

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL FACTORILOR DE RISC
AI NEOPLASMULUI FARINGO-ESOFAGIAN ÎN
REGIUNEA DUNĂRII DE JOS**

Conducător științific,

Prof. univ. dr. habil. FIRESCU DOREL

Doctorand, FULGA ANA

Seria M Nr.

GALAȚI, 2024



IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale

TEZĂ DE DOCTORAT

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL FACTORILOR DE RISC AI
NEOPLASMULUI FARINGO-ESOFAGIAN ÎN REGIUNEA DUNĂRII
DE JOS**

-REZUMAT TEZĂ DOCTORAT-

**Doctorand,
FULGA ANA**

Președinte

Prof.univ.dr. NECHITA AUREL, Universitatea
“Dunarea de Jos” Galati

Conducator stiintific,

Prof.univ.dr. FIRESCU DOREL, Universitatea
“Dunarea de Jos” Galati

Referenti stiintifici,

Acad.prof.univ.dr. BEURAN MIRCEA,
Universitatea de Medicina si Farmacie
“Carol Davila” Bucuresti

Prof.univ.dr. PATRASCU TRAIAN,
Universitatea de Medicina si Farmacie
“Carol Davila” Bucuresti

Prof.univ.dr. TUTUNARU DANA, Universitatea
“Dunarea de Jos” Galati

**Seria M Nr.
GALAȚI 2024**

CUPRINS

Introducere.....	5
Partea generala.....	5
Capitolul 1. Aspecte generale ale neoplasmelor faringo-esofagiene.....	5
1.1. Clasificarea neoplasmelor faringo-esofagiene.....	5
1.2. Tipuri histologice de carcinom esofagian.....	6
1.3. Epidemiologia carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE).....	6
1.4. Mortalitatea.....	6
1.5. Rata de supravietuire.....	7
1.6. Calitatea vietii.....	7
1.7. Stadializarea cancerului esofagian.....	7
Capitolul 2. Factorii de risc ai neoplasmelor faringo-esofagiene.....	8
2.1. Factorii de risc generali pentru neoplasmelor faringo-esofagiene.....	8
2.1.1. Factori de risc comportamentali si de stil de viata.....	8
2.1.1.1. Alcoolul ca factor major de risc de CSFE.....	9
2.1.1.2. Factori majori de risc de CSCFE: fumatul.....	10
2.1.1.3. Dieta ca factor de risc de CSCFE.....	10
2.1.2. Factori de mediu.....	11
2.1.3. Predispozitii genetice.....	11
2.1.4. Afectiuni preexistente.....	11
2.1.4.1. HPV ca factor de risc de CSFE.....	11
2.1.4.2. Achalasia, tylosis si sindromul Plummer-Vinson ca factori de risc CSFE.....	12
2.2. Factori de risc specifici regionali Dunarii de Jos pentru neoplasmelor faringo-esofagiene.....	12
2.2.1. Poluarea mediului.....	12
2.2.2. Consumul de alimente traditionale.....	13
2.2.3. Consumul de alcool local.....	13
2.2.4. Consumul de substante chimice din agricultura.....	13
2.2.5. Acces limitat la servicii medicale.....	14
2.2.6. Nivele socio-economice si educationale.....	14
Capitolul 3. Diagnosticul si tratamentul neoplasmelor faringo-esofagiene.....	15
3.1. Metode de investigatie diagnostica.....	15
3.2. Metode de tratament chirurgical.....	15
3.3. Metode de tratament non-chirurgical.....	15
3.4. Factori de prognostic.....	16
Capitolul 4. Inteligenta artificiala.....	16
Capitolul 5. Masuri de prevenire si detectare precoce a neoplasmelor faringo-esofagiene.....	17
Contributie personala.....	17
Capitolul 6. Metodologie generala.....	17
6.1. Motivatia alegerii temei.....	17
6.2. Scop si obiective generale.....	18
6.3. Proceduri de colectare a datelor.....	18
6.4. Analiza datelor si metode statistice.....	18
Capitolul 7. Studii clinice privind factorii de risc pentru neoplasmelor faringo-esofagiene.....	19

7.1. Studiul 1. Consumul cronic de bauturi alcoolice supraincalzite (BAS) ca factor de risc ai carcinomului scuamocelular si hipofaringelul si esofagului superior.....	19
7.1.1. Introducere.....	19
7.1.2. Material si metoda.....	19
7.1.3. Rezultate.....	20
7.1.4. Discutii.....	22
7.1.5. Concluzii.....	23
7.2. Studiul 2. Regresie neoplazica esofagiana prin abstinenta tabagica.....	23
7.2.1. Introducere.....	23
7.2.2. Material si metode.....	24
7.2.3. Rezultate.....	24
7.2.4. Discutii.....	24
7.2.5. Concluzii.....	24
7.3. Studiul 3. Tipare metastatice si optiuni de tratantment pentru carcinomul cu celule scuamoase cutanate ale capului si gatului.....	25
7.3.1. Introducere.....	25
7.3.2. Discutii.....	25
7.3.3. Concluzii.....	26
7.4. Studiul 4. Tumori faringo-esofagiene cu sindrom paraneoplazic cutanat.....	26
7.4.1. Introducere.....	26
7.4.2. Material si metode.....	26
7.4.3. Rezultate.....	27
7.4.4. Discutii.....	27
7.4.5. Concluzii.....	27
7.5. Studiul 5. Carcinomul esofagian asociat cu HPV pe fond patologic preexistent.....	28
Capitolul 8. Cercetari privind infectia SARS-CoV-2 la pacienti cu carcinom scuamocelular al hipofaringelului si esofagului superior.....	29
8.1. Introducere.....	29
8.2. Material si metoda.....	29
8.3. Rezultate.....	29
8.4. Discutii.....	30
8.5. Concluzii.....	30
Capitolul 9. Perspectiva asupra formelor uzuale de carcinom cutanat al capului si gatului.....	30
9.1. Introducere.....	30
9.2. Concluzii.....	31
Capitolul 10. Inteligenta artificiala revolutioneaza managementul carcinomului scuamocelular esofagian.....	31
10.1. Introducere.....	31
10.2. Rezultate.....	32
10.3. Discutii.....	32
10.4. Concluzii.....	33
Capitolul 11. Discutii generale.....	33
Capitolul 12. Concluzii generale.....	34
Capitolul 13. Originalitate si contributii personale.....	35
Bibliografie.....	36

INTRODUCERE

MAGNITUDINEA FENOMENULUI

Cancerul reprezintă o problemă majoră de sănătate publică globală, fiind responsabil pentru aproape 10 milioane de decese în 2020. Tumorile capului și gâtului sunt a șaptea cele mai frecvente la nivel mondial, iar cancerul esofagian este o cauză principală de mortalitate prin cancer. În ultimele două decenii, numărul cazurilor noi de cancer esofagian a crescut semnificativ, la fel și numărul deceselor și DALY-urile totale. Adenomul esofagian a crescut cu 500% în incidență în lumea occidentală, dar ratele de supraviețuire la 5 ani rămân scăzute, la doar 10%. În România, în 2020, s-au înregistrat aproximativ 1372 de cazuri noi de cancer esofagian, cu o mortalitate de 1319 cazuri, având rate standardizate de aproximativ 7,2 și 6,8 la 100.000 de persoane.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1

ASPECTE GENERALE ALE NEOPLASMELOR FARINGO-ESOFAGIENE

1.1. Clasificarea neoplasmelor faringo-esofagiene

Clasificarea internațională a carcinoamelor esofagiene se bazează pe sistemul TNM, utilizat pentru a stadializa cancerul esofagian și a ghida tratamentul. Sistemul TNM evaluează tumora primară (T), nodulii limfatici (N) și metastazele (M). Pentru tumoră (T), este specificată profunzimea invaziei; pentru noduli (N), se indică numărul de noduli afectați; și pentru metastaze (M), este notată prezența sau absența acestora. Stadializarea se face de la Stadiul 0 (carcinom in situ) până la Stadiul IV (metastaze distanțate). Tipurile histologice includ carcinomul scuamocelular și adenocarcinomul, iar localizarea tumorii poate varia în esofag (cervical, toracic superior, mijlociu sau inferior).

1.2. Tipuri histologice de carcinom esofagian

Carcinomul scuamocelular esofagian (CSCE) este cel mai frecvent la nivel global, în special în țările în curs de dezvoltare, având ca factori de risc majori consumul de alcool și tutun. Prezintă modificări genetice semnificative, inclusiv mutații în TP53 și CDKN2A. Adenocarcinomul esofagian (ACE) este predominant în țările occidentale și este asociat cu obezitatea și refluxul gastroesofagian cronic, prezentând frecvente amplificări ale genelor ERBB2 și PIK3CA. Carcinomul esofagian nediferențiat este rar și agresiv, cu un prognostic nefavorabil. Carcinosarcomul esofagian include atât elemente carcinomatoase, cât și sarcomatoase și este rar. Carcinomul scuamos bazaloid este un tip rar ce combină componente bazaloide și scuamoase.

1.3. Epidemiologia carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE)

Carcinomul scuamocelular esofagian (CSCE) constituie aproximativ 90% din cazurile globale de cancer esofagian, cu o incidență anuală de circa 456.000 de cazuri. Regiuni cu incidență ridicată includ Asia de Est, Centrala și Africa de Sud. Deși incidența a rămas constantă în majoritatea țărilor, s-au observat creșteri în Danemarca, Țările de Jos, Canada, Scoția și Elveția. Distribuția geografică a CSCE este influențată de factori de risc regionali, cum ar fi consumul de apă de fântână în China. Incidența acestui cancer este mai frecventă în rândul persoanelor de rasă neagră față de cele de rasă albă, cu diferențe etnice influențând distribuția globală.

1.4. Mortalitatea

Conform GLOBOCAN 2020, în 2020 au fost înregistrate 604,100 cazuri noi și 544,100 decese cauzate de cancer esofagian la nivel global, majoritatea fiind carcinoame scuamocelulare esofagiene (CSCE). Se estimează că incidența și mortalitatea vor crește până în 2040, necesitând măsuri mai eficiente de prevenție și tratament. Mortalitatea postoperatorie pentru CSCE variază, fiind de 17% la rezecții și 41.5% la operațiile de bypass. Complicațiile, precum scurgerile anastomotice și complicațiile pulmonare, sunt factori semnificativi ai mortalității. Predictorii mortalității precoce includ starea de performanță ECOG ≥ 2 și indicele de comorbiditate Charlson ≥ 2 , în timp ce vârsta este predictor pentru mortalitatea tardivă. Un model molecular bazat pe expresia unor proteine, inclusiv EGFR, oferă predicții robuste pentru supraviețuirea CSCE. Consumul ridicat de alcool și fumatul sunt asociate cu o supraviețuire redusă la pacienții cu CSCE.

1.5. Rata de supraviețuire

Rata globală de supraviețuire la 5 ani pentru cancerul esofagian variază în funcție de stadiul bolii și de regiunea geografică. Între 2013 și 2019, numai 22% dintre pacienți au supraviețuit 5 ani la nivel global. Supraviețuirea depinde de topografia tumorală, cu rate de supraviețuire de 47,1% pentru cancerul localizat, 25,6% pentru cancerul regional, și 5,2% pentru cancerul metastatic. Tipul histologic influențează, de asemenea, supraviețuirea, adenocarcinomul având rate ușor mai bune decât carcinomul scuamos. Geografic, Statele Unite și Europa de Vest au rate de supraviețuire mai mari datorită accesului la tehnologie avansată și screening-uri, în timp ce Asia și Africa sunt dezavantajate de diagnosticarea târzie și tratamentele limitate. Supraviețuirea în funcție de stadiu este de 65% pentru stadiul 1, 30% pentru stadiul 2, 20% pentru stadiul 3 și 5% pentru stadiul 4. În Anglia, aproximativ 45% dintre pacienți supraviețuiesc 1 an, 20% trăiesc 5 ani sau mai mult, iar 10% supraviețuiesc 10 sau mai mulți ani.

1.6. Calitatea vieții

Calitatea vieții pacienților cu cancer esofagian diferă considerabil în funcție de stadiul bolii și tratamentul primit. Pacienții diagnosticați în stadii incipiente (0-II) tind să aibă o calitate a vieții mai bună, raportând funcționare globală mai bună și simptome mai puțin severe. După tratament, mulți dintre acești pacienți observă îmbunătățiri semnificative ale calității vieții în decurs de 6 până la 12 luni. În contrast, pacienții cu cancer avansat (stadiile III-IV) au o calitate a vieții mai redusă atât înainte, cât și după tratament, din cauza simptomelor severe și impactului asupra funcțiilor zilnice. Aceștia se confruntă frecvent cu dureri persistente, anxietate, probleme de nutriție și tulburări de somn pe termen lung.

1.7. Stadializarea cancerului esofagian

Stadializarea cancerului esofagian este esențială pentru determinarea tratamentului și prognosticul pacientului, utilizând sistemul TNM pentru evaluarea extensiei tumorii, implicarea ganglionilor limfatici și prezența metastazelor. Multiple tehnici de imagistică și proceduri invazive sunt utilizate:

- **CT-ul** este folosit pentru evaluarea extensiei locale și a metastazelor, dar are limitări în evaluarea ganglionilor și adâncimii tumorii.

- **IRM-ul** este mai puțin utilizat, dar util pentru evaluarea locală și metastaze ale organelor adiacente.
- **PET-ul**, combinat cu CT, detectează eficient metastazele îndepărtate.
- **EUS-ul** este standardul pentru evaluarea adâncimii invaziei și a ganglionilor regionali, dar acuratețea scade pentru tumorile avansate.
- **EMR și ESD** sunt folosite pentru evaluarea histopatologică a tumorilor superficiale.
- **Tehnici toracoscopice și laparoscopice** oferă o stadializare mai precisă, evaluând direct ganglionii toracici și abdominali.

Ediția a 8-a AJCC/UICC distingează între stadializarea clinică, patologică și postneoadjuvantă, adaptată tipului histopatologic și tratamentului anterior. Se sugerează rafinări ale clasificărilor T1 și N1, cu propuneri pentru redefinirea T1a și T1b și ajustări pentru N1, reflectând mai exact supraviețuirea pacienților.

CAPITOLUL 2

FACTORII DE RISC AI NEOPLASMELOR FARINGO-ESOFAGIENE

2.1. Factori de risc generali pentru neoplasmelor faringo-esofagiene

2.1.1. Factori de risc comportamentali și de stil de viață

Fumatul și consumul de alcool sunt principalii factori de risc pentru carcinomul scuamocelular esofagian (CSCE), fiind responsabili pentru 75% din cazuri. Atât fumatul, cât și alcoolul cresc riscul de CSCE cu 20-30% individual, dar combinația lor triplează riscul, având un efect sinergic. Consumul simultan de alcool și tutun poate crește riscul de CSCE de aproximativ 30 de ori, sau chiar până la 50 de ori în cazul unor consumuri intense. Alcoolul facilitează penetrarea carcinogenilor din tutun în mucoasa esofagiană, agravând efectele negative ale fumatului. Alte riscuri includ mestecatul de betel-quick și tutun, igiena dentară proastă, achalasia, tylosisul și sindromul Plummer-Vinson. În contrast, o dietă bogată în legume cu β -caroten și citrice poate oferi protecție împotriva CSCE. Consumul de ceai clocotit este de asemenea asociat cu un risc crescut pentru CSCE.

2.1.1.1. Alcoolul ca factor major de risc de CSCFE

În România, consumul de alcool este ridicat, media anuală fiind de 12,6 litri per adult, iar bărbații consumă aproximativ 26,6 litri. Alcoolul și fumatul sunt responsabili pentru 75% din cazurile de carcinom scuamocelular esofagian (CSCE), având un efect sinergic care crește riscul mai mult decât suma riscurilor individuale. Consumul combinat de alcool și tutun multiplică semnificativ riscul de CSCE, până la 35 de ori în unele studii.

Pe lângă fumat și alcool, și alți factori contribuie la etiologia CSCE:

Mecanisme biologice:

- Alcoolul facilitează penetrarea carcinogenilor din tutun și irită cronic țesuturile, cauzând leziuni și modificări celulare.
- Metabolizarea alcoolului în ficat produce acetaldehidă, o substanță cu potențial carcinogen, crescând stresul oxidativ și inflamația.
- Alcoolul interferează cu reparația ADN-ului și poate induce modificări epigenetice.

Modificari epigenetice:

- Metilarea ADN-ului și hiperacetilarea histonilor afectează expresia genelor, activând oncogene sau inhibând genele supresoare tumorale. De exemplu, hipermetilarea genelor supresoare tumorale precum CDKN2A și APC poate duce la inactivarea acestora, favorizând cancerul.
- Dereglarea microARN-urilor, cum ar fi miR-21 și miR-200, influențează procesele de apoptoză și metastazare celulară.

Factori de risc suplimentari:

- Consumul de betel-quick, igiena dentară precară, achalasia și sindromul Plummer-Vinson contribuie, de asemenea, la risc.
- Consumul de ceai clocotit este asociat cu un risc crescut de CSCE.

În concluzie, consumul de alcool are mai multe căi prin care contribuie la oncogeneză, incluzând efecte directe asupra țesuturilor, mecanisme epigenetice și interacțiuni cu alți factori de risc. Efforturile de prevenție ar trebui să vizeze reducerea consumului de alcool și tutun.

2.1.1.2. Factori majori de risc de CSCFE: fumatul

Fumatul este un factor de risc major pentru carcinomul scuamocelular esofagian (CSCE), crescând riscul de apariție a acestui tip de cancer de 2,4 ori comparativ cu nefumătorii. Combinația fumatului cu alcoolul amplifică și mai mult riscul. Aproximativ jumătate din cazurile globale de cancer esofagian sunt atribuite fumatului. Substanțele cancerigene din tutun, cum ar fi hidrocarburile policiclice aromatice, aminele aromatice și nitrozaminele specifice tutunului, contribuie la oncogeneză prin formarea de aducte ADN, stres oxidativ și inflamație cronică. Astfel, acestea cauzează mutații în gene critice (de exemplu, p53 și RAS) și destabilizează genomul.

Pe lângă efectele directe asupra ADN-ului, fumatul poate modifica expresia genelor prin mecanisme epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonelor. Aceste modificări pot inactiva genele supresoare tumorale și activa oncogenele, favorizând progresia cancerului.

Mestecatul de tutun și betel-quick, practici frecvente în anumite zone din Asia de Sud și de Sud-Est, sunt asociate cu risc crescut de CSCFE din cauza contactului prelungit cu cancerigenii. În concluzie, fumatul și alte practici legate de tutun sunt puternic legate de dezvoltarea CSCE, cu multiple mecanisme biologice și epigenetice contribuind la acest proces.

2.1.1.3. Dieta ca factor de risc de CSCFE

Consumul de ceai fierbinte a fost asociat cu un risc crescut de carcinom scuamocelular esofagian (CSCE). Temperaturile ridicate ale băuturilor (peste 65-70°C) pot provoca arsuri și inflamații repetate ale mucoasei esofagiene, care pot duce la displazii și la dezvoltarea cancerului. Studiile sugerează că expunerea cronică la astfel de temperaturi este un factor semnificativ de risc. De exemplu, un studiu din provincia Golestan, Iran, a arătat că consumul de ceai la temperaturi de peste 70°C crește riscul de CSCE de aproximativ 2.4 ori.

Pe de altă parte, consumul de legume bogate în β -caroten, cum ar fi morcovii, și de citrice este asociat cu un risc redus de CSCE. β -carotenul și vitamina C din citrice sunt antioxidanți care contribuie la neutralizarea radicalilor liberi și reducerea stresului oxidativ, protejând astfel mucoasa esofagiană. Consumul de legume bogate în β -caroten poate reduce riscul de cancer cu aproximativ 50%, iar consumul de citrice cu 30%.

2.1.2. Factori de mediu

Carcinogeneza esofagiană chimică este un proces complex determinat de expunerea la substanțe chimice carcinogene ce interacționează cu ADN-ul, ARN-ul și proteinele celulare, inițiind mutații și modificări epigenetice. N-nitrozaminele, întâlnite în alimente și tutun, sunt cunoscute pentru formarea de tumori esofagiene, iar substanțe precum benzo(a)pirenul contribuie la formarea de aducte ADN. Receptorii PGE2 sunt implicați în progresia tumorală esofagiană.

Expunerea la alimente sărate, afumate și alcool crește riscul de cancer esofagian, în timp ce dialilul sulfidul din usturoi prezintă potențial chemopreventiv. Poluarea aerului, în special particulele fine și oxizii de azot, poate induce stres oxidativ și inflamație, mecanisme ce contribuie la cancerogeneza și au fost asociate cu mortalitatea prin cancer esofagian în unele studii.

Expunerea la radiațiile UV poate avea efecte indirecte asupra carcinogenezei esofagiene, influențând imunitatea și inflamația. Daunele ADN induse de UV și modificările epigenetice pot conduce la dezvoltarea cancerului. În plus, variabilitatea genetică joacă un rol în răspunsul individual la expunerea la UV și riscul asociat de cancer esofagian.

2.1.3. Predispoziții genetice

Istoricul familial de cancer esofagian este un factor de risc semnificativ în dezvoltarea carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE). Studiile arată că persoanele cu rude de gradul întâi afectate au un risc aproape dublu de a dezvolta acest tip de cancer. De asemenea, pacienții cu istoric familial pozitiv tind să aibă un debut mai precoce al bolii și o incidență mai mare a leziunilor multiple primare. Analizele genetice au identificat mutații germline în gene precum BAX, CDKN2A, TP53 și CHEK1 la acești pacienți, sugerând o predispoziție genetică. Istoricul familial nu doar crește riscul de CSCE, ci este asociat și cu un prognostic mai bun și o supraviețuire îmbunătățită.

2.1.4. Afecțiuni preexistente

2.1.4.1. HPV ca factor de risc de CSCFE

Infecția cu virusul papiloma uman (HPV) este responsabilă pentru un număr semnificativ de cazuri de cancer la nivel global, inclusiv carcinomul scuamocelular esofagian (CSCE).

Aproximativ 30.6% dintre cazurile de CSCE sunt asociate cu HPV, cu variații geografice semnificative: prevalența este mai mare în Asia comparativ cu America și Europa. Principalele proteine oncogenice ale HPV, E6 și E7, joacă un rol central în mecanismele de carcinogeneză. E6 inactivază proteina p53, un supresor tumoral care reglează ciclul celular și apoptoza, în timp ce E7 inactivază proteina retinoblastoma (pRb), promovând proliferarea necontrolată a celulelor. Aceste proteine contribuie, de asemenea, la instabilitatea cromozomială și la modificări epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonelor, care conduc la dereglarea expresiei genice și stimularea carcinogenezei. Dereglarea microARN-urilor este un alt mecanism prin care infecția cu HPV poate promova dezvoltarea cancerului esofagian.

2.1.4.2. Achalasia, Tylosis și sindromul Plummer-Vinson ca factori de risc de CSCFE

Achalazia, tylosis și sindromul Plummer-Vinson sunt afecțiuni asociate cu un risc crescut de carcinom scuamocelular esofagian (CSCE).

- Achalasia provoacă dificultăți la înghițire și iritație cronică a esofagului, crescând de 15-20 de ori riscul de CSCE comparativ cu populația generală.
- Tyholisul este o afecțiune genetică rară ce cauzează îngroșarea pielii și a mucoasei esofagiene, conferind un risc semnificativ crescut de cancer esofagian, justificând nevoia de screening regulat.
- Sindromul Plummer-Vinson implică anemie feriprivă, disfagie și membrane esofagiene, fiind asociat cu risc crescut de CSCE. Tratamentul anemiei și monitorizarea constantă pot contribui la reducerea riscului de transformare malignă.

2.2. Factori de risc specifici regiunii Dunării de Jos pentru neoplasmale faringo-esofagiene

2.2.1. Poluarea mediului

Regiunea Dunării de Jos, inclusiv Delta Dunării și zona costieră a Mării Negre, se confruntă cu probleme de poluare ce provin din activități industriale, agricole și urbane, având impact negativ asupra ecosistemelor și sănătății umane. Metale toxice precum plumbul, cadmiul, arsenul, cuprul și zincul sunt prezente în apă și sedimente, cauzate de activități umane. Sistemul Delta Dunării contribuie la filtrarea acestor poluanți, dar poluarea rămâne o problemă în anumite zone.

Fenomenul de "bombe chimice" reprezintă riscul acumulării și eliberării bruște de poluanți din soluri, din cauza degradării acestora. Concentrațiile de metale grele variază pe parcursul fluviului, cu creșteri la barajul Porțile de Fier. Poluarea cu pesticide organoclorurate a scăzut, însă alte substanțe organice persistente continuă să fie problematice. Indicele de Risc Ecologic indică o poluare moderată cu metale precum nichelul și cadmiul, afectând ecosistemele acvatice și generând riscuri ecologice semnificative.

2.2.2. Consumul de alimente tradiționale

Studiul EPIC indică faptul că un consum ridicat de carne roșie și procesată poate crește riscul de cancer esofagian, mai ales în prezența infecției cu *Helicobacter pylori*. De asemenea, un consum scăzut de fructe și legume este asociat cu un risc crescut de cancer esofagian, subliniind importanța unei diete bogate în micronutrienți pentru prevenire. Deficiențele de vitamine și minerale, precum vitamina E, seleniul și zincul, sunt legate de un risc mai mare de cancer esofagian. Suplimentarea cu acești nutrienți poate avea efecte chemopreventive, în special în stadiile incipiente ale bolii. Studiile din Linxian, China, au arătat că intervențiile nutriționale cu suplimente multivitaminice și minerale pot reduce proliferarea celulară și îmbunătăți sănătatea, sugerând un potențial preventiv semnificativ.

2.2.3. Consumul de alcool local

România are un consum ridicat de alcool per capita, fiind printre țările cu cele mai mari nivele din Europa. Consumul excesiv, inclusiv băutul intens (binge drinking), este frecvent. Tinerii și studenții români încep să consume alcool de la o vârstă fragedă, motivele principale fiind relaxarea și socializarea. Bărbații consumă alcool mai frecvent și în cantități mai mari decât femeile. Consumul de alcool se asociază cu comportamente riscante, precum fumatul și consumul de droguri, și poate afecta performanțele academice. Măsurile fiscale existente, cum ar fi accizele pe alcool, nu au fost eficiente în reducerea consumului, fiind necesare măsuri suplimentare.

2.2.4. Expunerea la substanțe chimice din agricultură

Expunerea la pesticidele utilizate în agricultură este asociată cu riscuri semnificative pentru sănătate, inclusiv dezvoltarea cancerului esofagian. În România, un studiu a detectat reziduuri de pesticide organoclorurate în alimente și corpul uman, subliniind necesitatea unor măsuri pentru reducerea utilizării pesticidelor. Studiile internaționale, inclusiv din Brazilia, China și

Iran, au evidențiat o mortalitate ridicată prin cancer esofagian la lucrătorii agricoli expuși la pesticide, inclusiv nitrosamine și HPA. Pesticidele organoclorurate, precum DDT și dicofol, sunt asociate cu riscuri crescute de cancer, conform studiilor din Italia și SUA. Expunerea la aflatoxină și HPA din medii de gătit, cum ar fi fumul de lemn, a fost legată de leziuni precanceroase ale esofagului în China și Kenya.

2.2.5. Acces limitat la servicii medicale

În România, accesul limitat la servicii medicale, mai ales în zonele rurale și pentru populațiile vulnerabile, contribuie semnificativ la incidența și severitatea carcinomului esofagian. Problemele includ nevoia urgentă de îmbunătățire a accesului la îngrijirea preventivă și disparitățile teritoriale și economice în furnizarea serviciilor. Un studiu în județul Brașov a arătat că, deși accesul la îngrijirea primară este considerat satisfăcător, există nevoi nesatisfăcute, în special pentru serviciile preventive. Limitări precum subfinanțarea și disponibilitatea redusă a serviciilor esențiale contribuie la problemele de acces. În România, bariere financiare și structurale împiedică accesul la servicii pentru comunități vulnerabile, cu discrepanțe mari între zonele urbane și rurale în ceea ce privește distribuția personalului medical. Aproximativ 5% din comunitățile rurale nu au medic. În plus, igiena orală precară și accesul limitat la servicii dentare sunt asociate cu un risc crescut de carcinom esofagian.

2.2.6. Nivele socio-economice și educaționale

Studiile indică o legătură semnificativă între nivelurile socio-economice și educaționale și incidența carcinomului esofagian. În România, unde disparitățile socio-economice sunt semnificative, aceste relații sunt deosebit de relevante. Un statut socio-economic mai scăzut este asociat cu un risc crescut de carcinom esofagian. În China, s-a observat că educația superioară și condițiile economice mai bune reduc riscul acestei afecțiuni. Un studiu suedez a arătat că pacienții cu un nivel de educație mai înalt au avut o rată de supraviețuire mai mare după intervenția chirurgicală. Nivelul educațional și socio-economic influențează comportamentele de sănătate, cum ar fi dieta și activitatea fizică, care, la rândul lor, afectează riscul de boli. În România, zonele cu niveluri socio-economice mai scăzute prezintă o sănătate generală mai precară și o incidență mai mare a bolilor digestive. De asemenea, nivelul de educație al părinților influențează sănătatea orală a copiilor, subliniind impactul educației asupra comportamentelor preventive și a stării de sănătate generale.

CAPITOLUL 3

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL

NEOPLASMELOR FIRINGO-ESOFAGIENE

3.1. Metode de investigație diagnostică

Diagnosticul precoce al carcinomului esofagian îmbunătățește prognosticul și tratamentul. Metodele principale includ:

- **Endoscopia și biopsia:** Gastroscopia este standardul de aur, cu tehnici avansate pentru detectare timpurie.
- **Colorarea cu soluția de Lugol:** Ajută la identificarea displaziilor.
- **Imagistica cu bandă îngustă (NBI) și ultrasonografia endoscopică (EUS):** Oferă detectare și evaluare precisă a cancerului.
- **Markeri tumorali serici:** Utili în diagnosticarea non-invazivă.
- **Imunohistochimie (IHC):** Esențială pentru subtipizarea și prognosticul cancerului.

IHC joacă un rol vital în managementul CSCE, oferind informații despre prognostic și răspuns la tratament.

3.2. Metode de tratament chirurgical

Tratamentul invaziv pentru cancerul esofagian include esofagectomia cu tehnici precum McKeown și Ivor-Lewis, și esofagectomia minim invazivă (MIE) pentru recuperare rapidă și complicații reduse. Rezecția mucoasă endoscopică (EMR) și disecția submucoasă (ESD) sunt opțiuni pentru cancer în stadiu incipient. Managementul perioperator standardizat îmbunătățește rezultatele și reduce complicațiile. Chimioradioterapia neoadjuvantă înainte de chirurgie îmbunătățește supraviețuirea, iar chimioradioterapia adjuvantă vizează boala postoperatorie reziduală. Mai multe studii sunt necesare pentru rafinarea tratamentului.

3.3. Metode de tratament non-chirurgical

Metodele neinvazive pentru tratarea cancerului esofagian, cum ar fi fototerapia dinamică (PDT) și coagularea cu Argon Plasma (APC), oferă alternative eficiente la tratamentele

tradiționale, cu avantaje de morbiditate redusă și recuperare rapidă. PDT utilizează un agent fotosensibilizant activat de lumină, iar APC distruge cancerul esofagian superficial, fiind mai accesibilă. Combinația între chirurgie minim invazivă (MIE) și chimioradioterapie (CRT) arată rezultate promițătoare pentru supraviețuirea și controlul tumorii.

3.4. Factori de prognostic al CE

Prognosticul cancerului esofagian este influențat de:

- **Factori clinici și patologici:** Stadiul avansat al tumorii, metastazele ganglionare, gradul tumorii și numărul de ganglioni afectați indică un prognostic mai prost.
- **Factori moleculari:** Expresia markerilor precum P27KIP1, beta-catenina, HSP70, P21, COX-2, și E-cadherina influențează negativ prognosticul.
- **Factori inflamatori și nutriționali:** Scorul Prognostic Glasgow Modificat (mGPS) și un Indice de Risc Nutrițional (NRI) mai mare sunt importanți pentru un prognostic mai bun.

Evaluarea corectă a acestor factori ajută la personalizarea tratamentului și îmbunătățirea supraviețuirii pacienților.

CAPITOLUL 4 INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ

4.1. Inteligența artificială în medicină

Inteligența artificială (IA) contribuie semnificativ la îmbunătățirea diagnosticării și tratamentului în medicină, inclusiv în oncologie și otorinolaringologie. În diagnosticare, IA asigură detectarea rapidă și precisă a bolilor prin analizarea imaginilor medicale, reducând erorile medicale și optimizând gestionarea pacienților. În tratamentul neoplaziilor faringo-esofagiene, IA prezintă o acuratețe ridicată în detectarea cancerului esofagian și îmbunătățirea deciziilor clinice.

Cu toate acestea, implementarea IA în medicină se confruntă cu provocări, inclusiv necesitatea unor baze de date etichetate de înaltă calitate, preocupări etice și juridice legate de utilizarea datelor și interpretabilitatea algoritmilor, precum și rezistența la schimbare în rândul

profesioniștilor din sănătate. Integrarea IA în practica clinică necesită validare suplimentară prin studii multicentrice și abordarea preocupărilor legate de confidențialitatea datelor.

CAPITOLUL 5

MĂSURI DE PREVENIRE ȘI DETECTARE PRECOCE A NEOPLASMELOR FARINGO-ESOFAGIENE

Campaniile de informare și educație sunt cruciale pentru prevenția și detectarea precoce a cancerelor faringiene și esofagiene, implicând strategii adaptate nevoilor comunităților. Screeningul precoce prin tehnici avansate de endoscopie și biomarkeri moleculari îmbunătățește detectarea neoplasmelor în stadii incipiente. Îmbunătățirea accesului la servicii medicale prin tehnologie și intervenții multidisciplinare poate reduce incidența acestor cancere. Reglementarea poluării și promovarea unui stil de viață sănătos sunt esențiale pentru prevenție, iar alimentația sănătoasă joacă un rol protector semnificativ. Renunțarea la fumat și consumul moderat de alcool, alături de strategii combinate, contribuie la reducerea riscului. Vaccinarea împotriva HPV este crucială pentru prevenirea cancerelor asociate, cu accent pe creșterea ratei de vaccinare în rândul adolescenților și extinderea către adulți.

CONTRIBUTIE PERSONALA

CAPITOLUL 6

METODOLOGIE GENERALĂ

6.1. Motivația alegerii temei

Tema “Contribuții la studiul factorilor de risc al neoplasmului faringo-esofagian în regiunea Dunării de Jos” explorează identificarea factorilor de risc specifici acestei regiuni, cum ar fi consumul de băuturi alcoolice supraincälzite (BAS). Observațiile clinice la Spitalul Clinic Județean de Urgență Sf. Apostol Andrei din Galați au evidențiat legătura dintre BAS și neoplasmelor faringo-esofagiene. Cercetarea vizează îmbunătățirea practicilor clinice și ghidurilor prin intervenții precise și poate aduce date noi pentru strategiile de prevenție și tratament, contribuind la reducerea incidenței și mortalității în regiunea Dunării de Jos.

6.2. Scop și obiective generale

Scopul tezei este de a explora factorii de risc pentru neoplazmele faringo-esofagiene în regiunea Dunării de Jos. Obiectivele includ:

1. **Analiza literaturii:** Revizuirea literaturii pentru a identifica factorii de risc regionali și a stabili un cadru teoretic solid.
2. **Colectarea și analiza datelor:** Colectarea datelor clinice pentru a evalua impactul factorilor precum consumul de băuturi alcoolice supraîncălzite (BAS), fumatul, HPV și sindroamele paraneoplazice.
3. **Tehnologii avansate:** Aplicarea inteligenței artificiale și identificarea biomarkerilor pentru îmbunătățirea diagnosticului și tratamentului, integrarea de strategii terapeutice noi.
4. **Ghiduri clinice și prevenție:** Elaborarea ghidurilor bazate pe cercetare și propunerea de campanii de educație pentru reducerea factorilor de risc.
5. **Impact socio-economic:** Analiza relației dintre nivelurile socio-economice și incidența neoplasmelor, influența asupra accesului la îngrijire și comportamente legate de sănătate.

6.3. Proceduri de colectare a datelor

Studiul a inclus 126 de pacienți cu carcinom scuamocelular al hipofaringelui și esofagului cervical, selectați din diverse clinici ale Spitalului Sf. Andrei din Galați între 2021 și 2023. Criteriile de includere și excludere au fost utilizate pentru a selecta pacienții relevanți pentru cercetarea factorilor de risc și a elimina condițiile care ar putea confunda rezultatele. Datele anamnestice au fost obținute prin interviuri structurate și chestionare, iar informațiile clinice au fost colectate din dosarele medicale ale pacienților.

6.4. Analiza datelor și metode statistice

Datele colectate în studiu au fost preprocesate pentru calitate și consistență, implicând corectarea erorilor și standardizarea variabilelor. Metode statistice precum testul chi-pătrat, Mann-Whitney, t-Student și curbele ROC au evaluat asocierea și diferențele dintre variabile și valoarea lor predictivă. Analiza de regresie logistică a identificat factorii de risc independenți pentru CSCFE. Etica cercetării a inclus aprobarea comisiei de etică și consimțământul informat

al participanților, iar măsuri stricte au fost luate pentru a asigura confidențialitatea datelor anonimizate ale pacienților.

CAPITOLUL 7

STUDII CLINICE PRIVIND FACTORII DE RISC PENTRU NEOPLASMELE FARINGO-ESOFAGIENE

7.1. STUDIUL 1: Consumul cronic de băuturi alcoolice supraîncălzite (BAS) ca factor de risc al carcinomului scuamocelular al hipofaringelui și esofagului superior

7.1.1. Introducere

În 2020, cancerul de cap și gât ocupa locul șapte la nivel mondial, cu variații geografice semnificative ale incidenței și mortalității, fiind mai frecvent în țările cu venituri scăzute. Rata carcinomului faringo-esofagian asociat cu HPV a crescut în țările dezvoltate. În Marea Britanie, tendințele recente arată o scădere a incidenței cancerului laringian și o creștere a cancerului faringian legat de HPV, cu o incidență mai mare la femei și persoane sub 45 de ani. Cancerul esofagian este a opta cea mai frecventă malignitate la nivel mondial, cu predominanța carcinomului scuamocelular la esofagul cervical. Fumatul, alcoolul, betel-quid și igiena dentară precară sunt factori de risc majori, în timp ce o dietă bogată în β -caroten și citrice oferă protecție. Consumul combinat de alcool și tutun triplează riscul de cancer esofagian. În regiunea Dunării de Jos, cercetările explorează rolul băuturilor alcoolice supraîncălzite ca factor de risc.

7.1.2. Materiale și metode

Ipoteza/Obiective

Ideea studiului a apărut în rezidențiatul de otorinolaringologie, observând frecvența ridicată a consumului de băuturi alcoolice supraîncălzite (BAS) în cazurile de carcinom scuamocelular faringo-esofagian (CSC). Studiul prospectiv pe trei ani (2021-2023) la Spitalul Sf. Andrei din Galați a inclus 126 de pacienți, cu excepția câtorva care au refuzat participarea. Obiectivul este de a evalua impactul BAS ca factor de risc independent, alături de fumat și HPV, asupra riscului de CSC. În studiu au fost considerate vârsta, genul, proveniența, stadiul CSC, consumul de alcool și tutun, testarea HPV și localizarea tumorală

Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată folosind SPSS versiunea 28.0.1.0. Testele chi-pătrat au fost utilizate pentru a evalua asocierile între factori categorici, iar testele Mann-Whitney și t-Student au evaluat diferențele în variabilele continue. Curbele ROC au analizat valorile de prag și puterea predictivă ale BAS, fumatului, alcoolului și HPV, folosind indicele Youden. Regresia logistică multivariată a identificat predictorii independenți ai CSC faringo-esofagian, cu variabilele selectate pe baza unui $p < 0,1$.

7.1.3. Rezultate

Studiul a inclus un număr uniform de cazuri pe parcursul anilor 2021 (39 cazuri), 2022 (43 cazuri) și 2023 (44 cazuri), cu o ușoară creștere de 12,8% între 2021 și 2023. Vârsta medie a pacienților a fost de 55,11 ani, majoritatea fiind bărbați (60,3%) cu un raport bărbați/femei de aproximativ 1,5:1. Proveniența a fost predominant rurală (73%), iar topografia tumorilor a fost distribuită între hipofaringe (36,5%), esofagul cervical (30,2%) și joncțiunea faringo-esofagiană (33,3%).

Tabelul 7-1. Toate caracteristicile (vârsta, sex, mediul de proveniență, topografia, stadiul evolutiv, factori de risc).

Variable	Cazuri totale N=126	2021 N=39	2022 N=43	2023 N=44	Valoare p (OR; CI 95%)
Varsta (ani)	55.11±10,7	56,15±9,2	54,25±11,6	55,27±7,6	0.3
Masculin nr (%)	76 (60,3%)	20 (51,3%)	27 (62,8%)	29 (65,9%)	0.03
Feminin nr (%)	50 (39,7%)	19 (48,7%)	16 (37,2%)	15 (34,1%)	0.002
Urban/rural	34/92 (27%/73%)	9/30 (23,1/76,9%)	12/31 (27,9/72,1%)	12/32 (27,3/72,7%)	(0.15, 0.08- 0.79)
Topografia formațiunilor tumorale					
Hipofaringe	46 (36,5%)	19 (48,7%)	12 (27,9%)	15 (34,1%)	0.01
Esofag cervical	38 (30,2%)	14 (35,9%)	14 (48,3%)	10 (22,7%)	0.002
Joncțiunea faringo-esofagiană	42 (33,3%)	6 (15,4%)	17 (39,5%)	19 (43,2%)	0.18
Stadiul evolutiv					
Tis	2 (1,6%)	1 (2,6%)	0	1 (2,3%)	0.01
I	6 (4,8%)	1 (2,6%)	4 (9,3%)	1 (2,3%)	0.0005
II	38 (30,2%)	12 (30,8%)	14 (32,6%)	12 (27,3%)	0.15
III	30 (23,8%)	9 (23,1%)	13 (30,2%)	8 (18,2%)	0.046
IV	52 (41,3%)	8 (20,5%)	22 (51,2%)	22 (50%)	0.012
Factori de risc/protective					
Funator de tutun	79 (62,7%)	26 (66,7%)	30 (69,8%)	23 (52,2%)	0.43
Consum alcool	83 (65,9%)	30 (76,9%)	26 (60,5%)	27 (61,4%)	Ns
Alcool+fumator de tutun	75 (59,5%)	23 (59%)	27 (62,8%)	25 (56,8%)	0.17
HPV	13 (10,3%)	6 (15,4%)	2 (4,7%)	5 (11,4%)	0.006
Consum de BAS	68 (54%)	20 (51,3%)	27 (62,8%)	21 (47,7%)	0.05

Achalasia	9 (7,1%)	2 (5,2%)	6 (14%)	1 (2,3%)	0.42
Ttylosis	6 (4,8%)	1 (2,6%)	4 (9,4%)	1 (2,3%)	0.12
Sindromul Plummer-Vinson	7 (5,6%)	2 (5,2%)	4 (9,4%)	1 (2,3%)	0.18
Consum de β -caroten	2 (1,6%)	0	0	2 (4,6%)	0.23
Consum de citrice	4 (3,2%)	1 (2,6%)	3 (6,97%)	0	0.01
Consum de ceai clocotit	6 (4,8%)	1 (2,6%)	1 (2,32%)	4 (9,2%)	0.15
Igiena dentară precară	62 (49,2%)	16 (41,0%)	20 (46,5%)	26 (59,1%)	0.09

În studiu, 65,9% dintre pacienți erau consumatori de alcool și 62,7% fumători, cu un consum combinat observat la 59,5% dintre cazuri. Peste jumătate (54%) consumau băuturi alcoolice supraincălzite (BAS), în principal vin fiert (58,8%). Infecția cu HPV a fost prezentă la 10,3% dintre pacienți, iar 49,2% aveau un status dentar precar. Factori mai puțin comuni au inclus achalasia (7,1%), tylosis (4,8%), sindromul Plummer-Vinson (5,6%) și consumul de ceai clocotit (4,8%). Factorii de protecție precum consumul de citrice (3,2%) și β -caroten (1,6%) au fost rare.

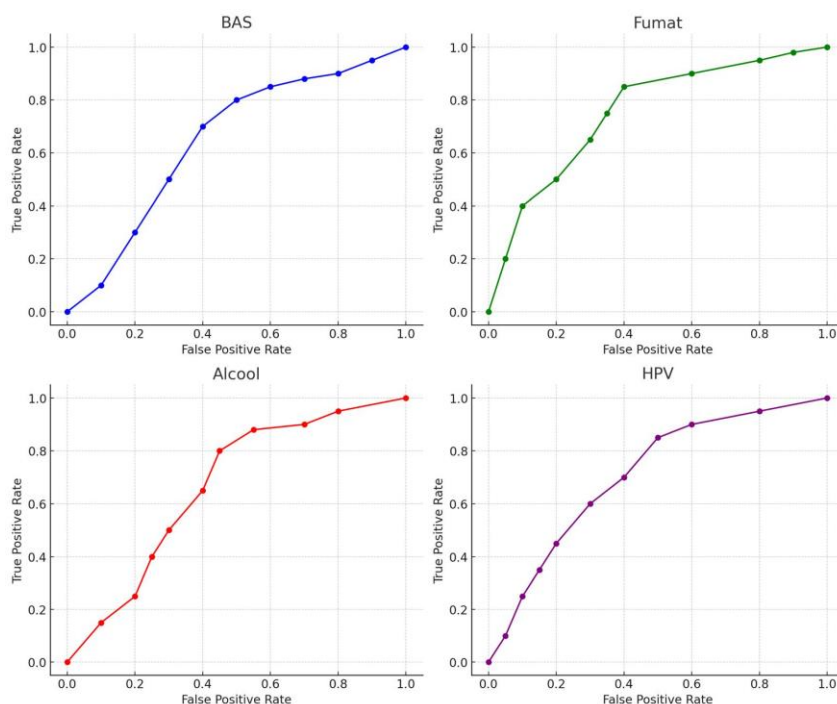


Figura 7-1. Analiza curbelor ROC în cazuistica CSC faringo-esofagian: BAS-albastru, Fumat-verde, Alcool-roșu, HPV-mov.

Curbele ROC ale consumului BAS, alcoolului, fumatului și HPV au fost create pentru a determina dacă valorile de baza ale acestor markeri prezic CSC faringo-esofagian (Figura 7-1).

Tabelul 7-2. Indicele lui Youden a fost utilizat pentru stabilirea fiecărei valori optime de cut-off din aria sub curba (AUC).

Variabile	Cut-Off	AUC	Stadii de eroare	95% MSC	Sensibilitate	Specificitate	Valoare p
BAS	0.47	0.871	0.036	0.789-0.980	90,5%	71%	0.002
Fumat	31.2	0.72	0.059	0.653-0.809	73.5%	73,50%	<0.0001
Alcool	27.0	0.77	0.055	0.698-0.810	71.60%	66%	<0.0001
HPV	13.7	0.713	0.048	0.655-0.821	55.26%	58.5%	<0.0001

Indicele lui Youden a fost utilizat pentru a determina valorile optime de cut-off în evaluarea predictivilor riscului de carcinom scuamocelular faringo-esofagian (CSC). Analiza multivariată a identificat băuturile alcoolice supraincälzite (BAS) (OR: 20.85), fumatul (OR: 3.85), consumul de alcool (OR: 4.55), și infecția cu HPV (OR: 4.85) ca predictorii puternici ai CSC. De asemenea, vârsta peste 50 de ani (OR: 2.35), sexul masculin (OR: 5.85), și dentiția precară (OR: 10.85) au fost asociați cu un risc crescut. Consumul de citrice (OR: 0.15) și β -caroten (OR: 0.05) au fost identificați ca factori de protecție.

Tabelul 7-3. Analiza multivariată a factorilor de predicție ai SCS faringo-esofagian (colecție personală).

CSC faringo-esofagian			
	OR	CI 95%	Valoarea p
Peste 50 ani	2.35	1.12-4.86	0.035
Sex masculin	5.85	1.56-16.54	<0.001
Factori de risc			
Fumător de tutun	3.85	1.68-11.02	0.003
Consum alcool	4.55	1.80-15.65	<0.001
HPV	4.85	1.55-16.54	<0.001
Consum de BAS	20.85	5.65-68.32	<0.001
Achalasia	0.95	0.12-3.54	0.004
Tylosis	1.02	0.15-5.65	0.01
Plummer-Vinson syndrome	0.89	0.11-3.85	0.005
Consum de B-caroten	0.05	0.01-0.32	0.002
Consum de citrice	0.15	0.05-0.79	0.01
Igiena dentara precară	10.85	3.56-71.15	<0.001

7.1.4. Discuții

Studiul subliniază importanța unui răspuns interdisciplinar pentru gestionarea factorilor de risc ai carcinomului scuamocelular faringo-esofagian (CSC) în regiunea Dunării de Jos. Analiza evidențiază băuturile alcoolice supraincälzite (BAS), fumatul, consumul de alcool, HPV, vârsta, sexul masculin și statusul dentar precar ca factori de risc majori, în timp ce

citricele și β -carotenul sunt identificați ca factori protectivi. Studiul observă un risc crescut de cancer esofagian legat de consumul de alcool și tutun, amplificate de leziuni termice cauzate de consumul de băuturi fierbinți.

România are un consum ridicat de alcool și tutun, fapt care contribuie la incidența bolilor asociate. Programele de prevenție propun educația publică, reeducarea factorilor de risc, screening-ul, cercetarea și parteneriatele comunitare. Aceste inițiative urmăresc să reducă incidența acestor cancere și să îmbunătățească prognosticul prin educație continuă și acces la resurse adecvate.

7.1.5. Concluzii

Studiul indică faptul că un consum ridicat de băuturi alcoolice supraincälzite (BAS), fumatul și prezența HPV sunt factori predictivi semnificativi pentru carcinomul scuamocelular faringo-esofagian (CSC). Monitorizarea consumului cronic de BAS ar putea justifica investigații imagistice și genetice mai aprofundate, ceea ce ar reduce incidența CSC, costurile asociate îngrijirii și ar îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților. Reducerea consumului de alcool fierbinte, alături de renunțarea la fumat și menținerea unei diete echilibrate, poate reduce semnificativ riscul acestor tipuri de cancer în regiunea Dunării de Jos.

7.2. STUDIUL 2: Regresie neoplazică esofagiană prin abținere tabagică (prezentare caz)

7.2.1. Introducere

În 2020, s-au estimat 604,100 cazuri noi de carcinom esofagian la nivel global, 85% fiind carcinom cu celule scuamoase (CSCE) și 14% adenocarcinom (ACE). Mortalitatea globală a fost de 544,100 decese, cu rate de mortalitate mai mari la bărbați. Supraviețuirea pe termen lung este scăzută, influențată de stadiul bolii și tipul de tratament.

Fumatul este un factor de risc major pentru cancerul esofagian, crescând semnificativ riscul de adenocarcinom și CSC. Renunțarea la fumat reduce considerabil riscul și îmbunătățește prognosticul pacienților. Persoanele care renunță au un risc mai scăzut cu peste 50% pentru CSCE după 10 ani și o supraviețuire mai bună post-diagnostic. Reducerea combinată a fumatului și consumului de alcool scade riscul de cancer esofagian cu 70%. Studiul investighează un caz de regresie neoplazică asociată cu renunțarea la fumat.

7.2.2. Material și metode

Prezentare de caz

Pacientul este un bărbat de 69 de ani, diagnosticat cu neoplasm esofagian superior avansat și adenopatii locoregionale. Avea un istoric de fumat de 30 de ani, cu un consum de 20-30 de țigări pe zi. Diagnosticul a fost confirmat endoscopic și prin biopsie. Tratamentul a inclus chimioterapie cu Carboplatin și Paclitaxel, și a necesitat o gastrostomie pentru alimentație. Pacientul a renunțat complet la fumat după confirmarea diagnosticului.

7.2.3. Rezultate

Pacientul, un bărbat de 69 de ani, a fost diagnosticat cu neoplasm esofagian superior avansat și adenopatii locoregionale, confirmat endoscopic și prin biopsie. Istoric de fumat de 30 de ani, a renunțat la fumat după diagnosticare. Tratamentul a inclus chimioterapie cu Carboplatin și Paclitaxel și o gastrostomie pentru alimentație. CT și EDS au arătat leziuni esofagiene proliferative și metastaze minime. Evoluția clinică la 12 luni a arătat o reducere a volumului tumoral și o îmbunătățire a stării generale, menținându-se relativ stabilă la 18 luni.

7.2.4. Discuții

Studiile sugerează puternic că renunțarea la fumat este asociată cu o reducere semnificativă a riscului de carcinom esofagian, atât pentru adenocarcinom cât și pentru carcinom scuamos esofagian. Fumatul crește riscul și scade eficacitatea tratamentului oncologic, iar renunțarea la fumat îmbunătățește semnificativ supraviețuirea și reduce complicațiile tratamentului. Beneficiile renunțării devin evidente după cinci ani și se intensifică pe măsură ce anii trec, cu un impact și mai mare dacă se renunță și la consumul de alcool. Fumatul influențează microambientul tumoral prin mecanisme pro-inflamatorii și de rezistență la chimioterapie. Studiul de caz indică o ușoară regresie tumorală după renunțare, deși sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma aceste rezultate și pentru a înțelege mai bine mecanismele implicate.

7.2.5. Concluzii

Am prezentat un caz rar de regresie tumorală rapidă după diagnostic, începerea tratamentului și renunțarea la fumat, un factor de risc major. Renunțarea la fumat contribuie la regresia carcinomului esofagian prin reducerea inflamației, expunerii la agenți cancerigeni

și îmbunătățirea funcției imunitare, crescând, de asemenea, eficacitatea chimioterapiei. Aceste constatări subliniază importanța integrării programelor de renunțare la fumat în strategia de tratament.

7.3. STUDIUL 3: Tipare metastatice și opțiuni de tratament pentru carcinomul cu celule scuamoase cutanate ale capului și gâtului

7.3.1. Introducere

Neoplasmele cutanate sunt clasificate în melanom și malignități cutanate nonmelanomice, cum ar fi carcinomul scuamos cu celule (cSCC) și carcinomul bazocelular (BCC). În timp ce BCC are o creștere lentă și rareori metastazează, cSCC și melanomul se pot răspândi regional și la distanță, ceea ce afectează prognosticul pacientului. cSCC este comun pe pielea expusă la soare, cum ar fi urechea și scalpul, și prezintă factori de risc precum imunosupresia și expunerea la soare. Metastazele cSCC apar de obicei în glandele parotide din zona capului și gâtului. Managementul implică utilizarea radioterapiei și chimioterapiei.

Celulele tumorale circulante (CTC) pot fi utilizate pentru monitorizarea bolii, iar imunoterapia cu agenți precum cemiplimab și pembrolizumab a îmbunătățit semnificativ rezultatele pentru pacienții cu cSCC avansat. Chimioterapia, deși mai puțin eficientă, poate fi utilizată după imunoterapie. Radioterapia este folosită pentru controlul locoregional al tumorii. Terapiile viitoare, cum ar fi fotoimunoterapia și utilizarea virusurilor oncolitice, sunt investigate pentru tratamentul cSCC.

7.3.2. Discuții

Pacienții cu carcinom scuamocelular al capului și gâtului (HNcSCC) prezintă adesea fragilitate și provocări postoperatorii. Reducerea intensității procedurii chirurgicale și a duratei acesteia poate diminua complicațiile, fiindcă anestezia generală și tratamentele intensive sunt predictorii ai problemelor postoperative. Testarea ganglionului sentinelă (SLNB) are utilizare predictivă limitată din cauza complexității anatomice a sistemului limfatic și a invaziei perineurale a tumorilor. Chirurgia agresivă, cu sau fără radioterapie adjuvantă, este efektivă în limitarea invaziei tumorale și creșterea supraviețuirii, iar o rată medie de recidivă locală de 6,4% a fost raportată după radioterapie.

Înțelegerea biologiei fundamentale a SCC și BCC este esențială pentru viitoarele standarde de tratament, având potențialul de a îmbunătăți supraviețuirea și a reduce efectele adverse.

Imunoterapia și abordările multimodale ar putea spori calitatea vieții și speranța de viață a pacienților.

7.3.3. Concluzii

În concluzie, pacienții cu boală metastatică localizată au o morbiditate crescută și rate de supraviețuire scăzute. Studiul subliniază importanța identificării pacienților cu risc ridicat pentru a le oferi cea mai bună îngrijire, inclusiv acces la studii de medicamente. Pe măsură ce biomarkerii moleculari și genetici devin mai fiabili, este recomandat să fie integrați în stratificarea riscului pentru a permite medicilor să ofere terapii personalizate și intervenții chirurgicale de precizie, îmbunătățind astfel rezultatele pacienților.

7.4. STUDIUL 4: Tumori faringo-esofagiene cu sindrom paraneoplazic cutanat

7.4.1. Introducere

Bolile paraneoplazice sunt tulburări asociate cu tumorile maligne care afectează sistemele hematologic, endocrin sau nervos, și pot fi indicate prin semne cutanate. Cancerul esofagian este o cauză majoră de mortalitate globală, cu o incidență crescută de 52,3% în ultimele două decenii și rate scăzute de supraviețuire de doar 10% pentru adenomul esofagian. Răspunsul sistemic prompt al comunității științifice este esențial pentru identificarea precoce și reducerea factorilor de risc. Articolul analizează sindroamele dermatologice paraneoplazice în malignitățile faringo-esofagiene, oferind fotografie clinică și literatură relevantă pentru a ajuta personalul medical în diagnosticarea timpurie și intervențiile terapeutice.

7.4.2. Material și metode

Metodologia de cercetare a inclus o căutare a literaturii în limba engleză în baza de date ScienceDirect, SpringerLink și PubMed, folosind cuvinte cheie precum „sindrom paraneoplazic”, „manifestări cutanate”, „neoplasm” și „faringe”. De asemenea, au fost analizate fotografiile clinice ale 9 pacienți cu dermatoze paraneoplazice și malignități faringo-esofagiene, care au fost tratați între 2012 și 2022 la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Sfânta Parascheva și Spitalul Clinic Județean de Urgență Sfântul Apostol Andrei din Galați, România. Toți pacienții au semnat un formular de consimțământ pentru utilizarea detaliilor și imaginilor lor.

7.4.3. Rezultate

Articole originale scrise în limba engleză au fost găsite în Web of Science, Science Direct și Springer Link, folosind următoarele cuvinte cheie: paraneoplastic, skin manifestations, neoplasm, pharynx, esophagus.

În baza de date au fost identificate un număr de 13 lucrări privind manifestările cutanate în neoplazia faringo-esofagiană.

7.4.4. Discuții

Studiul descrie diverse afecțiuni paraneoplazice asociate cu neoplasmele faringo-esofagiene, evidențiind importanța recunoașterii simptomelor cutanate ca marker al cancerelor interne. Printre sindroamele discutate se numără:

1. **Acrocheratoza paraneoplazică Bazex:** Asociată cu tumori ale tractului aerodigestiv superior, afectează predominant nasul, urechile și extremitățile.
2. **Pemfigus paraneoplazic:** O afecțiune autoimună rară, asociată cu malignități, prezentând leziuni cutanate extinse și dureroase.
3. **Erythema gyratum repens:** O erupție cutanată paraneoplazică ce se leagă de diverse tipuri de cancer, inclusiv esofagian.
4. **Keratoderma palmoplantară:** Asociată cu neoplasme precum carcinomul bucal și esofagian, având un risc crescut de malignitate.
5. **Dermatomiozita paraneoplazică:** Caracterizată prin slăbiciune musculară și leziuni cutanate, uneori asociată cu cancer nazofaringian.
6. **Sindromul Leser-Trelat:** Afășează apariția bruscă a keratozelor seboreice în legătură cu malignitățile interne, uneori având cancer esofagian ca asociere.

Studiul a observat că 80% dintre pacienții cu dermatoze paraneoplazice și afecțiuni maligne faringo-esofagiene au fost diagnosticați cu neoplasme esofagiene, evidențiind prevalența acestora în rândul pacienților cu dermatoze paraneoplazice.

7.4.5. Concluzii

Sindroamele paraneoplazice cutanate pot indica diagnostice de boli sistemice, inclusiv afecțiuni maligne interne. Aceste dermatoze sunt markeri clinici importanți care pot apărea înainte, în paralel sau după diagnosticul unui neoplasm, oferind indicii valoroase pentru un

diagnostic precoce. Cunoașterea acestor sindroame este esențială pentru clinicienii de primă linie, contribuind la îmbunătățirea prognosticului și a calității vieții pacienților. Informațiile prezentate pot ajuta la dezvoltarea programelor de educație continuă pentru medici din diverse specialități.

7.5. STUDIUL 5: Carcinomul esofagian asociat cu HPV pe fond patologic preexistent (prezentare caz)

Studiul investighează un caz de carcinom esofagian asociat cu infecție cu HPV și comorbidități multiple. Infecția cu HPV este recunoscută ca un factor etiologic important pentru carcinomul scuamocelular esofagian, în special în contextul riscurilor crescute legate de fumat, alcool și alte condiții de sănătate. Pacientul, cu antecedente de cancer orofaringian, a avut o evoluție complexă, iar monitorizarea atentă și intervențiile rapide au fost cruciale pentru îmbunătățirea supraviețuirii și evaluării tratamentelor.

Prognosticul este rezervat, în special din cauza complicațiilor perioperatorii și a riscurilor de recidivă. Studiul subliniază importanța diagnosticării precoce și a tratamentului agresiv, recomandând cercetări viitoare pentru a clarifica mecanismele HPV în carcinogeneza esofagiană și pentru dezvoltarea de strategii personalizate de management. Abordările multidisciplinare și o îngrijire atentă a comorbidităților sunt esențiale pentru optimizarea rezultatelor pacienților.

CAPITOLUL 8

CERCETĂRI PRIVIND INFECȚIA SARS-CoV-2 LA PACIENȚI CU CARCINOM SCUAMOCELULAR AL HIPOFARINGELUI ȘI ESOFAGULUI SUPERIOR

8.1. Introducere

Studiul examinează impactul infecției cu virusul SARS-CoV-2 asupra pacienților diagnosticați cu carcinom scuamocelular (CSC) de hipofaringe și esofag superior, un subtip agresiv de cancer cu prognostic nefavorabil, adesea diagnosticat tardiv. Pacienții cu comorbidități oncologice se află într-o categorie de risc crescut pentru forme severe ale COVID-19 și mortalitate. Datorită bolii și tratamentelor oncologice, acești pacienți prezintă disfuncții ale sistemului imunitar. Scopul studiului este de a prezenta o serie de cazuri pentru a evalua severitatea simptomelor, complicațiile și rezultatele clinice ale pacienților afectați de CSC în contextul infecției cu SARS-CoV-2.

8.2. Materiale și metode

Prin studiul prezent sunt analizate 12 cazuri de pacienți cu CSC faringo-esofagian infectați cu SARS-CoV-2 care figurează în baza de date a Spitalului Sfântul Apostol Andrei din Galați.

8.3. Rezultate

Caracteristicile demografice și clinice sunt detaliate după cum urmează: Distribuția pe sexe: masculin 7 pacienți, feminin 5 pacienți. Intervalul de vârstă variază între 41 și 72 de ani, cu o vârstă medie de aproximativ 59 de ani. Raportul de fumători (N=9): nefumători (N=3) este de 3:1. Comorbidități frecvente: hipertensiune arterială, diabet, boli cardiovasculare, fibrom uterin, steatoză hepatică, ciroză hepatică și alte comorbidități. Stadiul cancerului: stadiul II (N=2), stadiul III (N=6), stadiul IV (N=4). Tratamentul oncologic activ variază: chimioterapie (N=6), radioterapie (N=8); imunoterapie (N=0). Simptome COVID-19 predominante sunt febra (N=10), tuse (N=11), dispnee (N=10). Complicațiile constatate au fost manifestate prin pneumonie (N=7), leziuni alveolare difuze (N=3), ventilație mecanică necesară (N=6).

(i) Decese și supraviețuire: decese: 5 pacienți (41,7%), supraviețuire: 7 pacienți.

8.4. Discuții

Studiul examinează impactul infecției cu SARS-CoV-2 asupra pacienților cu carcinom scuamocelular (CSC) de hipofaringe și esofag superior, evidențiind o frecvență crescută a complicațiilor severe, inclusiv necesitatea ventilației mecanice și o rată de mortalitate de 41,7%. Renunțarea la fumat, vaccinarea și gestionarea comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea și diabetul, sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului.

Datele sugerează o diferență semnificativă în supraviețuirea între pacienții vaccinați (7 din 9 supraviețuitori) și cei nevaccinați (1 din 3 supraviețuitori), evidențiind efectele pozitive ale vaccinării. Se recomandă o monitorizare riguroasă a pacienților oncologici pentru infecții cu SARS-CoV-2 și o abordare personalizată în managementul tratamentului, inclusiv colaborarea multidisciplinară pentru optimizarea îngrijirii, în special în utilizarea ventilației mecanice. Cercetările viitoare ar trebui să extindă numărul de participanți pentru a permite analize statistice mai riguroase.

8.5. Concluzii

Pacienții cu carcinom scuamocelular al hipofaringelui și esofagului superior, cu comorbidități precum diabetul și hipertensiunea, au un risc crescut de complicații severe și mortalitate în urma infecției cu SARS-CoV-2. Vaccinarea reduce semnificativ aceste riscuri, iar pacienții vaccinați au o rată de supraviețuire mai mare. Complicațiile respiratorii sunt frecvente, cu 50% dintre pacienți necesitând ventilare mecanică. Managementul necesită o abordare multidisciplinară, iar viitoarele cercetări ar trebui să includă un număr mai mare de cazuri pentru analize statistice detaliate privind vaccinarea.

CAPITOLUL 9

PERSPECTIVĂ ASUPRA FORMELOR UZUALE DE CARCINOM CUTANAT AL CAPULUI ȘI GATULUI

9.1. Introducere

Studiul abordează neoplasmele cutanate, în special carcinomul scuamocelular (cSCC) și carcinomul bazocelular (BCC), evidențiind factorii de risc precum expunerea la soare, fumatul și imunosupresia. Renunțarea la fumat și reducerea consumului de alcool pot diminua riscurile

de cancer esofagian, iar infecția cu HPV este identificată ca un factor etiologic important. Utilizarea biomarkerilor și tehnicilor avansate de diagnostic sunt esențiale pentru managementul pacienților. Programele de tratament personalizate, inclusiv imunoterapia, pot îmbunătăți semnificativ supraviețuirea și calitatea vieții pacienților.

9.2. Concluzii

Carcinomul scuamocelular (SCC) este a doua cea mai frecventă formă de cancer de piele, având risc de metastaze, în timp ce carcinomul bazocelular (BCC) este cea mai comună formă. Prevenția, diagnosticarea precoce și tratamentele adecvate sunt esențiale. O mai bună înțelegere a mecanismelor SCC și BCC poate îmbunătăți standardele de tratament și crește supraviețuirea pacienților. Combinarea terapiilor existente cu opțiuni noi și strategii multimodale poate îmbunătăți calitatea vieții și speranța de viață.

CAPITOLUL 10

INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ REVOLUȚIONEAZĂ MANAGEMENTUL CARCINOMULUI SCUAMOCELULAR ESOFAGIAN

10.1. Introducere

Managementul carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE) beneficiază de utilizarea inteligenței artificiale (IA), care a demonstrat rezultate promițătoare în diagnostic și tratament. Algoritmii de învățare profundă (DL) și rețelele neuronale convoluționale (CNN) sunt eficienți în identificarea leziunilor esofagiene. Studiile arată că IA poate îmbunătăți diagnosticarea metastazelor ganglionare și detectarea precoce a cancerului, reducând erorile umane în interpretarea endoscopică.

IA contribuie, de asemenea, la planificarea intervențiilor chirurgicale și a tratamentelor adjuvante, evaluând invazia tumorii pentru a selecta strategia terapeutică adecvată. Utilizarea datelor mari permite descoperirea de tipare și identificarea de noi biomarkeri, facilitând screeningul și tratamentul personalizat. În regiunile cu risc crescut, IA se dovedește a fi un

instrument valoros pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice și optimizarea managementului pacienților.

Review din literatură

Studiul a realizat o revizuire cuprinzătoare a literaturii privind aplicațiile inteligenței artificiale (IA) în diagnosticul și tratamentul carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE). Căutările s-au desfășurat pe baza de date precum PubMed, Google Scholar, Science Direct și Web of Science, folosind două seturi de cuvinte cheie. S-au identificat peste 33 de publicații relevante, după eliminarea articolelor duplicate și a celor care nu se potriveau criteriilor de selecție. Criteriile de includere au vizat studii în limba engleză publicate în ultimul deceniu, care examinează aplicarea IA în CSCE. Studiile au fost evaluate în funcție de diverse criterii de calitate, precum jurnalul, designul, metodele de analiză și concluziile. Limitările procesului de revizuire includ variațiile metodologice și distorsiunile de publicare, precum și dificultatea de a urmări evoluția rapidă a tehnologiilor IA în domeniul sănătății.

10.3. Rezultate

După evaluarea a 356 de articole, au fost selectate 33 de lucrări relevante pentru cercetarea despre utilizarea inteligenței artificiale (IA) în otorinolaringologie. Aceste studii oferă perspective valoroase asupra impactului IA în managementul carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE) și formează baza revizuirii.

10.4. Discuții

Studiul analizează aplicarea inteligenței artificiale (IA) în managementul carcinomului scuamocelular esofagian (CSCE), evidențiind potențialul acesteia de a îmbunătăți diagnosticarea, tratamentele și prognosticul pacienților. Utilizarea IA în endoscopie permite detectarea timpurie a neoplasmelor, iar tehnici precum rețelele neuronale convoluționale (CNN) oferă rezultate precise. De asemenea, IA poate ajuta în segmentarea tumorilor și optimizarea tratamentelor cu radioterapie. Studiile arată că remarcabilă adâncimea invaziei tumorale și caracteristicile histologice pot fi evaluate cu ajutorul IA, îmbunătățind astfel deciziile terapeutice. Integrarea IA în tratamentele oncologice oferă multiple beneficii, inclusiv personalizarea tratamentului, reducerea efectelor secundare și îmbunătățirea calității vieții pacienților. Continuarea cercetărilor în acest domeniu este esențială pentru a maximiza eficiența terapiei și a sprijini sănătatea pacienților.

10.5. Concluzii

Progresele recente în utilizarea inteligenței artificiale și tehnologiilor endoscopice au îmbunătățit semnificativ diagnosticarea și tratamentul cancerului esofagian. IA contribuie la detectarea precoce a leziunilor maligne, reducând erorile și variabilitatea între evaluatori, ceea ce poate revoluționa practica clinică. De asemenea, avansurile în analiza genomică și moleculară facilitează dezvoltarea de terapii inovatoare adaptate fiecărui pacient, transformând astfel managementul cancerului esofagian.

CAPITOLUL 11

DISCUȚII GENERALE

Studiile examinează carcinomul faringo-esofagian și neoplasmalele cutanate, evidențiind importanța identificării factorilor de risc, diagnosticării precoce și gestionării eficiente.

1. **Studiul 1** analizează consumul cronic de băuturi alcoolice supraîncălzite (BAS) ca factor de risc pentru carcinomul scuamocelular (CSC) al hipofaringelui și esofagului superior. Identificarea BAS indică necesitatea monitorizării și intervențiilor preventive.
2. **Studiul 2** evidențiază importanța renunțării la fumat pentru reducerea riscului de cancer esofagian, subliniind beneficiile imediate și pe termen lung ale acestui lucru.
3. **Studiul 3** abordează tiparele metastatice și opțiunile de tratament pentru carcinomul cu celule scuamoase (CSC) din cap și gât, subliniind impactul caracteristicilor clinico-patologice asupra gestionării și prognosticului.
4. **Studiul 4** discută despre sindroamele paraneoplazice, care pot fi indicii importante ale prezenței cancerului esofagian, și necesitatea recunoașterii acestora pentru diagnosticarea timpurie.
5. **Studiul 5** se concentrează pe carcinomul esofagian asociat cu HPV, evidențiind variabilitatea prevalenței și provocările de tratament cauzate de comorbidități.
6. **Studiul 6** examinează infecția SARS-CoV-2 în pacienții cu carcinom scuamocelular, subliniind provocările specifice și impactul vaccinării.
7. **Studiul 7** discută despre managementul carcinomului cutanat, inclusiv SCC și BCC, și provocările întâmpinate în tratamente.

8. **Studiul 8** detaliază aplicarea inteligenței artificiale (IA) în diagnosticarea și tratamentul CSCE, subliniind potențialul acesteia de a îmbunătăți acuratețea diagnosticelor și eficiența intervențiilor.

În concluzie, aceste studii sugerează că abordările multidisciplinare, proiecțiile tehnologice moderne și o mai bună înțelegere a factorilor de risc și a mecanismelor patogenice sunt esențiale pentru optimizarea managementului neoplasmelor faringo-esofagiene și a celor cutanate, precum și pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice și a calității vieții pacienților.

CAPITOLUL 12

CONCLUZII GENERALE

Raportul analizează incidența și factorii de risc ai carcinomului scuamocelular (CSC) faringo-esofagian, o afecțiune gravă și în creștere în regiunea Dunării de Jos, cu o incidență ridicată la bărbați, persoane din mediul rural și în grupa de vârstă de 55-60 de ani. Tumorile sunt repartizate între hipofaringe, esofagul cervical și joncțiunea faringo-esofagiană.

Factorii de risc principali includ consumul de substanțe bazale (BAS), fumatul, alcoolul și infecția cu HPV, iar protecția este oferită de consumul de citrice și β -caroten. Vârsta peste 50 de ani, sexul masculin și dentiția precară sunt predictorii importanți. Se recomandă reducerea consumului de alcool fierbinte, renunțarea la fumat și o dietă echilibrată.

Pacienții cu CSC și comorbidități au un risc crescut de complicații severe din cauza infecției cu SARS-CoV-2, iar vaccinarea împotriva COVID-19 reduce mortalitatea. Gestionarea acestor pacienți necesită o abordare multidisciplinară.

Tehnologiile IA și metodele de învățare automată sunt considerate promițătoare pentru îmbunătățirea diagnosticării și tratamentului CSC. Sunt recomandate măsuri pentru combaterea neoplaziilor, inclusiv educație sanitară, programe de screening și cercetări în domeniul mecanismelor moleculare ale cancerului.

CAPITOLUL 13

ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

13.1. Originalitate

Studiul evidențiază consumul cronic de băuturi alcoolice supraîncălzite ca un factor de risc semnificativ pentru carcinomul scuamocelular faringo-esofagian (CSCFE), specific regiunii Dunării de Jos, pe lângă factori deja cunoscuți precum vârsta de peste 50 de ani, sexul masculin, fumatul și infecția cu HPV. Studiul a subliniat lipsa unei baze de date centralizate pentru monitorizarea cazurilor de CSCFE.

A fost efectuat un studiu prospectiv pe 126 de pacienți cu CSC hipofaringian și esofagian cervical, folosind SPSS pentru analiza datelor, și s-au propus ghiduri clinice pentru monitorizarea și gestionarea acestor pacienți.

Cercetarea introduce utilizarea tehnologiilor de inteligență artificială (IA) în diagnosticarea și tratamentul CSCFE, aplicând analize de imagistică medicală, secvențiere genetică și algoritmi de predicție a riscului pentru personalizarea tratamentelor. De asemenea, a fost propus un protocol de diagnostic asistat de IA, care include colectarea datelor, imagistica medicală avansată, analiza moleculară și genomică, evaluarea riscului și planificarea tratamentului personalizat.

Doctorandul a contribuit la dezvoltarea ghidurilor clinice și a diseminat rezultatele prin publicații științifice și conferințe internaționale.

BIBLIOGRAFIE

1. 2010 annual report. National Oesophago-Gastric Cancer Audit. <https://www.nogca.org.uk/reports/2010-annual-report/> (accessed 2022-08-19).
2. Abd-Aziz N, Poh CL. Development of peptide-based vaccines for cancer. *J Oncol.* 2022;2022(9749363) doi: 10.1155/2022/9749363. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Abe, K., Sasano, H., Itakura, Y., Nishihira, T., Mori, S., & Nagura, H. (1996). Basaloid-squamous carcinoma of the esophagus. A clinicopathologic, DNA ploidy, and immunohistochemical study of seven cases. *The American journal of surgical pathology*, 20 4, 453-61. <https://doi.org/10.1097/00000478-199604000-00008>.
4. Abnet, C., Arnold, M., & Wei, W. (2017). Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*, 154 2, 360-373. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.023>.
5. Acampora, A., Grossi, A., Barbara, A., Colamesta, V., Causio, F., Calabrò, G., Boccia, S., & Waure, C. (2019). Increasing HPV Vaccination Uptake among Adolescents: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217997>.
6. Acharya, Sameer, Ali Akram, Arjun Kodali, Samuel Donovan, Sushilkumar Satish Gupta, Lavanya Kodali, Post COVID-19 pulmonary complications in outpatient setting: Insights from a cross-sectional study in a rural academic hospital, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 68, 2023, Pages 124-126, ISSN 0735-6757, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.031>
7. Adams, C., Cano, M., Heppner, W., Stewart, D., Correa-Fernández, V., Vidrine, J., Li, Y., Cinciripini, P., Ahluwalia, J., & Wetter, D. (2015). Testing a Moderated Mediation Model of Mindfulness, Psychosocial Stress, and Alcohol Use Among African American Smokers. *Mindfulness*, 6, 315-325. <https://doi.org/10.1007/S12671-013-0263-1>.
8. Ahmad S, Idris RAM, Hanaffi WNW, Perumal K, Boer JC, Plebanski M, Jaafar J, Lim JK, Mohamud R. Cancer nanomedicine and immune system-interactions and challenges. *Front Nanotechnol.* 2021;3(681305) [[Google Scholar](#)]
9. Albers AE, Qian X, Kaufmann AM, Mytilineos D, Ferris RL, Hoffmann TK, DeLeo AB. Phenotype of p53 wild-type epitope-specific T cells in the circulation of patients with head and neck cancer. *Sci Rep.* 2018;8(10716) doi: 10.1038/s41598-018-29067-5. [[PMCFreearticle](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Alfano, M., & Horowitz, A. (2001). Professional and community efforts to prevent morbidity and mortality from oral cancer. *Journal of the American Dental Association*, 132 Suppl, 24S-29S. <https://doi.org/10.14219/JADA.ARCHIVE.2001.0385>.
11. Ali SR, Stafford H, Dobbs TD, Fonferko-Shadrach B, Lacey AS, Pickrell WO, Hutchings HA, Whitaker IS. Development and validation of an automated basal cell carcinoma histopathology information extraction system using natural language processing. *Front Surg.* 2022;9(870494) doi: 10.3389/fsurg.2022.870494. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Alshafi E, Begg K, Amelio I, Raulf N, Lucarelli P, Sauter T, Tavassoli M. Clinical update on head and neck cancer: Molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis.* 2019;10(540) doi: 10.1038/s41419-019-1769-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Alshafi E, Begg K, Amelio I, Raulf N, Lucarelli P, Sauter T, Tavassoli M. Clinical update on head and neck cancer: Molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis.* 2019;10(540) doi: 10.1038/s41419-019-1769-9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Amin, R., K Vaishali, Aswini Kumar Mohapatra, Mukesh Kumar Sinha, A holistic analysis of symptom profiles among people with long COVID-19 in India: A prospective 1-year follow-up study, *Clinical Epidemiology and Global Health*, Volume 28, 2024, 101653, ISSN 2213-3984, <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2024.101653>
15. Amit M, Liu C, Mansour J, Gleber-Netto FO, Tam S, Baruch EN, Aashiq M, El-Naggat AK, Moreno AC, Rosenthal DI, et al. Elective neck dissection versus observation in patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2021;127:4413–4420. doi: 10.1002/encr.33773. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Amit M, Takahashi H, Dragomir MP, Lindemann A, Gleber-Netto FO, Pickering CR, Anfossi S, Osman AA, Cai Y, Wang R, et al. Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature*. 2020;578:449–454. doi: 10.1038/s41586-020-1996-3. [[PMCFreearticle](#)][[PubMed](#)][[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. An open-label study using ASP-1929 photoimmunotherapy in combination with anti-PD1 therapy in EGRF expressing advanced solid tumors, 2024. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04305795>. [[Google Scholar](#)]
18. An, Y., Kiang, A., Lopez, J., Kuo, S., Yu, M., Abhold, E., Chen, J., Wang-Rodriguez, J., & Ongkeko, W. (2012). Cigarette Smoke Promotes Drug Resistance and Expansion of Cancer Stem Cell-Like Side Population. *PLoS ONE*, 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047919>.
19. Anhalt, G. J. Paraneoplastic Pemphigus. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2004, 9 (1), 29–33. <https://doi.org/10.1111/j.1087-0024.2004.00832.x>.
20. Ankola, A., Smith, R., Burk, R., Prystowsky, M., Sarta, C., & Schlecht, N. (2013). Comorbidity, human papillomavirus infection and head and neck cancer survival in an ethnically diverse population. *Oral oncology*, 49 9, 911-917. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.001>.
21. Armitage, C. (2015). Evidence that a volitional help sheet reduces alcohol consumption among smokers: a pilot randomized controlled trial. *Behavior therapy*, 46 3, 342-9. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2014.12.003>.
22. Arnal, M., Arenas, A., & Arbeloa, Á. (2015). Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World Journal of Gastroenterology*, 21, 7933-7943. <https://doi.org/10.3748/WJG.V21.I26.7933>.
23. Arron ST, Wysong A, Hall MA, Bailey CN, Covington KR, Kurley SJ, Goldberg MS, Kasprzak JM, Somani AK, Ibrahim SF, et al. Gene expression profiling for metastatic risk in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7:135–144. doi: 10.1002/lio2.724.[[PMCFree article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Assao A, Domingues MAC, Minicucci EM, Marchi FA, Coutinho-Camillo CM, Oliveira DT. The relevance of miRNAs as promising biomarkers in lip cancer. *Clin Oral Investig.* 2021;25:4591–4598. doi: 10.1007/s00784-020-03773-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. B. Ganesh, Sanjay D. Talole, Rajesh Dikshit, Tobacco, alcohol and tea drinking as risk factors for esophageal cancer: A case–control study from Mumbai, India, *Cancer Epidemiology*, Volume 33, Issue 6, 2009, Pages 431-434, ISSN 1877-7821
26. Baba, Y., Yoshida, N., Shigaki, H., Iwatsuki, M., Miyamoto, Y., Sakamoto, Y., Watanabe, M., & Baba, H. (2016). Prognostic Impact of Postoperative Complications in 502 Patients With Surgically Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Single-institution Study. *Annals of Surgery*, 264, 305–311. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001510>.
27. Bachar G, Mizrahi A, Rabinovics N, Guttman D, Shpitzer T, Ad-El D, Hadar T. Prognostic factors in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ear Nose Throat J.* 2016;95:E32–E36.[[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Baggi A, Quagliano P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, Trojaniello C, Queirolo P, Saponara M, Peris K, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2021;157:250–258. doi: 10.1016/j.ejca.2021.08.018. [[PubMed](#)][[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural invasion and perineural tumor spread in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103:1109–1124. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Baliga, Sujith, Ahmad K. Abou-Foul, Pablo Parente, Petr Szturz, Juliette Thariat, Aditya Shreenivas, Paul Nankivell, Federica Bertolini, Julian Biau, Dukagjin Blakaj, Sinead Brennan, Aina Brunet, Thiago Bueno De Oliveira, Barbara Burtness, Alberto Carral Maseda, Velda Ling-Yu Chow, Melvin LK Chua, Mischa de Ridder, Satya Garikipati, Nobuhiro Hanai, Francis Cho Hao Ho, Shao Hui Huang, Naomi Kiyota, Konrad Klinghammer, Luiz P. Kowalski, Dora L Kwong, Lachlan J McDowell, Marco Carlo Merlano, Sudhir Nair, Panagiota Economopoulou, Jens Overgaard, Amanda Psyrrri, Silke Tribius, John Waldron, Sue S. Yom, Hisham Mehanna, Essential data variables for a minimum dataset for head and neck cancer trials and clinical research: HNCIG consensus recommendations and database, *European*

31. Bănăduc, D., Joy, M., Olosutean, H., Afanasyev, S., & Curtean-Bănăduc, A. (2020). Natural and anthropogenic driving forces as key elements in the Lower Danube Basin–South–Eastern Carpathians–North–Western Black Sea coast area lakes: a broken stepping stones for fish in a climatic change scenario? *Environmental Sciences Europe*, 32, 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00348-z>.
32. Bandla, S., Pennathur, A., Luketich, J., Beer, D., Lin, L., Bass, A., Godfrey, T., & Litle, V. (2012). Comparative genomics of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 93 4, 1101-6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.064>.
33. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Computer-aided diagnosis of esophageal cancer and neoplasms in endoscopic images: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(5):1006-1015.e13. doi: 10.1016/j.gie.2020.11.025.
34. Basset-Seguín N, Herms F. Update in the management of basal cell carcinoma. *Acta DermVenereol*. 2020;100(adv00140) doi: 10.2340/00015555-3495. [[PMCFreearticle](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Bazex, A.; Salvador, R.; Dupre, A.; Christol, B. Syndrome Paraneoplasique a Type d'hyperkeratose Des Extremités. Guerson Apres Le Traitement de l'épithélioma Larynge. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1965, 72.
36. Beckham TH, Leeman JE, Xie P, Li X, Goldman DA, Zhang Z, Sherman E, McBride S, Riaz N, Lee N, Tsai CJ. Long-term survival in patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with metastasis-directed therapy. *Br J Cancer*. 2019;121:897–903. doi: 10.1038/s41416-019-0601-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Bedell, A.; Taft, T. H.; Keefer, L.; Pandolfino, J. Development of the Northwestern Esophageal Quality of Life Scale: A Hybrid Measure for Use across Esophageal Conditions. *Am. J. Gastroenterol*. 2016, 111 (4), 493–499. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.20>.
38. Berbís MA, Aneiros-Fernández J, Mendoza Olivares FJ, Nava E, Luna A. Role of artificial intelligence in multidisciplinary imaging diagnosis of gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2021;27(27):4395-4412. doi: 10.3748/wjg.v27.i27.4395.
39. Bertesteanu, S. V. G.; Popescu, C. R.; Grigore, R.; Popescu, B. Pharyngo-Esophageal Junction Neoplasia - Therapeutic Management. *Revista Chirurgia* 2012, 107, 33–38.
40. Bertino G, Muir T, Odili J, Groselj A, Marconato R, Curatolo P, Kis E, Lonkvist CK, Clover J, Quaglino P, et al. Treatment of basal cell carcinoma with electrochemotherapy: Insights from the InspECT Registry (2008-2019) *Curr Oncol*. 2022;29:5324–5337. doi: 10.3390/curroncol29080423. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Bezu L, Kepp O, Cerrato G, Pol J, Fucikova J, Spisek R, Zitvogel L, Kroemer G, Galluzzi L. Trial watch: Peptide-based vaccines in anticancer therapy. *OncoImmunology*. 2018;7(e1511506) doi: 10.1080/2162402X.2018.1511506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Bhatt S, Mandal S, Mehrotra G, Arora V, Singh U. Multidetector computed tomography perfusion in head and neck squamous cell carcinomas: Evaluation of a dose reduction strategy. *Indian J Radiol Imaging*. 2022;32:451–459. doi: 10.1055/s-0042-1753469. [[PMCFreearticle](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Bhinder, B., Gilvary, C., Madhukar, N., & Elemento, O. (2021). Artificial Intelligence in Cancer Research and Precision Medicine. *Cancer discovery*, 11 4, 900-915. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-0090>.
44. Blot, W., McLaughlin, J., McLaughlin, J., Winn, D., Austin, D., Greenberg, R., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J., Stemhagen, A., & Fraumeni, J. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*, 48 11, 3282-7.
45. Bluett, M., Sawyers, J., & Healy, D. (1987). Esophageal carcinoma. Improved quality of survival with resection. *The American surgeon*, 53 3, 126-32.
46. Bolognia, J. L.; Brewer, Y. P.; Cooper, D. L. Bazex Syndrome (Acrokeratosis Paraneoplastica). An Analytic Review. *Medicine (Baltimore)* 1991, 70 (4), 269–280. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00004>
47. Bolun Zhou, Fenglong Bie, et al., Global burden and temporal trends in incidence and mortality of oesophageal cancer, *Journal of Advanced Research*, Volume 50, 2023, Pages 135-144, ISSN 2090-1232
48. Bortoluzzi P, Brambilla R, Berti E, Marzano AV, Piccinno R. The role of radiotherapy in the management of cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective study on 92 cases. *Ital Dermatol*

- Venereol. 2022;157:363–367. doi: 10.23736/S2784-8671.22.07286-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, Saba NF, Rodrigo JP, Bradford C, Suarez C, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:84–91. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.01.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 50. Bostan, I., & Rusu, V. (2021). The Consumption of Alcoholic Beverages Can Be Reduced by Fiscal Means? Study on the Case of Romania. *Sustainability.* <https://doi.org/10.3390/SU13147553>.
 51. Botet, J., Lightdale, C., Zaubler, A., Gerdes, H., Urmacher, C., & Brennan, M. (1991). Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*, 181 2, 419–25. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.181.2.1924783>.
 52. Boussios S, Seraj E, Zarkavelis G, Petrakis D, Kollas A, Kafantari A, Assi A, Tatsi K, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature reviews. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;108:164–174. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 53. Boyce, S.; Harper, J. Paraneoplastic Dermatoses. *Dermatol. Clin.* 2002, 20 (3), 523–532. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(02\)00015-3](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(02)00015-3).
 54. Brancaccio G, Briatico G, Pellegrini C, Rocco T, Moscarella E, Fargnoli MC. Risk factors and diagnosis of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021;11 (Suppl 2)(e2021166S) doi: 10.5826/dpc.11S2a166S. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 55. Bras L, Driessen DAJJ, de Vries J, Festen S, van der Laan BFAM, van Leeuwen BL, de Bock GH, Halmos GB. Patients with head and neck cancer: Are they frailer than patients with other solid malignancies? *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020;29(e13170) doi: 10.1111/ecc.13170. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 56. Brash, D., Rudolph, J., Simon, J., Lin, A., McKenna, G., Baden, H., Halperin, A., & Pontén, J. (1991). A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88 22, 10124–8. <https://doi.org/10.1073/PNAS.88.22.10124>.
 57. Brauer, J.; Happle, R.; Gieler, U.; Effendy, I. The Sign of Leser-Trelat: Fact or Myth? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1992, 1 (1), 77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.1992.tb00703.x>
 58. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R. L.; Torre, L. A.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68 (6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
 59. Bray, F, Ferlay, J, Soerjomataram, I, Siegel, R.L, Torre, L.A, Jemal, A, et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 2018 (2018), pp. 1-31, 10.3322/caac.21492.
 60. Briganti, G., & Moine, O. (2020). Artificial Intelligence in Medicine: Today and Tomorrow. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00027>.
 61. Brunelli, LF, Alcohol-induced epigenetic mechanisms in the expression of genes influencing suicidal behavior: fact or coincidence? *Revista debates em psiquiatria*, jul/aug(2015) 34-37.
 62. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer.* 2020;20:662–680. doi: 10.1038/s41568-020-0285-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 63. Brusselaers, N., Mattsson, F., Lindblad, M., & Lagergren, J. (2015). Association between Education Level and Prognosis after Esophageal Cancer Surgery: A Swedish Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121928>.
 64. Burling, T., Stitzer, M., Bigelow, G., & Russ, N. (1982). Techniques used by smokers during contingency motivated smoking reduction. *Addictive behaviors*, 7 4, 397–401. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(82\)90009-0](https://doi.org/10.1016/0306-4603(82)90009-0).
 65. Burr A, Harari P, Wieland A, Kimple R, Hartig G, Witek M. Patterns of failure for hypopharynx cancer patients treated with limited high dose radiotherapy treatment volumes. *Radiat Oncol J.* 2022;40:225–231. doi: 10.3857/roj.2022.00311. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 66. Burtin, P., Kaassis, M., Aubé, C., Giovannini, M., Stefano, D., Arnaud, J., Cellier, P., & Boyer, J. (2000). 3535 Asa classification and lymph node extent at endosonography are independent predictive factors of survival of patients with esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 51. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(00\)14235-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(00)14235-X).

67. C. Pelucchi, C. Galeone, et al., Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis, *Annals of Oncology*, Volume 23, Issue 6, 2012, Pages 1586-1593, ISSN 0923-7534
68. Cabrera-Galeana, P., Nancy Reynoso-Noverón, Carlos González-Nuñez, Oscar Arrieta, Juan Torres, Silvia Allende, Diana Vilar-Compte, Consuelo Díaz, Claudia Cano, Miguel Álvarez, Alejandro Mohar, Mortality Prognosis Factors in Patients with Active Cancer Under Treatment, and Severe COVID-19, *Archives of Medical Research*, Volume 54, Issue 6, 2023, 102868, ISSN 0188-4409, <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102868>
69. Calin, G.A., & Croce, C.M. (2006). MicroRNA signatures in human cancers. *Nature Reviews Cancer*, 6(11), 857-866.
70. Calmuc, V., Calmuc, M., Arseni, M., Țopa, C., Timofti, M., Burada, A., Iticescu, C., & Georgescu, L. (2021). Assessment of Heavy Metal Pollution Levels in Sediments and of Ecological Risk by Quality Indices, Applying a Case Study: The Lower Danube River, Romania. *Water*. <https://doi.org/10.3390/w13131801>.
71. Calvo Tardón M, Allard M, Dutoit V, Dietrich PY, Walker PR. Peptides as cancer vaccines. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;47:20–26. doi: 10.1016/j.coph.2019.01.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Campana LG, Miklavčič D, Bertino G, Marconato R, Valpione S, Imarisio I, Dieci MV, Granziera E, Cemazar M, Alaibac M, Sersa G. Electrochemotherapy of superficial tumors-current status: Basic principles, operating procedures, shared indicators, and emerging applications. *Semin Oncol*. 2019;46:173–191. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. cancer.org/American Cancer Society/survival rates for esophageal cancer.
74. cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/ro/12-modalitati/poluanti/646-poluanti-caseta/3405-caseta-12hap.
75. cancerresearch.org.
76. Cao, H., Zheng, C., Wang, S., Wu, J., Shen, J., Xu, X., Fu, J., Wu, Z., Li, E., & Xu, L. (2014). A Molecular Prognostic Model Predicts Esophageal Squamous Cell Carcinoma Prognosis. *PLoS ONE*, 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106007>.
77. Caracciolo G. Clinically approved liposomal nanomedicines: Lessons learned from the biomolecular corona. *Nanoscale*. 2018;10:4167–4172. doi: 10.1039/c7nr07450f. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Caramazza L, Nardoni M, De Angelis A, Paolicelli P, Liberti M, Apollonio F, Petralito S. Proof-of-concept of electrical activation of liposome nanocarriers: From dry to wet experiments. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8(819) doi: 10.3389/fbioe.2020.00819. [PMCFreeArticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
79. Carnaby-Mann, G., Crary, M., Schmalfuss, I., & Amdur, R. (2012). "Pharyngocise": randomized controlled trial of preventative exercises to maintain muscle structure and swallowing function during head-and-neck chemoradiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 83 1, 210-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.1954>.
80. Castanheira A, Boaventura P, Pais Clemente M, Soares P, Mota A, Lopes JM. Head and neck cutaneous basal cell carcinoma: What should the otorhinolaryngology head and neck surgeon care about? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40:5–18. doi: 10.14639/0392-100X-2245. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
81. Castellsagué, X., Muñoz, N., Stefani, E., Victora, C., Quintana, M., Castelletto, R., & Rolón, P. (2000). Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes & Control*, 11, 813-818. <https://doi.org/10.1023/A:1008984922453>.
82. Castro, C., Bosetti, C., Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Negri, E., Vecchia, C., & Lunet, N. (2014). Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980-2011) and predictions to 2015. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25 1, 283-90. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt486>.
83. Chahal HS, Lin Y, Ransohoff KJ, Hinds DA, Wu W, Dai HJ, Qureshi AA, Li WQ, Kraft P, Tang JY, et al. Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nat Commun*. 2016;7(12048) doi: 10.1038/ncomms12048. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
84. Chainani-Wu, N. (2002). Diet and Oral, Pharyngeal, and Esophageal Cancer. *Nutrition and Cancer*, 44, 104 - 126. https://doi.org/10.1207/S15327914NC4402_01.

85. Challen, R., Denny, J., Pitt, M., Gompels, L., Edwards, T., & Tsaneva-Atanasova, K. (2019). Artificial intelligence, bias and clinical safety. *BMJ Quality & Safety*, 28, 231 - 237. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2018-008370>.
86. Chang, C., & Worrell, S.G., Viruses and esophageal cancer, *Diseases of the Esophagus*, 33(12), 2020, doaa036.
87. Chang, F., Syrjänen, S., Shen, Q., Cintonino, M., Santopietro, R., Tosi, P., & Syrjänen, K. (2000). Human papillomavirus involvement in esophageal carcinogenesis in the high-incidence area of China. A study of 700 cases by screening and type-specific in situ hybridization. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 35 2, 123-30. <https://doi.org/10.1080/003655200750024272>.
88. Chawdhary, G., & Shoman, N. (2021). Emerging artificial intelligence applications in otological imaging. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 29, 357 - 364. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000754>.
89. Chen A, Ali N, Boasberg P, Ho AS. Clinical remission of cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle with cetuximab and nivolumab. *J Clin Med*. 2018;7(10) doi: 10.3390/jcm7010010. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Chen D, Cabay RJ, Jin Y, Wang A, Lu Y, Shah-Khan M, Zhou X. MicroRNA deregulation in head and neck squamous cell carcinomas. *J Oral Maxillofac Res*. 2013;4(e2) doi: 10.5037/jomr.2013.4102. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Chen HM, Wang L, Zhou SB. Recent progress in shape memory polymers for biomedical applications. *Chin J Polym Sci*. 2018;36:905–917. [[Google Scholar](#)]
92. Chen SY, Chen QW, Shou LM, Pan H, Ruan SM, Liang ZH, Shu QJ. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis successfully treated with Chinese herbal medicine Pi-Yan-Ning: A case report. *J Integr Med*. 2021;19:555–560. doi: 10.1016/j.joim.2021.10.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Chen X, Yang J, Wang L, Liu B. Personalized neoantigen vaccination with synthetic long peptides: Recent advances and future perspectives. *Theranostics*. 2020;10:6011–6023. doi: 10.7150/thno.38742. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Chen YH, Tsai CH, Chen YY, Wang JH, Hung CH, Kuo YH. Real-world comparison of pembrolizumab and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23(810) doi: 10.1186/s12885-023-11298-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Chen YP, Wang YQ, Lv JW, Li YQ, Chua MLK, Le QT, Lee N, Colevas AD, Seiwert T, Hayes DN, et al. Identification and validation of novel microenvironment-based immune molecular subgroups of head and neck squamous cell carcinoma: Implications for immunotherapy. *Ann Oncol*. 2018;31:316–318. doi: 10.1093/annonc/mdy470. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Chen, T., Cheng, H., Chen, X., Yuan, Z., Yang, X., Zhuang, M., Lu, M., Jin, L., & Ye, W. (2015). Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep16038>.
97. Chen, X., Yuan, Z., Lu, M., Zhang, Y., Jin, L., & Ye, W. (2017). Poor oral health is associated with an increased risk of esophageal squamous cell carcinoma - a population-based case-control study in China. *International Journal of Cancer*, 140. <https://doi.org/10.1002/ijc.30484>.
98. Cheng, C.P. et al., Network-based analysis identifies epigenetic biomarkers of esophageal squamous cell carcinoma progression, *Bioinformatics*, volume 30, Issue 21, November 2014, Pages 3054-3061.
99. Chidambaram, S., & Markar, S. (2023). Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Foregut: The Journal of the American Foregut Society*. <https://doi.org/10.1177/26345161231201961>.
100. Chinem VP, Miot HA. Prevalence of actinic skin lesions in patients with basal cell carcinoma of the head: A case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2012;58:188–196. (In English, Portuguese) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Chiou, W., Wu, W., & Chang, M. (2013). Think abstractly, smoke less: a brief construal-level intervention can promote self-control, leading to reduced cigarette consumption among current smokers. *Addiction*, 108 5, 985-92. <https://doi.org/10.1111/add.12100>.
102. Ch'ng S, Low I, Ng D, Brasch H, Sullivan M, Davis P, Tan ST. Epidermal growth factor receptor: A novel biomarker for aggressive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:344–349. doi: 10.1016/j.humpath.2007.07.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

103. Choi, Y.; Nam, K.-H.; Lee, J.-B.; Lee, J. Y.; Ihm, C.-W.; Lee, S. E.; Oh, S. H.; Hashimoto, T.; Kim, S.-C. Retrospective Analysis of 12 Korean Patients with Paraneoplastic Pemphigus. *J. Dermatol.* 2012, 39 (12), 973–981. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01655.x>.
104. Chu, L., Peng, Y., Weng, X., Xie, J., & Xu, Y. (2020). Blood-based biomarkers for early detection of esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 26, 1708 - 1725. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i15.1708>.
105. Chung, C., Lee, Y., & Wu, M. (2015). Prevention strategies for esophageal cancer: Perspectives of the East vs. West. Best practice & research. *Clinical gastroenterology*, 29 6, 869-83. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.09.010>.
106. Cinciripini, P. (2017). Smoking Cessation in Patients With Cancer: Treatment Advances and the Oncologist's Role. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 15 5S, 748-750. <https://doi.org/10.6004/JNCCN.2017.0091>.
107. Claudia Santucci, Silvia Mignozzi, et al., Global trends in esophageal cancer mortality with predictions to 2025, and in incidence by histotype, *Cancer Epidemiology*, Volume 87, 2023, 102486, ISSN 1877-7821
108. Clavier, J., Antoni, D., Atlani, D., Abdelghani, M., Schumacher, C., Dufour, P., Kurtz, J., & Noël, G. (2014). Baseline nutritional status is prognostic factor after definitive radiochemotherapy for esophageal cancer. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 27 6, 560-7. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01441>
109. Cohn, M. S.; Classen, R. F. The Sign of Leser-Trélat Associated with Adenocarcinoma of the Rectum. *Cutis* 1993, 51 (4), 255–257.
110. Constantino A, Canali L, Festa BM, Spriano G, Mercante G, De Virgilio A. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022;44:2288–2300. doi: 10.1002/hed.27121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Cook, M., Kamangar, F., Whitman, D., Freedman, N., Gammon, M., Bernstein, L., Brown, L., Risch, H., Ye, W., Sharp, L., Pandeya, N., Webb, P., Wu, A., Ward, M., Giffen, C., Casson, A., Abnet, C., Murray, L., Corley, D., Nyrén, O., Vaughan, T., & Chow, W. (2010). Cigarette smoking and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction: a pooled analysis from the international BEACON consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, 102 17, 1344-53. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq289>.
112. Cools-Lartigue, J., Molena, D., & Gerdes, H. (2018). Staging of Esophageal Cancer: Implications for Therapy. , 29-43. https://doi.org/10.1007/978-3-319-91830-3_4.
113. Coughlin SS, Dean LT. Cancer survivorship care plans, financial toxicity, and financial planning alleviating financial distress among cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2019;27:1969–1971. doi: 10.1007/s00520-019-04703-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
114. Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davis K, Frytak J, Lowy I, Fury MG. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Med*. 2020;9:7381–7387. doi: 10.1002/cam4.3146. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
115. Cristea-Ene Iancu, D., Fulga A, Vesa D, Stan C, Zenovia A, Bujoreanu F, Piraianu AI, Sarbu MI, Tatu AL. Insight in common forms of cutaneous head and neck carcinoma (review). *Mol Clin Oncol*. 2023 Apr; 18(4): 28. doi: 10.3892/mco.2023.2624.
116. Dai, M., Liu, D. et al. (2020) Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discovery*, 10(6), 783-791
117. Daikhes, N., Vinogradov, V., Kim, I., Karneeva, O., Reshulsky, S., & Khabazova, A. (2021). [Modern methods of early diagnosis of tumors of the larynx and pharynx]. *Vestnik otorinolaringologii*, 86 3, 46-51. <https://doi.org/10.17116/otorino20218603146>.
118. Dam, J. (1997). Endosonographic Evaluation of the Patient with Esophageal Cancer. *Chest*, 112, 184-190. https://doi.org/10.1378/CHEST.112.4_SUPPLEMENT.184S.
119. Damian, D., Matthews, Y., Phan, T., & Halliday, G. (2011). An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *British Journal of Dermatology*, 164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10161.x>.
120. Darido C, Georgy SR, Cullinane C, Patridge DD, Walker R, Srivastava S, Roslan S, Carpinelli MR, Dworkin S, Pearson RB, Jane SM. Stage-dependent therapeutic efficacy in PI3K/mTOR-driven

- squamous cell carcinoma of the skin. *Cell Death Differ.* 2018;25:1146–1159. doi: 10.1038/s41418-017-0032-0. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
121. Das R, Langou S, Le TT, Prasad P, Lin F, Nguyen TD. Electrical stimulation for immune modulation in cancer treatments. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;9(795300) doi: 10.3389/fbioe.2021.795300. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 122. Dashtban, A., Mehrdad Mizani, Laura Pasea, Chris Tomlinson, Yi Mu, Nazrul Islam, Sarah Rafferty, Prof Charlotte Warren-Gash, Prof Spiros Denaxas, Kim Horstmanshof, Prof Evangelos Kontopantelis, Prof Steffen Petersen, Prof Cathie Sudlow, Prof Kamlesh Khunti, Prof Amitava Banerjee, Vaccinations, cardiovascular drugs, hospitalisation and mortality in COVID-19 and Long COVID., *International Journal of Infectious Diseases*, 2024, 107155, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107155>
 123. Day, G., Day, G., Blot, W., Shore, R., Mclaughlin, J., Austin, D., Greenberg, R., Liff, J., Preston-Martin, S., Sarkar, S., Schoenberg, J., & Fraumeni, J. (1994). Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *Journal of the National Cancer Institute*, 86 2, 131-7. <https://doi.org/10.1093/JNCI/86.2.131>.
 124. De Felice F, Musio D, De Falco D, Grapulin L, Magnante AL, Caiazzo R, Bulzonetti N, Tombolini V. Definitive weekly hypofractionated radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: Response rates and outcomes in elderly patients unfit for surgery. *Int J Dermatol.* 2022;61:911–915. doi: 10.1111/ijd.16008. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 125. De La Torre-Lugo, E. M.; Sánchez, J. L. Erythema Gyrate Repens. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011, 64 (5), e89-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.10.006>.
 126. Derakhshan A, Chen Z, Van Waes C. Therapeutic small molecules target inhibitor of apoptosis proteins in cancer with deregulation of extrinsic and intrinsic cell death pathways. *Clin Cancer Res.* 2017;23:1379–1387. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2172. [\[PMCFreearticle\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 127. di Pietro M, Canto MI, Fitzgerald RC. Endoscopic Management of Early Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Screening, Diagnosis, and Therapy. *Gastroenterology.* 2018;154(2):421-436. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.041.
 128. Didona, D.; Fania, L.; Didona, B.; Eming, R.; Hertl, M.; Di Zenzo, G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2178. doi: 10.3390/ijms21062178.
 129. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, Broseghini E, Marcelli E, Bortolani B, Campione E, Riefolo M, Ricci C, Lambertini M. Basal cell carcinoma: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5572) doi: 10.3390/ijms21155572. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 130. Dikova V, Jantus-Lewintre E, Bagan J. Potential non-invasive biomarkers for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *J Clin Med.* 2021;10(1658) doi: 10.3390/jcm10081658. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 131. Dimaio, M., Kwok, S., Montgomery, K., Lowe, A., & Pai, R. (2012). Immunohistochemical panel for distinguishing esophageal adenocarcinoma from squamous cell carcinoma: a combination of p63, cytokeratin 5/6, MUC5AC, and anterior gradient homolog 2 allows optimal subtyping. *Human pathology*, 43 11, 1799-807. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.03.019>.
 132. Dong Y, Guan H, Huang W, Zhang Z, Zhao D, Liu Y, Zhou T, Li B. Precise delineation of clinical target volume for crossing-segments thoracic esophageal squamous cell carcinoma based on the pattern of lymph node metastases. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2313-20. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.10.
 133. Dourmishev, L. A.; Dourmishev, A. L.; Schwartz, R. A. Dermatomyositis: Cutaneous Manifestations of Its Variants. *Int. J. Dermatol.* 2002, 41 (10), 625–630. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01482.x>.
 134. Dourmishev, L. A.; Draganov, P. V. Paraneoplastic Dermatological Manifestation of Gastrointestinal Malignancies. *World J. Gastroenterol.* 2009, 15 (35), 4372–4379. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4372>.
 135. Dourmishev, L. Multiple Seborrheic Keratoses Associated with Rectal Adenocarcinoma. *CEEDVA* 2004, 6, 27–30.
 136. dspbv.ro/pdf/prosan/alcool2022/ANALIZA-DE-SITUATIE-ALCOOL-2022.pdf
 137. Dumitrache, L., Nae, M., Dumbrăveanu, D., Simion, G., & Suditu, B. (2016). Contrasting Clustering in Health Care Provision in Romania: Spatial and Aspatial Limitations. *Procedia environmental sciences*, 32, 290-299. <https://doi.org/10.1016/J.PROENV.2016.03.034>.

138. Dumitrescu, R., Sava-Rosianu, R., Jumanca, D., Negru, D., Balean, O., Pașca, I., Oancea, R., & Galuscan, A. (2023). Investigating the Connection between Parental Education and Children's Oral Health: An Extensive Examination in Western Romania for 11–14-Year-Olds. *Timisoara Medical Journal*. <https://doi.org/10.35995/tmj20230103>.
139. Dumont, L., G. Le Moine, T. Pepersack, L. Dal Lago, H. Rouvière, S. De Breucker, SIOG2021-0073 - Influence of cancer comorbidities on the vital prognosis of geriatric Covid-19 patients, *Journal of Geriatric Oncology*, Volume 12, Issue 8, Supplement 1, 2021, Page S72, ISSN 1879-4068, [https://doi.org/10.1016/S1879-4068\(21\)00476-8](https://doi.org/10.1016/S1879-4068(21)00476-8)
140. Eadie, D., & Macaskill, S. (2007). Consumer attitudes towards self-referral with early signs of cancer: implications for symptom awareness campaigns. *International Journal of Nonprofit and Voluntary Sector Marketing*, 12, 338-349. <https://doi.org/10.1002/NVSM.294>.
141. ec.europa.eu/tobacco consumption statistics
142. Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I, Psyrii A. Diagnostic tumor markers in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in the clinical setting. *Front Oncol*. 2019;9(827) doi: 10.3389/fonc.2019.00827. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
143. Edefonti, V., Maso, M., Tomaino, L., Parpinel, M., Garavello, W., Serraino, D., Ferraroni, M., Crispo, A., Vecchia, C., & Bravi, F. (2021). Diet Quality as Measured by the Healthy Eating Index 2015 and Oral and Pharyngeal Cancer Risk. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.04.020>.
144. Edgin, W. A.; Pratt, T. C.; Grimwood, R. E. Pemphigus Vulgaris and Paraneoplastic Pemphigus. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2008, 20 (4), 577–584. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2008.06.008>.
145. Ehst, B. D.; Minzer-Conzetti, K.; Swerdlin, A.; Devere, T. S. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *Curr. Probl. Surg.* 2010, 47 (5), 384–445. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2010.01.003>.
146. Escoffery, C., Riehm, K., Watson, L., Priess, A., Borne, M., Halpin, S., Rhiness, C., Wiggins, E., & Kegler, M. (2019). Facilitators and Barriers to the Implementation of the HPV VACs (Vaccinate Adolescents Against Cancers) Program: A Consolidated Framework for Implementation Research Analysis. *Preventing Chronic Disease*, 16. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180406>.
147. Esteller, M. (2008). Epigenetics in cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(11), 1148-1159.
148. Ezzedine K, Painchault C, Brignone M. Use of complete clearance for assessing treatment efficacy for 5-fluorouracil interventions in actinic keratoses: How baseline lesion count can impact this outcome. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8(1829884) doi: 10.1080/20016689.2020.1829884. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
149. Fabrício dos Santos Menezes, Gisele Aparecida Fernandes, et al., Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies, *Oral Oncology*, Volume 115, 2021, 105177, ISSN 1368-8375
150. Fan M, Kang JJ, Lee A, Fan D, Wang H, Kitpanit S, Fox P, Sine K, Mah D, McBride S, et al. Outcomes and toxicities of definitive radiotherapy and reirradiation using 3-dimensional conformal or intensity-modulated (pencil beam) proton therapy for patients with nasal cavity and paranasal sinus malignancies. *Cancer*. 2020;126:1905–1916. doi: 10.1002/cncr.32776. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
151. Fang LC, Lemos B, Douglas J, Iyer J, Nghiem P. Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116:1783–1790. doi: 10.1002/cncr.24919. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
152. Farah CS. Molecular landscape of head and neck cancer and implications for therapy. *Ann Transl Med*. 2021;9(915) doi: 10.21037/atm-20-6264. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
153. Faraji, F. et al. (2018). The genome-Wide Molecular Landscape of HPV-Driven and HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. In: Burtness, B., Golemis, E. (eds) *Molecular Determinants of Head and Neck Cancer*. Current Cancer Research. Humana Press, Cham.
154. Faraz Bishehsari, Phillip A. Engen, et al., Abnormal Eating Patterns Cause Circadian Disruption and Promote Alcohol-Associated Colon Carcinogenesis, *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, Volume 9, Issue 2, 2020, Pages 219-237, ISSN 2352-345X
155. Farnebo L, Jedlinski A, Ansell A, Vainikka L, Thunell LK, Grenman R, Johansson AC, Roberg K. Proteins and single nucleotide polymorphisms involved in apoptosis, growth control and DNA repair predict cisplatin sensitivity in head and neck cancer cell lines. *Int J Mol Med*. 2009;24:549–556. doi: 10.3892/ijmm_00000264. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

156. Farnevo L, Tiefenbock K, Ansell A, Thunell LK, Garvin S, Roberg K. Strong expression of survivin is associated with positive response to radiotherapy and improved overall survival in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Int J Cancer*. 2013;133:1994–2003. doi: 10.1002/ijc.28200. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
157. Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression. *Science*. 2020;368(eaaw5473) doi: 10.1126/science.aaw5473. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
158. Felix Stickel, Helmut K. Seitz, *Alcoholic steatohepatitis*, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Volume 24, Issue 5, 2010, Pages 683-693, ISSN 1521-6918
159. Ferris RL. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:3293–3304. doi: 10.1200/JCO.2015.61.1509. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
160. Filderman JN, Storkus WJ. Finding the right help in the tumor microenvironment. *J Clin Invest*. 2022;132(e161052) doi: 10.1172/JCI161052. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Firnhaber JM. Basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2020;102:339–346. [PubMed] [Google Scholar]
162. Flezar MS, Prevodnik VK, Kirbis IS, Strojan P. Cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to chronic lymphocytic leukaemia: Diagnostic potential of fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2006;17:288–294. doi: 10.1111/j.1365-2303.2006.00288.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
163. Florou, A., Gkiozos, I., Tsgouli, S., Souliotis, K., & Syrigos, K. (2014). Clinical Significance of Smoking Cessation in Subjects With Cancer: A 30-Year Review. *Respiratory Care*, 59, 1924 - 1936. <https://doi.org/10.4187/respcare.02559>.
164. Fortpied C, Vinches M. The statistical evaluation of treatment and outcomes in head and neck squamous cell carcinoma clinical trials. *Front Oncol*. 2019;9(634) doi: 10.3389/fonc.2019.00634. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
165. Foulds, J. (1996). Strategies for smoking cessation. *British medical bulletin*, 52 1, 157-73. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A011523>.
166. Fox M, Brown M, Golda N, Goldberg D, Miller C, Pugliano-Mauro M, Schmults C, Shin T, Stasko T, Xu YG, et al. Nodal staging of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:548–557. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.006. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
167. Freitag, C., Barros, S., Krueel, C., Putten, A., Dietz, J., Gruber, A., Diehl, A., Meurer, L., Breyer, H., Wolff, F., Vidal, R., Arruda, C., Luz, L., Fagundes, R., & Prolla, J. (1999). Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 12 3, 191-5. <https://doi.org/10.1046/J.1442-2050.1999.00046.X>.
168. Fulga, A., Cristea-Ene D., Bujoreanu Bezman L., Dragostin OM, Fulga I., Stamate E, Piraianu AI., Bujoreanu F., Tatu AL. Pharyngeal-esophageal malignancies with dermatologic paraneoplastic syndrome. *Life(Basel)*. 2022 Nov; 12(11): 1705. doi: 10.3390/life12111705.
169. Furtunescu, F., Mincă, D., Vasile, A., & Domnariu, C. (2009). Alcohol consumption impact on premature mortality in Romania. *Romanian Journal of Legal Medicine*, 17, 296-302. <https://doi.org/10.4323/RJLM.2009.296>.
170. Garavello, W., Giordano, L., Bosetti, C., Talamini, R., Negri, E., Tavani, A., Maisonneuve, P., Franceschi, S., & Vecchia, C. (2008). Diet diversity and the risk of oral and pharyngeal cancer. *European Journal of Nutrition*, 47, 280-284. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0722-y>.
171. Garavello, W., Negri, E., Talamini, R., Levi, F., Zambon, P., Maso, L., Bosetti, C., Franceschi, S., & Vecchia, C. (2005). Family History of Cancer, Its Combination with Smoking and Drinking, and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14, 1390 - 1393. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0911>.
172. Gatfield ER et al., Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and upper oesophagus, *Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.12.001>.
173. Gatfield ER et al., Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and upper oesophagus, *Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.12.001>
174. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators, The global, regional, and national burden of oesophageal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 582–97.

175. GBD 2017 Oesophageal Cancer Collaborators. The Global, Regional, and National Burden of Oesophageal Cancer and Its Attributable Risk Factors in 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 5 (6), 582–597. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30007-8).
176. George, S., Daniels, K., & Fioratou, E. (2018). A qualitative study into the perceived barriers of accessing healthcare among a vulnerable population involved with a community centre in Romania. *International Journal for Equity in Health*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12939-018-0753-9>.
177. Ginarte, M.; Sánchez-Aguilar, D.; Toribio, J. Sign of Leser-Trélat Associated with Adenocarcinoma of the Rectum. *Eur. J. Dermatol.* 2001, 11 (3), 251–253.
178. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, *JAMA Oncol*, 3 (2017), pp. 524-548.
179. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study, *JAMA Oncol*, 5 (2019), pp. 1749-1768.
180. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice, C.; Allen, C.; Barber, R. M.; Barregard, L.; Bhutta, Z. A.; Brenner, H.; Dicker, D. J.; Chimed-Orchir, O.; Dandona, R.; Dandona, L.; et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017, 3 (4), 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
181. Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice, C.; Abate, D.; Abbasi, N.; Abbastabar, H.; Abd-Allah, F.; Abdel-Rahman, O.; Abdelalim, A.; Abdoli, A.; Abdollahpour, I.; Abdulle, A. S. M.; et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019, 5 (12), 1749–1768. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.
182. Global Cancer Observatory, *Cancer today*, 2022.
183. Goel B, Tiwari AC, Pandey RK, Singh AP, Kumar S, Sinha A, Jain SK, Khattri A. Therapeutic approaches for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma-on update on clinical trials. *Transl Oncol.* 2022;21(101426) doi: 10.1016/j.tranon.2022.101426. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
184. Goldie SJ, Cottle DL, Tan FH, Roslan S, Srivastava S, Brady R, Partridge DD, Auden A, Smyth IM, Jane SM, et al. Loss of GRHL3 leads to TARC/CCL17-mediated keratinocyte proliferation in the epidermis. *Cell Death Dis.* 2018;9(1072) doi: 10.1038/s41419-018-0901-6. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
185. Gong EJ, Bang CS, Jung K, Kim SJ, Kim JW, Seo SI, Lee U, Maeng YB, Lee YJ, Lee JI, Baik GH, Lee JJ. Deep-Learning for the Diagnosis of Esophageal Cancers and Precursor Lesions in Endoscopic Images: A Model Establishment and Nationwide Multicenter Performance Verification Study. *J Pers Med.* 2022;12(7):1052. doi: 10.3390/jpm12071052.
186. González, C., Jakszyn, P., Pera, G., Agudo, A., Bingham, S., Palli, D., Ferrari, P., Boeing, H., Giudice, G., Plebani, M., Carneiro, F., Nesi, G., Berrino, F., Sacerdote, C., Tumino, R., Panico, S., Berglund, G., Simán, H., Nyrén, O., Hallmans, G., Martínez, C., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Navarro, C., Quirós, J., Allen, N., Key, T., Day, N., Linseisen, J., Nagel, G., Bergmann, M., Overvad, K., Jensen, M., Tjønneland, A., Olsen, A., Bueno-de-Mesquita, H., Ocké, M., Peeters, P., Numans, M., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M., Trichopoulou, A., Psaltopoulou, T., Roukos, D., Lund, E., Hémon, B., Kaaks, R., Norat, T., & Riboli, E. (2006). Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, 98 5, 345-54. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJJ071>.
187. González, C., S., Vivero., C., M., López Castro., J., Paraneoplastic syndromes review: The great forgotten ones, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 174, 2022, 103676, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103676>.

188. Grammatica A, Tomasoni M, Fior M, Ulaj E, Gualtieri T, Bossi P, Battocchio S, Lombardi D, Deganello A, Mattavelli D, et al. Regional disease in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: The role of primary tumor characteristics and number of nodal metastases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279:1573–1584. doi: 10.1007/s00405-021-06944-w. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
189. Grassilli E, Cerrito MG, Bonomo S, Giovannoni R, Conconi D, Lavitrano M. p65BTK is a novel biomarker and therapeutic target in solid tumors. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9(690365) doi: 10.3389/fcell.2021.690365. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
190. Green A, Olsen C. Cutaneous squamous cell carcinoma. An epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017;177:373–381. doi: 10.1111/bjd.15324. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
191. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer. Triggers, mechanisms and consequences. *Immunity.* 2019;51:27–41. doi: 10.1016/j.immuni.2019.06.025. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
192. Grønhøj, C., Jakobsen, K., Kjær, E., Friberg, J., & Buchwald, C. (2019). Comorbidity in HPV+ and HPV- oropharyngeal cancer patients: A population-based, case-control study. *Oral oncology*, 96, 1-6. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2019.06.035>.
193. Grover P, Flukes S, Jacques A, Leedman S, Lindsay A, White R, Friedland P, Gurfinkel R, Lim AM. Clinicopathological characteristics and clinical morbidity in high-risk head and neck cutaneous squamous cell carcinoma patients in Western Australia. *Intern Med J.* 2022;52:944–951. doi: 10.1111/imj.15630. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
194. gsth.org. Smoking, vaping, HTP, NTR and snus in Romania
195. Guidozi N, Menon N, Chidambaram S, Markar SR. The role of artificial intelligence in the endoscopic diagnosis of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2023;36(12):doad048. doi: 10.1093/dote/doad048.
196. H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J Clin*, 71 (2021), pp. 209-249
197. Hahlweg P, Hoffmann J, Härter M, Frosch DL, Elwyn G, Scholl I. In absentia: An exploratory study of how patients are considered in multidisciplinary cancer team meetings. *PLoS One.* 2015;10(e0139921) doi: 10.1371/journal.pone.0139921. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
198. Haider, S., Sharaf, K., Baumeister, P., & Reichel, C. (2021). [Artificial intelligence in otorhinolaryngology]. *HNO*. <https://doi.org/10.1007/s00106-021-01095-0>.
199. Han AY, John MAS. Predictors of nodal metastasis in cutaneous head and neck cancers. *Curr Oncol Rep.* 2022;24:1145–1152. doi: 10.1007/s11912-022-01249-5. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
200. Han, D., Han, Y., Guo, W., Wei, W., Yang, S., Xiang, J., Che, J., Zhu, L., Hang, J., Ende, T., Laarhoven, H., Li, B., Ye, Y., & Li, H. (2023). High-dimensional single-cell proteomics analysis of esophageal squamous cell carcinoma reveals dynamic alterations of the tumor immune microenvironment after neoadjuvant therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 11. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007847>.
201. Hardefeldt, H.A., Cox, M.R., Eslick, G.D. Association between human papillomavirus and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology and Infection.* 2014;142(6):1119-1137.
202. Harrell CR, Simovic Markovic B, Fellabaum C, Arsenijevic A, Djonov V, Volarevic V. Molecular mechanisms underlying therapeutic potential of pericytes. *J Biomed Sci.* 2018;25(21) doi: 10.1186/s12929-018-0423-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
203. Harris, C., Autrup, H., Stoner, G., Trump, B., Hillman, E., Schafer, P., & Jeffrey, A. (1979). Metabolism of benzo(a)pyrene, N-nitrosodimethylamine, and N-nitrosopyrrolidine and identification of the major carcinogen-DNA adducts formed in cultured human esophagus. *Cancer research*, 39 11, 4401-6.
204. Hasan A, Rabie A, Elhussiny M, Nasr M, Kamel MI, Hegab A, El-Kady AS, Nagaty ME, Seleem A, Abbas M, et al. Recurrent cutaneous basal cell carcinoma after surgical excision: A retrospective clinicopathological study. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;78(103877) doi: 10.1016/j.amsu.2022.103877. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
205. Hashimoto, R., Requa, J., Tyler, D., Ninh, A., Tran, E., Mai, D., Lugo, M., Chehade, N., Chang, K., Karnes, W., & Samarasena, J. (2020). Artificial intelligence using convolutional neural networks for real-time detection of early esophageal neoplasia in Barrett's esophagus (with video). *Gastrointestinal endoscopy*. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.12.049>.

206. Haubner F, Ohmann E, Pohl F, Strutz J, Gassner HG. Wound healing after radiation therapy: Review of the literature. *Radiat Oncol.* 2012;7(162) doi: 10.1186/1748-717X-7-162. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
207. Hayes, T., Smyth, E., Riddell, A., & Allum, W. (2017). Staging in Esophageal and Gastric Cancers. *Hematology/oncology clinics of North America*, 31(3), 427-440. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.02.002>.
208. Hazim AZ, Reed CT, Price KA, Foote RL, Ma DJ, Neben-Wittich M, DeLone DR, Jenkins SM, Smith CY, Chintakuntlawar AV. Survival outcomes in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma presenting with clinical perineural invasion alone. *Head Neck.* 2021;43:1995–2001. doi: 10.1002/hed.26661. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
209. He, J., Baxter, S., Xu, J., Xu, J., Zhou, X., & Zhang, K. (2019). The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nature Medicine*, 25, 30 - 36. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0307-0>.
210. He, W., Leng, X., Yang, Y., Peng, L., Shao, Y., Li, X., & Han, Y. (2020). Genetic Heterogeneity of Esophageal Squamous Cell Carcinoma with Inherited Family History. *OncoTargets and therapy*, 13, 8795 - 8802. <https://doi.org/10.2147/OTT.S262512>.
211. Hecht, S.S., Tobacco Carcinogenesis, Editor(s): Joseph R. Bertino, *Encyclopedia of Cancer* (Second Edition), Academic Press, 2002, Pages 397-406, ISBN 9780122275555, <https://doi.org/10.1016/B0-12-227555-1/00244-6>.
212. Helm, T. N.; Camisa, C.; Venezuela, R.; Allen, C. M. Paraneoplastic Pemphigus. A Distinct Autoimmune Vesiculobullous Disorder Associated with Neoplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993, 75, 209–213.
213. Heng, M. C. Y.; Soo-Hoo, K.; Levine, S.; Petresek, D. Linear Seborrheic Keratoses Associated with Underlying Malignancy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1988, 18 (6), 1316–1321. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(88\)70141-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(88)70141-3).
214. Henrique Ochoa Scussiatto, Kerstin M. Stenson, et al., Air pollution is associated with increased incidence-rate of head and neck cancers: A nationally representative ecological study, *Oral Oncology*, Volume 150, 2024, 106691, ISSN 1368-8375
215. Henry M, Harvey R, Chen LM, Meaney M, Nguyen TTT, Kao HT, Rosberger Z, Frenkiel S, Hier M, Zeitouni A, et al. Genetic predisposition to depression and inflammation impacts symptom burden and survival in patients with head and neck cancer: A longitudinal study. *J Affect Disord.* 2023;331:149–157. doi: 10.1016/j.jad.2023.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
216. Henry, M., Lerco, M., Ribeiro, P., & Rodrigues, M. (2014). Epidemiological features of esophageal cancer. Squamous cell carcinoma versus adenocarcinoma. *Acta cirurgica brasileira*, 29(6), 389-93. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014000600007>.
217. Hepp MV, Eigentler TK, Kähler KC, Herbst RA, Göppner D, Gambichler T, Ulrich J, Dippel E, Loquai C, Schell B, et al. Immune checkpoint blockade with concurrent electrochemotherapy in advanced melanoma: A retrospective multicenter analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65:951–959. doi: 10.1007/s00262-016-1856-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
218. Hewitt, S. (1998). Preventing and controlling oral and pharyngeal cancer. Recommendations from a National Strategic Planning Conference. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 47(14), 1-12. <https://doi.org/10.1037/e547652006-001>.
219. Ho, K.M.A., Avi Rosenfeld, et al., Development and validation of a multivariable risk factor questionnaire to detect oesophageal cancer in 2-week wait patients, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Volume 47, Issue 3, 2023, 102087, ISSN 2210-7401.
220. Hodak, E.; Halevy, S.; Igbner, A.; Engerstein, S.; Sandbank, M. Leser-Trelat Sign in Adenocarcinoma of the Sigmoid Colon—a Rare Clinical Picture. *Z Hautkr* 1987, 62, 875–876.
221. Hoeben, A.; Polak, J.; Van De Voorde, L.; Hoebens, F.; Grabsch, H. I.; de Vos-Geelen, J. Cervical Esophageal Cancer: A Gap in Cancer Knowledge. *Ann. Oncol.* 2016, 27(9), 1664–1674. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw183>.
222. Hoesseini A, Dronkers EAC, Sewnaik A, Hardillo JAU, Baatenburg de Jong RJ, Offerman MPJ. Head and neck cancer patients' preferences for individualized prognostic information: A focus group study. *BMC Cancer.* 2020;20(399) doi: 10.1186/s12885-020-6554-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 223.Hori R, Shinohara S, Kojima T, Kogoshima H, Kitamura M, Tateya I, Tamaki H, Kumabe Y, Asato R, Harada H, et al. Real world outcomes and prognostic factors in patients receiving Nivolumab therapy for recurrent or metastatic head and neck carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(1317) doi: 10.3390/cancers11091317. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 224.Horie Y, Yoshio T, Aoyama K, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Ozawa T, Ishihara S, Kumagai Y, Fujishiro M, Maetani I, Fujisaki J, Tada T. Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(1):25-32. doi: 10.1016/j.gie.2018.07.037.
- 225.Horie, Y., Yoshio, T., Aoyama, K., Yoshimizu, S., Horiuchi, Y., Ishiyama, A., Hirasawa, T., Tsuchida, T., Ozawa, T., Ishihara, S., Kumagai, Y., Fujishiro, M., Maetani, I., Fujisaki, J., & Tada, T. (2019). Diagnostic outcomes of esophageal cancer by artificial intelligence using convolutional neural networks. *Gastrointestinal endoscopy*, 89 1, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.07.037>.
- 226.Hosseini F, Asadi F, Emami H, Ebnali M. Machine learning applications for early detection of esophageal cancer: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023;23(1):124. doi: 10.1186/s12911-023-02235-y.
- 227.hpvcentre.net/statistics/reports/ROU_FS.pdf.
- 228.Huai-lan, G., Shun-qing, Z., & Bin, F. (2010). A CASE-CONTROL STUDY ON THE RISK FACTORS FOR ESOPHAGEAL NEOPLASMS. *Modern Preventive Medicine*, 37, 1601-1604.
- 229.Huang J, Fan X, Liu W. Applications and Prospects of Artificial Intelligence-Assisted Endoscopic Ultrasound in Digestive System Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(17):2815. doi: 10.3390/diagnostics13172815.
- 230.Huang LM, Yang WJ, Huang ZY, Tang CW, Li J. Artificial intelligence technique in detection of early esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2020;26(39):5959-5969. doi: 10.3748/wjg.v26.i39.5959.
- 231.Huang, X., Guan, S., Wang, J., Zhao, L., Jia, Y., Lu, Z., Yin, C., Yang, S., Song, Q., Han, L., Wang, C., Li, J., Zhou, W., Guo, X., & Cheng, Y. (2017). The effects of air pollution on mortality and clinicopathological features of esophageal cancer. *Oncotarget*, 8, 58563 - 58576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17266>.
- 232.Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, González Mendoza R, Schachter J, Arance A, Grange F, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): An open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32:1276–1285. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 233.Hura, C., Leancă, M., Rusu, L., & Hura, B. (1999). Risk assessment of pollution with pesticides in food in the Eastern Romania area (1996-1997). *Toxicology letters*, 107(1-3), 103-107. Link.
- 234.Hurell MJL, Low TH, Ebranhimi A, Veness M, Ashford B, Porceddu S, Clark JR. Evolution of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma nodal staging-an Australian perspective. *Cancers (Basel)* 2022;14(5101) doi: 10.3390/cancers14205101. [PMCfree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 235.Hussein M, González-Bueno Puyal J, Mountney P, Lovat LB, Haidry R. Role of artificial intelligence in the diagnosis of oesophageal neoplasia: 2020 an endoscopic odyssey. *World J Gastroenterol.* 2020;26(38):5784-5796. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5784.
- 236.Hutchinson MKND, Mierzwa M, D'Silva NJ. Radiation resistance in head and neck squamous cell carcinoma: Dire need for an appropriate sensitizer. *Oncogene.* 2020;39:3638–3649. doi: 10.1038/s41388-020-1250-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 237.Iancu D., Fulga A., Vesa D., Zenovia A., Fulga I., Sarbu AI., Tatu AL. Mestatatic patterns and treatment options for head and neck cutenous squamous cell carcinoma (review). *Mol Clin Oncol.* 2024 Apr 24; 20(6):40. doi: 10.3892/mco.2024.2739.
- 238.iarc.who.int, The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: new estimates from GLOBOCAN 2020 – IARC.
- 239.Idenoue S, Hirohashi Y, Torigoe T, Sato Y, Tamura Y, Hariu H, Yamamoto M, Kurotaki T, Tsurama T, Asanuma H, et al. A potent immunogenic general cancer vaccine that target survivin, an inhibitor of apoptosis proteins. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1474–1482. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0817. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 240.Ilmonen S, Sollamo E, Juteau S, Koljonen V. Sentinel lymph node biopsy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75:210–216. doi: 10.1016/j.bjps.2021.08.041. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

241. Islami, F., Pourshams, A., Nasrollahzadeh, D., Kamangar, F., Fahimi, S., Shakeri, R., ... & Abnet, C. C. (2009). Tea drinking habits and esophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ*, 338, b929.
242. Iwaya, T., Maesawa, C., Tamura, G., Sato, N., Ikeda, K., Sasaki, A., Othuka, K., Ishida, K., Saito, K., & Satodate, R. (1997). Esophageal carcinosarcoma: a genetic analysis. *Gastroenterology*, 113 3, 973-7. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(97\)70194-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(97)70194-X).
243. J. Vioque, X. Barber, F. Bolumar et al, Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain, *BMC Cancer* 8, 221 (2008)
244. J.M. Wang, B. Xu, et al., Diet habits, alcohol drinking, tobacco smoking, green tea drinking, and the risk of esophageal squamous cell carcinoma in the Chinese population, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 19 (2007), pp. 171-176
245. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, Keller J, Tripcony L, Poulsen MG, Hughes M, Allison RW, Martin JM. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: Toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck*. 2009;31:604–610. doi: 10.1002/hed.20991. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Jamrozik, K. (2004). Population strategies to prevent smoking. *BMJ: British Medical Journal*, 328, 759 - 762. <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7442.759>.
247. Janković I, Kovačević P, Janković D, Stevanović G, Momčilović S. Lymphatic drainage map of the head and neck skin squamous cell carcinoma detected by sentinel lymph node biopsy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25:5228–5234. doi: 10.26355/eurrev_202108_26536. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
248. Jesinghaus, M., Steiger, K., Slotta-Huspenina, J., Drecoll, E., Pfarr, N., Meyer, P., Konukiewitz, B., Bettstetter, M., Wiczorek, K., Ott, K., Feith, M., Langer, R., Weichert, W., Specht, K., & Boxberg, M. (2017). Increased intraepithelial CD3+ T-lymphocytes and high PD-L1 expression on tumor cells are associated with a favorable prognosis in esophageal squamous cell carcinoma and allow prognostic immunogenic subgrouping. *Oncotarget*, 8, 46756 - 46768. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18606>.
249. Ji H, Zhou Z. A ‘Hybrid’ radiotherapy regimen designed for immunomodulation: Combining high-dose radiotherapy with low-dose radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2022;14(3505) doi: 10.3390/cancers14143505. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
250. Jia, N., Wen, X., Zhang, N., Yang, Y., Zhang, L., Wang, X., Wang, N., & Wen, D. (2014). Younger age of onset and multiple primary lesions associated with esophageal squamous cell carcinoma cases with a positive family history of the cancer suggests genetic predisposition. *Chinese medical journal*, 127 15, 2779-83.
251. Jiang H, Zhou L, Shen N, Ning X, Wu D, Jiang K, Huang X. M1 macrophage-derived exosomes and their key molecule lncRNA HOTTIP suppress head and neck squamous cell carcinoma progression by upregulating the TLR5/NF-κB pathway. *Cell Death Dis*. 2022;13(183) doi: 10.1038/s41419-022-04640-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
252. Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, Onisor C, Rebegea L, Vesa D, Bezman L, Bujoreanu FC, Sarbu MI, Mihailov R, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (review) *Exp Ther Med*. 2022;23(136) doi: 10.3892/etm.2021.11059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Jin D, Guo D, Ho TY, Harrison AP, Xiao J, Tseng CK, Lu L. DeepTarget: Gross tumor and clinical target volume segmentation in esophageal cancer radiotherapy. *Med Image Anal*. 2021;68:101909. doi: 10.1016/j.media.2020.101909.
254. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(92) doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
255. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(92) doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
256. Joly, P.; Richard, C.; Gilbert, D.; Courville, P.; Chosidow, O.; Roujeau, J. C.; Beylot-Barry, M.; D’incan, M.; Martel, P.; Lauret, P.; Tron, F. Sensitivity and Specificity of Clinical, Histologic, and Immunologic Features in the Diagnosis of Paraneoplastic Pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000, 43 (4), 619–626. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107488>.
257. Juliana Andrici, Guy D. Eslick, Hot Food and Beverage Consumption and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis, *American Journal of Preventive Medicine*, Volume 49, Issue 6, 2015, Pages 952-960, ISSN 0749-3797

258. Jung K, Narwal M, Min SY, Keam B, Kang H. Squamous cell carcinoma of head and neck: What internists should know. *Korean J Intern Med.* 2020;35:1031–1044. doi: 10.3904/kjim.2020.078. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
259. Jung, M., Schmidt, T., Chon, S., Chevally, M., Berlth, F., Akiyama, J., Gutschow, C., & Mönig, S. (2020). Current surgical treatment standards for esophageal and esophagogastric junction cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1482. <https://doi.org/10.1111/nyas.14454>.
260. Kai Man Alexander Ho, Avi Rosenfeld, et al., Development and validation of a multivariable risk factor questionnaire to detect oesophageal cancer in 2-week wait patients, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Volume 47, Issue 3, 2023, 102087, ISSN 2210-7401
261. Kameya, S.; Noda, A.; Isobe, E.; Watanabe, T. The Sign of Leser-Trélat Associated with Carcinoma of the Stomach. *Am. J. Gastroenterol.* 1988, 83 (6), 664–666.
262. Kang H, Kiess A, Chung CH. Emerging biomarkers in head and neck cancer in the era of genomics. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:11–26. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.192. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
263. Kao HF, Huang HC, Liao BC, Hong RL. Short-course pembrolizumab and continuous afatinib therapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A real-world data analysis. *BMC Cancer.* 2022;22(1228) doi: 10.1186/s12885-022-10343-7. [PMCFreearticle][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
264. Kara I, Vural A, Unlu M, San F, Benan Göçer G, Yildiz MG. Management of basal cell carcinomas: Clinical experience. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2022;60:9–15. doi: 10.4274/tao.2022.2021-6-11. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
265. Kartan, S.; Shi, V. Y.; Clark, A. K.; Chan, L. S. Paraneoplastic Pemphigus and Autoimmune Blistering Diseases Associated with Neoplasm: Characteristics, Diagnosis, Associated Neoplasms, Proposed Pathogenesis, Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2017, 18 (1), 105–126. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0235-z>.
266. Kasai A, Miyoshi J, Sato Y, Okamoto K, Miyamoto H, Kawanaka T, Tonoiso C, Harada M, Goto M, Yoshida T, Haga A, Takayama T. Author Correction: A novel CT-based radiomics model for predicting response and prognosis of chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):3648. doi: 10.1038/s41598-024-54210-w.
267. Kasumagic-Halilovic E, Hasic M, Ovcina-Kurtovic N. A clinical study of basal cell carcinoma. *Med Arh.* 2019;73:394–398. doi: 10.5455/medarh.2019.73.394-398. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
268. Kato, H., Fukuchi, M., Miyazaki, T., Nakajima, M., Tanaka, N., Inose, T., Kimura, H., Faried, A., Saito, K., Sohda, M., Fukai, Y., Masuda, N., Manda, R., Ojima, H., Tsukada, K., & Kuwano, H. (2007). Surgical Treatment for Esophageal Cancer. *Digestive Surgery*, 24, 88 - 95. <https://doi.org/10.1159/000101894>.
269. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Hara A, Suzui N, Miyazaki T, Matsuyama K, Seishima M, Matsuo M. Magnetic resonance imaging findings differentiating cutaneous basal cell carcinoma from squamous cell carcinoma in the head and neck region. *Korean J Radiol.* 2020;21:325–331. doi: 10.3348/kjr.2019.0508. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
270. Kawamura M, Kamomae T, Yanagawa M, Kamagata K, Fujita S, Ueda D, Matsui Y, Fushimi Y, Fujioka T, Nozaki T, Yamada A, Hirata K, Ito R, Fujima N, Tatsugami F, Nakaura T, Tsuboyama T, Naganawa S. Revolutionizing radiation therapy: the role of AI in clinical practice. *J Radiat Res.* 2024;65(1):1-9. doi: 10.1093/jrr/rrad090.
271. Keeble, S., Abel, G., Saunders, C., Mcphail, S., Walter, F., Neal, R., Rubin, G., & Lyratzopoulos, G. (2014). Variation in promptness of presentation among 10,297 patients subsequently diagnosed with one of 18 cancers: Evidence from a National Audit of Cancer Diagnosis in Primary Care. *International Journal of Cancer. Journal International du Cancer*, 135, 1220 - 1228. <https://doi.org/10.1002/ijc.28763>.
272. Khadela A, Shah Y, Mistry P, Bodiwala K, Cb A. Immunomodulatory therapy in head and neck squamous cell carcinoma: Recent advances and clinical prospects. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22(15330338221150559) doi: 10.1177/15330338221150559. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
273. Kimyai-Asadi, A.; Jih, M. H. Paraneoplastic Pemphigus. *Int. J. Dermatol.* 2001, 40 (6), 367–372. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2001.01169.x>.
274. Kirschner, A., Kavka, G., Velimirov, B., Mach, R., Sommer, R., & Farnleitner, A. (2009). Microbiological water quality along the Danube River: integrating data from two whole-river surveys

- and a transnational monitoring network. *Water research*, 43 15, 3673-84. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.05.034>.
275. Kitamura N, Sento S, Yoshizawa Y, Sasabe E, Kudo Y, Yamamoto T. Current trends and future prospects of molecular targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020;22(240) doi: 10.3390/ijms22010240. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
276. Klimopoulos, S.; Kounoudes, C.; Pantelidaki, C.; Skrepetou, K.; Papoudos, M.; Katsoulis, H. The Leser-Trelat Sign in Association with Carcinoma of the Ampulla of Vater. *Am. J. Gastroenterol*. 2001, 96 (5), 1623–1626. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03807.x>.
277. Köcher S, Zech HB, Krug L, Gatzemeier F, Christiansen S, Meyer F, Rietow R, Struve N, Mansour WY, Kriegs M, et al. A lack of effectiveness in the ATM-orchestrated DNA damage response contributes to the DNA repair defect of hpv-positive head and neck cancer cells. *Front Oncol*. 2022;12(765968) doi: 10.3389/fonc.2022.765968. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
278. Kocygit, P.; Akay, B. N.; Anadolu, A. E.; Erdem, R. Y. Post-Renal Transplantation Leser-Trelat Sign Associated with Carcinoma of the Gallbladder: A Rare Association. *Scand J Gastroenterol* 2007, 42, 779–781.
279. Koh J, Walsh P, D'Costa I, Bhatti O. Head and neck squamous cell carcinoma survivorship care. *Aust J Gen Pract*. 2019;48:846–848. doi: 10.31128/AJGP-08-19-5032. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
280. Kraft S, Granter SR. Molecular pathology of skin neoplasms of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:759–787. doi: 10.5858/arpa.2013-0157-RA. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
281. Krasna, M., Flowers, J., Attar, S., & McLaughlin, J. (1996). Combined thoracoscopic/laparoscopic staging of esophageal cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 111 4, 800-6; discussion 806-7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70340-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70340-9).
282. Kriegs M, Clauditz TS, Hoffer K, Bartels J, Buhs S, Gerull H, Zech HB, Bußmann L, Struve N, Rieckmann T, et al. Analyzing expression and phosphorylation of the EGF receptor in HNSCC. *Sci Rep*. 2019;9(13564) doi: 10.1038/s41598-019-49885-5. [PMCfreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
283. Krittanawong, C., Zhang, H., Wang, Z., Aydar, M., & Kitai, T. (2017). Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, 69 21, 2657-2664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.571>.
284. Kuderer, N.M., Choueiri, T.K. et al. (2020). Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *The Lancet*, 395(10241), 1907-1918
285. Kumbasar, B. (2002). Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. *European journal of radiology*, 42 3, 170-80. [https://doi.org/10.1016/S0720-048X\(02\)00030-X](https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00030-X).
286. Kunisaki, C., Shimada, H., Akiyama, H., Nomura, M., Matsuda, G., & Ono, H. (2004). Prognostic factors in esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology*, 51 57, 736-40.
287. Künzel J, Brandenstein M, Zeman F, Symeou L, Platz Batista da Silva N, Jung EM. Multiparametric ultrasound of cervical lymph node metastases in head and neck cancer for planning non-surgical therapy. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(1842) doi: 10.3390/diagnostics12081842. [PMCfree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
288. Kurosaki T, Mitani S, Tanaka K, Suzuki S, Kanemura H, Haratani K, Fumita S, Iwasa T, Hayashi H, Yoshida T, et al. Safety and efficacy of cetuximab-containing chemotherapy after immune checkpoint inhibitors for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: # single-center retrospective study. *Anticancer Drugs*. 2021;32:95–101. doi: 10.1097/CAD.0000000000001006. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
289. L. Tang, F. Xu, T. Zhang, et al. High temperature of food and beverage intake increases the risk of oesophageal cancer in Xinjiang, China, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 14 (9) (2013), pp. 5085-5088
290. Labani-Motlagh A, Ashja-Mahdavi M, Loskog A. The tumor microenvironment: A milieu hindering and obstructing antitumor immune responses. *Front Immunol*. 2020;11(940) doi: 10.3389/fimmu.2020.00940. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
291. Ladner, J., Besson, M., Audureau, E., Rodrigues, M., & Saba, J. (2016). Experiences and lessons learned from 29 HPV vaccination programs implemented in 19 low and middle-income countries, 2009-2014. *BMC Health Services Research*, 16. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1824-5>.
292. Lai YH, Liu H, Chiang WF, Chen TW, Chu LJ, Wu JS, Chen SJ, Tan BC. MiR31-5p-ACOX1 axis enhances tumorigenic fitness in oral squamous cell carcinoma via the promigratory Prostaglandin E2. *Theranostics*. 2018;8:486–504. doi: 10.7150/thno.22059. [PMCfreearticle][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

293. Lavaud J, Blom A, Longvert C, Magali F, Funck-Brentano E, Saiag P. Pembrolizumab and concurrent hypo-fractionated radiotherapy for advanced non-resectable cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2019;29:636–640. doi: 10.1684/ejd.2019.3671. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
294. Lazăr, D., Avram, M., Faur, A., Goldiș, A., Romoșan, I., Tăban, S., & Cornianu, M. (2020). The Impact of Artificial Intelligence in the Endoscopic Assessment of Premalignant and Malignant Esophageal Lesions: Present and Future. *Medicina*, 56. <https://doi.org/10.3390/medicina56070364>.
295. Lazăr, D.C.; Avram, M.F.; Faur, A.C.; Goldiș, A.; Romoșan, I.; Tăban, S.; Cornianu, M. The Impact of Artificial Intelligence in the Endoscopic Assessment of Premalignant and Malignant Esophageal Lesions: Present and Future. *Medicina* 2020, 56, 364. doi: [10.3390/medicina56070364](https://doi.org/10.3390/medicina56070364).
296. Lecocq M, Poncin A, Sautois B. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Rev Med Liege.* 2021;76:398–402. (In French) [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
297. LeCun, Y.; Bengio, Y.; Hinton, G. Deep learning. *Nature* 2015;521:436–444.
298. Lee A, Duggan S, Deeks ED. Cemiplimab: A review in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Drugs.* 2020;80:813–819. doi: 10.1007/s40265-020-01302-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
299. Lee, A. Skin Manifestations of Systemic Disease. *Aust. Fam. Physician* 2009, 38 (7), 498–505.
300. Lee, S.I.; Celik, S.; Logsdon, B.A.; Lundberg, S.M.; Martins, T.J.; Oehler, V.G. A machine learning approach to integrate big data for precision medicine in acute myeloid leukemia. *Nat. Commun.* 2018;9:42.
301. Lee, W. J., Lijinsky, W., Heineman, E., Markin, R., Weisenburger, D., & Ward, M. (2004). Agricultural pesticide use and adenocarcinomas of the stomach and oesophagus. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 743-749. [Link](#).
302. Lee, Y., Wang, C., Chen, C., Chiu, H., Ko, J., Lou, P., Yang, T., Huang, H., Wu, M., Lin, J., Chen, T., & Wang, H. (2009). Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 69 3 Pt 1, 408-17. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.05.033>.
303. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11:9–22. doi: 10.1038/nrc2982. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
304. Lehman, G., Compton, M., Meadows, J., & Elmore, M. (1982). Screening examination of the larynx and pharynx during upper gastrointestinal panendoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 28 3, 176-8. [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(82\)73046-9](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(82)73046-9).
305. Lenouvel D, González-Moles MÁ, Talbaoui A, Ramos-García P, González-Ruiz L, Ruiz-Ávila I, Gil-Montoya JA. An update of knowledge on PD-L1 in head and neck cancers: Physiologic, prognostic and therapeutic perspectives. *Oral Dis.* 2020;26:511–526. doi: 10.1111/odi.13088. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
306. Leow, Y. H.; Goh, C. L. Malignancy in Adult Dermatomyositis. *Int. J. Dermatol.* 1997, 36 (12), 904–907. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1997.00190.x>
307. Leroux-Roels G. Unmet needs in modern vaccinology: Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine.* 2010;28 (Suppl 3):C25–C36. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.07.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
308. Leser, E. Ueber Ein Die Krebskrankheit Bein Menschen Häufig Begleitendes, Noch Wenig Gekanntes Symptom. *Munchener. Med Wochenschr* 1901, 51, 2035–2036.
309. Leus AJG, Haisma MS, Terra JB, Diercks GFH, Van Kester MS, Halmos GB, Rácz E, Van Dijk BAC, Plaat BEC. Age-related differences in tumour characteristics and prognostic factors for disease progression in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Acta Derm Venereol.* 2022;102(adv00652) doi: 10.2340/actadv.v101.347. [[PMCFreearticle](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
310. Li J, Xie Y, Wang X, Li F, Li S, Li M, Peng H, Yang L, Liu C, Pang L, et al. Prognostic impact of tumor-associated macrophage infiltration in esophageal cancer: A meta-analysis. *Future Oncol.* 2019;15:2303–2317. doi: 10.2217/fon-2018-0669. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
311. Li JC, YLi B, Cai SL, Tan WM, alikong A, Feng XS, Yu HH, Lu PX, Feng Z, Yao LQ, Zhou PH, Yan B, Zhong YS. Comparative study on artificial intelligence systems for detecting early esophageal squamous cell carcinoma between narrow-band and white-light imaging. *World J Gastroenterol.* 2021;27(3):281–293. doi: 10.3748/wjg.v27.i3.281.
312. Li, X.; Ai, D.; Chen, Y.; Liu, Q.; Deng, J.; Zhu, H.; Wang, Y.; Wan, Y.; Xie, Y.; Chen, Y.; Chen, W.; Fan, J.; Wang, X.; Lu, X.; Ying, H.; He, X.; Hu, C.; Zhao, K. Cancer of Pharyngoesophageal Junction:

- A Different Subtype from Hypopharyngeal and Cervical Esophageal Cancer? *Front. Oncol.* 2021, 11, 710245. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.710245>.
313. Liang, W., et al, Does the Consumption of Green Tea Reduce the Risk of Lung Cancer Among Smokers? *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2007, 4(1):17-22.
314. Liang, W., Guan, W., et al. (2020). Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 21(3), 335-337
315. Liao J, Li X, Gan Y, Han S, Rong P, Wang W, Li W, Zhou L. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment. *Front Oncol.* 2023;12:998222. doi: 10.3389/fonc.2022.998222.
316. Liddell, K.; White, J. E.; Caldwell, I. W. Seborrheic Keratoses and Carcinoma of the Large Bowel. Three Cases Exhibiting the Sign of Leser-Trelat. *Br J Dermatol* 1975, 92, 449–452.
317. Lideståhl A, Johansson G, Siegbahn A, Lind PA. Estimated risk of radiation-induced cancer after thymoma treatments with proton- or X-ray beams. *Cancers (Basel)* 2021;13(5153) doi: 10.3390/cancers13205153. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
318. Lim KP, Chun NA, Gan CP, Teo SH, Rahman ZA, Abraham MT, Zain RB, Ponniah S, Cheong SC. Identification of immunogenic MAGED4B peptides for vaccine development in oral cancer immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:3214–3223. doi: 10.4161/hv.29226. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
319. Lin C, Ballah T, Nottage M, Hay K, Chua B, Kenny L, Thomas P, Teng M, Keller J, Le T, et al. A prospective study investigating the efficacy and toxicity of definitive ChemoRadiation and Immunotherapy (CRIO) in locally and/or regionally advanced unresectable cutaneous squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2021;16(69) doi: 10.1186/s13014-021-01795-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
320. Lin, Y., Shen, L., Fu, H., Dong, B., Yang, H., Yan, W., Kang, X., Dai, L., Zhou, H., Yang, Y., Liang, Z., & Chen, K. (2016). P21, COX-2, and E-cadherin are potential prognostic factors for esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30 2, 1-10. <https://doi.org/10.1111/dote.12522>.
321. Liu GFF, Ranck MC, Solanki AA, Cao H, Kolokythas A, Wenig BL, Chen L, Ard S, Weichselbaum RR, Halpern H, Spiotto MT. Racial parities in outcomes after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer.* 2014;120:244–252. doi: 10.1002/cncr.28417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
322. Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, et al. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature.* 2019;568:344–350. doi: 10.1038/s41586-019-1085-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
323. Liu SC, Wu YC, Huang CM, Hsieh MS, Huang TY, Huang CS, Hsu TN, Huang MS, Lee WH, Yeh CT, Lin CS. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase as a therapeutic strategy for chemoresistant oral squamous cell carcinoma and potential suppression of cancer stemness. *Oncogenesis.* 2021;10(20) doi: 10.1038/s41389-021-00308-z. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
324. Liu W, Yuan X, Guo L, Pan F, Wu C, Sun Z, Tian F, Yuan C, Zhang W, Bai S, Feng J, Hu Y, Hu B. Artificial Intelligence for Detecting and Delineating Margins of Early ESCC Under WLI Endoscopy. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022;13(1):e00433. doi: 10.14309/ctg.0000000000000433.
325. Liu Y, Tang J, Yu LY, Jiang Q. Successful treatment of immune-related lichenoid dermatitis by Weiling decoction in a patient with non-small cell lung cancer: A case report and review of literature. *Explore (NY)* 2023;19:730–735. doi: 10.1016/j.explore.2023.02.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
326. Liu Y. Artificial intelligence-assisted endoscopic detection of esophageal neoplasia in early stage: The next step? *World J Gastroenterol.* 2021;27(14):1392-1405. doi: 10.3748/wjg.v27.i14.1392.
327. Liu Z, Li Z, Tian J, Wang X. Adjuvant Radiotherapy of Involved Field versus Elective Lymph Node in Patients with Operable Esophageal Squamous Cell Cancer: A Single Institution Prospective Randomized Controlled Study. *J Cancer.* 2021;12(11):3180-3189. doi: 10.7150/jca.50108.
328. Liu, C.-Q., Y.-L. Ma, Q. Qin, P.-E. Wang, Y. Luo, P.-F. Xu, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*, 14 (2023), pp. 3-11
329. Liu, J., Chen, Y., Tang, W., & Zhang, L. (2015). Hot beverage and food intake and esophageal cancer in western China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(9), 3773-3776.
330. Liu, X., Zhang, M., Ying, S., Zhang, C., Lin, R., Zheng, J., Zhang, G., Tian, D., Guo, Y., Du, C., Chen, Y., Chen, S., Su, X., Ji, J., Deng, W., Li, X., Qiu, S., Yan, R., Xu, Z., Wang, Y., Guo, Y., Cui, J., Zhuang, S., Yu, H., Zheng, Q., Marom, M., Sheng, S., Zhang, G., Hu, S., Li, R., & Su, M. (2017). Genetic

- Alterations in Esophageal Tissues From Squamous Dysplasia to Carcinoma. *Gastroenterology*, 153 1, 166-177. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.033>.
331. Ljubenic, M. S.; Ljubenic, D. B.; Binic, I. I.; Jankovic, A. S.; Jovanovic, D. L. Acrokeratosis Paraneoplastica (Bazex Syndrome). *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2009, 75 (3), 329. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.51249>.
332. Low, D., Kunz, S., Schembre, D., Otero, H., Malpass, T., Hsi, A., Song, G., Hinke, R., & Kozarek, R. (2007). Esophagectomy—It's Not Just About Mortality Anymore: Standardized Perioperative Clinical Pathways Improve Outcomes in Patients with Esophageal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11, 1395-1402. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0265-1>.
333. Lubov J, Labbe M, Sioufi K, Morand GB, Hier MP, Khanna M, Sultanem K, Mlynarek AM. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;50(54) doi: 10.1186/s40463-021-00529-7. [PMCFreearticle][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
334. Lubov J, Labbé M, Sioufi K, Morand GB, Hier MP, Khanna M, Sultanem K, Mlynarek AM. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;50(54) doi: 10.1186/s40463-021-00529-7. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
335. Lujambio, A., & Lowe, S.W. (2012). The microcosmos of cancer. *Nature*, 482(7385), 347-355.
336. Luk PP, Ebrahimi A, Veness MJ, McDowell L, Magarey M, Gao K, Palme CE, Clark JR, Gupta R. Prognostic value of the 8th edition American joint commission cancer nodal staging system for patients with head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A multi-institutional study. *Head Neck.* 2021;43:558–567. doi: 10.1002/hed.26512. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
337. Luo B, Que ZJ, Zhou ZY, Wang Q, Dong CS, Jiang Y, Hu B, Shi H, Jin Y, Liu JW, et al. Feiji Recipe inhibits the growth of lung cancer by modulating T-cell immunity through indoleamine-2,3-dioxygenase pathway in an orthotopic implantation model. *J Integr Med.* 2018;16:283–289. doi: 10.1016/j.joim.2018.04.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
338. M. Wu, A.M. Liu, E. Kampman, et al. Green tea drinking, high tea temperature and esophageal cancer in high- and low-risk areas of Jiangsu Province, China: a population-based case-control study. *Int J Cancer*, 124 (2009), pp. 1907-1913
339. Mac, M.; Moody, C.A. Epigenetic Regulation of the Human Papillomavirus Life Cycle. *Pathogens* 2020, 9, 483. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060483>.
340. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1462–1475. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.011. EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
341. Magnes T, Wagner S, Kiem D, Wiess L, Rinnerthaler G, Greil R, Melchardt T. Prognostic and predictive factors in advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Sci Mol.* 2021;22(4981) doi: 10.3390/ijms22094981. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
342. Mahmoudian, R.A., Moein Farshchian, Fatemeh Fardi Golyan, Parvaneh Mahmoudian, Ali Alasti, Vahid Moghimi, Mina Maftooh, Majid Khazaei, Seyed Mahdi Hassanian, Gordon A. Ferns, Hanie Mahaki, Soodabeh Shahidsales, Amir Avan, Preclinical tumor mouse models for studying esophageal cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Volume 189, 2023, 104068, ISSN 1040-8428, <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104068>.
343. Majumdar M, Vouri K, Stallcup WB. Engagement of the NG2 proteoglycan triggers cell spreading via rac and p130cas. *Cell Signal.* 2003;15:79–84. doi: 10.1016/s0898-6568(02)00045-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
344. Maley, C. (2007). Multistage carcinogenesis in Barrett's esophagus. *Cancer letters*, 245 1-2, 22-32. <https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2006.03.018>.
345. Malonis RJ, Lai JR, Vergnolle O. Peptide-based vaccines: Current progress and future challenges. *Chem Rev.* 2020;120:3210–3229. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00472. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
346. Marur S, Forastiere AA. Head and neck squamous cell carcinoma: Update on epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:386–396. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

347. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology and management. *Yale J Bio Med.* 2015;88:167–179. [[PMCFree article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
348. Matejčić, M., & Parker, M. (2015). Gene–environment interactions in esophageal cancer. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 52, 211 - 231. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1020358>.
349. Mateus Barradas Ribeiro, Sergio Barbosa Marques, et al., Epstein-Barr Virus and PD-L1 in Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer: Differences According to Location and Histological Type, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, Volume 26, Issue 11, 2022, Pages 2358-2364, ISSN 1091-255X
350. Mathews, S., Dham, R., Dutta, A., & Jose, A. (2023). Computational Intelligence in Otorhinolaryngology. *Journal of Marine Medical Society*, 25, 3 - 10. https://doi.org/10.4103/jmms.jmms_159_22.
351. Matthijsse, S., Hontelez, J., Naber, S., Rozemeijer, K., Kok, I., Bakker, R., Ballegooijen, M., Rosmalen, J., & Vlas, S. (2016). Public Health Benefits of Routine Human Papillomavirus Vaccination for Adults in the Netherlands: A Mathematical Modeling Study. *The Journal of infectious diseases*, 214 6, 854-61. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw256>.
352. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguín N, Deschamps L, Grob JJ, Dréno B, Scheer-Senarich I, Bloch-Queyrat C, et al. Phase II study of pembrolizumab as first-line, single-drug therapy for patients with unresectable cutaneous squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol.* 2020;38:3051–3061. doi: 10.1200/JCO.19.03357. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
353. May, A., Gossner, L., Günter, E., Stolte, M., & Ell, C. (1999). Local treatment of early cancer in short Barrett's esophagus by means of argon plasma coagulation: initial experience. *Endoscopy*, 31 6, 497-500. <https://doi.org/10.1055/S-1999-44>.
354. McCann, P., Stafinski, T., Wong, C., & Menon, D. (2011). The safety and effectiveness of endoscopic and non-endoscopic approaches to the management of early esophageal cancer: a systematic review. *Cancer treatment reviews*, 37 1, 11-62. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.04.006>.
355. McDougall, R. (2018). Computer knows best? The need for value-flexibility in medical AI. *Journal of Medical Ethics*, 45, 156 - 160. <https://doi.org/10.1136/medethics-2018-105118>.
356. McDowell L, Yom S. Locally advanced non-melanomatous skin cancer: Contemporary radiotherapeutic management. *Oral Oncol.* 2019;99(104443) doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104443. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
357. McLean, D. I. Cutaneous Manifestations of Internal Malignant Disease. *Can. Fam. Physician* 1987, 33, 2357–2365.
358. Mei Z, Huang J, Qiao B, Lam AK. Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci.* 2020;12(16) doi: 10.1038/s41368-020-0084-8. [[PMCFree article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
359. Meneses-García, A., Kumagai, J., Takizawa, T., Koike, M., & Kawano, T. (2002). Histopathological diagnosis of biopsy samples from early esophageal carcinoma. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 21 4, 621-6.
360. Merchán Gómez B, Milla Collado L, Rodríguez M. Artificial intelligence in esophageal cancer diagnosis and treatment: where are we now?-a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11(10):353. doi: 10.21037/atm-22-3977.
361. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, Trigo J, Chaves M, García-Castano A, Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020) *Clin Transl Oncol.* 2021;23:913–921. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. [[PMCFreearticle](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
362. Meves, V., Behrens, A., & Pohl, J. (2015). Diagnostics and Early Diagnosis of Esophageal Cancer. *Viszeralmedizin*, 31, 315 - 318. <https://doi.org/10.1159/000439473>.
363. Meyer, A., Alexandre, P. C. B., Chrisman, J., Markowitz, S., Koifman, R., & Koifman, S. (2011). Esophageal cancer among Brazilian agricultural workers: case-control study based on death certificates. *International journal of hygiene and environmental health*, 214(2), 151-155. Link.
364. Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J., & Koifman, S. (2003). Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental research*, 93(3), 264-271. Link.
365. Mikko Salaspuro, Key role of local acetaldehyde in upper GI tract carcinogenesis, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Volume 31, Issue 5, 2017, Pages 491-499, ISSN 1521-6918

366. Miller, D., & Brown, E. (2017). Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *The American journal of medicine*, 131(2), 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>.
367. Mitrică, B., Mocanu, I., Dumitrașcu, M., & Grigorescu, I. (2017). Socio-Economic Disparities in the Development of the Romania's Border Areas. *Social Indicators Research*, 134, 899-916. <https://doi.org/10.1007/S11205-016-1462-7>.
368. Miyazaki A, Kobayashi J, Torigoe T, Hirohashi Y, Yamamoto T, Yamaguchi A, Asanuma H, Takahashi A, Michifuri Y, Nakamori K, et al. Phase I clinical trial of survivin-derived peptide vaccine therapy for patients with advanced or recurrent oral cancer. *Cancer Sci*. 2011;102:324–329. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01789.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
369. Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(7):526-42. doi: 10.1038/nrd4003.
370. Mohan A, Asghar Z, Abid R, Subedi R, Kumari K, Kumar S, Majumder K, Bhurgri AI, Tejwaney U, Kumar S. Revolutionizing healthcare by use of artificial intelligence in esophageal carcinoma - a narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(10):4920-4927. doi: 10.1097/MS9.0000000000001175.
371. Mora Román JJ, Del Campo M, Villar J, Paolini F, Curzio G, Venuti A, Jara L, Ferreira J, Murgas P, Lladser A, et al. Immunotherapeutic potential of Mollusk Hemocyanins in combination with human vaccine adjuvants in murine models of oral cancer. *J Immunol Res*. 2019;2019(7076942) doi: 10.1155/2019/7076942. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
372. Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., Coleman, H., Thrift, A., Vignat, J., Laversanne, M., Ferlay, J., & Arnold, M. (2022). The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: New estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>.
373. Morgan, E., Soerjomataram, I., Rumgay, H., Coleman, H., Thrift, A., Vignat, J., Laversanne, M., Ferlay, J., & Arnold, M. (2022). The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040: New estimates from GLOBOCAN 2020. *Gastroenterology*. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.05.054>.
374. Morosin T, Ashford B, Ranson M, Gupta R, Clark J, Iyer NG, Spring K. Circulating tumour cells in regionally metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A pilot study. *Oncotarget*. 2016;7:47111–47115. doi: 10.18632/oncotarget.9946. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
375. Moskovitz J, Moy J, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(22) doi: 10.1007/s11912-018-0654-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
376. Mukherjee K.K., Aniruddha Dam, Deepa Chakrabarti, Debasish Jatu, Saubhik Sengupta, Rita Dutta, Suparna Majumdar, Shyam Sundar Mandal, Biswarup Basu, Pratiti Bhattacharjee, Dattatreya Mukherjee, Sankar Sengupta, Jayanta Chakrabarti, Is cancer significant comorbid condition in COVID 19 infected patients? -A retrospective analysis experienced in a tertiary care center in Eastern India, *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 81, 2022, 104248, ISSN 2049-0801, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104248>
377. Muto, M., Minashi, K., Yano, T., Saito, Y., Oda, I., Nonaka, S., Omori, T., Sugiura, H., Goda, K., Kaise, M., Inoue, H., Ishikawa, H., Ochiai, A., Shimoda, T., Watanabe, H., Tajiri, H., & Saito, D. (2010). Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(9), 1566-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4680>.
378. Mwachiro, M. M., Pritchett, N., Calafat, A., Parker, R., Lando, J. O., Murphy, G., Chepkwony, R., Burgert, S. L., Abnet, C., Topazian, M., White, R. E., Dawsey, S., & Etemadi, A. (2021). Indoor wood combustion, carcinogenic exposure and esophageal cancer in southwest Kenya. *Environment international*, 152, 106485.
379. Nakajima, T., Yoshida, H., Taniguchi, H., Masutomi, K., Shimoda, T., & Yamada, Y. (2010). Abstract 3361: Immunohistochemical analysis of CD133/44 expression in surgical specimens of squamous cell carcinoma of the esophagus after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Research*, 70, 3361-3361. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM10-3361>.
380. Năsui, B., Ungur, R., Talaba, P., Varlas, V., Ciuciuc, N., Silaghi, C., Silaghi, H., Opre, D., & Pop, A. (2021). Is Alcohol Consumption Related to Lifestyle Factors in Romanian University Students? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041835>.

381. National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and end results database (2011).
382. National Library of Medicine: Neoadjuvant Cemiplimab for the treatment of resectable NSCLC, HCC, and HNSCC in adult patients. [ClinicalTrials.gov ID: NCT03916627](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03916627). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03916627>. Accessed May 31, 2023. [[Google Scholar](#)]
383. National Library of Medicine: Pembrolizumab (MK3475) versus placebo following surgery and radiation in participants with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). [ClinicalTrials.gov ID: NCT03833167](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167>. Accessed February 6, 2019. [[Google Scholar](#)]
384. National Library of Medicine: RM-1995 Photoimmunotherapy, as monotherapy or combined with pembrolizumab, in patients with advanced CuSCC and HNSCC. [ClinicalTrials.gov ID: NCT05220748](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05220748). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05220748>. Accessed April 19, 2023. [[Google Scholar](#)]
385. National Library of Medicine: Study of adjuvant Cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. [ClinicalTrials.gov ID: NCT03969004](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004>. Accessed May 31, 2019. [[Google Scholar](#)]
386. National Oesophago-gastric cancer audit. Third annual report (2010)
387. Neculau, A., Rogozea, L., Popa, D., Atudorei, I., Leașu, F., Moga, M., & Lăcățus, A. (2019). Population's unmet needs in relation to primary care in Romania- a pilot survey in County Brasov. <https://doi.org/10.21203/rs.2.14590/v2>.
388. Nédó, E., & Paulik, E. (2012). Association of smoking, physical activity, and dietary habits with socioeconomic variables: a cross-sectional study in adults on both sides of the Hungarian-Romanian border. *BMC Public Health*, 12, 60 - 60. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-60>.
389. Nemoto, R., Victorino, A., Pessoa, G., Cunha, L., Silva, J., Kanda, J., & Matos, L. (2014). Oral cancer preventive campaigns: are we reaching the real target? *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 81, 44 - 49. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.03.002>.
390. Nensa, F., Demircioğlu, A., & Rischpler, C. (2019). Artificial Intelligence in Nuclear Medicine. *The Journal of Nuclear Medicine*, 60, 29S - 37S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.220590>.
391. Newman JG, Hall MA, Kurley SJ, Cook RW, Farberg AS, Geiger JL, Koyfman SA. Adjuvant therapy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: 10-Year review. *Head Neck*. 2021;43:2822–2843. doi: 10.1002/hed.26767. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
392. Ng SP, Pollard C III, Kamal M, Ayoub Z, Garden AS, Bahig H, Gunn GB, Frank SJ, Skinner HD, Phan J, et al. Risk of second primary malignancies in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy. *NPJ Precis Oncol*. 2019;3(22) doi: 10.1038/s41698-019-0097-y. [[PMCfree article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
393. Ngan HL, Liu Y, Fong AY, Poon PHY, Yeung CK, Chan SSM, Lau A, Piao W, Li H, Tse JSW, et al. MAPK pathway mutations in head and neck cancer affect immune microenvironments and ErbB3 signaling. *Life Sci Alliance*. 2020;3(e201900545) doi: 10.26508/lsa.201900545. [[PMCfree article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
394. Niculeț E, Bobeica C, Onisor C, Gurau G, Nechita A, Radaschin DS, Tutunaru D, Bujoreanu-Bezman L, Tatu AL. Basal cell carcinoma perineural invasion and suggestive signs of perineural invasion-findings and perspectives. *Life (Basel)* 2023;13(1406) doi: 10.3390/life13061406. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
395. Nikolaj Baranov, Linda Claassen, Frans van Workum, Camiel Rosman, Age and Charlson Comorbidity Index score are not independent risk factors for severe complications after curative esophagectomy for esophageal cancer: a Dutch population-based cohort study, *Surgical Oncology*, Volume 43, 2022, 101789, ISSN 0960-7404
396. Nirjhar R. Ghosh, Lori A. Jones, Dietary risk factors for esophageal cancer based on World Health Organization regions, *Nutrition*, Volume 95, 2022, 111552, ISSN 0899-9007
397. Nishihara T, Remacle AG, Angert M, Shubayev I, Shyryaev SA, Liu H, Dolkas J, Chernov AV, Strongin AY, Shubayev VI. Matrix metalloproteinase-14 both sheds cell surface neuronal glial antigen 2 (NG2) proteoglycan on macrophages and governs the response to peripheral nerve injury. *J Biol Chem*. 2015;290:3693–3707. doi: 10.1074/jbc.M114.603431. [[PMCfreearticle](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
398. Nonaka, S., Saito, Y., Oda, I., Kozu, T., & Saito, D. (2010). Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with

- esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05993.x>.
399. Nottage MK, Lin C, Hughes BGM, Kenny L, Smith DD, Houston K, Francesconi A. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck*. 2017;39:679–683. doi: 10.1002/hed.24662. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
400. Nwabudike LC, Tatu AL. Reply to Gambichler T et al: Altered epigenetic pathways and cell cycle dysregulation in healthy appearing skin of patients with koebnerized squamous cell carcinomas following skin surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e3–e4. [PubMed] [Google Scholar]
401. Nwabudike LC, Tatu AL. Reply to Gambichler T et al: Altered epigenetic pathways and cell cycle dysregulation in healthy appearing skin of patients with koebnerized squamous cell carcinomas following skin surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e3–e4. doi: 10.1111/jdv.15084. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
402. Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, Garasa S, Perez-Ruiz E, Inogés S, Melero I, Berraondo P. Antibody-dependent cell cytotoxicity: Immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunol Cell Biol*. 2017;95:347–355. doi: 10.1038/icb.2017.6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
403. Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, Asai J, Kato H, Yasuda M, Maekawa T, Fujimura T, Kato J, Takenouchi T, et al. Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Response rates and outcomes of the regimes used. *Eur J Cancer*. 2020;127:108–117. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.018. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
404. Ogata, Y., Hatta, W., Koike, T., Saito, M., Jin, X., Nakagawa, K., Kanno, T., Uno, K., Asano, N., Imatani, A., Nakamura, T., Nakaya, N., & Masamune, A. (2021). Predictors of Early and Late Mortality after Endoscopic Resection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 253 1, 29-39. <https://doi.org/10.1620/tjem.253.29>.
405. Ohashi, N.; Hidaka, N. Pancreatic Carcinoma Associated with the Leser-Trélat Sign. *Int. J. Pancreatol*. 1997, 22 (2), 155–160. <https://doi.org/10.1007/bf02787475>.
406. Ohashi, S., Miyamoto, S., Kikuchi, O., Goto, T., Amanuma, Y., & Muto, M. (2015). Recent Advances From Basic and Clinical Studies of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*, 149 7, 1700-15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.054>.
407. Okba F. Ahmed, Fahmi H. kakamad, Bnar J. Hama Amin, Berwn A. Abdullah, Marwan N. Hassan, Rawezh Q. Salih, Shvan H. Mohammed, Snur Othman, Gasha S. Ahmed, Abdulwahid M. Salih, Post COVID-19 pulmonary complications; a single center experience, *Annals of Medicine and Surgery*, Volume 72, 2021, 103052, ISSN 2049-0801, <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.103052>
408. Oliva M, Spreafico A, Taberna M, Alemany L, Coburn B, Mesia R, Siu LL. Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2019;30:57–67. doi: 10.1093/annonc/mdy507. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
409. Onteru, S., & Singh, D. (2015). Reproduction and nutriment–nurture crosstalk: epigenetic perspectives, *Journal of Reproductive Health and Medicine*, 1, 50-59.
410. Ordoñez R, Otero A, Jerez I, Medina JA, Lupiañez-Pérez Y, Gomez-Millan J. Role of radiotherapy in the treatment of metastatic head and neck cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:677–683. doi: 10.2147/OTT.S181697. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
411. Ortega-Loayza, A, G.; Ramos, W.; Gutierrez, E.L.; Paz, P. C. de; Bobbio, L.; Galarza, C. Cutaneous Manifestations of internal Malignancies in a Tertiary Health Care Hospital of a Developing Country. *An. Bras. Dermatol*. 2010, 85 (5), 736–742. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962010000500026>.
412. Oshima S, Asai S, Seki N, Minemura C, Kinoshita T, Goto Y, Kikkawa N, Moriya S, Kasamatsu A, Hanazawa T, Uzawa K. Identification of tumor suppressive genes regulated by miR-31-5p and miR-31-3p in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6199) doi: 10.3390/ijms22126199. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
413. Otowa, Y., Nakamura, T., Takiguchi, G., Tomono, A., Yamamoto, M., Kanaji, S., Imanishi, T., Suzuki, S., Tanaka, K., Itoh, T., & Kakeji, Y. (2016). Changes in modified Glasgow prognostic score after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic factor in clinical stage II/III esophageal cancer. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 146-151. <https://doi.org/10.1111/dote.12316>.
414. Otsuka ACVG, Bertolli E, de Macedo AP, Pinto CAL, Duprat Neto JP. Intraoperative assessment of surgical margins using ‘en face’ frozen sections in the management of cutaneous carcinomas. *An Bras*

- Dermatol. 2022;97:583–591. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.013. [\[PMCFreearticle\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
415. Pan Y, He L, Chen W, Yang Y. The current state of artificial intelligence in endoscopic diagnosis of early esophageal squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2023;13:1198941. doi: 10.3389/fonc.2023.1198941.
416. Panarese I, Aquino G, Ronchi A, Longo F, Montella M, Cozzolino I, Rocuzzo G, Colella G, Caraglia M, Franco R. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19:105–119. doi: 10.1080/14737140.2019.1561288. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
417. Pandey, P., & Raja, W. (2022). The Process and Metabolism of Chemical Carcinogenesis. *Journal of Molecular Pharmaceuticals and Regulatory Affairs.* <https://doi.org/10.46610/jmpr.2022.v04i02.001>.
418. Pandeya, N., Williams, G., Sadhegi, S., Green, A., Webb, P., & Whiteman, D. (2008). Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. *American journal of epidemiology*, 168 1, 105-14. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn091>.
419. Parker, D. (2004). Georgia's Cancer Awareness and Education Campaign: Combining Public Health Models and Private Sector Communications Strategies. *Preventing Chronic Disease*, 1.
420. Parmar K, Mohamed A, Vaish E, Thawani R, Cetnar J, Thein KZ. Immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: An updated review. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33(100649) doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100649. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
421. Patil VM, Singh GK, Noronha V, Joshi A, Menon N, Lashkar SG, Mathrudev V, Satam KN, Mukadam SA, Prabhash K. Lymphopenia during chemoradiation-Foe or friend. *Ecancermedicalscience.* 2020;14(1109) doi: 10.3332/ecancer.2020.1109. [\[PMCFree article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
422. Pech, O., Günter, E., Dusemund, F., Origer, J., Lorenz, D., & Ell, C. (2010). Accuracy of endoscopic ultrasound in preoperative staging of esophageal cancer: results from a referral center for early esophageal cancer. *Endoscopy*, 42 6, 456-61. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1244022>.
423. Peng PJ, Lv BJ, Wang ZH, Liao H, Liu YM, Lin Z, Con YY, Huang PY. Multi-institutional prospective study of nedaplatin plus S-1 chemotherapy in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma patients after failure of platinum-containing regimens. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9:68–74. doi: 10.1177/1758834016675099. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
424. Penny, M., Bartolini, R., Mosqueira, N., Lamontagne, D., Mendoza, M., Ramos, I., Winkler, J., Villafañá, J., Janmohamed, A., & Jumaan, A. (2011). Strategies to vaccinate against cancer of the cervix: feasibility of a school-based HPV vaccination program in Peru. *Vaccine*, 29 31, 5022-30. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.078>.
425. Petit C, Lacas B, Pignon JP, Le QT, Grégoire V, Grau C, Hackshaw A, Zackrisson B, Parmar MKB, Lee JW, et al. Chemotherapy and radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: An individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2021;22:727–736. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00076-0. [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
426. Petrelli, F. et al., Human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 infection and esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Res Clin Oncol* 147,3011-3023 (2021).
427. Philip J. Brooks, Jacob A. Theruvathu, DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis, *Alcohol*, Volume 35, Issue 3, 2005, Pages 187-193, ISSN 0741-8329
428. Pipkin, C. A.; Lio, P. A. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancies: An Overview. *Dermatol. Clin.* 2008, 26 (1), 1–15, vii. <https://doi.org/10.1016/j.det.2007.08.002>.
429. Plaschke CC, Gehl L, Johannesen HH, Fishcher BM, Kjaer A, Lomholt AF, Wessel I. Calcium electroporation for recurrent head and neck cancer: A clinical phase I study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2019;4:49–56. doi: 10.1002/lio.2.233. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
430. Plavc G, Strojjan P. Combining radiotherapy with immunotherapy in definitive treatment of head and neck squamous cell carcinoma: Review of current clinical trials. *Radiol Oncol.* 2020;54:377–393. doi: 10.2478/raon-2020-0060. [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
431. Poalelungi, D.G.; Musat, C.L.; Fulga, A.; Neagu, M.; Neagu, A.I.; Piraianu, A.I.; Fulga, I. Advancing Patient Care: How Artificial Intelligence Is Transforming Healthcare. *J. Pers. Med.* 2023, 13, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

432. Poehlmann, A., Kuester, D., Malfertheiner, P., Guenther, T., & Roessner, A. (2012). Inflammation and Barrett's carcinogenesis. *Pathology, research and practice*, 208 5, 269-80. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.03.007>.
433. Poole, S.; Fenske, N. A. Cutaneous Markers of Internal Malignancy. I. Malignant Involvement of the Skin and the Genodermatoses. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993, 28 (1), 1-13. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70001-a](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70001-a).
434. Popova, S., Rehm, J., Patra, J., & Zatoński, W. (2007). Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol and alcoholism*, 42 5, 465-73. <https://doi.org/10.1093/ALCALC/AGL124>.
435. Postlethwait, R. (1983). Complications and deaths after operations for esophageal carcinoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 85 6, 827-31. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)37470-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(19)37470-7).
436. Potier, A.-L., M. Leroy, G. Mortuaire, B. Rysman, M. Morisse, F. Mouawad, Impact of the 2nd, 3rd and 4th waves of the COVID-19 pandemic on wait times in head and neck cancer: A retrospective study in a French expert center, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 2024, ISSN 1879-7296, <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2024.04.001>
437. Rada, C., & Ispas, A. (2016). Alcohol consumption and accentuated personality traits among young adults in Romania: a cross-sectional study. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 11. <https://doi.org/10.1186/s13011-016-0080-3>.
438. Rades D, Zwaan I, Soror T, Idel C, Pries R, Bruchhage KL, Hakim SG, Yu NY. Chemoradiation with cisplatin vs carboplatin for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) *Cancers (Basel)* 2023;15(3278) doi: 10.3390/cancers15133278. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
439. Rahman S, Kraljević Pavelić S, Markova-Car E. Circadian (de)regulation in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2662) doi: 10.3390/ijms20112662. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
440. Ramirez M, Ravichandran S, Ronald L, Pabon-Ramos WM, Smith TP, Kim CY, Ronald J. Recognition and management of dermatologic complications from interventional radiology procedures. *Diagn Interv Imaging.* 2019;100:659–670. doi: 10.1016/j.diii.2019.06.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
441. Ramos-E-Silva, M.; Carvalho, J. C.; Carneiro, S. C. Cutaneous Paraneoplasia. *Clin. Dermatol.* 2011, 29 (5), 541–547. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.09.022>.
442. Rehmani HS, Issaeva N. EGFR in head and neck squamous cell carcinoma: Exploring possibilities of novel drug combinations. *Ann Transl Med.* 2020;8(813) doi: 10.21037/atm.2020.04.07. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
443. Reichelmann H, Dejaco D, Steinbichler TB, Lettenbich-Haug A, Anegg M, Ganswindt U, Gamerith G, Riedl D. Functional outcomes in head and neck cancer patients. *Cancers (Basel)* 2022;14(2135) doi: 10.3390/cancers14092135. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
444. Riccio, M., Bonaccorsi, G., Lorini, C., Vettori, V., Gandini, S., & Caini, S. (2022). Smoking cessation at diagnosis and cancer survival: systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Public Health*, 32. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckac129.555>.
445. Rice, T., Blackstone, E., Rybicki, L., Adelstein, D., Murthy, S., Decamp, M., & Goldblum, J. (2003). Refining esophageal cancer staging. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125 5, 1103-13. <https://doi.org/10.1067/MTC.2003.170>.
446. Rice, T., Patil, D., & Blackstone, E. (2017). 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Annals of cardiothoracic surgery*, 6 2, 119-130. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.14>.
447. Rittberg, R., Kathleen Decker, Pascal Lambert, Jen Bravo, Philip St. John, Donna Turner, Piotr Czaykowski, David E. Dawe, Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on receipt of systemic therapy in advanced cancers: A retrospective population-based study, *Journal of Geriatric Oncology*, Volume 15, Issue 2, 2024, 101689, ISSN 1879-4068, <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101689>
448. Robinson TE, Janssen A, Harnett P, Museth KE, Provan PJ, Hills DJ, Shaw T. Embedding continuous quality improvement processes in multidisciplinary teams in cancer care: Exploring the boundaries between quality and implementation science. *Aust Health Rev.* 2017;41:291–296. doi: 10.1071/AH16052. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

449. Rolih V, Barutello G, Iussich S, De Maria R, Quaglino E, Buracco P, Cavallo F, Riccardo F. CSPG4: A prototype oncoantigen for translational immunotherapy studies. *J Transl Med.* 2017;15(151) doi: 10.1186/s12967-017-1250-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
450. Romberger, D., & Grant, K. (2004). Alcohol consumption and smoking status: the role of smoking cessation. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 58 2, 77-83. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2003.12.002>.
451. Roshandel, G., Semnani, S., Malekzadeh, R., & Dawsey, S. (2012). Polycyclic aromatic hydrocarbons and esophageal squamous cell carcinoma. *Archives of Iranian medicine*, 15(11), 713-722. Link.
452. Rossi SH, Prezzi D, Kelly-Morland C, Goh V. Imaging for the diagnosis and response assessment of renal tumours. *World J Urol.* 2018;36:1927–1942. doi: 10.1007/s00345-018-2342-3. [PMC free article][PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
453. roswellpark.org/cancertalk/202204/can-smoking-cause-esophageal-cancer.
454. Ruggeri, B.A., F. Camp, S. Miknyoczki, Animal models of disease: pre-clinical animal models of cancer and their applications and utility in drug discovery, *Biochem. Pharmacol.*, 87 (1) (2014), pp. 150-161.
455. Runnels J, Bloom JR, Hsieh K, Dickstein DR, Shi Y, Jones BM, Lehrer EJ, Bakst RL. Combining radiotherapy and immunotherapy in head and neck cancer. *Biomedicines.* 2023;11(2097) doi: 10.3390/biomedicines11082097. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
456. Rustgi & El-Serag (2014). Esophageal carcinoma. *The New England journal of medicine*, 371 26, 2499-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1314530>.
457. Saeed, A.; Hameem, Z.; Modi, D.; Park, R.; Saeed, A. Cutaneous Paraneoplastic Syndrome Associated with Anal Squamous Cell Carcinoma: A Rare Presentation of an Uncommon Cancer. *Curr. Oncol.* 2020, 27, 433-435. doi: [10.3747/co.27.6557](https://doi.org/10.3747/co.27.6557)
458. Sakakura K, Takahashi H, Motegi SI, Yokobori-Kuwabara Y, Oyama T, Chikamatsu K. Immunological features of circulating monocyte subsets in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Immunol.* 2021;225(108677) doi: 10.1016/j.clim.2021.108677. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
459. Salanta, C., Tofană, M., Pop, C., Pop, A., Coldea, T., & Mudura, E. (2017). Beverage Alcohol Choice Among University Students: Perception, Consumption and Preferences. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca: Horticulture*, 74, 23. <https://doi.org/10.15835/BUASVMCN-FST:12633>.
460. Samuels, T., Stoner, G., Wells, C., & Johnston, N. (2011). Abstract B168: Dietary polyphenols inhibit pepsin and prevent airway epithelial cell hyperproliferation associated with laryngeal cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 10. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-11-B168>.
461. Sánchez-Danéś A, Hannezo E, Larsimont JC, Liagre M, Youssef KK, Simons BD, Blanpain C. Defining the clonal dynamics leading to mouse skin tumour initiation. *Nature.* 2016;536:298–303. doi: 10.1038/nature19069. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
462. Sanghera, C., D.P. McClurg, C.M. Jones, Systematic Review of Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma and Oesophageal Adenocarcinoma, *Clinical Oncology*, Volume 36, Issue 7, 2024, Pages 430-444, ISSN 0936-6555, <https://doi.org/10.1016/j.clon.2024.03.020>
463. Santibáñez-Andrade, M., Quezada-Maldonado, E., Osornio-Vargas, Á., Sánchez-Pérez, Y., & García-Cuéllar, C. (2017). Air pollution and genomic instability: The role of particulate matter in lung carcinogenesis. *Environmental pollution*, 229, 412-422. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.06.019>.
464. Santmyre-Rosenberger, B.; Dugan, E. M. Skin Involvement in Dermatomyositis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003, 15 (6), 714–722. <https://doi.org/10.1097/00002281-200311000-00006>.
465. Sapkota, A., Zaridze, D., Szeszenia-Dąbrowska, N., Mates, D., Fabiánová, E., Rudnai, P., Janout, V., Holcatova, I., Brennan, P., Boffetta, P., & Hashibe, M. (2013). Indoor air pollution from solid fuels and risk of upper aerodigestive tract cancers in central and eastern Europe. *Environmental research*, 120, 90-5. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2012.09.008>.
466. Sardone F, Santi S, Tagliavini F, Traina F, Merlini L, Squarzone S, Cescon M, Wagener R, Maraldi NM, Bonaldo P, et al. Collagen VI-NG2 axis in human tendon fibroblasts under conditions mimicking injury response. *Matrix Biol.* 2016;55:90–105. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
467. Sarfaty, M., Wender, R., & Smith, R. (2011). Promoting cancer screening within the patient centered medical home. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61. <https://doi.org/10.3322/caac.20125>.

468. Sasagawa S, Kato H, Nagaoka K, Sun C, Imano M, Sato T, Johnson TA, Fujita M, Maejima K, Okawa Y, Kakimi K, Yasuda T, Nakagawa H. Immuno-genomic profiling of biopsy specimens predicts neoadjuvant chemotherapy response in esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Rep Med*. 2022;3(8):100705. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100705.
469. Sato, F., Kubota, K., Tsukamoto, T., & Toi, M. (2014). Epigenetic modifications in gastric cancer and their clinical implications. *Gastric cancer*, 17(2), 125-135.
470. Schachtel MJC, Gandhi M, Bowman JJ, Porceddu SV, Panizza BJ. Facial nerve perineural spread from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: A single institution analysis of epidemiology, treatment, survival outcomes, and prognostic factors. *Head Neck*. 2022;44:1223–1236. doi: 10.1002/hed.27017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
471. Schiliro C, Firestein BL. Mechanisms of metabolic reprogramming in cancer cells supporting enhanced growth and proliferation. *Cells*. 2021;10(1056) doi: 10.3390/cells10051056. [PMCfree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
472. Schmidt C, Martin JM, Khoo E, Plank A, Grigg R. Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center. *Head Neck*. 2015;37:1808–1815. doi: 10.1002/hed.23843. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
473. Schrupp, D., & Nguyen, D. (2005). Novel molecular targeted therapy for esophageal cancer. *Journal of Surgical Oncology*, 92. <https://doi.org/10.1002/jso.20367>.
474. scritub.com/stiinta/chimie/ALCOOL195814.php
475. Seitz, H.K., Mueller, S. (2012). Alcohol and Cancer. In: Verster, J., Brady, K., Galanter, M., Conrod, P. (eds) *Drug Abuse and Addiction in Medical Illness*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3375-0_35
476. Seitz, H.K., Mueller, S. (2015). Alcohol and Cancer: An Overview with Special Emphasis on the Role of Acetaldehyde and Cytochrome P450 2E1. In: Vasiliou, V., Zakhari, S., Seitz, H., Hoek, J. (eds) *Biological Basis of Alcohol-Induced Cancer. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 815. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-09614-8_4
477. Serrão, V.; Martins, A.; Ponte, P.; Baptista, J.; Apetato, M.; Feio, A. B. Erythema Gyrate Repens as the Initial Manifestation of Lung Cancer. *Eur. J. Dermatol*. 2008, 18 (2), 197–198. <https://doi.org/10.1684/ejd.2008.0368>.
478. Settimi, L., Masina, A., Andron, A., & Axelson, O. (2003). Prostate cancer and exposure to pesticides in agricultural settings. *International Journal of Cancer*, 104. Link.
479. Shanmugam R., Larry Fulton, C. Scott Kruse, Brad Beauvais, Jose Betancourt, Gerardo Pacheco, Rohit Pradhan, Keya Sen, Zo Ramamonjivarivelo, Arvind Sharma, The effect of COVID-19 on cancer incidences in the U.S, *Heliyon*, Volume 10, Issue 7, 2024, e28804, ISSN 2405-8440, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28804>
480. Shao-Hua Xie, Fredrik Mattsson, Jesper Lagergren, Incidence trends in oesophageal cancer by histological type: An updated analysis in Sweden, *Cancer Epidemiology*, Volume 47, 2017, Pages 114-117, ISSN 1877-7821
481. Shao-Hua Xie, Jesper Lagergren, Risk factors for oesophageal cancer, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Volumes 36–37, 2018, Pages 3-8, ISSN 1521-6918
482. Sharma H, Sen S, Lo Muzio L, Mariggio MA, Singh N. Antisense-mediated downregulation of anti-apoptotic proteins induces apoptosis and sensitizes head and neck squamous cell carcinoma cells to chemotherapy. *Cancer Biol Ther*. 2005;4:720–727. doi: 10.4161/cbt.4.7.1783. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
483. Sharma, S., Kelly, T.K., & Jones, P.A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27-36.
484. Shavlokhova V, Vollmer M, Gholam P, Saravi B, Vollmer A, Hoffmann J, Engel M, Freudlsperger C. Deep learning on basal cell carcinoma in vivo reflectance confocal microscopy data. *J Pers Med*. 2022;12(1471) doi: 10.3390/jpm12091471. [PMCfreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
485. Shi, N., & Chen, T. (2014). Abstract 1247: Assessment of the roles of prostaglandin E2 receptors in a rodent model of chemically induced esophageal carcinogenesis. *Cancer Research*, 74, 1247-1247. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2014-1247>.
486. Shi, N., Nines, R., Yu, L., Nicholl, M., & Chen, T. (2013). Abstract 3686: Microarray analysis of dynamic regulation of genes in early and late stages of chemically induced esophageal carcinogenesis in rats. *Cancer Research*, 73, 3686-3686. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2013-3686>.

487. Shiah SG, Chou ST, Chang JY. MicroRNAs: Their role in metabolism, tumor microenvironment, and therapeutic implications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(5604) doi: 10.3390/cancers13225604. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
488. Shibata H, Zhou L, Xu N, Egloff AM, Uppaluri R. Personalized cancer vaccination in head and neck cancer. *Cancer Sci.* 2021;112:978–988. doi: 10.1111/cas.14784. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
489. Shiels, M., Katki, H., Freedman, N., Purdue, M., Wentzensen, N., Trabert, B., Kitahara, C., Furr, M., Li, Y., Kemp, T., Goedert, J., Chang, C., Engels, E., Caporaso, N., Pinto, L., Hildesheim, A., & Chaturvedi, A. (2014). Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *Journal of the National Cancer Institute*, 106 11. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju294>.
490. Shimamoto Y, Ishihara R, Kato Y, Shoji A, Inoue T, Matsueda K, Miyake M, Waki K, Kono M, Fukuda H, Matsuura N, Nagaike K, Aoi K, Yamamoto K, Inoue T, Nakahara M, Nishihara A, Tada T. Real-time assessment of video images for esophageal squamous cell carcinoma invasion depth using artificial intelligence. *J Gastroenterol.* 2020;55(11):1037-1045. doi: 10.1007/s00535-020-01716-5.
491. Shinn, E., Jensen, K., McLaughlin, J., Garden, A., Fellman, B., Liang, L., & Peterson, S. (2019). Interactive website for head and neck cancer patients: Adherence and coping program to prevent dysphagia after radiation. *Internet Interventions*, 18. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2019.100289>.
492. Shiozaki, H., Doki, Y., Kawanishi, K., Shamma, A., Yano, M., Inoue, M., & Monden, M. (2000). Clinical application of malignancy potential grading as a prognostic factor of human esophageal cancers. *Surgery*, 127 5, 552-61. <https://doi.org/10.1067/MSY.2000.105028>.
493. Shiroma S, Yoshio T, Kato Y, Horie Y, Namikawa K, Tokai Y, Yoshimizu S, Yoshizawa N, Horiuchi Y, Ishiyama A, Hirasawa T, Tsuchida T, Akazawa N, Akiyama J, Tada T, Fujisaki J. Ability of artificial intelligence to detect T1 esophageal squamous cell carcinoma from endoscopic videos and the effects of real-time assistance. *Sci Rep.* 2021;11(1):7759. doi: 10.1038/s41598-021-87405-6.
494. Shosuke Kawanishi, Sumiko Inoue, et al., Oxidative DNA damage in cultured cells and rat lungs by carcinogenic nickel compounds, *Free Radical Biology and Medicine*, Volume 31, Issue 1, 2001, Pages 108-116, ISSN 0891-5849
495. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7–34. doi: 10.3322/caac.21551. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
496. Siewert, et al. (2001). Prognostic significance of CyclinD1 and E-Cadherin in patients with esophageal squamous cell carcinoma: multiinstitutional retrospective analysis. Research Committee on Malignancy of Esophageal Cancer, Japanese Society for Esophageal Diseases. *Journal of the American College of Surgeons*, 192 6, 708-18.
497. Silva, J. A. da; Mesquita, K. de C.; Igreja, A. C. de S. M.; Lucas, I. C. R. N.; Freitas, A. F.; Oliveira, S. M. de; Costa, I. M. C.; Campbell, I. T. Paraneoplastic Cutaneous Manifestations: Concepts and Updates. *An. Bras. Dermatol.* 2013, 88 (1), 9–22. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962013000100001>.
498. Simionov, I., Cristea, D., Petrea, S., Mogodan, A., Nicoara, M., Plăvan, G., Baltag, E., Jijie, R., & Strungaru, S. (2020). Preliminary investigation of lower Danube pollution caused by potentially toxic metals. *Chemosphere*, 264 Pt 1, 128496. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128496>.
499. Singhi, A., Seethala, R., Nason, K., Foxwell, T., Roche, R., Mcgrath, K., Levy, R., Luketich, J., & Davison, J. (2015). Undifferentiated carcinoma of the esophagus: a clinicopathological study of 16 cases. *Human pathology*, 46 3, 366-75. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.11.021>.
500. Skulsky SL, O'Sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, O'Neill JP. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American joint committee on cancer and NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Head Neck.* 2017;39:578–594. doi: 10.1002/hed.24580. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
501. Sneddon, I. B. Cutaneous Manifestations of Visceral Malignancy. *Postgrad. Med. J.* 1970, 46 (541), 678–685. <https://doi.org/10.1136/pgmj.46.541.678>.
502. Sohda, M., & Kuwano, H. (2017). Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer Treatment. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 23 1, 1-11. <https://doi.org/10.5761/atcs.ra.16-00162>.
503. Sood A, Wykes J, Roshan D, Wang LY, McGuinness J, Fowler A, Ebrahimi A. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American joint committee on cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2019;41:1591–1596. doi: 10.1002/hed.25599. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- 504.Sossou-Tchatcha, S., & Callinice, C.C. (2023). Rôle anticancéreux des inhibiteurs d'histone désacétylase. *Journal des Sciences de la Santé et de la Nutrition*, 1840-6963).
- 505.Srivastava, M., Kapil, U., Chattopadhyaya, T., Shukla, N., Gnanasekaran, N., Jain, G., Joshi, Y., & Nayar, D. (1995). Nutritional risk factors in carcinoma esophagus. *Nutrition Research*, 15, 177-185. [https://doi.org/10.1016/0271-5317\(95\)92583-6](https://doi.org/10.1016/0271-5317(95)92583-6).
- 506.Stewart JR, Ahn JW, Brewer JD. In-transit metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma with lymphovascular invasion in an immunocompetent patient. *Cureus*. 2022;14(e21204) doi: 10.7759/cureus.21204. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 507.Stone, S. P.; Buescher, L. S. Life-Threatening Paraneoplastic Cutaneous Syndromes. *Clin. Dermatol.* 2005, 23 (3), 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2004.06.011>.
- 508.Study of Cemiplimab in patients with type of skin cancer stage II to IV cutaneous squamous cell carcinoma, 2023. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04154943>. [Google Scholar]
- 509.Sun Z, Sun X, Chen Z, Du J, Wu Y. Head and neck squamous cell carcinoma: Risk factors, molecular alterations, immunology and peptide vaccines. *Int J Pept Res Ther.* 2022;28(19) doi: 10.1007/s10989-021-10334-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 510.Surveillance, epidemiology, and end results program. SEER. <https://seer.cancer.gov> (accessed 2022-08-19).
- 511.Svajdova M, Dubinsky P, Kazda T. Radical external beam re-irradiation in the treatment of recurrent head and neck cancer: Critical review. *Head Neck.* 2021;43:354–366. doi: 10.1002/hed.26485. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 512.Swartz, R. A.; Hemold, M. E.; Janniger, C. K.; Gascon, P. Sign of Leser-Trelat with a Metastatic Mucinous Adenocarcinoma. *Cutis* 1991, 47, 258–260.
- 513.Szewczyk M, Pazdrowski J, Pabiszczak M, Wieckowska B, Danczak-Pazdrowska A, Golusinski W. Local recurrence risk in head and neck basal cell carcinoma. *Otolaryngol Pol.* 2022;76:1–5. doi: 10.5604/01.3001.0015.8568. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 514.Szturz P, Vermorken JB. Management of recurrent and metastatic oral cavity cancer: Raising the bar a step higher. *Oral Oncol.* 2020;101(104492) doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104492. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 515.Tajima, J.; Mitsuoka, S.; Ohtsuka, E.; Nakamura, Y.; Nakayama, T.; Satoh, Y.; Schima, M.; Nakata, K.; Kusumoto, Y.; Koji, T. A Case of Hepatocellular Carcinoma with the Sign of Leser-Trelat: A Possible Role of a Cutaneous Marker for Internal Malignancy. *Jpn J Med* 1991, 30, 53–5.
- 516.Tama, B., Kim, D., Kim, G., Kim, S., & Lee, S. (2020). Recent Advances in the Application of Artificial Intelligence in Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 13, 326 - 339. <https://doi.org/10.21053/ceo.2020.00654>.
- 517.Tani Y, Ishihara R, Inoue T, Okubo Y, Kawakami Y, Matsueda K, Miyake M, Yoshii S, Shichijo S, Kanesaka T, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Michida T, Kato Y, Tada T. A single-center prospective study evaluating the usefulness of artificial intelligence for the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma in a real-time setting. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):184. doi: 10.1186/s12876-023-02788-2.
- 518.Tarasova, O., Tsvetkova, A., Osipov, L., Arsan, O., & Klujev, N. (1990). Some Aspects of Pollution of the Danube. *Water Science and Technology*, 22, 93-97. <https://doi.org/10.2166/WST.1990.0015>.
- 519.Tatu, A. L.; Cristea, V. C. Pityriasis Folliculorum of the Back Thoracic Area: Pityrosporum, Keratin Plugs, or Demodex Involved? *J. Cutan. Med. Surg.* 2017, 21 (5), 441. <https://doi.org/10.1177/1203475417711114>
- 520.Tatu, A. L.; Nwabudike, L. C. Bullous Reactions Associated with COX-2 Inhibitors. *Am. J. Ther.* 2017, 24 (4), e477–e480. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000569>
- 521.Taylor, P., Wang, G., Dawsey, S., Guo, W., Mark, S., Li, J., Blot, W., & Li, B. (1995). Effect of nutrition intervention on intermediate endpoints in esophageal and gastric carcinogenesis. *The American journal of clinical nutrition*, 62 6 Suppl, 1420S-1423S . <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.6.1420S>.
- 522.Temam, S., Bénard, J., Dugas, C., Trassard, M., Gormally, E., Soria, J., Faivre, S., Luboinski, B., Marandas, P., Hainaut, P., Lenoir, G., Mao, L., & Janot, F. (2005). Molecular Detection of Early-Stage Laryngopharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 11, 2547 - 2551. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-1535>.
- 523.Testa U, Castelli G, Pelosi E. Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution. *Medicines (Basel).* 2017;4(3):67. doi: 10.3390/medicines4030067.

524. Thiem DGE, Scharr K, Pabst AM, Saka B, Kämmerer PW. Facial cutaneous squamous cell carcinoma-microscopic safety margins and their impact on developing local recurrences. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48:49–55. doi: 10.1016/j.jcms.2019.11.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
525. Thiers, B. H.; Sahn, R. E.; Callen, J. P. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *CA Cancer J Clin.* 2009, 59 (2), 73–98. <https://doi.org/10.3322/caac.20005>.
526. Thomson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:419–428. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4994. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
527. Thornton AM, Piccirillo CA, Shevach EM. Activation requirements for the induction of CD4+CD25+ T cell suppressor function. *Eur J Immunol.* 2004;34:366–76. doi: 10.1002/eji.200324455. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
528. Thrift, A., Nagle, C., Fahey, P., Russell, A., Smithers, B., Watson, D., & Whiteman, D. (2012). The influence of prediagnostic demographic and lifestyle factors on esophageal squamous cell carcinoma survival. *International Journal of Cancer*, 131. <https://doi.org/10.1002/ijc.27420>.
529. Toh, Y., Oki, E., Ohgaki, K., Sakamoto, Y., Ito, S., Egashira, A., Saeki, H., Kakeji, Y., Morita, M., Sakaguchi, Y., Okamura, T., & Maehara, Y. (2010). Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *International Journal of Clinical Oncology*, 15, 135-144. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0057-6>.
530. Toh, Y., Oki, E., Ohgaki, K., Sakamoto, Y., Ito, S., Egashira, A., Saeki, H., Kakeji, Y., Morita, M., Sakaguchi, Y., Okamura, T., & Maehara, Y. (2010). Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *International Journal of Clinical Oncology*, 15, 135-144. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0057-6.4>.
531. Tokai Y, Yoshio T, Aoyama K, Horie Y, Yoshimizu S, Horiuchi Y, Ishiyama A, Tsuchida T, Hirasawa T, Sakakibara Y, Yamada T, Yamaguchi S, Fujisaki J, Tada T. Application of artificial intelligence using convolutional neural networks in determining the invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus.* 2020;17(3):250-256. doi: 10.1007/s10388-020-00716-x.
532. Tomita, N., Matsumoto, T., Hayashi, T., Arakawa, A., Sonoue, H., Kajiyama, Y., & Tsurumaru, M. (2008). Lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is a strong predictor of nodal metastasis in superficial squamous cell carcinoma of the esophagus: Algorithm for risk of nodal metastasis based on lymphatic invasion. *Pathology International*, 58. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2008.02224.x>.
533. Topol, E. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25, 44 - 56. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0300-7>.
534. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
535. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
536. Tsai MH, Chuang HC, Lin YT, Yang KL, Lu H, Huang TL, Tsai WL, Su YY, Fang FM. The prognostic value of preoperative albumin to alkaline phosphatase ratio on survival outcome for patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21(15330338221141254) doi: 10.1177/15330338221141254. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
537. Tsai TJ, Mukundan A, Chi YS, Tsao YM, Wang YK, Chen TH, Wu IC, Huang CW, Wang HC. Intelligent Identification of Early Esophageal Cancer by Band-Selective Hyperspectral Imaging. *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4292. doi: 10.3390/cancers14174292.
538. Tseng SH, Liu L, Peng S, Kim J, Ferrall L, Hung CF, Wu CF. Control of spontaneous HPV16 E6/E7 expressing oral cancer in HLA-A2 (AAD) transgenic mice with therapeutic HPV DNA vaccine. *J Biomed Sci.* 2021;28(63) doi: 10.1186/s12929-021-00759-x. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
539. Turing, A.M.I. Computing machinery and intelligence. *Mind* 1950;236:433–460.
540. Turtle, L., Sarah Elliot, Thomas M Drake, Mathew Thorpe, Emma G Khoury, William Greenhalf, Hayley E Hardwick, Gary Leeming, Andy Law, Wilna Oosthuizen, Riinu Pius, Catherine A Shaw, J Kenneth Baillie, Peter J M Openshaw, Annemarie B Docherty, Malcolm G Semple, Ewen M Harrison, Carlo Palmieri, Changes in hospital mortality in patients with cancer during the COVID-19 pandemic (ISARIC-CCP-UK): a prospective, multicentre cohort study, *The Lancet Oncology*, Volume 25, Issue 5, 2024, Pages 636-648, ISSN 1470-2045, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00107-4)

541. Tutakne, M. A.; Das, K. D.; Upadhyaya, V. K.; Ramachandra, S.; Narayanaswamy, A. S.; Sarkar, S. K. Leser Trelat Sign Associated with Carcinoma of Gastro-Oesophageal Junction. *Indian J. Cancer* 1983, 20 (1), 32–34.
542. Tverdal, V. Hjellvik, R. Selmer. Coffee intake and oral–oesophageal cancer: follow-up of 389 624 Norwegian men and women 40–45 years. *Br J Cancer*, 105 (2011), pp. 157-161
543. Udagawa, H., Ueno, M., Tsutsumi, K., Kinoshita, Y., Mine, S., Ehara, K., & Tsurumaru, M. (2007). Surgical treatment of superficial esophageal cancer, its result and perspective. *Esophagus*, 4, 155-158. <https://doi.org/10.1007/s10388-007-0137-5>.
544. Uno, T.; Isobe, K.; Kawakami, H.; Ueno, N.; Shimada, H.; Matsubara, H.; Okazumi, S.; Nabeya, Y.; Shiratori, T.; Kawata, T.; Ochiai, T.; Ito, H. Concurrent Chemoradiation for Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Cervical Esophagus. *Dis. Esophagus* 2007, 20 (1), 12–18. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2007.00632.x>.
545. Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, Zolkind P, Skidmore ZL, Nussenbaum B, Paniello RC, Rich JT, Jackson R, Pipkorn P, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable locally advanced, human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: A multicenter, phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26:5140–5152. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
546. Urschel, J., & Vasan, H. (2002). A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *American journal of surgery*, 185 6, 538-43. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00066-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00066-7).
547. Uzcudun, A., Retolaza, I., Grande, A., Olivar, L., García, A., Barón, M., & Bouzas, J. (2002). Pharyngeal cancer prevention: evidence from a case--control study involving 232 consecutive patients. *The Journal of laryngology and otology*, 116 7, 523-31.
548. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K., & Loridas, S. (2013). Pulmonary Oxidative Stress, Inflammation and Cancer: Respirable Particulate Matter, Fibrous Dusts and Ozone as Major Causes of Lung Carcinogenesis through Reactive Oxygen Species Mechanisms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10, 3886 - 3907. <https://doi.org/10.3390/ijerph10093886>.
549. Várallyay, G., Salomons, W., & Czíkós, I. (1993). Long-term environmental risks for soils, groundwaters and sediments in the danube catchment area: The danube chemical time bombs project. *Land Degradation & Development*, 4, 421-432. <https://doi.org/10.1002/LDR.3400040428>.
550. Vasconcelos L, Melo JC, Miot HA, Marques ME, Abbade LP. Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: Clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis. *An Bras Dermatol.* 2014;89:562–568. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142810. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
551. Villa A, Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, Jensen SB, Peterson DE, Delli K, Ojeda D, Vissink A, Farah CS. World workshop on oral medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019;25 (Suppl 1):S64–S78. doi: 10.1111/odi.13087. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
552. Vizcaino, A., Moreno, V., Lambert, R., & Parkin, D. (2002). Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973–1995. *International Journal of Cancer*, 99. <https://doi.org/10.1002/ijc.10427>.
553. Volovat SR, Ursulescu CL, Moisii LG, Volovat C, Boboc D, Scripcariu D, Amurari F, Stefanescu C, Stolniceanu CR, Agop M, et al. The landscape of nanovectors for modulation in cancer immunotherapy. *Pharmaceutics.* 2022;14(397) doi: 10.3390/pharmaceutics14020397. [PMCFree article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
554. Voruganti IS, Poon I, Husain ZA, Bayley A, Barnes EA, Zhang L, Chin L, Erler D, Higgins K, Enepekides D, et al. Stereotactic body radiotherapy for head and neck skin cancer. *Radiother Oncol.* 2021;165:1–7. doi: 10.1016/j.radonc.2021.10.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
555. Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, Traets JH, Qiao X, van der Leun AM, Lubeck Y, Seignette IM, Smit LA, Willems SM, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(7348) doi: 10.1038/s41467-021-26472-9. [PMCFreearticle] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
556. Wahlberg P, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Perfekt R. Carcinoma of the parotid and submandibular glands-a study of survival in 2465 patients. *Oral Oncol.* 2002;38:706–713. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00007-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

557. Wakata, N.; Kurihara, T.; Saito, E.; Kinoshita, M. Polymyositis and Dermatomyositis Associated with Malignancy: A 30-Year Retrospective Study: Polymyositis and Dermatomyositis with Malignancy. *Int. J. Dermatol.* 2002, 41 (11), 729–734. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01648.x>.
558. Waldman A, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33:1–12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
559. Walling, E., Benzoni, N., Dornfeld, J., Bhandari, R., Sisk, B., Garbutt, J., & Colditz, G. (2016). Interventions to Improve HPV Vaccine Uptake: A Systematic Review. *Pediatrics*, 138. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3863>.
560. Wang C, Zainal NS, Chai SJ, Dickie J, Gan CP, Zulaziz N, Lye BKW, Sutavani RV, Ottensmeier CH, King EV, et al. DNA vaccines targeting novel cancer-associated antigens frequently expressed in head and neck cancer enhance the efficacy of checkpoint inhibitor. *Front Immunol.* 2021;12(763086) doi: 10.3389/fimmu.2021.763086. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
561. Wang G, Zhang M, Cheng M, Wang X, Li K, Chen J, Chen Z, Chen S, Chen J, Xiong G, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma: Functions and regulatory mechanisms. *Cancer Lett.* 2021;507:55–69. doi: 10.1016/j.canlet.2021.03.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
562. Wang J, Chen X, Tian Y, Zhu G, Qin Y, Chen X, Pi L, Wei M, Liu G, Li Z, et al. Six gene signature for predicting survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020;12:767–783. doi: 10.18632/aging.102655. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
563. Wang, J. et al., (2016) A meta-analysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS ONE* 11(7): e0159140.
564. Wang, J., Zhao, L., Yan, H., Che, J., Li, H., Jun, W., Liu, B., & Cao, B. (2016). A Meta-Analysis and Systematic Review on the Association between Human Papillomavirus (Types 16 and 18) Infection and Esophageal Cancer Worldwide. *PLoS ONE*, 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159140>.
565. Wang, Q., Xie, S., Li, W., & Lagergren, J. (2017). Smoking Cessation and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: Systematic Review and Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 109, &NA; <https://doi.org/10.1093/jnci/djx115>.
566. Wang, S., Pan, D., Zhang, T., Su, M., Sun, G., Wei, J., Guo, Z., Wang, K., Song, G., & Yan, Q. (2020). Corn Flour Intake, Aflatoxin B1 Exposure, and Risk of Esophageal Precancerous Lesions in a High-Risk Area of Huai'an, China: A Case-Control Study. *Toxins*, 12. Link.
567. Wargovich, M., & Imada, O. (1993). Esophageal carcinogenesis in the rat: A model for aerodigestive tract cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, 53. <https://doi.org/10.1002/jcb.240531013>.
568. Warta R, Herold-Mende C, Chaisaingmongkol J, Popanda O, Mock A, Mogler C, Osswald F, Herpel E, Küstner S, Eckstein V, et al. Reduced promoter methylation and increased expression of CSPG4 negatively influences survival of HNSCC patients. *Int J Cancer.* 2014;135:2727–2734. doi: 10.1002/ijc.28906. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
569. Watanabe, A., Hosokawa, M., Taniguchi, M., & Sasaki, S. (2003). Periodic pharyngolaryngoscopy detects early head and neck cancer and improves survival in esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 76 5, 1699-705. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00957-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00957-3).
570. Watanabe, M., Baba, Y., Yoshida, N., & Baba, H. (2012). Surgical Treatment for Esophageal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine and Radiation Therapy*, 2012, 1-5. <https://doi.org/10.4172/2155-9619.S2-004>.
571. Watanabe, M., Otake, R., Kozuki, R., Toihata, T., Takahashi, K., Okamura, A., & Imamura, Y. (2019). Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surgery Today*, 50, 12 - 20. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01878-7>.
572. Weed DT, Zilio S, Reis IM, Sargi Z, Abouyared M, Gomez-Fernandez CR, Civantos FJ, Rodriguez CP, Serafini P. The reversal of immune exclusion mediated by Tadalafil and an anti-tumor vaccine also induces PDL1 upregulation in recurrent head and neck squamous cell carcinoma: Interim analysis of a phase I clinical trial. *Front Immunol.* 2019;10(1206) doi: 10.3389/fimmu.2019.01206. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
573. Weisburger, J. (1985). Nakahara memorial lecture. Application of the mechanisms of nutritional carcinogenesis to the prevention of cancer. *Princess Takamatsu symposia*, 16, 11-26.

574. Wermker K, Kluwig J, Schipmann S, Klein M, Schulze HJ, Hallermann C. Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:128–135. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
575. who.int/data/gho/publications/world-health-statistics, 2021.
576. who.int; The global Health Observatory/Alcohol, Levels of Consumption
577. Wilbur J. Surveillance of the adult cancer survivor. *Am Fam Physician*. 2015;91:29–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
578. Wilkat M, Bast H, Drees R, Dünser J, Mahr A, Azoitei N, Marienfeld R, Frank F, Brhel M, Ushmorov A, et al. Adenosine receptor 2B activity promotes autonomous growth, migration as well as vascularization of head and neck squamous cell carcinoma cells. *Int J Cancer*. 2020;147:202–217. doi: 10.1002/ijc.32835. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
579. Wise-draper TM, Bahig H, Tonneau M, Karived V, Burtness B. Current therapy for metastatic head and neck cancer: Evidence, opportunities, and challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14. doi: 10.1200/EDBK_350442. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
580. Wiser I, Scope A, Azriel D, Zloczower E, Carmel NN, Shalom A. Head and Neck cutaneous squamous cell carcinoma clinicopathological risk factors according to age and gender: A Population-based Study. *Isr Med Assoc J*. 2016;18:275–278. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
581. Woitke, P., Wellnitz, J., Helm, D., Kube, P., Lepom, P., & Litheraty, P. (2003). Analysis and assessment of heavy metal pollution in suspended solids and sediments of the river Danube. *Chemosphere*, 51 8, 633-42. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00217-0](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00217-0).
582. Wong TS, Wei G, Chan JY. Interactions between E-cadherin and microRNA deregulation in head and neck cancers: The potential interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014(126038) doi: 10.1155/2014/126038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
583. Wu A, Zeng Q, Kang TH, Peng S, Roosinovich E, Pai SI, Hung CF. Innovative DNA vaccine for human papillomavirus (HPV)-associated head and neck cancer. *Gene Ther*. 2011;18:304–312. doi: 10.1038/gt.2010.151. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
584. Wu MP, Sethi RKV, Emerick KS. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2020;130:108–114. doi: 10.1002/lary.27881. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
585. Wu X, Wu H, Miao S, Cao G, Su H, Pan J, Xu Y. Deep learning prediction of esophageal squamous cell carcinoma invasion depth from arterial phase enhanced CT images: a binary classification approach. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2024;24(1):3. doi: 10.1186/s12911-023-02386-y.
586. Wu, Q., Wang, X., Liang, G., Luo, X., Zhou, M., Deng, H., Zhang, Y., Huang, X., & Yang, Q. (2023). Advances in Image-Based Artificial Intelligence in Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery: A Systematic Review. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. <https://doi.org/10.1002/ohn.391>.
587. Xiao, S. et al. Roles of oncogenes in esophageal squamous cell carcinoma and their therapeutic potentials. *Clin Trans Oncol* 25, 578-591 (2023).
588. Xiaojuan Chao, Shaogui Wang, et al., Loss of Hepatic Transcription Factor EB Attenuates Alcohol-Associated Liver Carcinogenesis, *The American Journal of Pathology*, Volume 192, Issue 1, 2022, Pages 87-103, ISSN 0002-9440
589. Xie Y, Liu Q, Ji C, Sun Y, Zhang S, Hua M, Liu X, Pan S, Hu W, Ma Y, Wang Y, Zhang X. An artificial neural network-based radiomics model for predicting the radiotherapy response of advanced esophageal squamous cell carcinoma patients: a multicenter study. *Sci Rep*. 2023;13(1):8673. doi: 10.1038/s41598-023-35556-z.
590. Xie, S.H., Jesper Lagergren, Risk factors for oesophageal cancer, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Volumes 36–37, 2018, Pages 3-8, ISSN 1521-6918.
591. Xinwei, Wang, et al., Experiences and requirements in nutritional management of patients with esophageal cancer: a systematic review and qualitative meta-synthesis, *Supportive Care in Cancer*, vol. 31, article number 633, (2023).
592. Xu, H. (2004). A study on establishing the screening model for neoplasm of esophagus using the relevant risk factors. *Jiangsu Preventive Medicine*.
593. Y. Chen, Y. Tong, C. Yang et al., Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies, *BMC Cancer* 15, 449 (2015)
594. Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. Radiation-induced skin injury: Pathogenesis, treatment, and management. *Aging (Albany NY)* 2020;12:23379–23393. doi: 10.18632/aging.103932. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

595. Yang, C. (1984). Modification of Carcinogenesis by Dietary and Nutritional Factors, 465-485. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2399-0_22.
596. Yang, H., Fang, J., Jia, X., Han, C., Chen, X., Yang, C., & Li, N. (2011). Chemopreventive effects of early-stage and late-stage supplementation of vitamin E and selenium on esophageal carcinogenesis in rats maintained on a low vitamin E/selenium diet. *Carcinogenesis*, 32(3), 381-8. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq279>.
597. Yang, H., Jia, X., Chen, X., Yang, C., & Li, N. (2012). Time-selective chemoprevention of vitamin E and selenium on esophageal carcinogenesis in rats: The possible role of nuclear factor kappaB signaling pathway. *International Journal of Cancer*, 131. <https://doi.org/10.1002/ijc.27423>.
598. Yang, K., Sheng, Y. et al. (2020) Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicenter, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 21(7), 904-913
599. Yang, L. (2004). Correlation between Smoking and the Losing of Gene GSTMI and Esophageal Carcinoma. *Journal of Practical Medical Techniques*.
600. Yang, Tzong-Hann, Sudha Xirasagar, Yen-Fu Cheng, Chin-Shyan Chen, Wei-Pin Chang, Heng-Ching Lin, Trends in the incidence of head and neck cancer: A nationwide population-based study, *Oral Oncology*, Volume 140, 2023, 106391, ISSN 1368-8375, <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106391>
601. Yeh JC, Yu WH, Yang CK, Chien LI, Lin KH, Huang WS, Hsu PK. Predicting aggressive histopathological features in esophageal cancer with positron emission tomography using a deep convolutional neural network. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):37. doi: 10.21037/atm-20-1419.
602. Yeh, J. S.; Munn, S. E.; Plunkett, T. A.; Harper, P. G.; Hopster, D. J.; du Vivier, A. W. Coexistence of Acanthosis Nigricans and the Sign of Leser-Trélat in a Patient with Gastric Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2000, 42 (2 Pt 2), 357–362. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90112-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90112-9).
603. Ying, Wen, et al., Quality of Life for Patients with Esophageal/Gastric Cardia Precursor Lesions of Cancer: A One-year Prospective Study, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(1), 45-51.
604. Yoon, H., Khan, M., Shi, Q., Cassivi, S., Wu, T., Quevedo, J., Burch, P., Sinicrope, F., & Diasio, R. (2010). The prognostic value of clinical and pathologic factors in esophageal adenocarcinoma: a mayo cohort of 796 patients with extended follow-up after surgical resection. *Mayo Clinic proceedings*, 85(12), 1080-9. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0421>.
605. Yoshida, N., Baba, Y., Hiyoshi, Y., Shigaki, H., Kurashige, J., Sakamoto, Y., Miyamoto, Y., Iwatsuki, M., Ishimoto, T., Kosumi, K., Sugihara, H., Harada, K., Tokunaga, R., Izumi, D., Watanabe, M., & Baba, H. (2015). Duration of Smoking Cessation and Postoperative Morbidity After Esophagectomy for Esophageal Cancer: How Long Should Patients Stop Smoking Before Surgery?. *World Journal of Surgery*, 40, 142-147. <https://doi.org/10.1007/s00268-015-3236-9>.
606. You, E., Lin, V., Mijović, T., Eskander, A., & Crowson, M. (2020). Artificial Intelligence Applications in Otolaryngology: A State of the Art Review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 163, 1123 - 1133. <https://doi.org/10.1177/0194599820931804>.
607. Yuan XL, Zeng XH, Liu W, Mou Y, Zhang WH, Zhou ZD, Chen X, Hu YX, Hu B. Artificial intelligence for detecting and delineating the extent of superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions under narrow-band imaging (with video). *Gastrointest Endosc*. 2023;97(4):664-672.e4. doi: 10.1016/j.gie.2022.12.003.
608. Yue Y, Li N, Zhang G, Zhu Z, Liu X, Song S, Ta D. Automatic segmentation of esophageal gross tumor volume in 18F-FDG PET/CT images via GloD-LoATUNet. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023;229:107266. doi: 10.1016/j.cmpb.2022.107266.
609. Yulek O, Batur S, Ozcan K, Yol C, Aydın Ülgen Ö. Relationship between PD-L1 expression and prognostic factors in high-risk cutaneous squamous and basal cell carcinoma. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022;22:894–900. doi: 10.17305/bjbm.2022.7574. [\[PMCFreearticle\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
610. Zenda S, Ota Y, Tachibana H, Ogawa H, Ishii S, Hashiguchi C, Akimoto T, Ohe Y, Uchitomi Y. A prospective picture collection study for a grading atlas of radiation dermatitis for clinical trials in head-and-neck cancer patients. *J Radiat Res*. 2016;57:301–306. doi: 10.1093/jrr/rrv092. [\[PMCFree article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[CrossRef\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

- 611.Zeng S, Fu L, Zhou P, Ling H. Identifying risk factors for the prognosis of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(e0239586) doi: 10.1371/journal.pone.0239586. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 612.Zhang JQ, Mi JJ, Wang R. Application of convolutional neural network-based endoscopic imaging in esophageal cancer or high-grade dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol*. 2023;15(11):1998-2016. doi: 10.4251/wjgo.v15.i11.1998.
- 613.Zhang S, Zeng N, Yang J, He J, Zhu F, Liao W, Xiong M, Li Y. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. *Radiat Oncol*. 2023;18(166) doi: 10.1186/s13014-023-02342-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 614.Zhang ST, Wang SY, Zhang J, Dong D, Mu W, Xia XE, Fu FF, Lu YN, Wang S, Tang ZC, Li P, Qu JR, Wang MY, Tian J, Liu JH. Artificial intelligence-based computer-aided diagnosis system supports diagnosis of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma: A multicenter study. *Heliyon*. 2023;9(3):e14030. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14030.
- 615.Zhang YH, Guo LJ, Yuan XL, Hu B. Artificial intelligence-assisted esophageal cancer management: Now and future. *World J Gastroenterol*. 2020;26(35):5256-5271. doi: 10.3748/wjg.v26.i35.5256.
- 616.Zhang, L., Cheng, H., Zhou, Y., Yuan, Z., Chen, T., Chen, X., & Lü, M. (2014). [Association between socioeconomic status and esophageal squamous cell carcinoma in the population of Taixing area, Jiangsu province]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 35 2, 147-50. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0254-6450.2014.02.010>.
- 617.Zhang, S., Chen, J., Li, B., Cai, X., Wang, K., Tan, Z., Zheng, Y., & Liu, Q. (2022). Family history of cancer is a prognostic factor for better survival in operable esophageal squamous cell carcinoma: A propensity score matching analysis. *Frontiers in Oncology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.945937>.
- 618.Zhang, S., Wang, Y., & Zhang, S. (2021). Accuracy of artificial intelligence-assisted detection of esophageal cancer and neoplasms on endoscopic images: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Digestive Diseases*, 22, 318 - 328. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12992>.
- 619.Zhang, X., Bing, Z., Xing, Z., Chen, Z., Zhang, J., Liang, S., Men, F., Zheng, S., Li, X., & Bai, X. (2003). Research and control of well water pollution in high esophageal cancer areas. *World journal of gastroenterology*, 9 6, 1187-90. <https://doi.org/10.3748/WJG.V9.I6.1187>.
- 620.Zhang, Y. (2013). Epidemiology of esophageal cancer. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(34), 5598.
- 621.Zhang, Y., Guo, L., Yuan, X., & Hu, B. (2020). Artificial intelligence-assisted esophageal cancer management: Now and future. *World Journal of Gastroenterology*, 26, 5256 - 5271. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i35.5256>.
- 622.Zhao, C., Zhou, J., Gu, Y., Pan, E., Sun, Z., Zhang, H., Lu, Q., Zhang, Y., Yu, X., Liu, R., Pu, Y., & Yin, L. (2020). Urinary exposure of N-nitrosamines and associated risk of esophageal cancer in a high incidence area in China. *The Science of the total environment*, 738, 139713. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139713>.
- 623.Zheng, Y., Cao, X., Wen, J., Yang, H., Luo, K., Liu, Q., Huang, Q., Chen, J., & Fu, J. (2015). Smoking Affects Treatment Outcome in Patients with Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma Who Received Chemotherapy. *PLoS ONE*, 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123246>.
- 624.Zhong H, Li A, Chen Y, Huang Q, Chen X, Kang J, You Y. Comparative analysis of automatic segmentation of esophageal cancer using 3D Res-UNet on conventional and 40-keV virtual mono-energetic CT Images: a retrospective study. *PeerJ*. 2023;11:e15707. doi: 10.7717/peerj.15707.
- 625.Zhu G, Lin JC, Kim SB, Bernier J, Agarwal JP, Vermorken JB, Thinh DHQ, Cheng HC, Yun HJ, Chitapanarux I, et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2016;16(42) doi: 10.1186/s12885-016-2073-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- 626.Zhu, Y., Zhang, H., Ni, S., Wang, J., Li, D., & Liu, S. (2016). [Multi-disciplinary treatment increases the survival rate of late stage pharyngeal, laryngeal or cervical esophageal cancers treated by free jejunal flap reconstruction after cancer resection]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 38 5, 389-94. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.05.014>
- 627.Ziemann F, Arenz A, Preising S, Wittekindt C, Klussmann JP, Engenhart-Cabillic R, Wittig A. Increased sensitivity of HPV-positive head and neck cancer cell lines to x-irradiation ± cisplatin due to decreased

expression of E6 and E7 oncoproteins and enhanced apoptosis. Am J Cancer Res. 2015;5:1017–1031. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]