,1	62,9	52,3	45,0	62,8	46,7	41,9	42,5	52,3	51,6
Melanoma (172)	1,8	1,7	2,9	2,5	3,8	3,0	3,1	3,2	2,2	2,7
Piel no melanoma (173)	1,4	0,7	0,6	47,9	90,0	57,0	54,4	61,9	23,6	30,5
Próstata (185)	20,8	17,4	20,1	14,6	21,9	17,9	27,0	21,1	20,8	18,7
Testículo (186)	1,5	1,7	2,3	1,6	1,7	1,3	2,8	2,0	1,4	2,0
Vejiga urinaria (188)	18,6	28,1	26,1	22,8	27,6	24,4	29,2	30,1	22,3	24,8
Riñón (189)	4,1	8,1	8,9	3,7	6,6	4,2	8,0	6,1	7,4	6,9
Cerebro (191-192)	6,1	5,2	6,1	6,1	6,9	6,8	8,8	4,3	6,4	5,9
Tiroides (193)	0,2	1,7	0,8	0,8	0,8	1,0	2,1	0,6	0,6	1,1
Enfermedad de Hodgkin (201)	2,9	3,2	3,1	2,4	2,9	2,1	2,8	3,2	2,1	2,5
Linfoma no Hodgkiniano (200-202)	6,1	7,6	8,2	4,9	7,9	7,9	8,3	6,1	6,8	7,3
Mieloma múltiple (203)	2,8	2,4	1,9	2,3	2,4	2,3	2,5	3,2	2,1	2,4
Leucemias (204-208)	9,3	9,5	7,5	5,9	7,9	8,0	6,8	8,1	6,0	7,5
Todos menos piel no melanoma	198,0	279,1	292,0	223,9	280,8	242,6	276,7	241,0	244,0	260,6

Tomada de: Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I et al. Cancer incidence and mortality in Spain. Patterns and trends. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000. IARC Technical Report 36.

**Tabla II:** Tasas de incidencia ajustadas por población mundial (100.000 habitantes). Varones, 1990. **(34)**

Estos datos sitúan la incidencia de esta neoplasia en nuestra isla en uno de los primeros lugares dentro del estado español y de Europa.

Los trabajos de Parkin **(20)** también mostraron una tendencia al alza en algunas partes de Francia.

Una característica en la que todos los autores están de acuerdo es en la disminución de la mortalidad por cáncer de labio tanto en EEUU como en la mayoría de países Europeos: Francia **(35)**, Inglaterra y Gales **(36)**, Reino Unido **(22)** y Escocia **(31)**.

Con respecto a las tasas de incidencia de cáncer de labio para mujeres en Europa hay que decir que éstas son muy bajas, no habiendo ningún país que aporte cifras mayores a 1.0 por 100.000 habitantes por año. En partes de España la ratio hombre:mujer es  $>$  que 15:1. Jovanovic presenta un ratio 18:1 para cáncer del labio inferior en Holanda **(37)**. En el Reino Unido y en los Países Nórdicos la ratio es mucho menor. De acuerdo con Ostman **(15)** esta ratio ha disminuido en Suecia en las tres pasadas décadas, debido a una combinación del descenso de la incidencia en hombres y aumento de la incidencia en mujeres. Los trabajos de Alho también muestran un aumento de la incidencia en mujeres en Finlandia del Norte **(38)**.

Curiosamente en Asia, el cáncer de labio es un gran desconocido. Su incidencia en hombres es menor al 1.0 por 100.000 por año. En algunas áreas como China, Japón o Singapur, el cáncer de labio es realmente infrecuente con

cifras de 0.1 por 100.000 por año. Un indicador de dicha baja frecuencia lo muestra Zheng en su publicación de 1999 donde concluye que la mortalidad por cáncer de labio en hombres en Japón ha caído a menos del 0.001 por 100.000 por año en 1993 **(39)**.

El cáncer de labio en Asia muestra, curiosamente, cifras más altas para mujeres que para hombres en algunas zonas. Este hecho se ha constatado en Tailandia, Vietnam, Corea y áreas de la India sin haberse encontrado ninguna explicación.

En Oceanía las cifras son bien diferentes a las de Asia. Oceanía tiene una elevada incidencia de cáncer de labio en hombres, siendo sus cifras las más altas del mundo. El sur de Australia mostró unas cifras de 13.5 por 100.000 por año entre 1988-1992. Para el mismo periodo las cifras del oeste de Australia fueron de 8.7 y las de la capital de 8.9 por 100.000 por año. En Nueva Zelanda los datos de cáncer de labio entre la población no-Maori son cada vez mayores **(40)**. Los trabajos publicados por Moore **(41)** muestran un aumento en la incidencia del carcinoma escamoso de labio en el Sur de Australia en el periodo 1977-1996.

Las cifras de cáncer de labio entre la población femenina de Oceanía son altas. El sur de Australia muestra un crecimiento importante y alarmante de dicha enfermedad. Lo mismo está ocurriendo en Nueva Zelanda **(40,41)**.

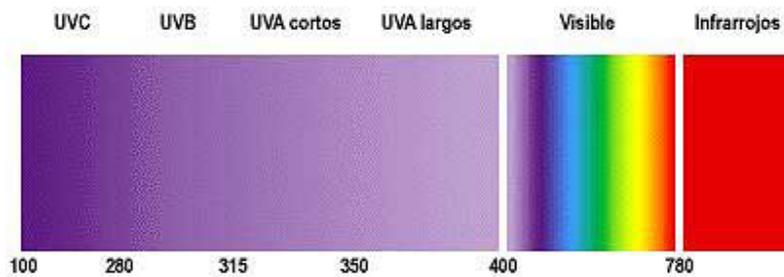
### 2.3.2 Etiología

La patogénesis del cáncer de labio es multifactorial. Existe interacción entre distintos factores ambientales (carcinógenos químicos, virus) y mecanismos inmunológicos (susceptibilidad genética, estado nutricional, etc.) Por todo ello es difícil aislar los factores de riesgo específicos. Existen numerosas publicaciones que hacen referencia a la etiología del cáncer oral pero pocas en las que se investigue la etiología específica del cáncer de labio.

Parece lógico pensar que esta neoplasia comparte parte de los mecanismos etiológicos de los tumores cutáneos (exposición solar y fenotipo) así como también de los tumores de la cavidad oral (tabaco, alcohol, mala higiene). Se ha descrito un número de posibles factores de riesgo que vamos a ir analizando:

- Radiación Solar:

Está compuesta por un espectro continuo de radiaciones electromagnéticas cuya longitud de onda abarca desde menos de 10 nm hasta 1.500 nm. Por debajo de los 10 nm se consideran los rayos cósmicos, rayos gamma y rayos X. A partir de los 10 nm y hasta los 400 nm se incluyen los diferentes tipos de rayos ultravioleta A, B y C; entre los 400 y 780 nm se incluye la luz visible y a partir de los 780 y hasta los 1.500 nm se incluye la radiación infrarroja.



La luz, en relación con los cuerpos que la reciben, puede comportarse de tres maneras: puede ser **reflejada, transmitida o absorbida** a través del cuerpo sobre el que incide. Sólo la luz absorbida desarrollará su energía y tendrá, por tanto, algún efecto fotobiológico. Un *cromóforo* es una molécula capaz de absorber la luz. Muchos de los componentes normales de la piel son cromóforos y la luz tiene unos efectos fotobiológicos sobre éstos. Cada cromóforo absorbe selectivamente una banda de determinadas longitudes de onda que le es específica y a la que llamamos su *espectro de absorción*. La luz absorbida se transformará en energía alterando o modificando el cromóforo de forma transitoria o permanente. También son cromóforos algunos productos del metabolismo o sustancias procedentes del mundo exterior que pueden llegar a la piel por contacto o por la circulación, como ciertos cosméticos o medicamentos. La cadena de reacciones provocada por la luz (fotorreacciones) en los cromóforos situados en la piel determinará unos efectos perjudiciales o beneficiosos. El fundamento fotobiológico de algunos filtros solares es el de ser cromóforos que se comportan como una

barrera impidiendo que determinadas longitudes de onda de la luz contacten con la piel.

Una parte importante del espectro electromagnético de la radiación solar (ultravioleta de vacío) no llega a contactar con nuestra atmósfera, filtrándose o perdiéndose en el hipotético éter del espacio.

Nuestra atmósfera está formada por dos capas concéntricas de aire: la inmediata a la Tierra denominada Troposfera, con un espesor de unos 15.000 metros y por fuera de ella, envolviéndola, la Estratosfera desde los 15.000 metros hasta los 50.000 metros. La Estratosfera realiza la función fundamental de filtro, absorbiendo casi la totalidad de la UVC e incluso parte de las radiaciones de menor longitud de onda de la UVB, pero sin acción alguna sobre la UVA. El cromóforo principal para ello es el sistema oxígeno-ozono. La UVC rompe la molécula de oxígeno  $O_2$  en dos átomos de oxígeno libre y estos radicales se recombinan con el oxígeno  $O_2$  dando ozono  $O_3$ . El ozono es muy inestable y bajo la misma acción de la luz reacciona de nuevo con los O libres, reconstituyendo el oxígeno. Todas estas fotorreacciones absorben la UVC, impidiendo que llegue a la Tierra. La llamada *capa de ozono* no es una verdadera capa ya que el ozono está disperso en la inmensidad de la estratosfera en proporciones muy pequeñas, 10 partes por millón, sujeto además a formarse y descomponerse continuamente. Si hipotéticamente todo el ozono se precipitase a nivel del mar, su espesor no

pasaría de unos pocos milímetros. Desde la década de 1970 se empieza a detectar una reducción de las proporciones del ozono estratosférico, sobre todo en el Antártico. Tales reducciones no se explicarían sólo por los ciclos naturales y se encontró que entre las posibles causas podría hallarse la acción de los compuestos halogenados vertidos en la atmósfera correspondientes al grupo de los clorofluorocarbonados (cadenas cortas de carbono conteniendo cloro y flúor). El cloro destruye el ozono en una reacción catalítica en la que aquel no se gasta. A esto se añade que los clorofluocarbonados son muy estables, con una vida media de 75 a 120 años, con lo que un solo radical cloro en la estratosfera es capaz de destruir 100.000 moléculas de ozono. Actualmente la industria ha efectuado una reducción drástica de estos compuestos utilizados como propelentes de sprays y refrigeración, sustituyéndolos por otros gases. Las consecuencias de una teórica desaparición del ozono serían catastróficas para la vida en la Tierra, pero hay que advertir varios atenuantes: una desaparición total del ozono no es fácil, puesto que su fuente es el oxígeno; aunque hubiera reducciones importantes de ozono, quedaría un mínimo que podría ser suficiente para filtrar la UVC, aunque sí podría aumentar la proporción de UVB de cortas longitudes de onda, con lo que la agresividad de la luz del Sol sería mayor. Los efectos de la pérdida de ozono no están suficientemente claros, no podemos saber si la composición de la luz que nos llega es

diferente de la de hace cincuenta o más años ya que no estaba medida. El problema podría aclararse en los próximos años.

El UVC solar es absorbido por el ozono y otros gases atmosféricos, no logrando alcanzar la superficie terrestre; sin embargo los UVC también son emitidos por fuentes artificiales tales como las lámparas germicidas y las lámparas de arco de mercurio.

El UVB solar, banda eritemática, tradicionalmente se considera la banda de mayor energía actínica perjudicial. Una alta proporción de UVB solar se encuentra absorbida por el ozono en la estratosfera, pero la pequeña porción, que alcanza la superficie de la tierra es responsable directa de la producción de eritema, fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis. La cantidad de UVB solar que llega a un punto determinado de la superficie terrestre depende del ángulo de incidencia de la luz (latitud).

La evidencia de que los agentes contaminantes ambientales están disminuyendo la capa de ozono conduce a extremar las medidas de precaución sobre la incidencia de cáncer cutáneo. Se ha observado que los UVA también dañan la piel. Debido a su gran longitud de onda, la radiación UVA penetra profundamente en el dermis. El UVA produce eritema **(42)**, pigmentación inmediata y melanogénesis retardada **(43)**, daño del tejido conectivo y elastosis solar.

A pesar de que se ha barajado la posibilidad de que la melanogénesis inducida por el UVA fuera protectora frente al daño producido por los UVB, no existen grandes evidencias al respecto. De hecho, la radiación UVA podría incluso aumentar la carcinogénesis por UVB **(44)**. Esta acción potenciadora de los UVA y UVB enfatiza el hecho de unas necesarias medidas de fotoprotección con cremas solares que protejan frente los dos tipos de radiaciones.

Cuando la radiación no ionizante alcanza la piel, una porción es reflejada por la propia piel, otra porción es absorbida y una porción es transmitida. La absorción de la radiación que llevan a cabo los cromóforos causa los efectos biológicos de los rayos ultravioletas. Los cromóforos en la piel humana incluyen: queratinas, sangre, hemoglobinas, porfirinas, carotenos, ácidos nucleicos, melanina, lipoproteínas, péptidos y aminoácidos aromáticos tales como la tirosina, triptófano e histidina. Tras absorber la energía radiante, el cromóforo entra en un estado excitado de corta vida, seguido de un cambio químico que produce un fotoproducto. Los fotoproductos inician una serie de respuestas biológicas complejas tales como la génesis de flujos iónicos, iniciación de la replicación del DNA e inducción o inactivación de reacciones enzimáticas. Estas respuestas pueden provocar cambios celulares variables tales como proliferación, mutagénesis y pérdida de los marcadores de superficie celular.

En la piel, el mayor impedimento de la transmisión UVB es el estrato córneo. Los ácidos nucleicos y las proteínas son los cromóforos más importantes

para el UVB. La absorción del UVB por el DNA conduce a la producción de enlaces covalentes entre las moléculas de timidina adyacentes, produciendo dímeros de timidina. El UVA penetra a través de la epidermis y afecta a las proteínas estructurales del dermis.

### **FILTROS SOLARES**

Los filtros solares bloquean parcial o totalmente las radiaciones lumínicas. Aparecieron en los años 1940 para la fotoprotección de los soldados norteamericanos en el Pacífico durante la segunda guerra mundial, desde entonces su uso se ha generalizado de forma universal.

Se clasifican en dos grupos: parciales o químicos y totales o físicos. El grado de protección de un filtro se intenta cuantificar mediante el llamado *factor de protección solar* (FPS), o más sencillamente *índice de protección* (IP). Se expresa con un índice numérico que va desde 4 hasta máximos de 35 o más. El FPS significa la relación entre la dosis media eritema que se obtiene en la piel protegida con el filtro y la dosis media eritema de la misma piel sin protección, medidas ambas en laboratorio con la misma fuente de luz y la misma distancia foco-piel. En una piel cuya dosis media eritema es de 20 minutos, con la aplicación de un filtro FPS 10 aumentará su resistencia hasta 200 minutos.

Un filtro solar debe reunir las siguientes condiciones: debe ser suficientemente adherente a la piel para resistir un tiempo la humedad de la sudoración y la inmersión en el agua, debe ser inocuo y cosméticamente aceptable y debe expresar en su envase su FPS, valorado incluso por separado para la UVB y para la UVA.

Los filtros solares son hoy en día imprescindibles, pero debe cuidarse que su uso sea correcto, debe desestimarse la idea de que usando un filtro protector se pueda permanecer muchas horas bajo el sol. El FPS que indican no siempre es exacto, quedando en ocasiones por debajo del teórico. Los usuarios suelen aplicarlos en cantidades menores sin extenderlos correctamente por la piel en cantidad y superficie. Deben aplicarse no sólo en cantidad suficiente, sino también de manera uniforme y homogénea en toda la superficie de piel expuesta. La frecuencia de aplicación será después de cada inmersión aunque el filtro presuma de ser resistente al agua y regularmente si por imperativo profesional o deportivo se deba permanecer mayor tiempo bajo la exposición solar. Se debe usar un filtro solar adecuado para cada tipo de piel. Para las pieles claras y para los niños es aconsejable un FPS 20 a 35, en pieles morenas pueden bastar FPS entre 10 y 15.

### **PIGMENTACIÓN**

La luz UVB tiene una marcada acción pigmentógena que ejerce por tres mecanismos: estimula la formación de nueva melanina en el melanocito,

produce una mayor y más rápida transferencia de esta melanina a los queratinocitos y ejerce una acción proliferante sobre los propios melanocitos, cuyo número en la piel habitualmente expuesta (cara y dorso de manos) es el doble que el de la piel cubierta. La banda de UVB de máxima acción pigmentógena es la de longitud de onda de 300 a 320 nm. La pigmentación empieza a ser visible a los tres o cuatro días desde la primera exposición y si ésta es aislada llega su máximo hacia los 15 días, palideciendo luego muy lentamente. En las exposiciones reiteradas, el efecto pigmentógeno se acumula, consiguiendo una mayor resistencia de la piel al sol. En personas de piel morena, la pigmentación obtenida a lo largo de algunas semanas de exposiciones repetidas se mantiene decreciendo lentamente durante varios meses. No debe olvidarse, que en las personas que son de piel clara (tipo I y II) el efecto pigmentante siempre será precario.

La pigmentación por UVA es de comienzo casi inmediato pero mucho menos acentuada, en la que no hay neoformación de melanina sino sólo oxidación de la preexistente y una mayor transferencia de ésta a los queratinocitos. La pigmentación por UVA es mucho más transitoria, perdiéndose en pocos días, aunque la reiteración de exposiciones tiene un efecto acumulativo que la hace algo más intensa y duradera, pero sin que sea nunca comparable a la de la UVB.

## **FACTORES MODIFICADORES DE LA RADIACION UV**

La cantidad de radiación UVA que llega a la superficie terrestre es mucho mayor que la de UVB. La cantidad de UVB total es más variable que el UVA según la presencia de nubes y el ángulo solar. A pesar de un cielo cubierto del 83% por nubes, la intensidad de UVA que se reduce es de solamente la mitad.

Además el UVA se transmite a través de los cristales y de muchos plásticos, que protegen del UVB.

Las medidas de intensidad en función de la longitud de onda, muestran un fuerte descenso al disminuir la longitud. La razón de ello estriba en que la intensidad de los rayos UV sobre la superficie terrestre depende del camino recorrido a través de la atmósfera, disminuyendo la intensidad continuamente a medida que aumenta el tramo recorrido, a causa de la absorción sufrida.

De estas consideraciones podemos desprender que la acción eritemática de la radiación solar está en relación a la altitud y latitud geográfica correspondiente a un lugar determinado.

Los rayos ultravioletas aumentan su intensidad en un 20% cada mil metros de altitud.

Junto al mar o en la montaña se refleja una considerable cantidad de radiación en el agua o la nieve, por lo que en estos casos se debe añadir este efecto a la radiación directa.

## **ERITEMA**

El eritema es el componente más claro de la fototoxicidad aguda cutánea. Las cantidades mínimas de UVR necesarios para inducir el eritema (dosis mínima eritematosa), forman la base para comparar y evaluar varias cremas solares. La dosis eritematosa mínima de los individuos caucasianos varía entre 0.02 y 0.07 J/cm<sup>2</sup>.

La potencia de una crema fotoprotectora se indica según su factor de protección solar (SPF), que corresponde a la relación entre la dosis de UVB requerida para inducir una dosis eritematosa mínima en presencia de la crema y la que correspondería sin la crema.

Algunos autores, no obstante, sugieren que el eritema es una técnica relativamente poco sensible para valorar fotoprotectores, y que existen reacciones fototóxicas a dosis suberitematosas de UVR **(45)**.

Pearse y Marks **(46)** mostraron que algunos de los cambios metabólicos inducidos por los UVR en la piel no se pueden prevenir con la aplicación de filtros solares a pesar de la capacidad de éstos para eliminar completamente el eritema. Ello implicaría longitudes de onda diferentes

capaces de provocar estos cambios y que no son absorbidas por los filtros normales. Permanece aún por descubrir cómo y de qué manera estos cambios están implicados en la inducción de los carcinomas cutáneos.

Un cuestionario de vigilancia para valorar los factores de riesgo de desarrollar carcinomas basocelulares encontró que tienen importancia: la historia de exposición solar, cabellos castaños y rubios, color de la piel claro. Estas características fenotípicas estarían correlacionadas con niveles bajos de dosis eritematosa mínima. Estos datos epidemiológicos sugieren que la susceptibilidad a padecer eritema podría determinar una susceptibilidad a desarrollar cáncer de piel, y que el factor de protección solar sería un indicador viable de los fotoprotectores para prevenir la carcinogénesis por UVR.

Los rayos de longitud de onda 297 nm son los productores de eritema más potente sobre la piel. No obstante, la intensidad de esta radiación solar a esta longitud de onda es tan reducida que en la práctica no tiene gran importancia.

Por el contrario, la longitud de onda de 308 nm, mucho más intensa en la radiación solar, resulta la más peligrosa para la piel, en lo que se refiere a la formación de eritema, aunque en teoría sea de actividad eritemática más débil.

## **REACCIONES BIOQUIMICAS DE LA PIEL CAUSADAS POR LOS ULTRAVIOLETAS**

La incidencia y la absorción de la radiación UV acarrea diversas reacciones en las capas más externas de la piel.

### *1. Pigmentación directa*

Los rayos UVA ocasionan la oxidación de un producto incoloro, precursor de la melanina localizado en las capas más externas de la piel. La estructura química de esta sustancia precursora de la melanina no parece estar totalmente esclarecida. La oxidación, y con ella el bronceado, comienza simultáneamente a la exposición de la piel a la radiación. No obstante, este bronceado desaparece nuevamente si desaparece la radiación solar, con lo que al cabo de 3-24 horas, desaparece esta pigmentación, siempre en relación a la intensidad radiada. Este proceso es la pigmentación directa.

Tanto el eritema como la pigmentación se inician inmediatamente, sin periodo de latencia, y son oxígeno-dependientes. Las zonas más hipóxicas durante la exposición requieren mayores niveles de radiación UVA para presentar estas reacciones.

La pigmentación inmediata es proporcional a la dosis de UVA y a la cantidad de melanina preexistente. Suele presentarse a los 5-10 minutos y alcanza un máximo a los 60-90 minutos, disminuyendo al cabo de unos dos días.

La rapidez del fenómeno de pigmentación inmediata sugiere que su mecanismo reside en la fotooxidación de la melanina preexistente, a través de la generación de radicales de tipo 3,4 dihidroxi-indo. Los estudios ultraestructurales no parecen demostrar alteraciones de tipo morfológico **(47)**.

## *2. Pigmentación indirecta*

Se inicia por los rayos UVB, con una cadena de reacciones químicas que comienzan con un deterioro fotoquímico del ácido timonucleico localizado en el núcleo celular y finaliza con la formación de nueva melanina.

El mecanismo exacto de esta cascada de reacciones no ha sido aclarado.

La formación de melanina representa una verdadera protección de la piel, no solamente por la absorción de radiaciones sino que, simultáneamente se produce un esfuerzo de la capa córnea.

La pigmentación retardada o persistente se debe a una activación de los melanocitos (melanogénesis). Se inicia a las 48-72 horas, con un máximo de 4-7 días, prolongándose durante meses.

## **UVA-PIEL**

A pesar de que se conoce muy poco sobre la penetración del UVA en el dermis, se ha descrito que un 35-50% de la radiación incidente UVA llega al dermis de los individuos de raza caucásiana. Esta penetración se vería modificada por la concentración y distribución de la melanina, carotenos y sustancias de aplicación tópica.

El estrato córneo, que constituye la parte más externa de la barrera cutánea, solamente posee un grosor de 75-150 micrones. Esta barrera protectora es capaz de bloquear el 70% de la radiación más energética UVB. La mayor parte de los rayos UVA y de la luz visible penetran en la córnea, pero solamente un 20-30% alcanzan la dermis; ésta es la razón por la que el UVA puede provocar alteraciones cutáneas a mayor profundidad que el UVB .

Existe una evidencia firme de que la porción UVA del espectro solar (320-400 nm), a pesar de ser biológicamente menos activa que la porción UVB (290-320 nm), es capaz de causar un serio daño actínico al tejido conectivo dérmico.

El efecto *acumulativo* de las dos porciones del espectro es importante. No obstante, existen otras vías por las cuales se puede recibir dosis adicionales de UVA: las lámparas de ultravioleta A con fines estéticos, la utilización de fotoprotectores no adecuados, etc.

El UVA contribuye además al daño actínico agudo y crónico. Se conoce que las alteraciones faciales que se perciben con la edad no son simplemente consecuencia de la acción de los años, sino que pueden reflejar exposiciones excesivas al sol. El UVA puede causar diversos efectos dañinos:

- altas dosis de UVA pueden inducir eritema y potenciar los efectos biológicos de los UVB.
- la exposición prolongada al UVA es la principal causa del envejecimiento prematuro de la piel.
- el UVA, añadido a diversos agentes químicos puede provocar efectos perjudiciales, que por si solo no tendría. Ello contempla la fotoalergia, fotosensibilidad y fotocarcinogénesis.
- el UVA afecta a personas con una susceptibilidad incrementada a la luz solar, en ocasiones por el uso de tretinoin tópico.
- \_ el UVA causa la formación de dímeros de pirimidina in vivo.
- el UVA puede ocasionar ciertos tipos de cataratas en humanos.
- \_ el UVA se ha implicado como factor agravante o desencadenante de ciertas dermatosis tales como la erupción polimorfa lumínica, el reticuloide actínico, algunas formas de urticaria solar, reacciones persistentes a la luz, el hidroa vacciniforme, el prurigo actínico y el lupus eritematoso.

El sol es el primer agente productor de piel prematuramente envejecida. Se deben tomar medidas de prevención desde la juventud para reducir los riesgos de efectos indeseables ocasionados por la luz solar.

Los efectos crónicos de los ultravioletas son dosis dependientes y acumulativos, consecuencia de exposiciones demasiado frecuentes y demasiado largas al sol.

Con el tiempo, a pesar de varios mecanismos reguladores, los ultravioletas provocan un envejecimiento prematuro de la piel acompañado de elastosis y queratosis. Este efecto se evidencia con el aspecto que adquiere la piel de las zonas expuestas tales como las manos, cara, cuello... El daño está en función de la dosis de fotones recibida y de la capacidad defensiva de la piel.

La elastosis actínica está provocada mayoritariamente por los UVA y eventualmente por la luz visible, cuando las radiaciones llegan al dermis. El papel del infrarrojo debe ser también reflejado **(48)**.

Existen una serie de cambios histológicos inducidos por el UVA **(49)**:

-Agudos:

- Epidermis...
  - discreto edema intra e intercelular
  - ausencia de subunm cells
  - variaciones morfológicas y numéricas de las células Langerhans

- disminución dosis dependiente de la actividad ATP asa
- no aumento de valores absolutos células T6-DR+
- melanocitos prominentes ocasionalmente vacuolados
- Dermis...
  - moderado infiltrado PMN
  - en zona reticular dilatación venular masiva y depósitos de fibrina

- *Subagudos:*

- Epidermis...
  - hiperplasia e hiperqueratosis moderadas
  - aumento de tamaño queratinocitos
  - incremento de actividad glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa

- *Crónicos:*

- degeneración de fibras elásticas
- aumento de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos

En contraste con los UVB, los UVA no alteran el colágeno ni provocan infiltrado inflamatorio masivo.

Las radiaciones UVA causan una gran variedad de alteraciones celulares, tanto a nivel molecular como subcelular. Las reacciones

intracelulares suelen ser el resultado de la acción sobre cromóforos exógenos y endógenos, diferentes del DNA. Estos adquieren un estado de excitación, transfiriendo su energía al oxígeno molecular, que se transforma en formas más reactivas e inestables (ej. radicales libres...). Los radicales libres de oxígeno alteran moléculas nucleares o de membrana.

Entre las alteraciones del DNA se incluyen:

- dímeros de ciclobutil piridina
- adducts 6-4 pirimidina
- rotura cadenas DNA
- enlaces covalentes DNA-proteínas
- puntos alcanolábiles

Existe una serie de mecanismos protectores y reparadores de estas alteraciones, entre los que cabe citar:

- superóxidodismutasas
- glicerol
- fotoliasas
- betacarotenos

Si la irradiación continuada con UVA puede por sí misma provocar cáncer cutáneo es incierto **(50)**. Los UVA, de modo aislado y en animales de experimentación, no parecen ser carcinogénicos, excepto a muy altas dosis y tras exposiciones muy prolongadas. No obstante los UVA aumentan la

incidencia de tumores cuando se administran simultáneamente o después de UVB o radiación solar, actuando como cocarcinogénicos incluso a dosis suberitematosas **(51)**.

### **QUEMADURA SOLAR**

Una sobreexposición a la luz del sol, aunque sea aislada, produce la quemadura solar, a través de la acción eritematógena como se ha referido anteriormente. De forma natural, en ausencia de ningún tipo de protección, la quemadura solar se inicia a las pocas horas de la exposición y llega a su máximo a las 24-36 horas. Su intensidad dependerá del tiempo y circunstancias de la exposición, pero sobre todo del grado de pigmentación previa de la piel y por tanto del tipo de ésta. La quemadura solar cursa con eritema, edema, escozor y dolor, pudiendo aparecer ampollas (quemadura de segundo grado). Afecta más a determinadas zonas más sensibles: dorso de nariz, regiones malares, orejas, labio inferior, cuero cabelludo en los calvos, escote, hombros y espalda. Si al efecto lumínico se suma el efecto calórico de la radiación puede aparecer el cuadro de insolación con cefaleas, mal estar general y fiebre. Entre las 36 y 48 horas el eritema empieza a desaparecer, con descamación, a la vez que aumenta la pigmentación.

## **FOTOENVEJECIMIENTO**

El fotoenvejecimiento se produce por los efectos acumulativos de exposiciones solares repetidas, aunque no hayan sido demasiado intensas. Es más patente y precoz en la piel de la cara, dorso de manos, escote y cuero cabelludo en los calvos. El fotoenvejecimiento está causado sobre todo por la UVB, pero contribuye también la UVA, que aunque menos activa, nos llega en mayor proporción y penetra más profundamente en la piel. Se manifiesta por sequedad de la piel, pérdida de la elasticidad, arrugas y manchas negruzcas circunscritas (léntigo senil).

## **FOTOCARCINOGENESIS**

La banda más activa para la fotocarcinogénesis es la UVB, aunque en estudios experimentales la UVA también ejerce como tal. Es en cierto modo dosis-dependiente, pero no es posible cuantificar una dosis mínima carcinogénica, muy variable según el tipo de piel y otros factores individuales, predisposición genética e inmunidad.

Lo que sí es cierto es la relación que hay entre el cáncer cutáneo y las exposiciones solares de gran intensidad y en poco tiempo (verano) durante los primeros años de vida y juventud. Los cánceres de piel vinculados con la radiación solar son los carcinomas o epitelomas (basocelulares y

espinocelulares) y el melanoma maligno. La queratosis actínica es una lesión prelude de un carcinoma cutáneo.

### **FOTOINMUNOLOGIA**

La exposición cutánea a la radiación ultravioleta tiene importantes consecuencias inmunológicas locales y sistémicas. La célula de Langerhans es la primera célula presentadora de antígenos (APC) para las respuestas CD4 dependientes, que expresa receptores Fc, determinantes T-200 y en los humanos, el CD1, marcador asociado a las células T inmaduras. *In vitro*, las células de Langerhans pueden presentar el antígeno a las células T. En cultivo, las células de Langerhans incrementan su potencia de presentación de antígenos. La exposición *in vivo* a los ultravioletas A o B modifica la morfología y función de las células de Langerhans **(51)**, disminuyendo su densidad y la expresión del antígeno Ia. Las células de Langerhans pueden perder sus marcadores de superficie, emigrar o perecer, aunque algunas permanezcan en la epidermis.

La radiación UVB suprime la inducción de la hipersensibilidad de contacto, probablemente por efectos en las células de Langerhans.

Los queratinocitos producen citoquinas de relevancia inmunológica e inflamatoria, incluyendo la interleuquina 1, IL-3, IL-6 y el GM-CSF. *In vitro*, la radiación UVB sobre las células de Langerhans puede incrementar, disminuir

o no tener efecto alguno sobre la liberación de IL-1, de modo dependiente del crecimiento o estado metabólico de las células **(52)**.

La radiación UVB incrementa los niveles de mRNA de IL-1 e induce la liberación de factores con actividad inmunosupresora parcialmente documentada.

El efecto inducido por los rayos ultravioletas en la piel sobre la producción de citoquinas puede explicar parcialmente la inmunosupresión inducida por ellos y los niveles de actividad incrementada de IL-1 tras la exposición total frente al UVB.

Para ello se han descrito cuatro mecanismos de acción:

- 1- la radiación UVB de la piel liberaría mediadores que entrarían en la circulación y afectarían a las células de Langerhans.
- 2- la radiación podría perturbar directamente a la célula presentadora de antígeno mientras ésta circula en la microvascularización cutánea.
- 3- la célula de Langerhans epidérmica irradiada podría emigrar hacia otros lugares funcionando como célula presentadora de antígeno alterada.
- 4- la inflamación inducida por el UVB podría alterar las células inmunocompetentes.

En la etiología del carcinoma de labio se han implicado muchos factores:

1. Exposición a los rayos solares
2. Tabaco Fumado
3. Virus
4. Ocupación
5. Factores genéticos-familia
6. Estado inmunitario
7. Status socioeconómico
8. Alcohol
9. Otros factores

### **1. Exposición a los rayos solares**

De las teorías postuladas para esclarecer su origen la que resulta más sólida es la exposición a los rayos solares. La luz ultravioleta en el rango 2.900-3.000 Å ha demostrado ser carcinógena. El cáncer de labio es más frecuente en personas de piel blanca, poco pigmentada, que trabajan expuestas al sol (fundamentalmente campesinos, albañiles y pescadores). Se ha postulado que es menos frecuente en el sexo femenino, tanto por la protección que confiere la costumbre de pintarse los labios, como por el hecho de que es menos frecuente el trabajo bajo exposición solar entre las mujeres.

El desarrollo del carcinoma escamoso de labio inferior es un modelo interesante de fotocarcinogénesis. Los labios tienen unas características estructurales y topográficas particulares por estar situados en un área de transición entre la dermis y la mucosa oral. Se hallan cubiertos por una

membrana pseudomucosa multiestratificada. En este área el epitelio es fino y está compuesto por unas pocas capas de células sin cornificación. Las capas lúcidas y granular están ausentes. Existe un número importante de papilas densamente organizadas que penetran en el fino epitelio por medio de una red capilar muy bien desarrollada, que es la responsable del color rojo brillante de los labios. Las estructuras anexas están ausentes y la microscopía electrónica revela que los melanocitos (990/m), distribuidos a lo largo de la capa basal, están fuertemente desarrollados pero con procesos dendríticos inactivos.

Estos hallazgos microscópicos confieren a los labios, especialmente al inferior, la susceptibilidad de estar muy expuestos a noxas, bien sean ambientales o microbianas y a la exposición directa de altas dosis de radiación ultravioleta. De hecho, la exposición del labio inferior a la incidencia directa y perpendicular de la radiación ultravioleta es mucho mayor que la que recibe el labio superior. El daño causado por la radiación ultravioleta sobre esta frágil estructura histológica juega un papel fundamental en la carcinogénesis, especialmente cuando se le suman factores víricos, químicos, físicos, ambientales y traumáticos que confluyen en una patogénesis multifactorial **(4,23,53)**.

La exposición a la luz ultravioleta (UV) ha demostrado que genera supresión en la hipersensibilidad de contacto e inmunidad retardada **(54,55,56)**.

Hay estudios muy recientes en los que se sugiere que los índices de los protectores solares no son suficientes para predecir el efecto protector de éstos

frente a la inmunosupresión inducida por los rayos UV. De este modo, dan mucha importancia al papel de los fotoprotectores frente a la radiación UVA, dado que la protección frente a ella supone un papel poco importante en la prevención del eritema pero tiene un importante papel protector frente a la inmunosupresión **(57)**. Los estudios de Rouabhia sobre piel generada mediante ingeniería genética parten de la base de que no hay una correlación entre el nivel de protección ofrecido por los protectores solares contra el eritema y el daño tisular a nivel del DNA. Este autor concluye a partir de sus estudios in vitro, que el factor de protección solar mayor de 28 ofrecería protección a nivel molecular **(58)**.

Numerosos estudios han mostrado la implicación de la radiación solar como factor de riesgo mayor en la génesis del cáncer de labio. En dichos trabajos se ha medido la exposición solar de modo indirecto, bien analizando diferentes profesiones (expuestos al sol: granjeros, pescadores, etc.) o bien a través del lugar de residencia geográfica (rural o no rural). Estos estudios se han realizado en muchos países del mundo incluyendo: Grecia **(13)**, Francia **(59)**, Italia **(60)**, Finlandia **(61-66)**, Suecia **(67)**, Holanda **(68,69)**, Escocia **(31)**, Canadá **(70,71)**, EEUU **(27,72,73)** y Australia **(41)**.

Existe una asociación positiva entre carcinoma escamoso de labio y residencia rural de modo que el carcinoma escamoso de labio es más frecuente en áreas rurales que en áreas urbanas **(31,60,65,68,69)**.

En el trabajo publicado por De Visscher **(69)** se relaciona la incidencia de carcinoma escamoso de labio y latitud geográfica. A este respecto, De Visscher muestra una asociación positiva entre la incidencia y la latitud decreciente.

Existen datos que apoyan la importancia de la radiación solar como factor etiológico y son los siguientes:

- ✚ El labio inferior recibe la radiación solar más directa y perpendicular que el labio superior **(23)**. A su vez presenta una incidencia de cáncer de labio mucho mayor que el labio superior. Lindqvist y Teppo proponen **(64)** que se considere al cáncer de labio superior como una entidad diferente del verdadero cáncer de labio localizado en el labio inferior dado su distinto patrón epidemiológico. Este punto es apoyado por el trabajo de Moore en Australia **(41)** publicado en 2001.
- ✚ Las mujeres presentan una incidencia mucho menor de cáncer de labio, quizás debida a la menor frecuencia de trabajo expuesto al sol y del efecto protector de los cosméticos **(41,72-74)**.
- ✚ Los pacientes de raza negra tienen una menor incidencia de cáncer de labio, que parece ser debida a la acción protectora de la melanina contra la radiación solar **(21,22)**. Existen estudios que han mostrado una alta correlación entre la expresión del p53, la queratosis solar y el cáncer de labio **(23,75-77)**.

## **2. Tabaco Fumado**

El uso del tabaco en sus múltiples formas ha sido clásicamente estudiado y es habitualmente citado como factor etiológico del cáncer oral. Sin embargo el rol del tabaco en la patogénesis del cáncer de labio no ha sido aclarado hasta el momento actual.

Existen trabajos que relacionan específicamente el tabaco fumado en la patogénesis del cáncer de labio **(37,60,63,70)**. Lindqvist observó en 1979, mediante un estudio caso-control, que el tabaco fumado es un factor de riesgo elevado cuando interacciona con la exposición solar. Por el contrario no aumentaba el riesgo cuando se cruzaba con otras variables **(61)**. La asociación entre cáncer de labio y fumar en pipa fue sugerida por Wynder et al **(78)** y apoyada por los trabajos de Spitzer et al **(70)**. Sin embargo Keller **(79)** presentó una asociación significativa entre el cáncer de labio y el uso de cigarrillos, puros y pipas, pero no con pipas analizadas individualmente **(80)**.

Los trabajos publicados por Blomqvist en 1991 mediante un estudio caso-control en Suecia no mostraron correlación entre cáncer de labio y hábito tabáquico **(81)**. Ante estas controversias es evidente que hacen falta más estudios clínicos con un buen diseño y análisis para aclarar el papel de este factor de riesgo de un modo más exacto.

### **3. Virus**

Se han asociado algunos virus con el cáncer oral como son el virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) y virus del papiloma humano (HPV) **(9)**.

Se ha realizado poca investigación para aclarar el papel de los virus en la etiología del cáncer de labio. El agente viral más comúnmente citado en la patogénesis de dicha neoplasia es el herpes simplex recurrente (HSV-1) **(61,81)**. Se intuye dicha relación por el hecho de que las lesiones costrosas del carcinoma de labio incipiente se parecen mucho a las provocadas por la infección herpética labial. En cualquier caso no hay estudios clínicos que confirmen esta relación **(9)**.

### **4. Ocupación**

Clásicamente se ha considerado que algunos gremios con ocupaciones al aire libre como pescadores, granjeros o albañiles son más propensos a desarrollar cáncer de labio. Esta asociación se basa directamente en los elevados niveles de exposición solar que tienen estos trabajos. La literatura recoge estudios en los que se han analizado distintas ocupaciones y concluye en que es más importante el número de horas de exposición solar que el trabajo propiamente analizado como factor de riesgo **(3,21,62,65)**.

Un metaanálisis publicado por Acquavella en 1998 concluye que el cáncer de labio es mucho más frecuente en granjeros **(82)**. A este respecto Khuder realizó

un meta-análisis para estudiar el grupo epidemiológico de los granjeros y su relación con el cáncer de labio llegando a algunas conclusiones muy interesantes:

- ✚ La primera es el hecho de encontrar un aumento significativo del riesgo para cáncer de labio entre los granjeros.
- ✚ La segunda es el no encontrar asociación significativa entre la ocupación de granjero y el cáncer cutáneo (melanótico o no melanótico). Está bien documentada la relación existente entre la radiación ultravioleta y el cáncer cutáneo. Este hecho sugiere que el cáncer de labio y el cáncer de piel no tienen un factor etiológico común. El perfil epidemiológico del cáncer de labio y el del cáncer de piel son distintos para la misma población y para el mismo periodo de tiempo. De este punto se deduce que la exposición solar inducida por el trabajo al aire libre no debe ser el único factor decisivo en la génesis del carcinoma escamoso de labio y se sugiere que existen otros factores etiológicos que interaccionan de manera sinérgica con la exposición solar. Entre ellos la literatura describe algunos productos químicos que in vitro han mostrado carcinogénesis y que se han relacionado con el cáncer de labio **(83)**. También sugiere que el efecto del viento, polvo, sequedad de los labios e infecciones por microorganismos pueden interaccionar con la exposición solar para hacer que en este grupo ocupacional las tasas de carcinoma escamoso de labio sean más elevadas.

## **5. Factores Genéticos-Familia**

Aunque existen estudios que sugieren una cierta predisposición genética **(84,85)**, parece que lo que hacen es reflejar el hecho de que miembros de una misma familia tienen ocupaciones parecidas. Ello incrementa la probabilidad de exposición a los mismos factores de riesgo, en concreto a la radiación ultravioleta en trabajadores expuestos al sol.

Otros investigadores apuntan que la susceptibilidad genética, fragilidad cromosómica y/o activación de oncogenes puede jugar un papel destacado en la carcinogénesis oral **(86-91)**.

El estudio multicéntrico publicado por Fabbrocini et al en el año 2000 **(23)** identificó diferencias notables en la expresión de PCNA, p53, cylin-D1 y AgNOR en los tejidos de pacientes afectos de carcinoma escamoso de labio frente a los controles.

La proteína supresora tumoral p53 juega un papel crítico en la orquestación de las respuestas celulares debidas a la agresión por noxas citotóxicas y genotóxicas. Las mutaciones o la inactivación funcional del p53 comprometen seriamente estos procesos celulares y promueve el desarrollo tumoral. El p53 es el gen más frecuentemente mutado en los cánceres humanos (cerca del 90% de cánceres cutáneos no melanoma tienen relación con él).

Durante el proceso de la fotocarcinogénesis ocurren mutaciones específicas en los queratinocitos de modo que se pierde la función protectora del p53 y se produce una expansión clonal de queratinocitos con p53 mutado **(77)**.

## **6. Estado Inmunitario**

Existen evidencias científicas que soportan una relación entre la expresión de lesiones displásicas y neoplásicas labiales en pacientes transplantados renales. En estos pacientes, cuando se han analizado distintas variables (exposición solar, tabaquismo y tipo de piel) y se han tratado de asociar con la presencia de cáncer de labio se ha concluido que la inmunosupresión es la variable (analizada individualmente) más relacionada con la presencia de lesiones labiales malignas **(74,92)**.

## **7. Status Socioeconómico**

Los estudios publicados por Perea Milla, Dardanoni y Pukkala **(33,60,65)** han mostrado que el estatus socioeconómico es una importante variable independiente en el desarrollo del cáncer de labio.

En el trabajo publicado por Perea-Milla **(33)** se identifica el bajo nivel educacional como una variable independiente para el desarrollo de carcinoma escamoso de labio que traduce un bajo status socioeconómico. Dicho autor sugiere que puede estar en relación con defectos nutricionales y elevada exposición solar, propios de un status socioeconómico bajo, especialmente relevante en algunas zonas de la provincia de Granada.

En la publicación de Dardanoni **(60)**, se realiza un estudio caso-control sobre 53 pacientes varones afectados de carcinoma escamoso de labio en la población de Ragusa (Sicilia). Cada caso se aparea con dos controles que se seleccionan del mismo hospital del que se obtiene cada caso. A través de un cuestionario se estudian los clásicos factores de riesgo, obteniendo asociación significativa con ojos azules, piel blanca, trabajo expuesto al sol y bajo nivel socioeconómico. No se encuentran asociaciones significativas con herpes labialis ni con el tabaco. Es especialmente interesante la escala que Dardanoni utiliza para valorar el status socioeconómico.

## **8. Alcohol**

El papel del alcohol está claramente relacionado en el cáncer oral **(93)** pero no ha sido relacionado claramente con el carcinoma de labio. No se considera un factor de riesgo para dicha neoplasia **(70)**.

## **9. Otros Factores**

Otros factores como son la dieta, nutrición, traumatismos, enfermedades sistémicas y mala higiene oral pueden tener relación en la patogénesis del cáncer de labio, si bien son necesarios más estudios para confirmar la relación causal atribuible a dichos factores.

### **2.3.3 Aspectos clínicos del carcinoma escamoso de labio**

La aparición del carcinoma escamoso de labio suele ocurrir en forma de una pequeña lesión costrosa que se puede ir ulcerando o crecer exofíticamente sangrando ante el mínimo traumatismo. Al estar localizado en una zona tan

visible, resulta fácil el diagnosticarlo en fases más o menos tempranas, hecho que condiciona el buen pronóstico general de esta neoplasia **(94)**.



**Fig. 4.** Presentación típica del carcinoma escamoso de labio como lesión costrosa



**Fig. 5.** Presentación como lesión ulcerada



**Fig. 6.** Formas muy avanzadas de presentación del carcinoma escamoso de labio inferior.

Puede ocurrir *de novo* o, como es más frecuente, aparecer sobre lesiones predisponentes como son la queilitis actínica, radiodermatitis, cicatrices de quemaduras o leucoplasia **(22)**.



**Fig. 7.** Aparición de carcinoma escamoso sobre queilitis actínica

El carcinoma escamoso suele iniciarse en el bermellón del labio inferior, raramente lo hace en el labio superior. Suele aparecer en el bermellón expuesto al sol entre las dos comisuras, siendo rara su aparición en la comisura oral. Las lesiones en estadios tempranos suelen infiltrar la piel adyacente y el músculo orbicular. Las lesiones avanzadas pueden invadir la comisura adyacente, la mucosa bucal, la piel, la mucosa oral, la mandíbula y, eventualmente, el nervio mentoniano. La invasión perineural ocurre en un 2 % de los casos **(95,96)** y suele ocurrir cuando concurren lesiones recurrentes, gran tamaño tumoral, invasión mandibular e histología pobremente diferenciada. El tumor puede

invadir la porción intraósea del nervio dentario inferior y permanecer latente sin infiltrar la medular ósea **(97)**.

La clasificación TNM de los tumores de labio establece los siguientes conceptos:

<b>T1</b>	Tumor de <2 cm	<b>ESTADIO I</b>	T1N0M0
<b>T2</b>	Tumor de 2-4 cm	<b>ESTADIO II</b>	T2N0M0
<b>T3</b>	Tumor de >4 cm	<b>ESTADIO III</b>	T3N0M0;T1,T2,T3- N1-M0
<b>T4</b>	Invasión de estructuras adyacentes	<b>ESTADIO IV</b>	T4N0M0 Cualquier T-N2- N3-M0
<b>N1</b>	Adenopatía ipsilateral de <3 cm		
<b>N2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N2a:</b> Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral más de 3 cm pero no más de 6 cm en dimensión</li> <li>• <b>N2b:</b> Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor</li> <li>• <b>N2c:</b> Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su dimensión mayor</li> </ul>		
<b>N3</b>	Adenopatía > 6 cm		

**Tabla III.** Clasificación TNM y estadiaje de los tumores malignos del labio

La variedad histológica más frecuente es el carcinoma escamoso, el carcinoma basocelular, supone menos del 3% de los casos de cáncer de labio y aparece más frecuentemente en el labio superior. El adenocarcinoma primario originado en las glándulas salivares de la mucosa labial es muy raro.

La variedad histológica más frecuente es el carcinoma escamoso de bajo grado de malignidad (90%) **(98)**, aunque un 5% de casos pueden desarrollar carcinoma escamoso de alto grado.

La clasificación histológica lo divide en bien, moderadamente o pobremente diferenciado. De bien diferenciado a mal diferenciado podemos encontrar:

1. Células con puentes intracelulares y globos córneos
2. Atipia celular y pocos globos córneos
3. Mitosis anormales, atipia, ausencia de globos córneos
4. Falta de queratinización por completo, no existen globos córneos ni puentes intracelulares

Los carcinomas escamosos pobremente diferenciados tienen peor pronóstico: las metástasis en los casos pobremente diferenciados ocurren en un 52% mientras que en los bien diferenciados ocurren en un 6%.

La supervivencia general tras el tratamiento oscila entre un 83-96% **(99,100,101)**. Aproximadamente un 5% de los pacientes muestran recurrencia

de la enfermedad y otro 5% pueden presentar una lesión primaria o secundaria. La recurrencia suele aparecer durante los dos primeros años post-tratamiento, pero en algunos casos se ha comprobado su aparición hasta 15 años después. La lesión recurrente tiene mayor capacidad metastásica que la inicial.

Como en la mayoría de tumores epidermoides, la supervivencia está directamente relacionada con la afectación linfática regional. Afortunadamente el labio inferior tiene un patrón conocido de drenaje linfático. Las lesiones laterales metastatizan primero en los ganglios submandibulares y submentonianos ipsilaterales, mientras que las lesiones centrales suelen hacerlo en los ganglios submandibulares y submentonianos bilaterales. La incidencia de metástasis regionales oscila entre un 3-8% en el momento del diagnóstico. Estas cifras se elevan a un 19% cuando las lesiones afectan a la comisura oral. El riesgo de afectación linfática se incrementa por la profundidad de invasión, histología de alto grado, lesiones de gran tamaño, invasión de la mucosa bucal o de la dermis y especialmente en pacientes con lesiones recurrentes **(97)**.

Autores como Ashley refieren que la participación linfática en pacientes con lesiones primarias menores de 1cm es de un 2%, en lesiones entre 1-2cm de un 7% y de un 18% en lesiones mayores de 2 cm **(102)**.



**Fig. 8.** Aparición de metástasis ganglionares submandibulares y mentonianas al año de la resección de un carcinoma escamoso de labio pobremente diferenciado.

Entre los tumores de la cavidad oral, el carcinoma escamoso de labio inferior es el que tiene el pronóstico más favorable. Es también el tumor que menor riesgo tiene de generar metástasis. Si se diagnostica precozmente y se trata adecuadamente, existe un porcentaje de supervivencia del 90% a los cinco años **(5)**.

Los tumores T1 y T2 de labio tienen una tasa de curación, se traten con cirugía o radioterapia, del 90%, siempre que no exista afectación ganglionar. En lesiones T3 y T4 este porcentaje cae al 60% y 40%, respectivamente. Si existen metástasis cervicales confirmadas, la supervivencia se reduce en un 50% **(5)**.

Las series recientes muestran curación en aproximadamente la mitad de pacientes con metástasis.

Con respecto al tratamiento hay controversia en la literatura. Parece claro que tanto la cirugía como la radioterapia aportan unos porcentajes de supervivencia similares (80-90%) **(103-109)**.

Hay defensores de la cirugía que sugieren que ésta es el tratamiento ideal por permitir un estudio histológico completo del espécimen quirúrgico, mientras que los defensores de la radioterapia argumentan mejores resultados estéticos. Se ha propuesto recientemente la braquiterapia a altas dosis frente a la clásica braquiterapia a bajas dosis **(110)**. Los trabajos publicados por Shah & Héller basados en su casuística en el Memorial Hospital de N. York muestran una supervivencia del 90 % con tratamiento quirúrgico y propone mejores resultados estéticos con cirugía que los obtenidos con radioterapia **(103)**.

La microcirugía de Mohs se ha propuesto en algunos casos con éxito. En estos casos la curación ocurre por segunda intención, siendo los resultados cosméticos buenos **(111)**. El láser de CO2 es una alternativa a la escisión con bisturí que proporciona buenos resultados estéticos tanto en la bermellectomia como en la escisión en cuña.

El papel del interferón, concretamente del HNL I (interferón Humano Natural Leucocítico), ha sido estudiado por el grupo de Ikic y cols, quienes sugieren que puede tener un papel como tratamiento adyuvante **(112)**.

Considerando el tratamiento quirúrgico como la técnica de elección en la mayoría de los casos, la cirugía labial debe basarse en el mantenimiento de los condicionantes anatómicos de dicha región, como son: forma, color, posición, movilidad y aspecto, para de esta forma asegurar la función y la estética de los labios. Los principales objetivos del tratamiento del cáncer de labio son la erradicación de la enfermedad, el establecimiento de un esfínter oral competente con un surco vestibular suficiente, una mínima deformidad y la restauración de un aspecto aceptable. El margen quirúrgico debe ser de unos 6 mm a cada lado **(113)**.

Describimos los tipos de tratamiento quirúrgico más empleados:

### **1. Bermellectomía.**

También llamada rasurado labial (lip shave) **(5)**. Consiste en el despegamiento de toda la mucosa húmeda del labio inferior para obtener un colgajo de avance que cubra la pérdida de sustancia del bermellón. La escisión del bermellón debe rebasar muy ligeramente el labio blanco. La sutura cutáneomucosa del colgajo debe evitar la formación de escalones durante la cicatrización, utilizando puntos en forma de U. Para evitar el aspecto plano del labio inferior, consecutivo a la técnica clásica de bermellectomía, se puede utilizar un colgajo musculomucoso que implique el borde superior del músculo orbicular. La arteria coronaria puede ser incluida en este colgajo, cuyo avance está facilitado por una plastia mucosa en forma de V-Y. La bermellectomía

estaría indicada en el tratamiento quirúrgico de la queilitis actínica crónica, lesiones preepiteliomatosas y epiteloma *in situ* del bermellón en ausencia de una posible infiltración adyacente. Puede asociarse también a la resección en cuña o en escudo de tumores con disqueratosis acompañante del resto del bermellón. En la actualidad el láser permite realizar esta técnica quirúrgica con un mínimo daño tisular y excelentes resultados estéticos y funcionales. El principal inconveniente de la bermellectomía es el aplanamiento que queda en el labio. Este aplanamiento puede corregirse injertando grasa bajo el nuevo bermellón  
**(5).**



**Fig. 9.** Bermellectomía clásica con sutura con puntos de seda.



**FIG.10** Bermellectomia con escisión en cuña asociada.



**FIG.11** Aspecto clínico de una bermellectomía con escisión en cuña a los cinco años.

## 2. Escisión en cuña y cierre primario.

En los primeros estadios de carcinomas de hasta 0,5 cm de diámetro puede utilizarse la exéresis en cuña o escudo, con márgenes adecuados. Consiste en la resección de, como máximo, un tercio de labio inferior o superior cerrando el defecto por simple acercamiento de los bordes respetando de forma estricta los planos mucoso, muscular y cutáneo. Los bordes rojos a ambos lados de la incisión pueden marcarse con azul de metileno para una mayor precisión en la aproximación posterior. Los vasos se pinzan y ligan sólo después de haber completado la resección. El cierre se realiza por planos, comenzando por la aproximación del labio rojo o mucosa.



**Fig. 12** Resección labial en forma de cuña y sutura por planos con monofilamento de 5/0.



**Fig. 13** Aspecto clínico de la cicatriz que produce la escisión en cuña.

### 3. Técnica de Karapandzic.

Técnica descrita en 1974 **(114)**. Es una de las técnicas reconstructivas más utilizadas para defectos de tamaño medio y de hasta tres cuartos del labio inferior. Se puede utilizar en resecciones de 50 a 75 % del labio. Se efectúan unas incisiones cutáneas y mucosas, identificando el sector más externo del músculo orbicular de los labios. A continuación se identifica el pedículo neurovascular, y se moviliza el músculo que se avanza para suturarlo con el contralateral. De fácil realización, crea un labio competente y funcional, aunque tiende a formar estomas más pequeños.



**Fig.14** Técnica de Karapandzic y control de funcionalidad al año de realizar la intervención.

#### 4. Técnica de Johanson.

Técnica reconstructiva descrita por Johanson en 1979 **(115)**. Se trata de una resección tumoral rectangular que se sigue de una reconstrucción "en escalera" a expensas del tejido mentoniano.

La modificación introducida por Kuttenger **(116)** permite respetar el esfínter labial y dota a esta técnica de una gran capacidad funcional.

Está especialmente indicada en defectos centrales del labio inferior.



**Fig. 15** Resección de un carcinoma escamoso de labio central y reconstrucción del mismo mediante la técnica en escalera de Johanson.

## **5. Otras técnicas.**

### **-Colgajo de Abbé (5):**

Tipo de colgajo de espesor total (piel, músculo y mucosa) que permite la reconstrucción de defectos labiales, ofreciendo la reposición inmediata del aspecto total del labio. Consiste en la obtención de un colgajo heterolabial pediculado en una arteria coronaria que reparará el defecto del labio opuesto al rotar 180°. La arteria labial es la fuente principal de irrigación. Cuando el colgajo se emplea para reconstruir parcialmente la comisura se llama colgajo de Abbé-Estlander.

### **-Técnica de Mc Gregor(5):**

Se trata de un colgajo en abanico que conserva la forma de la comisura, pero cambia la dirección de las fibras musculares afectando a la acción esfinteriana.

### **- Técnica de Webster(5):**

Puede utilizarse tanto en la reconstrucción de defectos del labio inferior como superior. El objetivo es eliminar la tensión, mediante el diseño de los triángulos de Burow en número de cuatro. Los resultados no son excelentes obteniendo un labio tenso con cierta incontinencia.

### **-Técnica de Fries(5):**

La conservación del músculo orbicular permite que esta técnica ofrezca una mejor continencia labial y estoma suficiente.

### **3. HIPÓTESIS**

El Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Son Dureta es el centro de referencia de las Baleares en patología Oral y Maxilofacial. Nuestro servicio recibe un número muy representativo de casos oncológicos de la esfera orofacial que precisan tratamiento quirúrgico. El elevado número de casos anuales de carcinoma escamoso de labio registrados en nuestra Comunidad Autónoma hace que nuestra sección tenga una amplia experiencia en el manejo de esta neoplasia.

Las tasas ajustadas de dicha enfermedad en nuestra isla en los años precedentes al inicio del estudio: 1993-1996 (8.1/100.000 habitantes) mostraron unas cifras situadas entre las más altas de Europa.

Según los datos del registro oncológico de Baleares **(6)** las cifras de cáncer de labio en nuestra isla están entre las más altas de Europa. Además, Mallorca tiene un índice de horas de exposición solar superior en un 8% a la media nacional **(7)** Este hecho, junto con la alta frecuencia de actividad laboral marítima (en sus vertientes turística y pesquera) creemos que condiciona un número mayor de pacientes de riesgo que en otras áreas con igual o mayor exposición solar.

**Por estas razones decidimos plantear un estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo, de caso-control, con pacientes afectados de carcinoma escamoso del labio inferior entre los años 1997 y 1998 con objeto de verificar cuáles son los factores de riesgo en una**

**muestra representativa de la población de Baleares y a la vez estudiar la supervivencia con el tratamiento quirúrgico realizado.**

#### **4. OBJETIVOS**

1. Estudio de los potenciales factores de riesgo asociados al desarrollo de carcinoma escamoso de labio inferior en una muestra representativa de la población de Baleares.  
  
Dichos factores de riesgo se analizarán como variables. Se detalla su explicación en el punto **5.6** de la metodología.
2. Estudio de los resultados a los cinco años (estéticos y funcionales) del tratamiento quirúrgico realizado a los pacientes afectados de carcinoma escamoso de labio incluidos en el estudio.
3. Estudio de la supervivencia a los cinco años de los pacientes afectados de carcinoma escamoso de labio incluidos en el estudio.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

**5.1 Diseño:** estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo, de caso-control, con pacientes afectos de carcinoma escamoso del labio inferior entre los años 1997 y 1998.

**5.2 Ámbito del estudio:** pacientes afectos de carcinoma escamoso del labio inferior que llevaran residiendo en la isla de Mallorca más de 15 años y que consultaran por dicho motivo al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Son Dureta, centro de referencia para esta patología en la comunidad de las Islas Baleares.

### **5.3 Sujetos de estudio:**

#### **5.3.1 Casos**

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso del bermellón del labio inferior, de cualquier edad y sexo y de cualquier estadiaje que llevaran residiendo en la isla de Mallorca más de 15 años.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: fueron excluidos aquellos pacientes en los que existía concomitancia conocida de otra neoplasia o que hubieran estado sometidos a tratamientos antineoplásicos. También fueron excluidos aquellos pacientes afectos de carcinoma escamoso de la piel adyacente al labio o con metástasis de otra neoplasia. Fueron

también excluidos los pacientes que no pudieron contestar al cuestionario de manera fiable o que llevaran residiendo menos de 15 años en la isla de Mallorca.

### **5.3.2** Controles:

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes hospitalizados con una edad  $\pm$  5 años con respecto a los casos, apareándose dos controles por cada caso. Estos pacientes debieron haber residido en la isla de Mallorca por un período igual o superior a 15 años. Se incluyeron pacientes ingresados en el Hospital Son Dureta tanto en el departamento de Medicina como en el de Cirugía por enfermedades no neoplásicas agudas o crónicas.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: pacientes con patología oncológica, pacientes que no pudieran contestar al cuestionario de manera fiable o que llevaran residiendo menos de 15 años en la isla de Mallorca.

**5.4 Instrumentalización:** los pacientes fueron estudiados mediante un cuestionario que cumplimentaron en presencia de uno de los investigadores (ver anexo 1).

El grupo de los casos fue reevaluado a los cinco años de la intervención quirúrgica para estudiar la supervivencia y analizar el resultado funcional y estético del tratamiento.

**5.5 Determinaciones:** el diseño del cuestionario se basó en la experiencia previa obtenida en otros estudios similares, al poder contar con la colaboración como asesores del Prof. C. Lindqvist y del Prof. L. Dardanoni.

**5.6 Variables de estudio:**

- **Color del cabello y ojos:** variable discreta.

Se estudió pelo de color negro, rubio, gris, pelirrojo. Se interrogó sobre el color de pelo que el paciente había tenido en su juventud.

Se estudiaron ojos de color azul, marrón, verde.

- **Tipo de piel:** Para definir el tipo de piel nos basamos en la clasificación de Fitzpatrick, de modo que consideramos (siempre explorada por el mismo investigador):

- √ Piel clara como Fitzparick tipo II (blanca)

- √ Piel intermedia como Fitzparick tipo III (intermedia)

- √ Piel oscura como Fitzparick tipo IV (marrón)

- **Exposición a la luz solar:** variable continua cuantificando horas de sol al año. Se determinó si el paciente pasaba >6 horas diarias expuesto al sol.
- **Antecedente de fotosensibilidad (urticaria solar):** variable discreta.

La variable **fotosensibilidad** se interrogó como episodio de eritema solar (urticaria solar) definido como lesiones que aparecen en la piel como reacción poco frecuente en los minutos siguientes a la exposición solar, y que se caracterizan por la aparición de áreas de enrojecimiento e inflamación. Su instauración es aguda, en pocos minutos, y las lesiones son sobreelevadas recordando las de la urticaria. Más rara vez aparecen ampollas o zonas más engrosadas y descamativas.

- **Antecedente de infección herpética labial**: variable discreta.
- **Tabaquismo**: haber fumado más de 4 meses, haber fumado más de 10 años, años fumando, tipo de tabaco, nº de cigarrillos al día, tabaquismo acumulado (paquetes-año).
- **Alcohol**: según la cantidad total ingerida a la semana, si bebía en el momento de la entrevista, si tenía antecedentes de alcoholismo, la intensidad de la ingesta de alcohol (leve, moderada o intensa) o el tiempo total de ingesta de alcohol (en años).
- **Lesiones cutáneomucosas en zonas expuestas al sol** (queilitis actínica, queratosis, manchas solares): variable discreta. Fig. 16
- **A los cinco años se valoraron en el grupo de los casos:**
  - √ **Aspectos estéticos**
  - √ **Aspectos funcionales**
  - √ **Supervivencia**

- **Ingesta de café:** variable discreta según: no bebiera, lo ingiriera de forma leve o lo ingiriera de forma abundante.
- **Perfil sociológico de riesgo:** según bibliografía **(60)**. Dicho perfil se constituyó por la composición de las siguientes variables:
  - √ Educación: licenciado, diplomado, secundaria, primaria, nada.
  - √ Profesionalización: especialista, jefe sección, auxiliar, obrero, no cualificado.
  - √ Domicilio: residencial, intermedio, rural, zona pobre.
  - √ Higiene personal: buena, intermedia, mala.

A cada una de las categorías de las anteriores variables se le asignó un valor cuantitativo ordinal de forma jerárquica (desde el valor 0 para la categoría de menor riesgo hasta el valor correspondiente en la escala ordinal) y posteriormente se sumaron las puntuaciones individuales alcanzadas en cada uno de estos cuatro "items".

- **Ocupaciones:** según bibliografía **(60)**. En base a ello se construyó una nueva variable llamada "ocupación de riesgo", según si dicha profesión se realizaba habitualmente al aire libre (y por tanto susceptible de una mayor fotoexposición acumulada).
- **Edad:** variable continua.
- **Sexo:** variable discreta.
- **Identificación de Caso-Control.**



**Fig. 16** Lesiones cutáneomucosas en zonas expuestas al sol.

## **5.7 Análisis de los datos:**

1-Descripción univariante de todos los casos y controles estudiados. Se describe el perfil de los casos con carcinoma escamoso de labio. Las variables cuantitativas son expresadas como media y desviación estándar. Las variables cualitativas, como números absolutos y porcentajes.

2-Comparación descriptiva y analítica de las variables dependientes estudiadas en los casos y en los controles, mediante las pruebas de contraste de hipótesis de la Ji cuadrado para las variables cualitativas o de la t de Student, Anova o U de Mann-Whitney para las cuantitativas (según el número de grupos a comparar y su compatibilidad con la distribución normal).

3-Cálculo de la odds ratio (OR) como aproximación al riesgo relativo. Se calculan asimismo sus intervalos de confianza del 95 % para cada una de las variables independientes a estudio.

4-Para el estudio de los potenciales factores de confusión se realiza un análisis estratificado. Una vez identificadas las variables asociadas ( $p < 0,20$ ) a las variables dependientes, se incluyen en un modelo de regresión logística para ajustar el potencial efecto de confusión y se excluyen paso a paso y de manera jerárquica las variables menos significativas. Asimismo, se evalúa la existencia de interacciones en el modelo.

Para determinar la significación estadística de los contrastes de hipótesis se considera un valor de p igual o inferior a 0,05.

Los datos fueron mecanizados en Acces para windows y analizados mediante el paquete estadístico SPSS for windows y el programa EPIINFO.

## **6. RESULTADOS**

Se incluyeron 29 casos y 58 controles para el estudio, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la metodología del estudio. Todos los pacientes fueron interrogados por el investigador principal del estudio mediante el cuestionario que se incluye en el anexo 1. A todos los pacientes se les explicó el objetivo del estudio y se les solicitó su consentimiento por escrito para entrar en él. El modelo de consentimiento informado se incluye en el anexo 2. El análisis estadístico de las distintas variables queda reflejado en la tabla II.

A los cinco años se constató el fallecimiento de uno de los pacientes por recidiva de la tumoración labial. Otros dos pacientes fallecieron por otras causas no relacionadas con la neoplasia labial.

Tabla IV. Estudio comparativo univariado.

	<b>Control 58(%)</b>	<b>Caso 29(%)</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>					
– Varón	54 (93,1)	27 (93,1)	1,0	0,17-5,8	1,0
<b>Edad (años)*</b>	68,0; 8,6	68,9; 9,6			0,6
<b>Color pelo negro</b>	26 (44,8)	18 (62,1)	2,0	0,8-5,0	0,13
<b>Color pelo rojo</b>	9 (15,5)	11 (37,9)	3,3	1,2-9,4	0,02
<b>Ojos azules</b>	9 (15,5)	10 (34,5)	2,9	1,0-8,1	0,04
<b>Piel clara</b>	15 (25,9)	14 (48,3)	2,7	1,1-6,8	0,03
<b>Sensibilidad al sol</b>	13 (22,4)	14 (48,3)	3,2	1,2-8,4	0,01
<b>Lesión en piel expuesta</b>	10 (17,2)	18 (62,1)	7,9	2,9-21,6	0,001
<b>Antec. Herpes labial</b>	19 (32,8)	14 (48,3)	1,9	0,8-4,8	0,2
<b>Exposición solar &gt; 6 h</b>	24 (41,4)	24 (82,8)	6,8	2,3-20,3	0,001
<b>Tabaquismo &gt; 4 m</b>	39 (67,2)	24 (82,8)	2,3	0,8-7,1	0,13
<b>Tabaquismo &gt; 10 años</b>	39 (67,2)	24 (82,8)	2,3	0,8-7,1	0,13
<b>Años fumando*</b>	38,1; 14,7	43,6; 12,9			0,14
<b>Nº cigarrillos /día*</b>	26,2; 16,1	23,8; 10,9			0,51
<b>Tabaquismo (paq-año)*</b>	30,4; 39,4	39,4; 34,2			0,30
<b>Ocupación de riesgo</b>	20 (34,5)	24 (82,8)	9,1	3,0-27,5	0,001
<b>Alcohol en la actualidad</b>	23 (39,7)	10 (34,5)	0,8	0,3-2,0	0,64
<b>Alcohol/semana (gramos)*</b>	432,9; 523,8	455,3; 357,6			0,87
<b>Antecedentes alcoholism.</b>	45 (77,6)	21 (72,4)	0,8	0,3-2,1	0,60
<b>Intensidad alcoholismo</b>					
– Moder.-Intenso	37 (63,8)	18 (62,1)	0,9	0,4-2,3	0,87
<b>Tiempo ingesta alcohol (años)*</b>	43,1; 11,7	45,2; 12,1			0,52
<b>Ingesta de café</b>					
– No	9 (15,5)	3 (10,3)	1,0		
– Leve	41 (70,7)	23 (79,3)	1,7**	0,4-6,8	
– Abundante	8 (13,8)	3 (10,3)	1,1**	0,2-7,2	0,69

\* = media; desviación estándar

\*\* = con respecto al 1, como valor de referencia.

**Tabla V. Estudio Multivariado:**

	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>	<b>p</b>
<b>Exposición solar</b>	3,8	1,1-11,8	0,03
<b>Lesión en piel expuesta</b>	3,7	1,2-11,8	0,02

Ajustado por color de pelo, ojos, piel, sensibilidad de la piel, tabaquismo

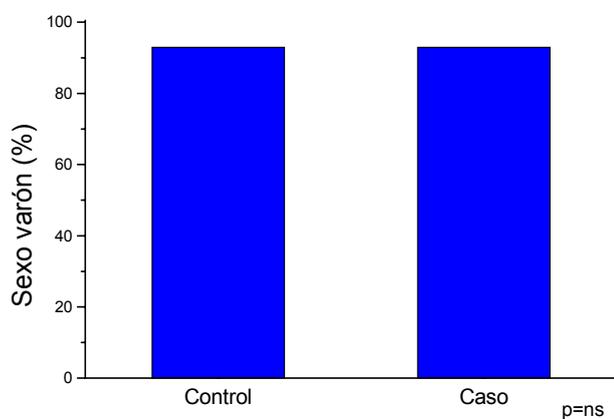
Estudio de interacciones:

Tras realizar un análisis estratificado con objeto de detectar las posibles interacciones, se observó la existencia de una interacción entre el antecedente de lesión en piel fotoexpuesta y la exposición solar.

$$\text{OR (exp.solar x lesión) = 11,9 (4,0-35,4)}$$

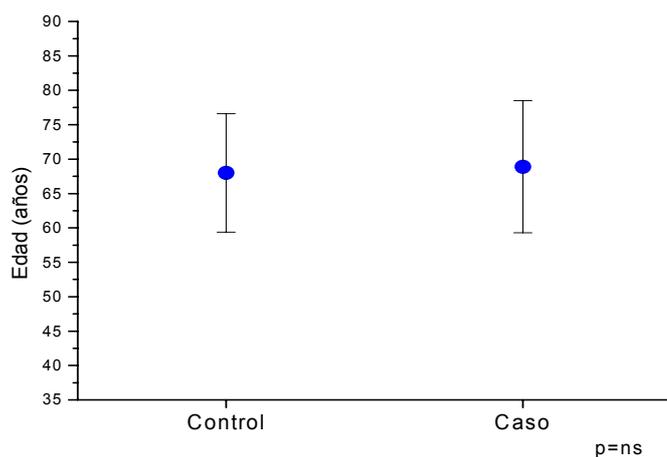
**Descripción de los resultados.**

Con respecto a la variable **sexo**, de los 29 casos (pacientes con carcinoma escamoso de labio) reclutados para el estudio 27 fueron hombres (93,1%) y 2 fueron mujeres. Con respecto a los 58 controles reclutados, 54 fueron hombres (93,1%) y 2 fueron mujeres. Para los controles el criterio de inclusión referente a la edad fue la misma que la de los casos  $\pm$  5 años.



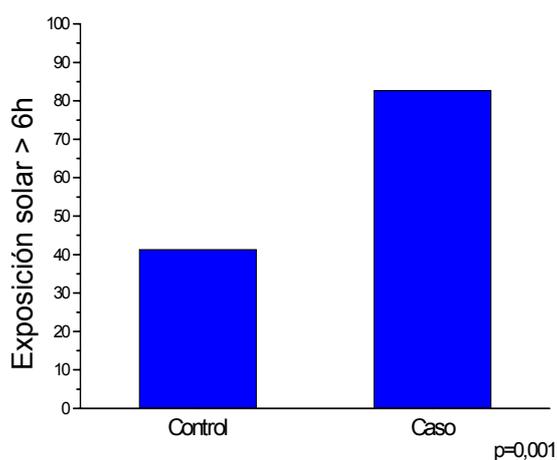
**Fig. 17** Distribución por sexo

El análisis de la variable **edad** mostró que la edad promedio de nuestros casos fue de 68,9 años con un rango de 60-78 y con una desviación estándar de 9,6. Con respecto al grupo de controles, la edad promedio fue de 68,0 años con un rango de 59-76 y con una desviación estándar de 8,6.



**Fig. 18** Distribución por edad

Al cuantificar las **horas de exposición solar** un 82,8% de los casos (24) mostraron una exposición solar diaria mayor de 6 horas. En el grupo de los controles fue el 41,4% (24) el que mostró dicha cifra de exposición solar ( $p=0,001$ ).

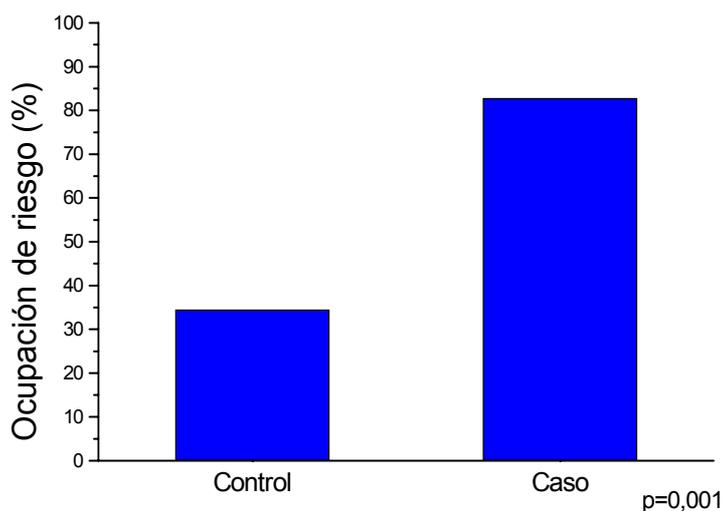


**Fig. 19** Distribución en función de la exposición solar

En nuestro estudio hemos definido **Ocupación de riesgo** las siguientes profesiones (en todas ellas los pacientes pasaban >6 horas diarias de exposición solar): agricultores, albañiles y otros trabajadores de la construcción, alquiladores de barcas, engrasadores de barcos, ganaderos o pastores, pescadores y playeros.

De este modo hemos encontrado que un 82,8% de los casos (24 pacientes) en nuestra serie eran pacientes con una ocupación de riesgo para el desarrollo de un carcinoma escamoso de labio inferior mientras que los porcentajes de ocupación de riesgo para el grupo de los controles fueron del 34,5% (20). En

esta variable hemos identificado una asociación muy significativa ( $p= 0,001$ ) entre ocupación y desarrollo del tumor.

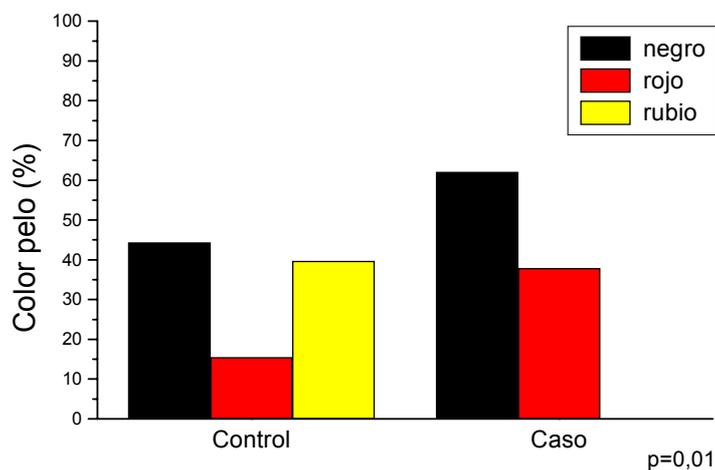


**Fig. 20** Distribución por ocupación de riesgo

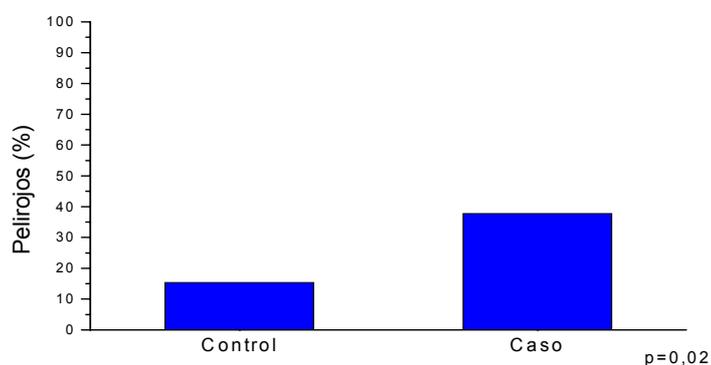
**TABLA III. Ocupaciones de riesgo**

- AGRICULTORES
- ENGRASADORES DE BARCOS
- ALBAÑILES
- OTROS TRABAJADORES DE LA CONSTRUCCIÓN
- PLAYEROS
- ALQUILADORES DE BARCAS
- GANADEROS O PASTORES
- PESCADORES

Con respecto a la variable **color del pelo** hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles. Se objetivaron pacientes pelirrojos en un 37,9% de los casos (11) frente a un 15,5% de los controles (9) ( $p=0,02$ ). En cuanto al pelo de color negro los casos lo presentaron en un 62,1% (18) mientras que los controles lo hicieron en un 44,8% (26). El pelo rubio no es muy frecuente en nuestro medio por lo que no lo hemos comparado al tener una muestra mínima de pacientes.

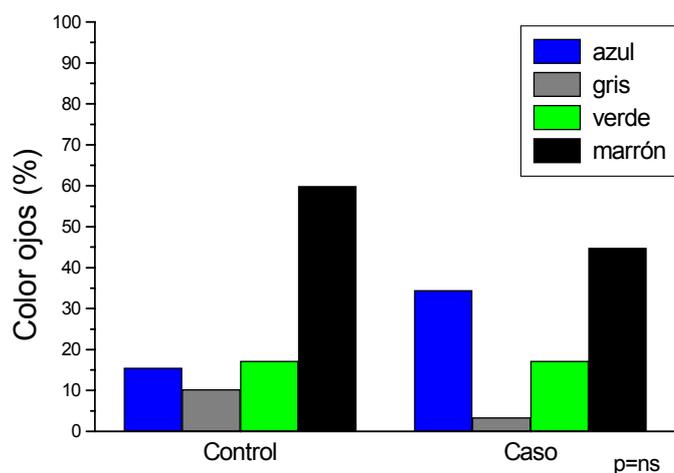


**Fig. 21** Distribución por color del pelo.

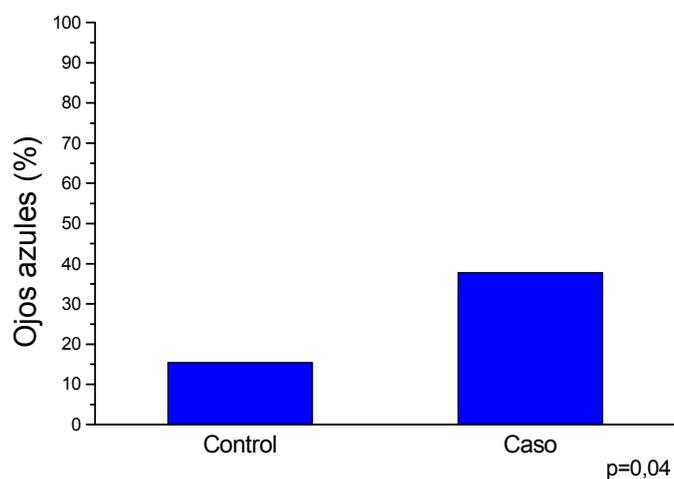


**Fig. 22** Porcentaje de pelirrojos entre los casos y controles.

Con respecto al **color de los ojos** hallamos diferencias estadísticamente significativas en el color azul. El porcentaje de pacientes con ojos azules en el grupo de los casos fue de 34,5% (10) frente al 15,5% (9) en el grupo de los controles ( $p=0,04$ ).



**Fig. 23** Distribución por el color de los ojos

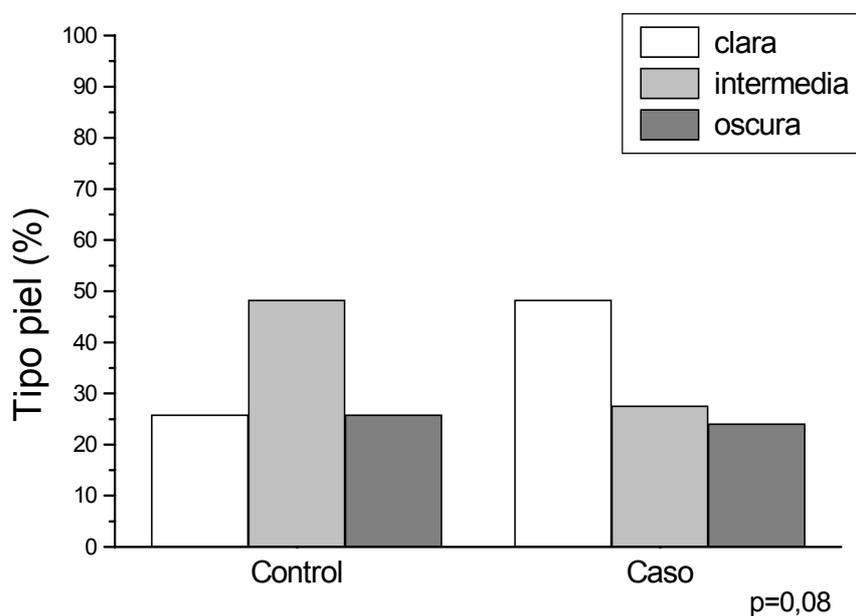


**Fig.24** Porcentaje de pacientes con ojos azules

El análisis de la variable **tipo de piel** se realizó de la siguiente manera: para definir el tipo de piel nos basamos en la clasificación de Fitzpatrick, de modo que consideramos (siempre explorada por el mismo investigador):

- Piel clara como Fitzpatrick tipo II (blanca)
- Piel intermedia como Fitzpatrick tipo III (intermedia)
- Piel oscura como Fitzpatrick tipo IV (marrón)

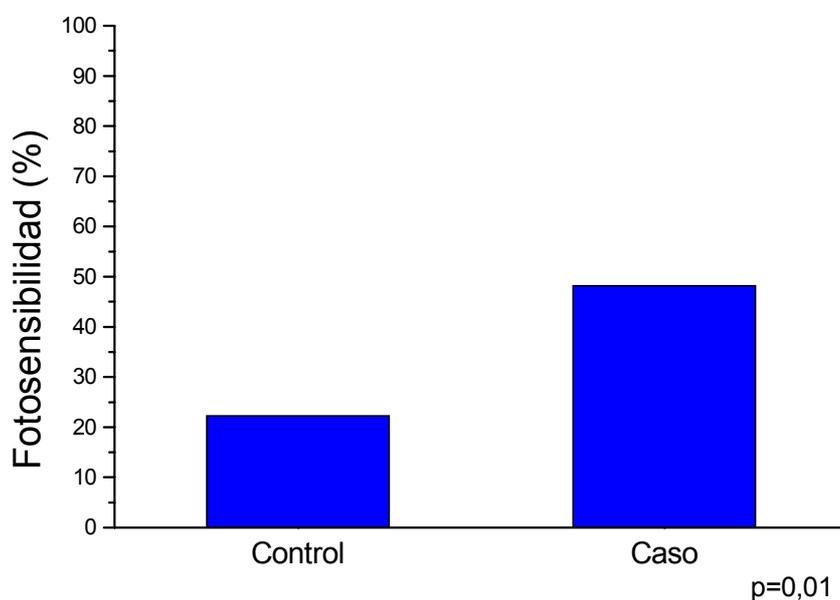
La variable **tipo de piel** mostró diferencias estadísticamente significativas en el tipo de piel clara. En el grupo de los casos un 48,3% de los pacientes (14) mostraron piel clara al examinador frente al 25,9% de los controles (15) ( $p=0,03$ ).



**Fig. 25** Distribución por tipo de piel: clara, intermedia, oscura.

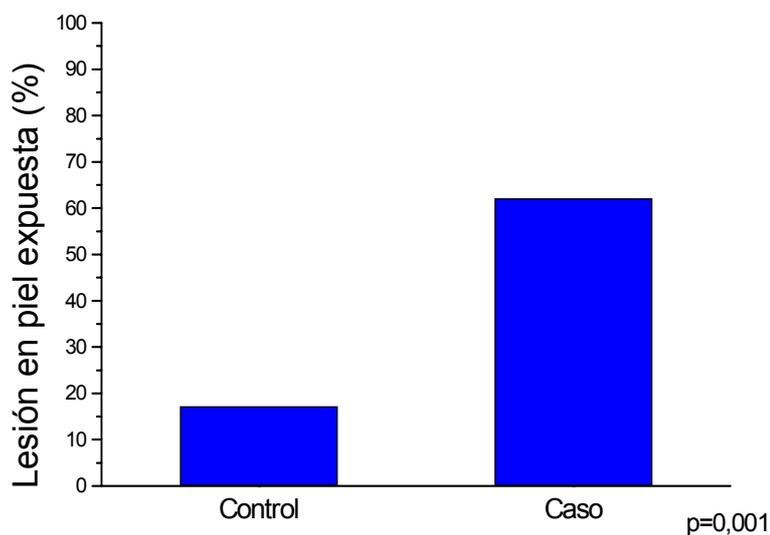
La variable **fotosensibilidad** se interrogó como episodio de eritema solar (urticaria solar) definido como lesiones que aparecen en la piel como reacción poco frecuente en los minutos siguientes a la exposición solar, y que se caracterizan por la aparición de áreas de enrojecimiento e inflamación. Su instauración es aguda, en pocos minutos, y las lesiones son sobreelevadas recordando las de la urticaria. Más rara vez aparecen ampollas o zonas más engrosadas y descamativas.

El porcentaje de casos que habían presentado eritema solar fue del 48,3% frente al 22,4% de los controles ( $p=0,01$ ), encontrando significación estadística en la asociación de carcinoma escamoso de labio inferior y pacientes con tendencia al eritema solar.



**Fig. 26** Distribución en función del porcentaje de fotosensibilidad

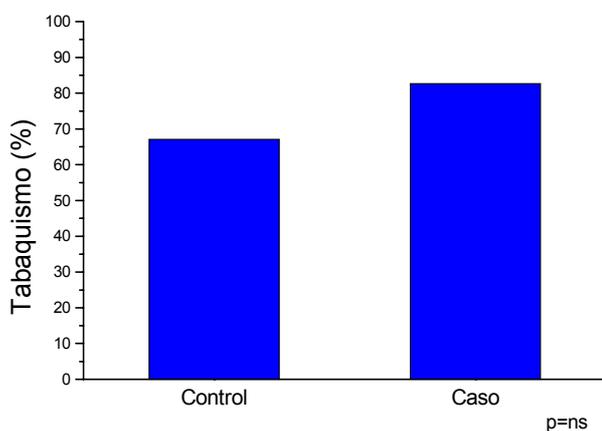
También hemos evaluado la presencia en el paciente (objetivada por el investigador principal) de **lesiones cutáneo-mucosas no específicas en zonas expuestas al sol** (queilitis actínica, lesiones costrosas). Encontramos dichas lesiones en un 62,1% de los casos y en un 17,2% de los controles. También en esta variable hallamos significación estadística ( $p=0,001$ ) entre la presencia de carcinoma escamoso de labio inferior y la existencia de lesiones cutáneomucosas en zonas expuestas al sol.



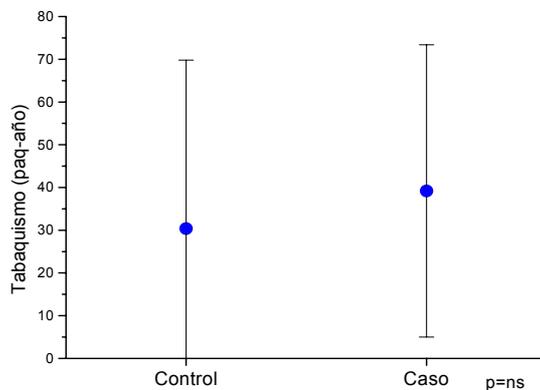
**Fig. 27** Distribución por porcentaje de lesiones cutáneomucosas en zonas expuestas al sol.

En relación al **tabaquismo** no hallamos asociación con relevancia estadística en todas las formas interrogadas.

El tabaquismo mayor a 4 meses mostró un 82,8% de positividad para los casos (24) y un 67,2% (39) para los controles ( $p=0,13$ ). El tabaquismo mayor a diez años mostró un 82,8% de positividad para los casos (24) y un 67,2% (39) para los controles ( $p=0,13$ ). Con respecto al número de años fumando la media para el grupo de los casos fue de 43,6 años con una desviación estándar de 12,9. La media para el grupo de los controles fue de 38,1 años con una desviación estándar de 14,7. En lo referente al número de cigarrillos fumados al día, el grupo de los casos mostró una media de 23,8 con una desviación estándar de 10,9 mientras que el grupo de los controles mostró una media de 26,2 con una desviación estándar de 16,1.



**Fig. 28** Distribución por porcentaje de tabaquismo

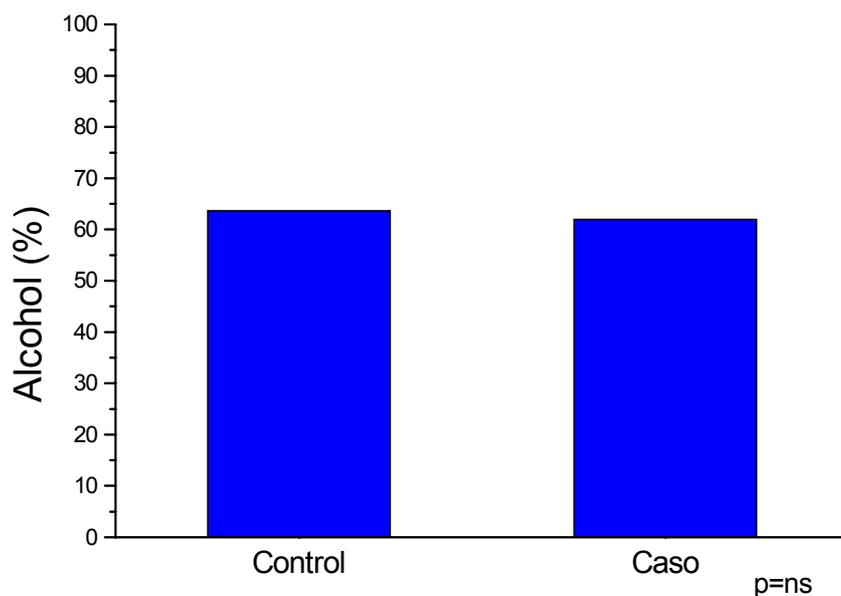


**Fig. 29** Distribución por paquetes de tabaco al año.

La variable consumo de **alcohol** se interrogó de la siguiente manera: en primer lugar se confirmó si en el momento de la entrevista el paciente era bebedor de alcohol. De este modo vimos que un 34,5 % de los casos eran bebedores en el momento de realizar la entrevista mientras que en el grupo de los controles el porcentaje de bebedores fue del 39,7% ( $p=0,64$ ). También fue cuantificada la cantidad del alcohol ingerida por los pacientes (calculada en gramos por semana) obteniendo que los pacientes con carcinoma de labio bebían alcohol con una media de 455,3 g/semana con una desviación estándar de 357,6. En el grupo de los controles estos valores fueron de 432,9 g/semana con una desviación estándar de 523,8 ( $p=0,87$ ). La existencia de antecedentes de consumo de alcohol fue también interrogada encontrando que un 72,4% de los casos habían bebido alcohol en algún momento de su vida. Estos datos fueron de 77,6 % en el grupo de los controles ( $p=0,60$ ).

El consumo de alcohol fue parecido en ambos grupos, siendo un 62,1% de los casos bebedores moderados-intensos, mientras que en los controles esta cifra fue del 63,8% ( $p=0,87$ ).

Con respecto al tiempo que llevaban consumiendo alcohol encontramos los siguientes datos: el grupo de los casos había consumido alcohol durante un período de tiempo promediado de 45,2 años. El grupo de los controles lo había hecho durante 43,1 años con una desviación estándar de 11,7 ( $p=0,52$ ).



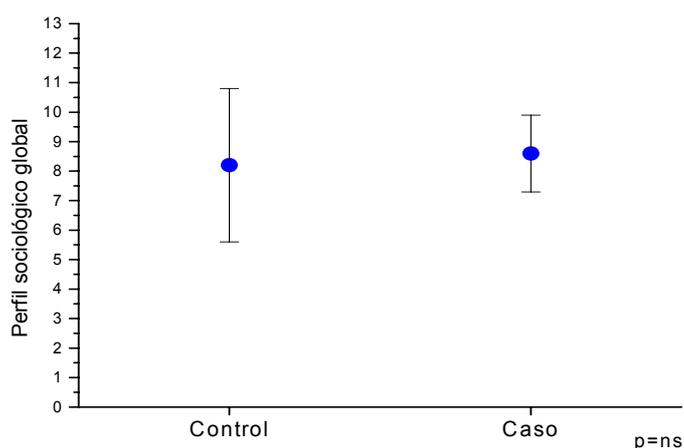
**Fig. 30** Distribución por porcentaje de consumo de alcohol

La variable "**perfil sociológico de riesgo**" se analizó constituida por la composición de las siguientes variables:

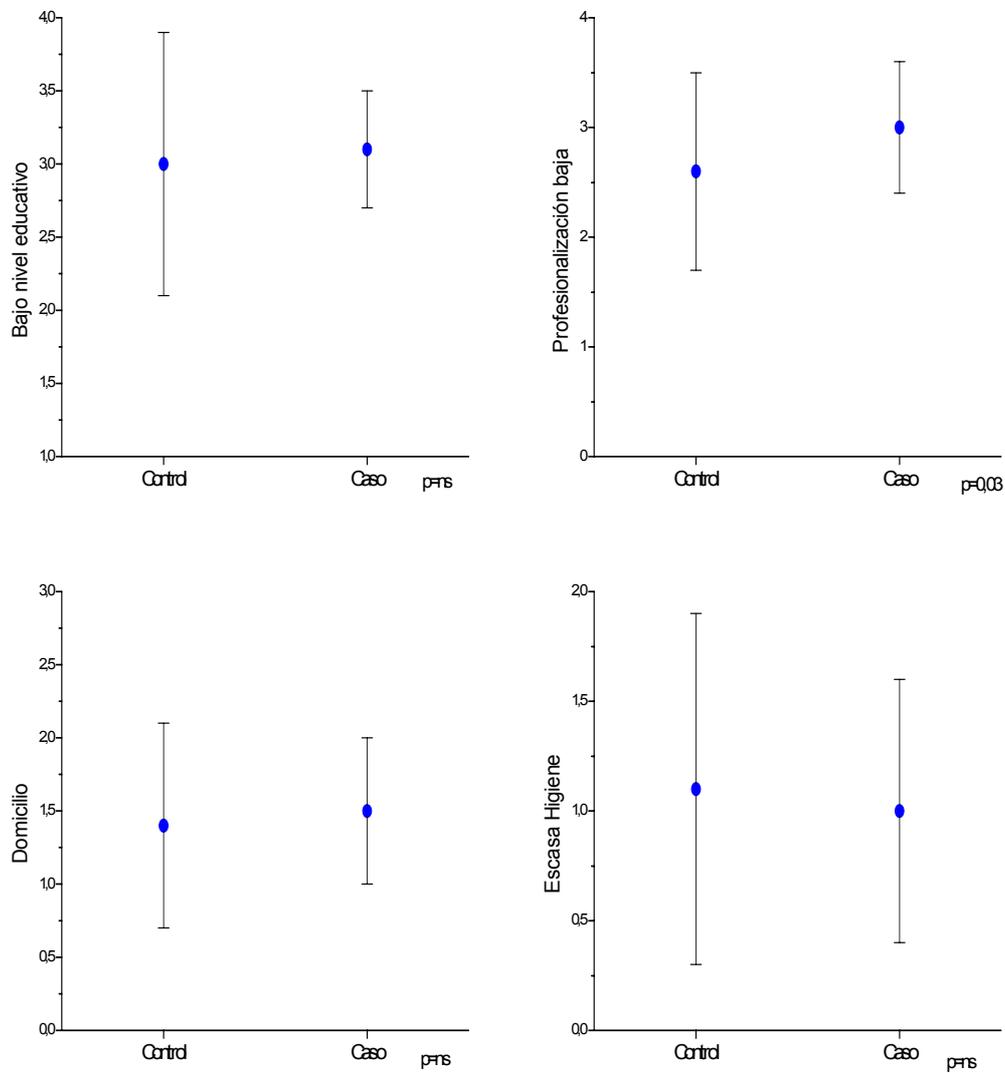
- Educación: licenciado, diplomado, secundaria, primaria, nada.
- Profesionalización: especialista, jefe sección, auxiliar, obrero, no cualificado.
- Domicilio: residencial, intermedio, rural, zona pobre.
- Higiene personal: buena, intermedia, mala.

A cada una de las categorías de las anteriores variables se le asignó un valor cuantitativo ordinal de forma jerárquica (desde el valor 0 para la categoría de menor riesgo hasta el valor correspondiente en la escala ordinal). Posteriormente se sumaron las puntuaciones individuales alcanzadas en cada uno de estos cuatro "items".

Los resultados del estudio de la variable perfil sociológico de riesgo están reflejados en la tabla VI.



**Fig. 31** Distribución por perfil sociológico global

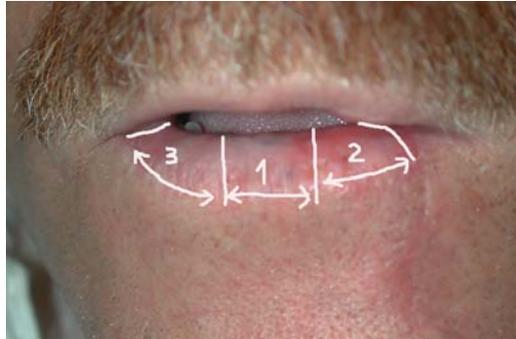


**Fig. 32** Distribución según la descomposición de la variable perfil sociológico de riesgo en cuatro grupos: nivel educativo, profesionalización, domicilio e higiene personal.

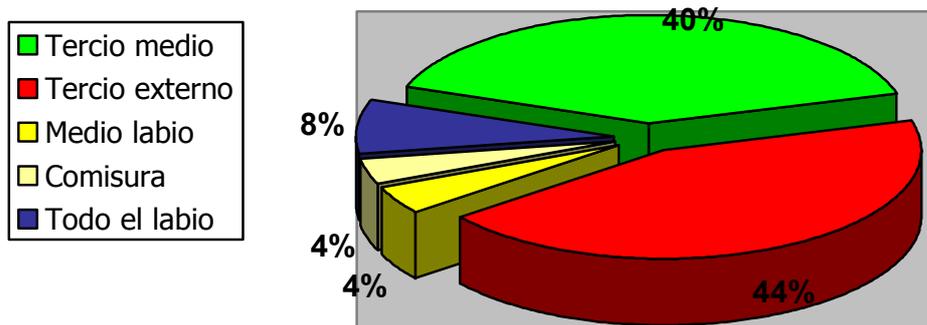
	<b>Control 58(%)</b>	<b>Caso 29(%)</b>	<b>p</b>
<b>Puntuación perfil sociológico de riesgo*</b>	8,2; 2,6	8,6; 1,3	0,31
<b>Educación:</b>			
- Licenciado	2 (3,4)	0 (0)	0,07
- Diplomado	3 (5,2)	0 (0)	
- Secundaria	4 (6,9)	1 (3,4)	
- Primaria	30 (51,7)	24 (82,8)	
- Nada	19 (32,8)	4 (13,8)	
<b>Profesionalización:</b>			
- Especialista	2 (3,4)	0 (0)	0,27
- Jefe Sección	7 (12,1)	0 (0)	
- Auxiliar	8 (13,8)	4 (13,8)	
- Obrero	34 (58,6)	20 (69,0)	
- No cualificado	7 (12,1)	5 (17,2)	
<b>Domicilio:</b>			
- Residencial	5 (8,6)	0 (0)	0,41
- Intermedio	27 (46,8)	15 (51,7)	
- Rural	25 (43,1)	13 (44,8)	
- Zona pobre	1 (1,7)	1 (3,4)	
<b>Higiene personal:</b>			
- Buena	11 (19,0)	5 (17,2)	0,42
- Intermedia	31 (53,4)	20 (69,0)	
- Mala	14 (24,1)	4 (13,8)	

**Tabla VI. Variable "Perfil sociológico de Riesgo"**

Con respecto a la **localización tumoral**, el 44% de los tumores estaban localizados en el tercio externo labial, el 40% en el tercio medio, un 8% de los pacientes presentaron invasión total del labio, un 4% ocupó la comisura y un 4% ocupó medio labio.



**Fig. 33** División del labio en tercios: 1) Tercio central, 2) y 3) Tercios laterales o externos.



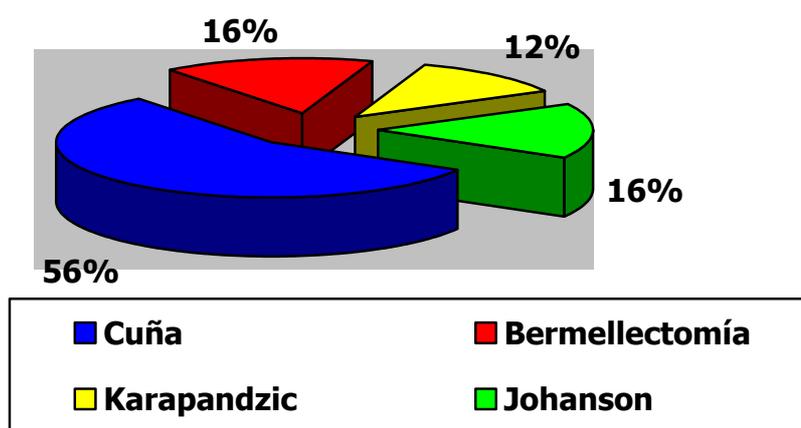
**Fig. 34** Localización de los distintos tumores en el labio

Con respecto a la **clasificación TNM**, un 88% de los casos se clasificó como T1N0M0, un 8% como T2N0M0 y un 4% como T3N0M0.

T1N0M0	88%
T2N0M0	8%
T3N0M0	4%

#### **TABLA VII. Distribución según clasificación TNM**

Con respecto a la técnica quirúrgica, la más empleada fue la resección en cuña que se realizó a 14 pacientes (56%), la segunda fue la bermellectomía aplicada a 4 pacientes (16%), la tercera la técnica de Karapandzic aplicada a 3 pacientes (12%) y en 4 pacientes se realizaron Johanson (16%).



**Fig. 35** Distintas técnicas quirúrgicas empleadas

### **Resultados a los cinco años tras la reevaluación de los pacientes**

A los cinco años de la intervención quirúrgica revisamos de nuevo a todos los casos para valorar la mortalidad por carcinoma escamoso de labio.

De los 29 pacientes que formaron el grupo casos únicamente uno falleció por la neoplasia labial. Otros pacientes (dos) fallecieron por otras causas sin relación con el carcinoma de labio.

El paciente que falleció por recidiva intratable del carcinoma escamoso de labio fue el paciente diagnosticado en estadio III.

Las buenas tasas de supervivencia a los cinco años (96,5%) tienen relación con un diagnóstico precoz (88% de los pacientes fueron catalogados como T1) y a la experiencia del equipo quirúrgico en el manejo de esta neoplasia.

Desde el punto de vista estético y funcional consideramos a los cinco años los siguientes parámetros:

#### **1.FUNCIONALIDAD**

- Para valorar la funcionalidad se le hizo al paciente beber con pajita un poco de agua, cuantificando de este modo los resultados:

1-No puede

2-Puede con dificultad

3-Puede correctamente

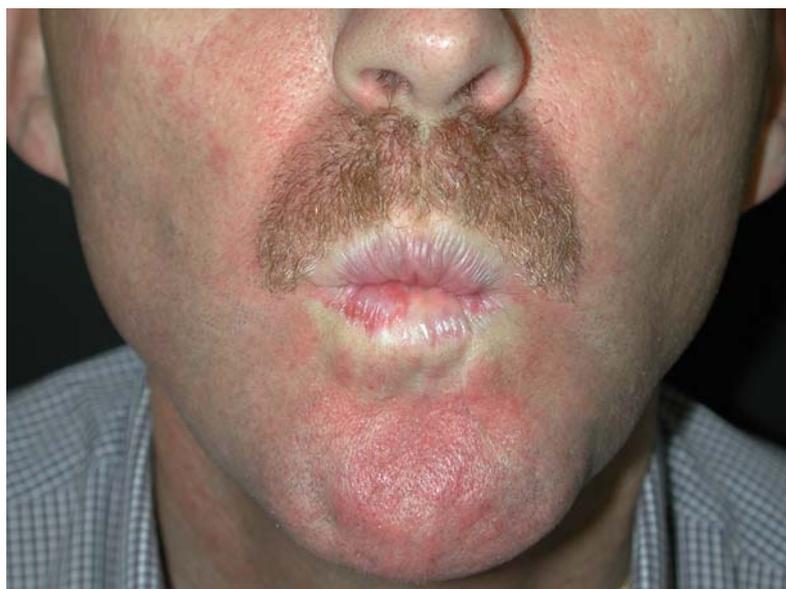
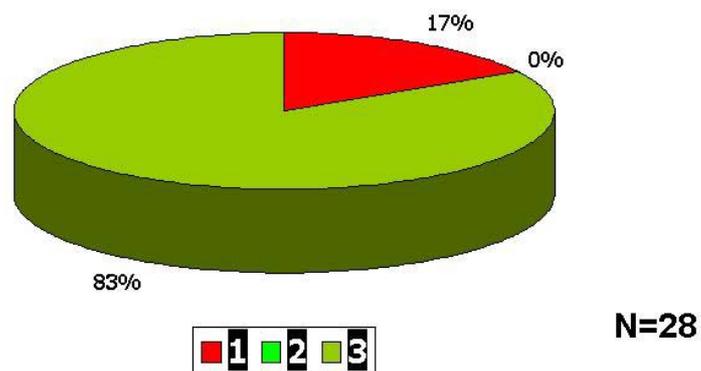
## **2. ESTÉTICA**

- Para valorar las secuelas estéticas producidas por la intervención se valoraron cicatrices y el alineamiento del bermellón (por el mismo médico), cuantificando de la siguiente manera los resultados:
  - A) CICATRICES
    - 1-Muy visibles
    - 2-Aceptables
    - 3-Casi invisibles
  - B) ALINEAMIENTO BERMELLÓN
    - 1-Defectuoso
    - 2-Aceptable
    - 3-Correcto

## **3. DISCRIMINACION SENSITIVA:**

- se valoró midiendo la sensibilidad labial con dos agujas
  - 1.Discrimina a  $> 6$  mm.
  - 2.Discrimina a 6 mm o menos
  - 3.Discrimina a 2mm o menos

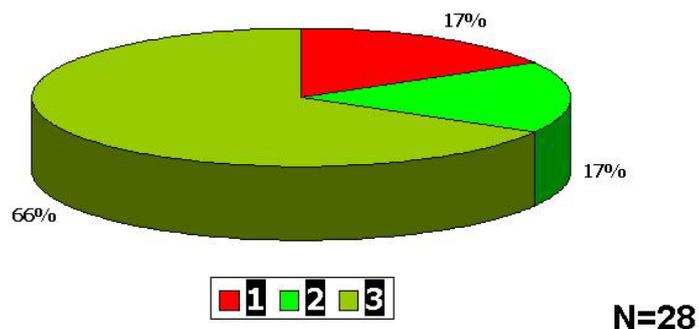
# FUNCIONALIDAD



**Fig 36. Funcionalidad considerada como correcta (puntuada como 3).**

# ESTETICA

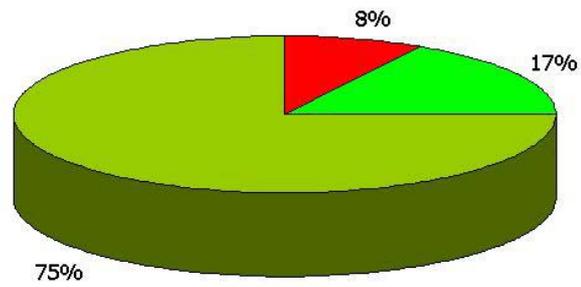
## A-CICATRICES



**Fig 37. Cicatrices consideradas como casi invisibles (puntuadas como 3).**

# ESTETICA

## B- ALINEAM. BERMELLON

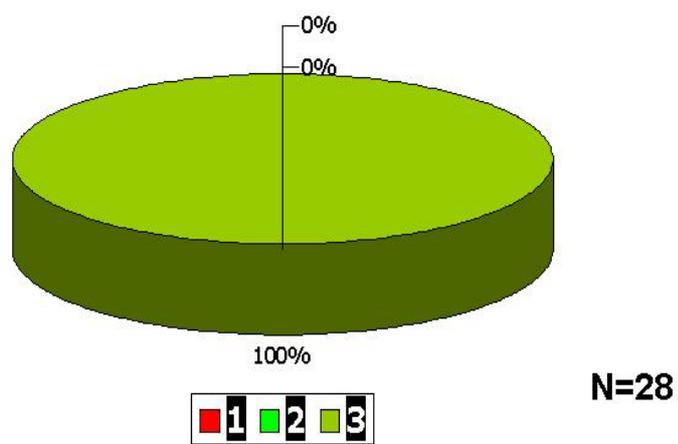


N=28



**Fig 38. Alineamiento del bermellón considerado como correcto (puntuado como 3).**

# DISCRIMINACION



## **7. DISCUSIÓN**

- **7.1 Factores de riesgo**
- **7.2 Supervivencia**
- **7.3 Resultados estéticos y funcionales**

### **7.1 Factores de riesgo**

La patogénesis del cáncer de labio tiene un carácter multifactorial. Por su especial ubicación parece lógico pensar que comparte factores etiológicos de los tumores cutáneos con factores etiológicos de los tumores de la cavidad oral. Existe interacción entre distintos factores ambientales (carcinógenos químicos, virus) y una serie de factores individuales (mecanismos inmunológicos, susceptibilidad genética, estado nutricional, etc.) Por todo ello es difícil aislar los factores de riesgo específicos. Existen numerosas publicaciones que hacen referencia a la etiología del cáncer oral, pero pocas en las que se investigue la etiología específica del cáncer de labio. Se han descrito un número de posibles factores de riesgo que vamos a ir analizando y comparando con nuestros resultados:

#### **7.1.1 Radiación Solar:**

Numerosos estudios han mostrado la implicación de la radiación solar como factor de riesgo mayor en la génesis del cáncer de labio. En dichos estudios se ha medido la exposición solar de modo indirecto, bien analizando diferentes profesiones (expuestos al sol: granjeros, pescadores, etc) o bien a

través del lugar de residencia geográfica (rural o no rural). Estos estudios se han realizado en muchos países del mundo incluyendo: Grecia **(13)**, Francia **(59)**, Italia **(60)**, Finlandia **(61-66)**, Suecia **(67)**, Holanda **(68,69)**, Escocia **(31)**, Canadá **(70,71)**, EEUU **(27,72,73)** y Australia **(41)**.

En nuestro país ha sido publicado un estudio caso-control realizado en Granada sobre 105 pacientes afectados de carcinoma escamoso de labio entre los años 1987-89 **(33)**.

De este grupo de autores destacamos la publicación de Dardanoni en 1984 **(60)** sobre un estudio caso-control de diseño muy similar al nuestro en el que mostró que la radiación solar medida como trabajo expuesto al sol sí se podía considerar un factor de riesgo aislado para el desarrollo del carcinoma escamoso de labio. Dardanoni consideró que la exposición a altas dosis de radiación solar, probablemente asociada a la actividad de trabajar en el campo, la complejidad RHC y el bajo nivel socioeconómico podían ser considerados como factores de riesgo.

Existe una asociación positiva entre carcinoma escamoso de labio y residencia rural, de modo que el carcinoma escamoso de labio es más frecuente en áreas rurales que en áreas urbanas **(31,60,65,68,69)**.

También destacar las conclusiones del estudio realizado por Perea-Milla **(33)** quien tras analizar 105 pacientes frente a controles concluye que esta neoplasia comparte factores etiológicos de los tumores cutáneos (exposición solar y

fenotipo) con factores etiológicos del carcinoma oral (alcohol, tabaco, bajo nivel socioeconómico).

En el trabajo publicado por De Visscher **(69)** se relaciona la incidencia de carcinoma escamoso de labio y latitud geográfica. A este respecto, De Visscher muestra una asociación positiva entre la incidencia y la latitud decreciente.

Existen datos que apoyan la importancia de la radiación solar como factor etiológico y que son los siguientes:

1. El labio inferior recibe la radiación solar más directa y perpendicular que el labio superior **(23)**. A su vez presenta una incidencia de cáncer de labio mucho mayor que el labio superior. Lindqvist y Teppo proponen **(64)** que se considere al cáncer de labio superior como una entidad diferente del verdadero cáncer de labio localizado en el labio inferior dado su distinto patrón epidemiológico. Este punto es apoyado por el trabajo de S. Moore en Australia **(41)** publicado en 2001.

2. Las mujeres presentan una incidencia mucho menor de cáncer de labio, quizás debida a la menor frecuencia de trabajo expuesto al sol y al efecto protector de los cosméticos **(41,72,73,74)**.

3. Los pacientes de raza negra tienen una menor incidencia de cáncer de labio, que parece ser debida a la acción protectora de la melanina frente a la radiación solar **(21,22)**. Estudios recientes han mostrado una alta correlación

entre la expresión del p53, la queratosis solar y el cáncer de labio **(23,75,76,77)**.

Otros autores, por el contrario, opinan que no está claro el considerar la radiación solar como un factor de riesgo aislado: Szpak *et al*, 1977; Lindqvist y Teppo, 1978; Douglas y Gammon, 1984. Concretamente, los trabajos publicados por Lindqvist en Finlandia en 1979 sugieren que la radiación solar por si sola no es suficiente para desarrollar un carcinoma escamoso de labio inferior, concurriendo de modo sinérgico otros factores (tabaco, dieta, bajo estatus socioeconómico) **(3,25,61-64)**. Khuder, en 1999 concluyó que la exposición solar inducida por el trabajo al aire libre no debe ser el único factor decisivo en la génesis del carcinoma escamoso de labio y sugiere que existen otros factores etiológicos que interaccionan de manera sinérgica con la exposición solar **(3)**.

**El punto de partida de nuestra investigación fue el considerar que en la Isla de Mallorca tenemos unas horas de exposición solar diarias superiores a la media nacional (7). Por otra parte no existe en nuestra comunidad autónoma ningún estudio epidemiológico de estas características. En nuestro trabajo hemos investigado la exposición solar en función del número de horas de exposición solar de los pacientes. En base a ello hemos definido la variable "exposición solar" como una exposición solar diaria mayor de 6 horas. Un 82,8 % de los casos (pacientes con carcinoma escamoso del labio inferior) presentó**

**una exposición solar diaria >6 horas mientras el porcentaje de controles (pacientes sin carcinoma escamoso de labio) con la misma exposición solar fue del 41,4 %. De este modo encontramos significación estadística ( $p=0,001$ ) entre la asociación de carcinoma escamoso de labio inferior y exposición solar diaria > 6h.**

**Nuestro trabajo coincide con la mayoría de publicaciones en las que se establece la relación directa entre la exposición al sol y cáncer de labio. A diferencia de otros trabajos comentados en esta discusión, nosotros no hemos interrogado al paciente sobre si trabajaba expuesto al sol o si vivía en medio urbano o rural, lo que hemos hecho ha sido interrogar sobre el número de horas que el paciente pasaba expuesto al sol y hemos considerado que una exposición mayor a 6h/d es una exposición de riesgo.**

**A diferencia de autores como Szpak, Lindqvist, Douglass o Gammon, que sugieren que la radiación solar por si sola no es suficiente para desarrollar un carcinoma escamoso de labio inferior, concurriendo de modo sinérgico otros factores (tabaco, dieta, bajo estatus socioeconómico), nosotros no ponemos en duda la actuación sinérgica de otros factores pero hemos visto que esta variable, analizada de modo individual y con una muestra relativamente pequeña, es muy significativa. Desde este punto de vista nos**

**posicionamos más en la línea de los trabajos publicados en los siguientes países: Grecia (13), Francia (59), Italia (60), Finlandia (61-66), Suecia (67), Holanda (68,69), Escocia (31), Canadá (70,71), EEUU (27,72,73) y Australia (41).**

**Es conocida la relación existente entre el color de los ojos, el color del pelo, el tipo de piel y el riesgo de desarrollar melanoma maligno y otros tumores cutáneos no melanomas. De este modo, los pacientes pelirrojos de ojos claros, piel blanca con dificultad para broncearse y propensión a tener pecas (fenotipo RHC) han sido identificados como pacientes con riesgo genético para desarrollar melanoma y tumores cutáneos no melanocíticos, especialmente cuando se combinan con el factor de riesgo ambiental que supone la radiación ultravioleta. Parece que el receptor humano de la melanocortina (MC1R) es la llave que determina el proceso de pigmentación (117-119). Con respecto al cáncer de labio existen publicaciones que asocian dicha neoplasia al fenotipo piel blanca, pelirrojo y ojos azules (60). En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes pelirrojos, de ojos azules, piel clara, con sensibilidad al sol, que presentaron un antecedente de lesión en piel expuesta, con una exposición solar diaria mayor de 6 horas y una ocupación de riesgo, presentaron un riesgo significativamente aumentado de desarrollar cáncer de labio.**

**Estos datos coinciden en su totalidad por los publicados por Dardanoni (60). También coinciden con los publicados por Perea-Milla (33). Este autor además considera que la edad a la que se reciben las primeras quemaduras solares es determinante y lo considera una variable de riesgo. Existe un efecto protector cuanto más tarde se reciban estas primeras quemaduras solares.**

**También hemos evaluado la presencia en el paciente (objetivada por el investigador principal) de lesiones cutáneo-mucosas no específicas en zonas expuestas al sol (queilitis actínica, lesiones costrosas). Encontramos dichas lesiones en un 62,1% de los casos y en un 17,2% de los controles. También en esta variable hallamos significación estadística ( $p=0,001$ ) entre la presencia de carcinoma escamoso de labio inferior y la existencia de lesiones cutáneomucosas en zonas expuestas al sol. Estos datos coinciden con los publicados por Dardanoni (60).**

**Los estudios de Darlington y Drolet han mostrado la efectividad en la prevención de estas lesiones inducidas por el sol, concretamente de las queratosis solares, de la aplicación diaria de fotoprotectores (120,121).**

**Otra variable que se analizó en relación a la exposición solar fue la existencia de eritema solar (urticaria solar). Se interrogó como**

**episodio de eritema solar (urticaria solar) definido como lesiones que aparecen en la piel como reacción poco frecuente en los minutos siguientes a la exposición solar, y que se caracterizan por la aparición de áreas de enrojecimiento e inflamación. Su instauración es aguda, en pocos minutos, y las lesiones son sobreelevadas recordando las de la urticaria. Más rara vez aparecen ampollas o zonas más engrosadas y descamativas.**

**El porcentaje de casos que habían presentado eritema solar fue del 48,3% frente al 22,4% de los controles ( $p=0,01$ ), encontrando nuevamente significación estadística entre la asociación de carcinoma escamoso de labio inferior en pacientes con tendencia al eritema solar.**

**Con respecto al color de los ojos hallamos diferencias estadísticamente significativas, observando una tendencia en el grupo de los casos hacia el fenotipo RHC, siendo el porcentaje de pacientes con ojos azules en el grupo de los casos de 34,5 frente al 15,5 en el grupo de los controles ( $p=0,04$ ).**

**En cuanto al tipo de piel volvimos a observar la tendencia al fenotipo RHC en el grupo de los casos que mostraron un 48,3% de piel clara frente al 25,9% de los controles ( $p=0,08$ ). Para definir el tipo de piel nos basamos en la clasificación de Fitzpatrick, de modo que consideramos (siempre explorada por el mismo investigador):**

- **Piel clara como Fitzpatrick tipo II (blanca)**
- **Piel intermedia como Fitzpatrick tipo III (intermedia)**
- **Piel oscura como Fitzpatrick tipo IV (marrón)**

**Estos resultados coinciden totalmente con los resultados obtenidos por Perea-Milla en su estudio de casos y controles (33). Según este autor la exposición solar acumulada durante la vida laboral es un predictor del carcinoma escamoso labial. Dicho autor sugiere que la susceptibilidad genética a la radiación solar medida por el color de los ojos y el fenotipo cutáneo descrito por Fitzpatrick tiene un papel relevante e independiente. El hallazgo de características fenotípicas como factores de riesgo (ojos claros, facilidad para quemadura solar, piel pelirroja) permite identificar a los grupos poblacionales susceptibles de sufrir este tipo de neoplasia. Para Perea Milla la exposición solar excesiva en la infancia sobrepasa los mecanismos reparadores y debe evitarse siendo un factor de riesgo añadido (33).**

### 7.1.2 Tabaco Fumado:

El uso del tabaco en sus múltiples formas ha sido clásicamente estudiado y es habitualmente citado como factor etiológico del cáncer oral. Sin embargo el rol del tabaco en la patogénesis del cáncer de labio no ha sido todavía aclarado hasta el momento actual.

**En nuestro estudio hemos abordado el tabaquismo de la siguiente manera: se interrogó a los pacientes sobre si en algún momento de su vida habían fumado por un periodo de tiempo ininterrumpido  $\geq 4$  meses, y sobre el tipo de tabaco que fumaban o habían fumado (cigarrillos, pipas o puros). Dentro del tipo cigarrillos se averiguó si éstos eran rubios o negros, si eran con o sin filtro y el número diario. Dentro del tipo puros se clasificaron en tres tamaños: pequeños, medianos o grandes; y se interrogó por el tamaño y número de puros fumados al día. Dentro del tipo pipa se interrogó por el número de pipas que el paciente fumaba al día. También se obtuvieron datos sobre el número de años en los que el paciente había fumado continuamente y sobre el tiempo que el paciente había estado sin fumar.**

**En lo referente al tabaquismo mayor a 4 meses obtuvimos los siguientes datos: un 82,8% de los casos llevaba fumando  $> 4$  meses**

mientras que un 67,2% de los controles también fumaba desde hacía un periodo de tiempo no inferior a 4 meses.

La media de años fumando fue de 43,6 en los casos y de 38,1 en los controles. La media de cigarrillos fumados al día en el grupo de los casos fue 23,8 mientras que en el grupo de los controles fue de 26,2 cigarrillos.

De nuestro estudio se desprende una tendencia entre el grupo de pacientes con cáncer y el tabaquismo. Este punto coincide con lo publicado por Blomqvist en 1991 (81). En el estudio realizado por este autor (81) se compararon 61 pacientes con cáncer de labio (casos) con 61 pacientes no oncológicos (controles). Observó un mayor consumo de tabaco entre los pacientes con cáncer de labio pero no pudo establecer una correlación íntima entre ambos.

Perea-Milla (33) en su estudio sobre casos y controles considera que tanto el tabaco como el alcohol tienen relación directa con el carcinoma escamoso de labio. Además encuentra una interacción entre el consumo de alcohol y el hábito de dejar el cigarrillo sobre el labio mientras se fuma, hecho que es independiente de la cantidad de tabaco que se fuma. Según este autor el efecto del alcohol (en consumos de moderado a excesivo) es más importante en sujetos con este hábito.

**Estos datos son coherentes con la interacción que existe entre el alcohol y el tabaco en el cáncer de cavidad oral y faringe.**

**Un extenso número de estudios sobre el potencial carcinogénico del tabaco dejan claro su papel como inductor tanto en tumores benignos como malignos de piel (81). En el labio además del daño tisular provocado por el humo, existe un daño producido por el calor local.**

**Creemos que con una muestra mayor de pacientes con diagnóstico de cáncer de labio las conclusiones a este respecto podrían ser más contundentes y ello nos da pie a seguir profundizando en el tema.**

**Por otro lado coincidimos con Blomqvist y con Lindqvist en que existen otros factores exógenos y endógenos que son sinérgicos y que probablemente tengan gran importancia en la génesis multifactorial de esta neoplasia.**

**Ante estas controversias es evidente que hacen falta más estudios clínicos con un buen diseño y análisis para aclarar el papel de este factor de riesgo de un modo más exacto.**

### 7.1.3 Virus:

Se han asociado algunos virus con el cáncer oral como son el virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) y virus del papiloma humano (HPV) (9).

**Hemos interrogado a los pacientes del estudio sobre el antecedente de lesiones herpéticas en el labio inferior obteniendo los siguientes resultados: el 48,3% de los casos incluidos en el estudio presentaron algún antecedente de infección herpética en el labio inferior, mientras que en el grupo de los controles este antecedente ocurrió en un 32,8%. Al igual que en la mayoría de trabajos publicados (60), no hemos podido asociar esta variable de un modo estadísticamente significativo con el desarrollo de carcinoma escamoso de labio inferior ( $p=0,2$ ). En el trabajo publicado por Perea-Milla (33) se identifica una interacción entre fototipo y antecedente de verrugas esporádicas sugiriendo el posible papel del papilomavirus humano y /o inmunodeficiencia.**

#### 7.1.4 Ocupación

Clásicamente se ha considerado que algunos gremios con ocupaciones al aire libre como pescadores, granjeros o albañiles son más propensos a desarrollar cáncer de labio.

**En nuestro estudio hemos definido Ocupación de riesgo las siguientes profesiones (en todas ellas los pacientes pasaban >6 horas diarias de exposición solar): agricultores, albañiles y otros trabajadores de la construcción, alquiladores de barcas, engrasador de barcos, ganaderos o pastores, pescadores y playeros.**

**Dentro de las profesiones no consideradas de riesgo existían: comerciales, trabajador de almacén, amas de casa, camareros, conductores, carniceros, carteros, cocineros, carpinteros, comerciantes, economistas, ingenieros, historiadores, pintores, gasolineros, mecánicos, prostitutas y zapateros.**

**De este modo hemos encontrado que un 82,8% de los casos en nuestra serie eran pacientes con una ocupación de riesgo para el desarrollo de un carcinoma escamoso de labio inferior mientras que los porcentajes de ocupación de riesgo para el grupo de los controles fueron del 34,5%. En esta variable hemos identificado una asociación muy significativa ( $p= 0,001$ ) entre ocupación y desarrollo del tumor.**

#### 7.1.5 Status socioeconómico

Los estudios publicados por Dardanoni, Pukkala y Perea-Milla **(33,60,65)** han mostrado que el estatus socioeconómico es una importante variable independiente en el desarrollo del cáncer de labio.

Concretamente, en la publicación de Dardanoni se realiza un estudio caso-control sobre 53 pacientes varones afectados de carcinoma escamoso de labio en la población de Ragusa (Sicilia). Cada caso se aparea con dos controles que se seleccionan del mismo hospital del que se obtiene cada caso. A través de un cuestionario se estudian los clásicos factores de riesgo, obteniendo asociación significativa con ojos azules, piel blanca, trabajo expuesto al sol y bajo nivel socioeconómico. No se encuentran asociaciones significativas con Herpes labialis ni con el tabaco. Es especialmente interesante la escala que Dardanoni utiliza para valorar el status socioeconómico

En el trabajo publicado por Pukkala en 1994 **(63)** se concluye que las clases sociales más bajas tienen una incidencia 5 veces mayor de presentar cáncer de labio. Atribuyen dicha incidencia a las diferencias en los hábitos de consumo de tabaco y de las actividades profesionales entre distintas clases sociales.

En el trabajo publicado por Perea-Milla **(33)** se identifica el bajo nivel educacional como una variable independiente para el desarrollo de carcinoma escamoso de labio que traduce un bajo status socioeconómico. Dicho autor

sugiere que puede estar en relación con defectos nutricionales y elevada exposición solar, propios de un status socioeconómico bajo, especialmente relevante en algunas zonas de la provincia de Granada.

**En nuestro estudio y basándonos en la literatura (60,65) hemos creado el "perfil sociológico de riesgo" constituido por la composición de las siguientes variables:**

- **Educación**: licenciado, diplomado, secundaria, primaria, nada.
- **Profesionalización**: especialista, jefe sección, auxiliar, obrero, no cualificado.
- **Domicilio**: residencial, intermedio, rural, zona pobre.
- **Higiene personal**: buena, intermedia, mala.

A cada una de las categorías de las anteriores variables se le asignó un valor cuantitativo ordinal de forma jerárquica (desde el valor 0 para la categoría de menor riesgo hasta el valor correspondiente en la escala ordinal). Posteriormente se sumaron las puntuaciones individuales alcanzadas en cada uno de estos cuatro "items". De este modo no hemos podido asociar un perfil sociológico de riesgo ( $p=0,31$ ), si bien podemos intuir la existencia de una tendencia no estadísticamente significativa entre el grado de educación de los pacientes afectos de carcinoma escamoso de labio y los controles

**( $p=0,07$ ). Este punto concordaría de un modo no significativo con el estudio de Perea-Milla (33).**

#### 7.1.6 Alcohol

El papel del alcohol está claramente relacionado en el cáncer oral **(93)** pero no ha sido relacionado claramente con el carcinoma de labio. No se considera un factor de riesgo para dicha neoplasia **(70)**.

**En nuestro estudio no hemos encontrado asociaciones estadísticamente significativas para el desarrollo de cáncer de labio en las distintas formas de consumo de alcohol interrogadas (cantidad total ingerida a la semana, ingesta en la actualidad, antecedentes de alcoholismo, intensidad (leve, moderada o intensa) o el tiempo total de ingesta de alcohol (en años).**

**Son interesantes las conclusiones obtenidas por Perea-Milla (33) referentes al consumo de alcohol y tabaco que han sido expuestas en la discusión sobre el tabaco.**

## **7.2 Supervivencia**

**Con respecto al tratamiento del carcinoma escamoso de labio pensamos al igual que otros autores (99,100,101,106,122) que el tratamiento quirúrgico es más adecuado que la radioterapia por permitir un manejo más rápido y rehabilitación precoz de los pacientes. Asimismo, proporciona una evaluación completa del tumor mediante el estudio histopatológico, ofrece información sobre los márgenes quirúrgicos de resección, tiene mayores tasas de curación en lesiones avanzadas, evita las complicaciones precoces y tardías de la radioterapia y obtiene resultados superiores desde el punto de vista cosmético y funcional. La radioterapia es la alternativa cuando la cirugía tiene un riesgo inaceptable para el paciente o para aquellos casos que se consideran inoperables.**

**La supervivencia general varía según las distintas series. Bilkay (99) aporta una supervivencia a los cinco años de tratamiento quirúrgico del 72,9% con una tasa de recurrencia del 39,8% en un estudio sobre 118 pacientes tratados quirúrgicamente. Veness (100) en un estudio sobre 93 pacientes aporta una supervivencia del 85% a los cinco años del tratamiento quirúrgico. De estos pacientes un 64% fue diagnosticado como T1N0M0.**

**De Visscher (101), en un estudio sobre 184 pacientes tratados quirúrgicamente, muestra un 92,9 % de pacientes diagnosticados en estadio I. La supervivencia general a los 5 años es del 78 % y del 61% a los diez años. La supervivencia libre de enfermedad es a los cinco años del 86% siendo del 81% a los diez años. Dicho autor concluye que la recurrencia local se asoció con el tamaño tumoral y márgenes quirúrgicos afectos. Considera que los factores pronósticos de desarrollo de metástasis regionales son el espesor tumoral, el patrón infiltrativo y la invasión perineural.**

**En nuestra serie el 88% de pacientes fueron diagnosticados en estadio I (T1N0M0), siendo la supervivencia general a los cinco años del 89,6 % y la supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 96,5 %. Las buenas tasas de supervivencia a los cinco años (96,5%) tienen relación con un diagnóstico precoz (88% de los pacientes fueron catalogados como T1) y experiencia del equipo quirúrgico en el manejo de esta neoplasia.**

### **7.3 Resultados estéticos y funcionales**

**Existen pocos trabajos donde se realice una valoración estética y funcional del labio (107, 115, 123, 124, 125). Blomgren (126) analiza la sensibilidad del labio sin concretar los resultados de su trabajo. Cerezo (107) estudia pacientes que ha sido irradiados. Costas (124,125) analiza los resultados en pacientes intervenidos quirúrgicamente por carcinoma escamoso de labio inferior.**

**En nuestro estudio hemos utilizado parámetros parecidos a los que utiliza Costas (125) analizando la estética desde dos puntos de vista: el aspecto de las cicatrices y el alineamiento del bermellón labial. Cada variable fue valorada por el mismo investigador otorgando una puntuación. La funcionalidad se analizó explorando la capacidad del paciente de beber mediante una cañita y también se valoró mediante puntuación. Por último analizamos la sensibilidad puntuando según la discriminación sensitiva.**

**La extirpación quirúrgica debe contemplar unos márgenes entre 0,5-1 cm. Con los márgenes quirúrgicos adecuados rara vez se obtienen márgenes quirúrgicos menores de un tercio del labio. En estos casos, cuando se lleva a cabo un colgajo, se deben respetar las unidades estéticas de la cara y labio y se debe intentar colocar las suturas sobre**

**arrugas naturales o bien sobre la unión de las distintas unidades estéticas faciales.**

**Todos los autores están de acuerdo en que el labio extirpado debe ser reconstruido con un tejido de textura y color similar, estar innervado y dotado de capacidad funcional. El tipo de reconstrucción va a depender del defecto y su localización. Cuando el defecto es menor de un tercio se recomienda de forma unánime el cierre directo, bien en "V", bien en "W". Algunos autores como Bocchi (127) sugieren innovaciones sobre estas técnicas de cierre directo. A partir de este punto hay gran variedad de técnicas entre los diferentes autores y escuelas. Nosotros recomendamos la técnica de Johanson (115) para los defectos centrales. Consideramos que es una técnica fácil de ejecutar que nos permite cerrar hasta un 50-60% de defectos labiales centrales sin apenas dejar defectos estéticos. A diferencia de Costas (125), que considera que esta técnica es inadecuada para defectos mayores del 50% del labio inferior, coincidimos con otros autores (128) en que esta técnica en escalera permite cerrar defectos de hasta dos tercios del labio con excelentes resultados estéticos sin dejar microstomía.**

**Para los defectos laterales que no afecten a la comisura recomendamos utilizar la técnica de Karapandzic (114). Esta técnica**

**permite una funcionalidad y sensibilidad labial excelente. Desde el punto de vista estético permite la colocación de cicatrices en ambos surcos nasogenianos siendo estas inapreciables si se ejecuta correctamente. El aporte de tejido labial es de espesor total conservando los pedículos vasculares y nerviosos. El único inconveniente que tiene esta técnica es la microstomía que puede provocar. Coincidimos con Rashid (129) y con Costas (125) en que esta microstomía muestra una mejoría gradual con el paso del tiempo**

**Cuando el defecto afecta a la comisura coincidimos con Costas (125) en que nos parece adecuada la técnica de Colmenero (130) que permite la reconstrucción de grandes defectos (hasta el 70% del labio) creando una nueva comisura mediante una técnica de rotación avance.**

**En defectos totales del labio inferior tienen cabida las técnicas microquirúrgicas que también se ha demostrado que pueden aportar buenos resultados estéticos, funcionales y sensitivos (131).**

## **8. CONCLUSIONES**

**1.** Con respecto al estudio de los potenciales factores de riesgo asociados al desarrollo de carcinoma escamoso de labio inferior en una muestra representativa de la población de Baleares podemos concluir que:

- Los pacientes pelirrojos, de ojos azules, piel clara, con sensibilidad al sol, que presentaran un antecedente de lesión en piel expuesta, que tuvieran una exposición solar diaria mayor de 6 horas y que tuvieran una ocupación de riesgo, presentaron un riesgo significativamente aumentado de desarrollar cáncer de labio.
- Una vez ajustadas las variables para eliminar el potencial efecto confusor de los factores de riesgo, consideramos que el tener una exposición solar mayor de 6 horas y el presentar un antecedente de lesión en piel expuesta aumenta de forma independiente y significativa el riesgo de desarrollar cáncer de labio en aproximadamente unas 4 veces.
- Existe una interacción multiplicativa entre la exposición solar y el antecedente de lesión en piel expuesta, de manera que el riesgo puede aumentar hasta en 12 veces.

- Según los datos del registro oncológico de Baleares las cifras de cáncer de labio en nuestra isla están entre las más altas de Europa. Además, Mallorca tiene un índice de horas de exposición solar superior en un 8% a la media nacional. Este hecho, junto con la alta frecuencia de actividad laboral marítima (en sus vertientes turística y pesquera) condiciona un número mayor de pacientes de riesgo que en otras áreas con igual o mayor exposición solar.
- No podemos cambiar el fenotipo de los pacientes. Sí podemos incidir altamente en evitar al máximo la exposición a radiación solar a través de la generalización de medidas protectoras frente a ella. Estas medidas, que cada vez son más aconsejables en la población general, se vuelven imprescindibles en aquellas personas con factores catalogados de riesgo para el desarrollo de la patología que nos ocupa. Determinadas ocupaciones de riesgo son susceptibles de instaurar medidas de prevención a nivel laboral.
- El hecho de no hallar asociación estadísticamente significativa entre determinados factores, tal como el tabaquismo y el desarrollo de cáncer de labio no significa que no se impliquen de ningún modo en su génesis. A este respecto, creo importante destacar el carácter

multifactorial de este tipo de neoplasia y el hecho de que este tipo de factores (demostrados en la literatura como potentes carcinógenos en otras localizaciones) deben ser evitados de igual manera.

- 2.** Con respecto al estudio de los resultados a los cinco años (estéticos y funcionales) del tratamiento quirúrgico realizado a los pacientes afectos de carcinoma escamoso de labio incluidos en el estudio podemos concluir que en un 85% de los casos la funcionalidad del esfínter labial fue calificada como correcta. En un 66% las cicatrices fueron consideradas como casi invisibles, siendo el alineamiento del bermellón labial calificado como correcto en un 75%. Pensamos que nuestros resultados son satisfactorios y que coinciden con la literatura referente a resultados estéticos y funcionales.
  
- 3.** Con respecto al estudio de la supervivencia a los cinco años de los pacientes afectos de carcinoma escamoso de labio incluidos en el estudio, podemos concluir que las buenas tasas de supervivencia a los cinco años (96,5%) tienen relación con un diagnóstico precoz (88% de los pacientes fueron catalogados como T1) y con la experiencia del equipo quirúrgico en el manejo de esta neoplasia.

Finalmente queremos recalcar que el cáncer de labio supone un problema de salud pública importante en nuestras islas, y creemos que los esfuerzos para combatir su morbilidad y mortalidad deben encauzarse a tres niveles:

- ✓ **PREVENCION PRIMARIA:** Intentar disminuir al máximo la exposición a la luz ultravioleta. Utilización de protectores solares, especialmente en determinadas profesiones de riesgo.
- ✓ **PREVENCION SECUNDARIA:** Chequeos profesionales en busca de lesiones labiales y autoexploración labial.
- ✓ **PREVENCION TERCIARIA:** Prevención y detección precoz de otros tumores relacionados con la radiación ultravioleta.

Jorge Caubet Biayna

Palma Abril 2004

***ANEXO 1: Cuestionario***

- Nombre y Apellidos
- Sexo
- Caso o control
- Color del pelo (negro, marrón, rojo, rubio, gris)
- Color de ojos (azul, gris, verde, marrón)
- Color de piel (clara, intermedia, oscura)
- Antecedente eritema solar (sí, no)
- Lesiones cutáneo-mucosas zonas expuestas al sol (sí, no)
- Antecedente herpes labial (sí, no)
- Exposición solar diaria (>6h, <6h)
- Fumador >4 meses seguidos (sí, no)
- Tipo de tabaco (cigarrillo, pipa, puro, otros)
- Tipo de cigarrillo (rubio con filtro, rubio sin f, negro con f, negro sin f, más de un tipo)
- Tipo de puro (grande, mediano, pequeño)
- Número de pipas al día
- Años fumando (en años)
- Tiempo sin fumar (en meses)
- Número de cigarrillos día
- Número de puros día

- PERFIL SOCIOLÓGICO DE RIESGO
  - Educación (licenciado, diplomado, FP, estudios primarios, analfabeto)
  - Profesionalización (especialista, jefe sección, empleado auxiliar, obrero, obrero ocasional)
  - Domicilio (residencial, intermedio-urbano, rural, zona pobre)
  - Higiene personal (buena, intermedia, pobre)
- Ocupación (especificada)
- Bebedor de alcohol actual (sí, no)
- Bebedor de alcohol en algún momento (sí, no)
- Edad a la que inició consumo de alcohol
- Frecuencia consumo de alcohol
  - Diario + fin de semana
  - Diario
  - 3-4 veces semana
  - 1-2 veces semana
  - Fines de semana
  - 1-2 veces mes
  - Menos

- Tipo de bebida alcohólica
  - Vino
  - Cerveza
  - Coñac
  - Licores
  - $\geq 2$  bebidas de  $< 25^\circ$  sumadas
  - $\geq 2$  bebidas de  $\geq 25^\circ$  sumadas
- Cantidad de alcohol (en gramos/semana)
- Tiempo bebiendo alcohol (en años)
- Número de tazas de café al día
- Número de tazas de té al día
- Consumo de fruta (diario, ocasional, nunca)

***Anexo 2. Modelo de consentimiento informado.*****CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El paciente, \_\_\_\_\_  
he sido informado del tipo de lesión que padezco y doy mi consentimiento para formar parte del estudio que realiza el Dr. Jorge Caubet sobre verificación de factores de riesgo del carcinoma escamoso de labio inferior. Asimismo se que puedo abandonar libremente el estudio en el momento que así lo desee.

Fecha:

Firmado:

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The International Classification of Diseases. 9th ed. Geneva: World Health Organization, 1977.
2. World Health Organization. The International Classification of Diseases. 10th ed. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. Khuder SA Etiologic clues to lip cancer from epidemiologic studies on farmers. Scand J Work Environ Health (Finland) 1999;25(2):125-30.
4. Howell RE, Wright BA, Dewar R. Trends in the incidence of oral cancer in Nova Scotia from 1983 to 1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003; 95(2):205-12.
5. Raspall G. Cirugía Maxilofacial. Ed. médica Panamericana. Madrid: 305-317, 1997.
6. Quaderns de càncer de les Illes Balears. El càncer a Mallorca 1993-1996 incidència i mortalitat. ISSN: 1695-2899. Unitat d' Epidemiologia i registre de Càncer de les Illes Balears. Num 1 Septiembre 2002.
7. Guía resumida del clima en España 1960-1990. Ministerio de Obras Públicas, Transportes y Medio Ambiente, 1995.
8. Morton RP, Missotten FEM, Pharoah POD. Classifying cancer of the lip: an epidemiological perspective. Eur J Cancer Clin Oncol 1983; 19(7): 875-879.

9. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis* 1999; 5(3):185-95.
10. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. *J Am Dent Assoc* 1976;92: 571-574.
11. Fahmy MS, Sadeghi A, Behmard S. Epidemiologic study of oral cancer in Fars Province, Iran. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1983;11: 50-58.
12. Chen J, Katz RV, Krutchoff DJ et al. Lip cancer-incidence trends in Connecticut, 1935-1958. *Cancer* 1992; 70(8):2025-2030.
13. Antoniadis DZ, Styaniadis P, Papanayotou P et al. Squamous cell carcinoma of the lips in a Northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate-I. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1995; 31B(5):333-339.
14. Muir C; Weiland L. Upper aerodigestive tract cancers. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 147-53.
15. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H et al. Malignant oral tumours in Sweden 1960-1989- an epidemiological study. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1995; 31B(2): 106-112.
16. Faye-Lund H, Abdelnoor M. Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1996; 32B(2):83-90.
17. Lindqvist C. Risk factors in lip cancer : A questionnaire survey. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 521-530.

18. Binnie WH, Rankin KV. Epidemiology of Oral Cancer. In: Wright BA, Wright JM, Binnie WH, eds. Oral Cancer: Clinical and Pathological Considerations. CRC Press: Boca Raton, pp 1-11, 1988.
19. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 120, 1992.
20. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume VII. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 143, 1997.
21. Douglass CW, Gammon MD. Reassessing the epidemiology of lip cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 57(6):631-642.
22. Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom. Community Dental Health 1993; 1:13-29.
23. Fabbrocini G, Russo M, Pagliuca MC, Delfino M et al. P53, cyclin-D1, PCNA, AgNOR expression in Squamous cell cancer of the lip: a multicenter study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2000;16:172-177.
24. Waterhouse J, Muir C, Correa P et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume III. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 15, 1976.
25. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume IV. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 42, 1982.

26. Muir C, Waterhouse J, Mack T et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume V. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 88, 1987.
27. Lyon JL, Gardner JW, Klauber MR et al. Low cancer incidence and mortality in Utah. *Cancer* 1977; 39: 2608-2618.
28. Hakulinen T, Anderson A, Malmer B et al. Trend in cancer incidence in the Nordic Countries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; Suppl 228:1-151.
29. Alho OP, Keranen MR, Kantola S, et al. Lip cancer in Northern Finland: changing incidence and clinical characteristics *J Oral Pathol Med* 2000; 29(7):299-302.
30. Levi F; La Vecchia C; Te VC; Franceschi S. Trends in lip cancer incidence in Vaud, Switzerland. *Br J Cancer* 1993; 68 (5):1012-3.
31. Macfarlane GJ; Boyle P; Evtifeeva T; Scully C. Epidemiological aspects of lip cancer in Scotland. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;(5):279-82.
32. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P et al. Trends in cancer incidence and mortality. International Agency for Research on Cancer: Lyon. IARC Scientific Publication No. 121, 1993.
33. Perea-Milla Lopez E, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, Zanetti R, Rosso S, Serrano S, Aneiros JF, Jimenez-Puente A, Redondo M. Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. *Br J Cancer* 2003; 88(11):1702-7.
34. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I et al. Cancer incidence and mortality in Spain. Patterns and trends. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000. IARC Technical Report 36.

35. Hill C, Benhamou E, Doyon F. Trends in cancer mortality, France 1950-1985. *Br J Cancer* 1991; 63:587-590.
36. Hindle I, Nally F. Oral cancer: a comparative study between 1962-67 and 1980-84 in England and Wales. *Br Dent J* 1991;170: 15-20.
37. Jovanovic A; Schulten EA; Kostense PJ; Snow GB; van der Waal I Squamous cell carcinoma of the lip and oral cavity in The Netherlands; an epidemiological study of 740 patients. *J Craniomaxillofac Surg* 1993; 21 (4):149-52.
38. Alho O, Keränen M, Kantola S, Riihimäki S, Jokinen K, Alho P, Nuutinen J. Lip cancer in Northern Finland: changing incidence and clinical characteristics. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:299–302.
39. Zheng Y, Kirita T, Kurumatani N et al. Trends in oral cancer mortality in Japan: 1950-1993. *Oral Dis* 1999; 5:3-9.
40. Cox B, Taylor K, Treasure E. Trends in oral cancer by subsite in New Zealand. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1995; 31B (2):113-117.
41. Moore S, Allister J, Roder D, Pierce A, Wilson D. Lip cancer in South Australia,1977-1996. *Pathology* 2001; 33:167-171.
42. Parrish JA, Jaenicke KF. Erythema and melanogenesis action spectra in normal human skin. *Photochem Photobiol* 1982; 36: 187-90.
43. Grange RW, Blackett AD, Matzinger BA et al. Comparative protective effect of UVA and UVB-induced tans against erythema and formation of endonuclease sensitive sites in DNA by UVR in human skin. *J Invest Dermatol*1985; 85:362-64.

44. Willis I, Mentor JM, Whyte.HJ. The rapid induction of cancers in the hairless mouse using the principle of photoaugmentation. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 404-408.
45. Brennar W, Rauschmier W, Honigsmann H. UVB-induced unscheduled DNA synthesis: dose response and time sequence in human skin. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 335.
46. Hogan DJ, To T, Gran L, Wong D, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1989; 28: 591-94.
47. Urbach F, Gange RW. The biological effects of UVA radiation. Nueva York, Preager Publishers, 1986.
48. Kaidby KH, Kligman AM. The acute effects of longwave UV radiation on human skin. *J Invest Dermatol* 1979; 72.
49. García-Patos Briones V, Alomar Muntañola A. Efectos cutáneos de las radiaciones ultravioleta A. *Piel* 1989; 4:443-449.
50. Greaves MW, Vella Briffa D. UVA and the skin. *Br J Dermatol* 1981; 105: 477-82.
51. Staberg B, Wulf HC, Klemp P, Poulsen T, Brodthagen H. Carcinogenic effect of UVA irradiation. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 517-19.
52. Ledo E. Photodermatosis. Part I: Photobiology, Photoimmunology, and idiopathic photodermatoses. *Int J Dermatol* 1983; 32: 387-96.
53. Zitsch RP 3d. Carcinoma of the lip. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; (26): 2.
54. Buzzell RA. Effects of solar radiation on skin. *Otolaryngol Clin* 1993;26(1):1–11.

55. Haydon RC. Cutaneous squamous carcinoma and related lesions. *Otolaryngol Clin* 1993;26:57–71.
56. Granstein R. Photoimmunology. *Semin Dermatol* 1990;9:16–24.
57. Moyal DD, Fourtanier AM. Efficacy of broad-spectrum sunscreens against the supresion of elicitation of delayed-type hypersensitivity responses in humans depends on the level of ultraviolet A protection. *Exp Dermatol* 2003;12(2):153-9.
58. Rouabhia M, Mitchell DL, Rhains M, Claveau J, Drouin R. A physical sunscreen protects engineered human skin against artificial solar ultraviolet radiation-induced tissue and DNA damage. *Photochem Photobiol Sci* 2002;1(7):471-7.
59. Haguenoer JM, Cordier S, Morel C et al. Occupational risk factors for upper digestive tract cancers. *Br J Ind Med* 1990;47(6):380-383.
60. Dardanoni L, Gafà L, Paternò R, Pavone G. A case-control study on lip cancer risk factors in Ragusa (Sicily). *Int J Cancer* 1984; 34:335-337.
61. Lindqvist C. Risk factors in lip cancer. A questionnaire survey. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 521-530.
62. Lindqvist C, Teppo L. Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer. *Br J Cancer* 1978; 37:983-9.
63. Linqvist C. Risk factors of lip cancer. A critical evaluation based on epidemiological comparisons. *Am J Public Health* 1979; 69:256-260.
64. Lindqvist C, Teppo L. Is upper lip cancer "true " lip cancer?. *J Cancer Res Clin Oncol* 1980; 97(2):187-191.

65. Pukkala E; Soderholm AL; Lindqvist C. Cancers of the lip and oropharynx in different social and occupational groups in Finland. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B (3): 209-15.
66. Pukkala E, Notkola V. Cancer incidence among Finnish farmers, 1979-93. *Cancer Causes Control* 1997;8: 25-33.
67. Wiklund K, Dich J. Cancer risk among male farmers in Sweden. *Eur J Cancer Prev* 1995;4: 81-90.
68. Schouten LJ, Meijer H, Huveneers JA et al. Urban-rural differences in cancer incidence in The Netherlands: 1989-1991. *Int J Epidemiol* 1996;25(4):729-736.
69. de Visscher JGAM, Schaapveld M, Otter R, Visser O, van der Waal I. Epidemiology of cancer of the lip in the Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34:421-6.
70. Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW et al. The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *N Engl J Med* 1975; 293: 419-24.
71. Gallagher RP, Threlfall WJ, Jeffries E et al. Cancer and aplastic anemia in British Columbia farmers. *JNCI* 1984;72(6):1311-1315.
72. Preston-Martin S, Henderson BE, Pike MC. Descriptive epidemiology of cancers of the upper respiratory tract in Los Angeles. *Cancer* 1984; 49(10):2201-2207.
73. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection and lip cancer risk in Los Angeles county women. *Cancer Causes Control* 1996; 7:458-463.
74. King GN, Healey CM, Glover MT et al. Increased prevalence of dysplastic and malignant lip lesions in renal-transplant recipients. *New Engl J Med* 1995;332(16):1052-1057.

75. Fabbrocini G, Russo N, Pagliuca MC, et al. p53, cyclin-D1, PCNA, AgNOR expression in squamous cell cancer of the lip: a multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16(4):172-177.
76. Crosthwaite N, Teale D, Franklin C et al. p53 protein expression in malignant, pre-malignant and non-malignant lesions of the lip. *J Clin Pathol* 1996;49(8):648-653.
77. Gervin CM, McCulla A, Williams M, Ouhtit A. Dysfunction of p53 in photocarcinogenesis. *Front Biosci* 2003; 8:S715-7.
78. Wynder EL, Bross IJ and Feldman RM. A study of the aetiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 1957; 10:1300-1323.
79. Keller AZ. Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. *American Journal of Epidemiology* 1970; 91:486-499.
80. Hindle I, Downer MC, Speight PM. The temporal and spatial epidemiology of lip cancer in England and Wales. *Community Dental Health* 2000; 17:152-60.
81. Blomqvist G, Hirsch J-M, Alberius P. Association between development of lower lip cancer and tobacco habits. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49:1044-1047.
82. Acquavella J, Olsen G, Cole P: Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8(1):64-74.
83. Heldaas SS, Langård S, Andersen A. Incidence of cancer in a cohort of magnesium production workers. *Br J Ind Med* 1989;46:617-23.
84. Canon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE. Familiarity of cancer in Utah. *Cancer Res* 1994;54:2378-2385.

85. Holloway SM, Sofer JA. Coefficients of relationship by isonomy among oral cancer registrations in Scottish males. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1992;20:284-287.
86. Hamner JE. Etiology and Epidemiology of Oral Cancer. En Carl W, Sako K eds. *Cancer and the Oral Cavity*. Quintessence: Chicago, pp 17-30, 1986.
87. Steele C, Shillitoe EJ. Viruses and oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991;2(2):153-175.
88. de Vries N, van Zandwijk, Pastorino U. Chemoprevention in the management of oral cancer: EUROSCAN and other studies. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1992;28B (2):153-157.
89. Ankathil R, Mathew A, Joseph F. Is oral cancer susceptibility inherited? Report of five oral cancer families. *Eur J Cancer B Oral Oncology* 1996;32B (1):63-67.
90. Berner A, Holm R, Naess A, Hjortdal O. p53 protein expression in squamocellular carcinomas of the lip. *Anticancer Res* 1993; 13 (6B): 2421-4.
91. Milasin J, Pujic N, Dedovic N, Nikolic Z, Petrovic V, Dimitrijevic B. High incidence of H-ras oncogene mutations in squamous cell carcinoma of lip vermilion. *J Oral Pathol Med* 1994;23 (7):298-301.
92. de Visscher JG, Bouwes-Bavinck JN, van der Waal I. Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal transplant recipients: report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26:120-123.
93. Merletti F, Boffetta P, Ciccone G, Mashberg A, Terracini B. Role of tobacco and alcoholic beverages in the etiology of cancer of the oral cavity/oropharynx in Torino, Italy. *Cancer Research* 1989. 49: 4919-24.

94. Horowitz AM, Nourjah P, Gift HC. U.S. adult knowledge of risk factors and signs of oral cancers: 1990. *J Am Dent Assoc* 1995; 126 (1):39-45.
95. Million R, Cassisi N, Mancuso A en *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Second Edition, editado por R. Million and N. Cassisi. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994.
96. Byers RM, O'Brien J, Waxler J. The therapeutic and prognostic implications of nerve invasion in cancer of the lower lip. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:215-217.
97. Mc Gregor AD, Mac Donald DG. Routes of entry of squamous cell carcinoma to the mandible. *Head and Neck Surg* 1988;10:294-301.
98. Molnar L, Ronay P, Tapolesanji L. Carcinoma of the lip. *Oncology* 1974; 29:101-121.
99. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, Gundogan H, Guner U, Gurler T, Akin Y. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. *Ann Plast Surg* 2003;50:43-50.
100. Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australas Radiol* 2001;45(2):195-9.
101. de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, van der Wal JE, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998;56(7):814-20.
102. Ashley FL, McConnell DV, Machida R et al. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1965;110:549.

103. Heller KS, Shah JP. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1979; 138 (4):600-3.
104. Jorgensen K, Elbrond O, Anderson AP: Carcinoma of the lip. A series of 869 cases. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1973;12:177.
105. Farr HW, Arthur K. Epidermoid carcinoma of the mouth and pharinx 1960-1964. *J Laryngol Otol* 1972;86:243.
106. Hornbeack NB, Shidnia H. Carcinoma of the lower lip. *Cancer* 1978; 41:352.
107. Cerezo L; Liu FF; Tsang R; Payne D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret. *Radiother Oncol* 1993;28 (2):142-7.
108. Fongione S; Signor M; Beorchia A. Interstitial brachytherapy in carcinoma of the lip. Case histories and results. *Radiol Med (Torino)* 1994; 88 (5):657-60.
109. De Visscher JGAM, Grond AJK, Botke G, Van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. *Radiother Oncol* 1996;39 (1):9.
110. Mazon JJ, Noel G, Simon JM, Racadot S, Jauffret. Brachytherapy in head and neck cancers. *Cancer Radiother* 2003; 7(1): 62-72.
111. Gloster HM. The use of second-intention healing for partial-thickness Mohs defects involving the vermilion and/or mucosal surfaces of the lip. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(6):893-7.
112. Ikic D, Padovan I, Pipic N, Dakovic N, Kusic Z. Local interferon therapy for lip carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251 (5):293-6.
113. de Visscher JG, Gooris PJ, Vermey A, Roodenburg JL. Surgical margins for resection of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;31:154-7.

114. Karapandzic M. Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. *Br J Plast Surg* 1974;27(1):93-7.
115. Johanson B, Aspelund E, Breine U, Holmstrom H. Surgical treatment of non-traumatic lower lip lesions with special reference to the step technique. A follow-up on 149 patients. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1974.;8(3):232-40.
116. Kuttnerberger JJ, Hardt N. Results of a modified staircase technique for reconstruction of the lower lip. *J Craniomaxillofac Surg* 1997;25(5):239-44.
117. Lock-Andersen J, Wulf HC, Knudstorp ND. Interdependence of eye and hair colour, skin type and skin pigmentation in a Caucasian population. *Acta Derm Venereol* 1998;78(3):214-9.
118. Elwood JM, Gallagher RP, Hill GB, et al. Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *BMJ* 1984;288:99-102.
119. Sturm RA. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002;12(5):405-16.
120. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and Beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003;139(4):451-5.
121. Drolet B.A., Connor M.J. Sunscreens and the prevention of ultraviolet radiation-induced skin cancer. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; 18: 571-76.
122. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, Beresford J, Matthews J. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg* 2000;(5):358-61.

123. Hidalgo DA. Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989;84(1):71-9.
124. López AC, Ruiz PC, Campo FJ, Gonzalez FD. Reconstruction of lower lip defects after tumor excision: an aesthetic and functional evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:317-23.
125. López AC, Castro P, Rodriguez F, Martín Granizo R, Díaz F. Reconstrucción labial tras exéresis oncológica. Evaluación estética y funcional. Aplicación a la Técnica de la Escalera de Johanson. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 1999; 21 (3): 132-140.
126. Blomgren I, Blomqvist G, Lauritzen C, Lilja J, Peterson LE, Holmstrom H. The step technique for the reconstruction of lower lip defects after cancer resection. A follow-up study of 165 cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988;22(1):103-11.
127. Bocchi A, Baccarani A, Bianco G, Castagnetti F, Papadia F. Double V-Y advancement flap in the management of lower lip reconstruction. *Ann Plast Surg* 2003;51(2):205-9.
128. Salgarelli AC, Persia M, Ciancio P, Pagani R. The staircase technique for treatment of cancer of the lower lip: a report of 36 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001;59(4):399-402.
129. Rashid M, Hanif MS, Illahi I, Aslam R, Hameed S, Masood T. Reconstruction of lip defects with the Karapandzic technique. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003;13(4):219-22.
130. Colmenero B, Yañez JL, Colmenero C. Reconstrucción del labio inferior en cirugía oncológica. *Piel* 1988;3:442-447.

131. Ozdemir R, Ortak T, Kocer U, Celebioglu S, Sensoz O, Tiftikcioglu YO. Total lower lip reconstruction using sensate composite radial forearm flap. J Craniofac Surg 2003;14(3):393-405.