

IOSUD- UNIVERSITATEA “DUNĂREA DE JOS” GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE



TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETARE PRIVIND PARTICULARITĂȚILE CLINICE
ALE MODIFICĂRILOR TEGUMENTULUI CERVICO FACIAL
ÎN TUMORILE MALIGNЕ SCUAMOCELULARE ȘI
BAZOCELULARE ANTE ȘI POST RADIOTERAPIE**

Doctorand,
CRISTEA-ENE DORIANA (IANCU)

Conducator Științific,
PROF.UNIV.DR.TATU ALIN-LAURENȚIU

Seria M: Medicină Nr. 34
GALAȚI, 2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE



TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETARE PRIVIND PARTICULARITĂȚILE CLINICE
ALE MODIFICĂRILOR TEGUMENTULUI CERVICO FACIAL
ÎN TUMORILE MALIGNNE SCUAMOCELULARE ȘI
BAZOCELULARE ANTE ȘI POST RADIOTERAPIE**

Doctorand,
CRISTEA-ENE DORIANA (IANCU)

Președinte

Prof. univ. dr. habil. GURĂU Gabriela

Conducător științific

Prof.univ.dr. habil. TATU Alin- Laurențiu

Referenți științifici

Conf. univ. dr. GEORGESCU Mădălina

Conf. univ. dr. PORUMB- ANDRESE Elena

Prof. univ. dr. habil. TUTUNARU Dana

Seria M: Medicină Nr. 34

GALAȚI, 2026

CUPRINS

INTRODUCERE	1
PARTEA GENERALĂ	
CAPITOLUL 1. Particularități ale tegumentului cervico-facial.....	1
1.1 Structura anatomică a tegumentului.....	1
1.2. Fiziologia tegumentului.....	1
1.2.1. Biochimia tegumentului.....	2
1.2.2. Biomoleculele tegumentului	2
CAPITOLUL 2. Particularități epidemiologice și etiopatogenice ale cancerului cutanat din zona cervico-facială	3
2.1. Definiția cancerului tegumentar.....	3
2.2. Epidemiologia cancerului tegumentar din zona cervico-facială	3
2.3. Clasificarea cancerelor tegumentare	4
2.4. Patogeneza cancerului tegumentar din zona cervico-facială	4
2.4.1. Carcinomul bazocelular	4
2.4.2. Carcinomul scuamocelular.....	5
CAPITOLUL 3. Aspecte macroscopice și microscopice în carcinoamele tegumentului cervico-facial.....	5
3.1. Forme macroscopice ale carcinomului bazocelular din zona cervico-facială.....	5
3.2. Forme macroscopice ale carcinomului scuamocelular cervico-facial	6
3.3. Modificări microscopice ale celulelor carcinomului bazocelular	6
3.4. Modificări microscopice ale celulelor carcinomului scuamocelular	7
CAPITOLUL 4. Stadializarea TNM.....	7
CAPITOLUL 5. Factori de risc.....	8
5.1. Carcinomul scuamocelular	8

5.2. Carcinomul bazocelular	8
CAPITOLUL 6. Tratamentul carcinoamelor scuamocelulare și bazocelulare	9
6.1. Intervenția chirurgicală.....	9
6.2. Imunoterapie	10
6.3. Radioterapia.....	10
6.4. Terapia fotodinamică.....	11
6.5. Chimioterapie	11
6.6. Vaccinuri anticanceroase	12
6.6.1. Vaccin ADN și ARN	12
6.6.2. Vaccin bazat pe peptide	13
6.6.3. Biologia microARN	13
6.6.4. Regularea proteinelor apoptotice.....	14
CAPITOLUL 7. Măsurile de prevenție	15
7.1. Abandonarea obiceiului de fumat	15
7.2. Reducerea consumului de băuturi alcoolice	16
7.3. Examinarea pentru HPV și imunizarea HPV.....	16
7.4. Prevenția secundară.....	16
CONTRIBUȚII PERSONALE	
CAPITOLUL 8. PROCEDURI GENERALE.....	17
8.1. Motivația cercetării carcinoamelor cutanate din zona cervico-facială	17
8.2. Obiectivele generale ale cercetării	18
8.3. Colectarea datelor de interes.....	19
8.4. Centralizarea datelor obținute	19
CAPITOLUL 9. STUDII CLINICE PRIVIND PARTICULARITĂȚI CUTANATE ALE CARCINOMULUI BAZOCELULAR ȘI SCUAMOCELULAR	20

9.1. STUDIUL I: Particularități anatomice în apariția carcinomului bazocelular și scuamocelular din zona cervico-facială	20
9.1.1. Introducere	20
9.1.2. Obiective.....	20
9.1.3. Materiale si metode	22
9.1.4. Rezultate	22
9.1.4.1. Expunerea la raze UV	23
9.1.4.2. Infecția HPV pozitivă	23
9.1.4.3. Imunosupresia	24
9.1.5. Discuții	25
9.2. Studiul II: Cercetare privind rolul ulcerăției cutanate în evoluția clinică a carcinomului scuamocelular și bazocelular din zona cervico-facială	26
9.2.1. Introducere	26
9.2.2. Materiale si metode	27
9.2.3. Rezultate	27
9.2.4. Discuții	31
9.2.5 Concluzii.....	33
9.3. Studiul III: Impactul apariției necrozei tisulare asupra evoluției carcinomului scuamocelular și bazocelular din zona cervico-facială	35
9.3.1. Introducere	35
9.3.2. Materiale si metode	35
9.3.3. Rezultate	36
9.3.4. Discuții	37
9.3.5. Concluzii.....	40
9.4. Studiul IV: Efectele asocierii suprainfecției bacteriene locale în evoluția carcinomului scuamos celular și bazocelular	41
9.4.1. Introducere	41

9.4.2. Materiale și metode	41
9.4.3. Rezultate	42
9.4.4. Discuții	43
9.4.5. Concluzii.....	45
CAPITOLUL 10. CONCLUZII	45
CAPITOLUL 11. CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ORIGINALITATEA CERCETĂRII	46
11.1. Originalitatea cercetării	46
11.2 Protocol pentru identificarea riscului de suprainfecție bacteriană în carcinoamele cervico-faciale.....	47
11.2.1. Modul de elaborare a protocolului	48
11.2.2. Implicațiile și avantajele protocolului în activitatea medicală	48
ANEXE	50
ANEXA 1.....	50
PROPUNERE DE PROTOCOL ÎN CHESTIONAREA PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU CARCINOM SCUAMOCELULAR ȘI BAZOCELULAR ÎN VEDEREA EVALUĂRII RISULUI APARIȚIEI SUPRAINFECTIEI BACTERIENE CUTANATE.....	50
BIBLIOGRAFIE	53

INTRODUCERE

Cancerul, o problemă majoră de sănătate publică, a cauzat aproximativ 10 milioane de decese în 2020, fiind una dintre principalele cauze de mortalitate globală. Cancerul de cap și gât, locul 6 ca incidență globală, înregistrează aproximativ 930.000 de cazuri noi și 400.000 de decese anual, cu o creștere semnificativă a cazurilor în ultimul deceniu.

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Particularități ale tegumentului cervico-facial

1.1 Structura anatomică a tegumentului

Sistemul tegumentar, este format din piele și anexe cutanate (glande sebacee, sudoripare, foliculi piloși, fire de păr și unghii). Pielea include epidermul, un epiteliu stratificat pavimentos keratinizat, compus din cinci straturi (bazal, spinos, granulos, lucios, cornos), și dermul, un țesut conjunctiv împărțit în straturile papilar și reticular, responsabile de nutriție, termoreglare și elasticitate. Joncțiunea dermo-epidermică, cunoscută și ca membrana bazală, leagă epidermul de derm prin trei zone distincte (lamina lucida, lamina densa și rețele de colagen).

1.2. Fiziologia tegumentului

Epidermul și dermul au funcții esențiale în menținerea integrității pielii. Epidermul produce zilnic 0,6-1 g de keratină prin keratinogeneză, un proces

complex care transformă proteinele precursorare bogate în cistină, implicând tonofibrilele și toate organitele celulare ale keratinocitelor. Dermul sintetizează collagenul și fibrele elastice printr-un proces în două etape: intracelular (formarea tropocolagenului) și extracelular (asamblarea fibrelor de collagen triplu helix), Hipodermul, format din lobuli de lipocite înconjurați de vase și nervi, stochează trigliceride, servind drept rezervă energetică.

1.2.1. Biochimia tegumentului

Tegumentul este compus din apă, minerale, substanțe organice, enzime și vitamine, fiecare având roluri esențiale. Apa, reprezentând 60-70% din epiderm și 70% din derm, susține hrănirea celulară și secreția sudoripară. Mineralele precum Na, Ca, K și Zn contribuie la metabolismul cutanat, iar substanțele organice includ carbohidrați, proteine dermice și aminoacizi specifici. Enzimele, organizate în clase funcționale (hidrolaze, oxidoreductaze, transferaze etc.), accelerează procesele biochimice, iar vitaminele, în special Vitamina D, sunt sintetizate în piele sub influența razelor solare.

1.2.2. Biomoleculele tegumentului

Peptidele antimicrobiene și lipidele asigură protecția tegumentului prin distrugerea membranelor bacteriene. Peptidele, de tip amfipatic, sunt produse natural sau în urma activării celulare provocate de stimuli inflamatori, procesul fiind mediat prin scindare proteolitică. Keratinocitele, celulele dendritice, macrofagele și alte structuri cutanate produc catelicidine (codificate de o singură

genă) și defensine (generate de multiple gene), consolidând astfel mecanismele de apărare ale pielii.

CAPITOLUL 2. Particularități epidemiologice și etiopatogenice ale cancerului cutanat din zona cervico-facială

2.1. Definiția cancerului tegumentar

Aproximativ 90% dintre tumorile maligne sunt de origine epitelială, iar cancerul de piele non-melanom include diverse tipuri de carcinom, limfoame cutanate și tumori anexiale. În practică, termenii cel mai frecvent utilizați sunt CBC și CSC.

2.2. Epidemiologia cancerului tegumentar din zona cervico-facială

Carcinomul cutanat cu celule scuamoase, a doua cea mai frecventă malignitate în SUA, înregistrează aproximativ 1 milion de cazuri anual, cu o creștere de până la 300% în ultimele trei decenii. Factori precum fumatul, alcoolul, igiena precară și infecțiile virale (HPV, Epstein-Barr) contribuie la risc. În Europa, incidența CSC cutanat ar putea să se dubleze până în 2030, iar 60% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadii avansate.

2.3. Clasificarea cancerelor tegumentare

Cancerul de piele se clasifică, în primul rând, în funcție de tipul celulelor care se divid anormal, în următoarele subtipuri:

Melanom, cu 4 subtipuri:

- melanom superficial;
- melanom nodular;
- melanom lentiginos;
- melanom ocular.

Cancere cutanate non-melanom:

- carcinom bazocelular;
- carcinom scuamocelular;
- tumori cu frecvență scăzută: limfomul cu celule T, dermatofibrosarcomul protuberans, carcinomul cu celule Merkel, carcinomul sebaceu, sarcomul Kaposi, carcinomul microchistic anexal, sarcomul pleomorf nediferențiat, boala Paget extramamară.

2.4. Patogeneza cancerului tegumentar din zona cervico-facială

2.4.1. Carcinomul bazocelular

CBC, cel mai frecvent carcinom cutanat în zona capului și gâtului, este cauzat în principal de expunerea la radiații UV și factori de risc precum imunosupresia și radiațiile ionizante. Localizat frecvent pe față, trunchi și membre, CBC evoluează lent, dar poate fi recurent și metastatic, manifestându-se clinic prin papule transparente cu telangiectazii și ulcerații. Subtipurile includ forme nodulare,

miconodulare și infiltrative, cu agresivitate variabilă. Mutațiile genetice induse de UV și slăbirea imunității cutanate contribuie la patogeneză, iar tumorile sunt clasificate în forme cu risc scăzut sau ridicat de malignitate.

2.4.2. Carcinomul scuamocelular

CSC, al doilea cel mai frecvent carcinom cutanat, afectează în principal bărbații peste 50 de ani expuși frecvent la radiații UV, care provoacă leziuni ADN și slăbesc imunitatea. Factorii de risc includ radiațiile ionizante, arsenicul, fumatul și inflamația cronică. Infecțiile anterioare cu HPV sunt asociate cu un prognostic mai favorabil la pacienții tineri.

CSC se prezintă clinic ca leziuni nodulare sau plăci de culoarea pielii, roz sau roșii, dure, imobile și nedureroase. Localizările faciale frecvente includ zonele labială și auriculară, cu un risc mai ridicat de agresivitate.

CAPITOLUL 3. Aspecte macroscopice și microscopice în carcinoamele tegumentului cervico-facial

3.1. Forme macroscopice ale carcinomului bazocelular din zona cervico-facială

CBC este o tumoră cutanată caracterizată prin leziuni unice cu aspect divers. Aceste leziuni au dimensiuni variabile (1-10 cm), culori diferite (roz, violaceu-negru, roșu) și margini regulate, adesea însoțite de telangiectazii. Evoluția CBC este lentă, cu o progresie medie de 37 luni până la diagnostic. Forma superficială,

mai puțin agresivă, apare pe trunchi și membre, iar CBC morfeiform, cea mai rară și agresivă formă, are risc crescut de invazie și recurență. CBC ulcerat poate complica oricare subtip, prezentând o crustă superficială și telangiectazii. Diagnosticul diferențial include afecțiuni precum melanomul, trichoblastomul, morfea sau dermatofibrosarcomul. Prognosticul variază în funcție de subtip, cu formele nodulare și superficiale mai favorabile și cele morfeiforme mai rezervate.

3.2. Forme macroscopice ale carcinomului scuamocelular cervico-facial

CSC poate proveni din keratoze actinice sau celule epiteliale normale, manifestându-se prin leziuni ulcerative, plăci sau papule ovalare nevindecabile, delimitate, acoperite de cruste și înconjurate de edem și eritem. Zonele expuse frecvent la radiații solare sunt cele mai afectate, leziunile fiind dureroase și sângerânde la palpare. Subtipurile includ forma verucoasă, cu aspect vegetant și invazie lentă; forma hiperpigmentată cu cruste, caracteristică bolii Bowen; și plăci verucoase asociate epidermodisplaziei veruciforme.

3.3. Modificări microscopice ale celulelor carcinomului bazocelular

CBC se dezvoltă din celulele bazale ale epidermului, fiind cauzat de mutații genetice, în special în genele PTCH1 și SMO, implicate în semnalizarea Hedgehog, și în gena p53, afectată de radiațiile UV, care favorizează supraviețuirea și creșterea tumorală. Diagnosticul cert este stabilit prin examen histologic al

biopsiei, care confirmă tipul de CBC și ajută la evaluarea riscului de recurență post-tratament.

3.4. Modificări microscopice ale celulelor carcinomului scuamocelular

CSC invaziv își are originea în epiderm și prezintă caracteristici histologice variabile în funcție de gradul de diferențiere: formele bine diferențiate sunt keratinizate și cu anomalii minime, cele moderat diferențiate prezintă anomalii nucleare și mitoze crescute, iar formele slab diferențiate au keratinizare redusă, necesitând imunohistochimie pentru identificare. Mutațiile genei TP53, frecvent cauzate de expunerea la UV, joacă un rol crucial în patogeneză CSC, influențând controlul ciclului celular, apoptoza și repararea ADN, cu un tipar specific de substituții la nivelul locurilor dipirimidice.

CAPITOLUL 4. Stadializarea TNM

Clasificarea TNM cuprinde patru tipuri principale: clinică (cTNM), care se bazează pe examinarea locală și investigațiile pretratament; patologică (pTNM), care evaluează dimensiunea și invazia tumorală după analiză histologică; și pentru recidive (rTNM), care monitorizează progresia bolii și ghidează tratamentul pacienților cu neoplasme anterioare.

CAPITOLUL 5. Factori de risc

5.1. Carcinomul scuamocelular

Factorii de risc principali pentru CSC includ expunerea cronică și cumulativă la UV, vârsta înaintată și pielea sensibilă, în special fototipurile I și II. CSC apare predominant pe zonele expuse la soare, cum ar fi fața, gâtul și membrele superioare, și este frecvent întâlnit la persoanele care lucrează în aer liber sau sunt expuse la surse artificiale de radiații UV. Pe lângă radiațiile UV, expunerile la radiații ionizante, arsenic și hidrocarburi policiclice reprezintă factori de risc suplimentari. De asemenea, leziunile cronice inflamatorii și unele afecțiuni genetice rare, cum ar fi xeroderma pigmentosum și epidermodisplazia verruciformis, cresc susceptibilitatea la CSC. Imunosupresia, în special la pacienții cu transplant de organe sau cei tratați pentru boli imunologice sau oncologice, amplifică riscul și severitatea bolii, iar unele terapii, cum ar fi inhibitorii BRAF, pot favoriza apariția CSC prin stimularea mutațiilor preexistente în pielea expusă cronic la soare.

5.2. Carcinomul bazocelular

Principalii factori de predispoziție pentru CBC includ pielea cu fototip deschis, vârsta peste 50 de ani și expunerea la radiații UV, în special în copilărie, care cresc riscul de dezvoltare a tumorii după o perioadă lungă de latență. Radiațiile UV provoacă modificări genetice în genele TP53, TERT și DPH3 și stimulează procese inflamatorii ce favorizează creșterea cancerului prin activarea mai multor căi moleculare. Pielea deschisă, în special la persoanele cu păr roșu sau

blond și pistru, este asociată cu un risc semnificativ mai mare de CBC, iar zona capului și gâtului este cea mai afectată, explicând astfel creșterea incidenței odată cu înaintarea în vârstă.

CAPITOLUL 6. Tratamentul carcinoamelor scuamocelulare și bazocelulare

6.1. Intervenția chirurgicală

Intervenția chirurgicală reprezintă tratamentul principal pentru carcinomul tegumentului cervico-facial, fiind indicată doar pentru tumorile care pot fi îndepărtate complet, cu margini libere și conservarea funcționalității zonei afectate. Excizia chirurgicală, fie clasică, fie minim invazivă (inclusiv chirurgia robotică transorală), este metoda de primă linie, asigurând un control local excelent și o rată de vindecare între 95% și 100%. În cazul CSC, se folosesc atât excizia clasică cu examinare histopatologică a marginilor, cât și chirurgia micrografică Mohs (MMS), aceasta din urmă fiind foarte eficientă pentru tumori bine delimitate, cu rate de clearance de până la 95% pentru margini chirurgicale de 4-5 mm.

Pentru CBC, tumori mai mari și complexe necesită margini de rezecție mai largi, între 13-15 mm, pentru a obține un clearance tumoral adecvat. Tehnica MMS oferă rate ridicate de vindecare și păstrarea maximă a țesutului sănătos în zonele cu risc crescut, ceea ce este esențial în regiunea cervico-facială. Pe o perioadă de cinci ani, rata de vindecare estimată pentru CSC primar este de 99%, iar pentru recidivele CBC, de 94,4%, evidențiind eficiența intervențiilor chirurgicale specializate în managementul acestor neoplasme cutanate.

6.2. Imunoterapie

Imunoterapia a revoluționat tratamentul CSC cervico-facial avansat și metastatic, oferind răspunsuri mai bune și durabile comparativ cu chimioterapia tradițională. Cemiplimab, aprobat în 2018, este primul anticorp monoclonal anti-PD-1 utilizat pentru CSC metastatic refractar la chimioterapie, având un profil de siguranță bun și efecte adverse gestionabile. Pembrolizumab este o altă opțiune pentru pacienții cu CSC avansat care nu pot beneficia de chirurgie sau radioterapie, deși utilizarea prelungită a glucocorticoizilor pentru tratarea efectelor adverse cutanate poate reduce eficiența anti-tumorală, necesitând strategii mai sigure pentru managementul reacțiilor adverse.

6.3. Radioterapia

Radioterapia folosește radiații ionizante pentru a distruge celulele tumorale, ținând în special celulele cu diviziune rapidă, însă doza trebuie administrată precis pentru a proteja țesutul sănătos. Există diverse tehnici și scheme de tratament adaptate în funcție de tipul și localizarea tumorii, cu doze exprimate în Gray (Gy). Efectele adverse includ radiodermatita, care poate varia de la eritem ușor la necroză, corelată cu doza de radiație, și alte complicații tardive. Mecanismele de vindecare ale pielii sunt afectate, iar unele tumori dezvoltă rezistență la tratament. Contraindicațiile importante pentru radioterapie includ vârsta tânără, anumite tipuri de cancer, afecțiuni genetice și imunosupresia.

Mecanismul de acțiune la nivel celular include atât reacțiile tegumentului la radiații, cât și incapacitatea țesutului de a vindeca leziunea survenită. Astfel sunt

modificate toate cele 3 faze implicate în mecanismul biologic de vindecare a tegumentului: hemostază, proliferare și maturare celulară. Funcțiile citokinelor (TNF α , IL-1, IL-8), receptori celulari, enzime (MMP-1) și factori de creștere (TGF β , VEGF, EGF, DDGF, FGF) sunt alterate, rezultând formarea de țesut granular, neovascularizație și depozitare haotică a colagenului.

6.4. Terapia fotodinamică

Terapia fotodinamică este o metodă modernă de tratament care utilizează un medicament fotosensibil și lumina pentru a distruge selectiv celulele canceroase, în special în cazul CBC superficial non-melanomatos. Moleculele fotosensibile aplicate local se concentrează în tumoră și, sub acțiunea luminii la o lungime de undă specifică, generează specii reactive de oxigen ce distrug celulele tumorale prin deteriorare și apoptoză, fără a lăsa cicatrici. Tratamentul se efectuează optim prin două expuneri la o săptămână distanță, asigurând o rată de eliminare a tumorii de aproximativ 96% la 12 luni, fiind o opțiune benefică pentru tumori mari sau multiple, cu un impact cosmetic redus.

6.5. Chimioterapia

Tratamentul chimioterapic al carcinomului utilizează diverse substanțe precum cisplatin, carboplatin, 5-fluorouracil, bleomicină, metotrexat și altele, administrate singure sau în combinații, cu rate de succes de până la 80% în vindecare pentru terapiile combinate. În stadii avansate, când cancerul nu mai poate fi vindecat, chimioterapia are rol paliativ, adaptată nevoilor individuale, în

special la pacienții vârstnici cu comorbidități, pentru a minimiza toxicitatea. Suportul suplimentar, inclusiv transfuziile de sânge și medicația anti-durere și antiemetice, este esențial pentru calitatea vieții, iar în unele cazuri, tratamentul poate include 5-fluorouracil oral sau capecitabină ca alternative.

6.6. Vaccinuri anticanceroase

Vaccinurile anticanceroase, dezvoltate pe principiul prevenirii infecțiilor, sunt împărțite în două tipuri principale: preventive și terapeutice, ultimele având rolul de a stimula sistemul imunitar să recunoască și să distrugă celulele tumorale. În cazul carcinomului scuamos de cap și gât, inclusiv localizările cutanate, vaccinurile terapeutice vizează antigenele tumorale pentru a induce un răspuns imunitar antitumoral puternic. Cercetările actuale explorează diverse platforme vaccinale, cum ar fi virusuri modificate, vaccinuri pe bază de ADN, proteine și peptide, precum și combinații ale acestora, toate cu rezultate promițătoare în combaterea cancerului.

6.6.1. Vaccin ADN și ARN

Vaccinurile pe bază de acizi nucleici oferă avantaje importante, cum ar fi sinteza rapidă a vaccinurilor ADN comparativ cu cele pe bază de peptide. Vaccinurile ADN pot stimula sistemul imunitar înăscut prin detectarea ADN-ului bicatenar și necesită pătrunderea atât prin membrana celulară, cât și prin cea nucleară pentru eficiență. Vaccinurile ARN, mai instabile, nu trebuie să traverseze membrana nucleară și pot fi livrate cu succes sub formă de complexe lipozomale care activează celulele dendritice, declanșând un răspuns T specific. Deși în

prezent se află în faza experimentală și sunt adaptate individual, vaccinurile ARN au potențialul de a deveni o opțiune standard în imunoterapia carcinomului scuamos cervico-facial.

6.6.2. Vaccin bazat pe peptide

Vaccinurile pe bază de peptide activează sistemul imunitar prin prezentarea antigenelor către celulele T CD8+, care se diferențiază în celule citotoxice ce atacă celulele canceroase. Aceste vaccinuri au avantajul unei toxicități scăzute, a unei producții eficiente și pot conține multiple epitopuri, fiind stabilizate prin adăugarea unor molecule precum lipide sau carbohidrați. Totuși, imunogenitatea lor este redusă și necesită adjuvanți pentru un răspuns eficient, iar restricția legată de moleculele MHC face dificilă crearea unui vaccin universal, din cauza polimorfismelor HLA. O soluție este folosirea peptidelor lungi care includ mai multe epitopuri pentru a depăși această limitare. Principala preocupare legată de vaccinurile pe bază de peptide este imunogenitatea lor scăzută și necesitatea unui sistem auxiliar precum liganzii TCR, citokinele sau moleculele co-stimulatorii pentru a obține efectul dorit. Un alt dezavantaj este restricția impusă de moleculele MHC, care trebuie să se potrivească cu HLA-ul pacientului gazdă.

6.6.3. Biologia microARN

Familia microARN-urilor, molecule scurte ce reglează exprimarea a peste 50% dintre genele umane, influențează procese esențiale precum proliferarea, apoptoza și motilitatea celulară, contribuind la dezvoltarea carcinomului de cap și gât. Reprogramarea metabolică, în special glicoliza aerobică crescută și consumul

sporit de glucoză prin transportatori GLUT1 și GLUT3, susține progresia tumorală. MicroARN-uri precum miR-218, miR-340 și miR-10a reglează expresia GLUT1, afectând proliferarea și potențialul metastatic al cancerului. Reprogramarea la nivel metabolic servește ca un indicator important al cancerului deoarece dinamica acestui proces facilitează transformarea celulelor normale în celule cu caracter malign. Mecanismul metabolic modifică scopul energiei de la nivel celular, scăzându-i eficiența, dar favorizând invazia, migrarea tumorală și rezistența la tratamente (Figura 5).

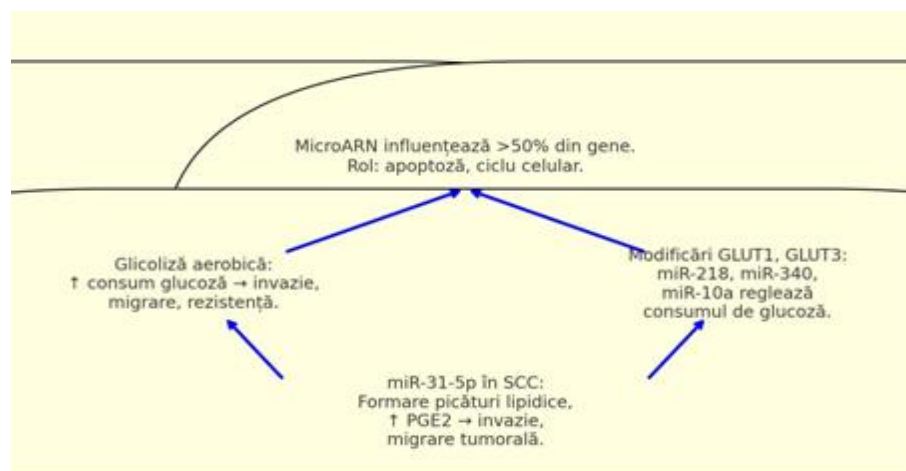


Figura 5. Acțiunea microARN asupra progresiei tumorale

6.6.4. Reglarea proteinelor apoptotice

Reglarea deficitară a proteinelor anti-apoptotice, în special a familiei Bcl-2, joacă un rol esențial în progresia și rezistența la tratament a carcinomului scuamos de cap și gât. Aceste proteine, care pot forma heterodimeri cu efecte opuse asupra semnalizării apoptotice, controlează supraviețuirea celulelor tumorale. Supraexprimarea Bcl-2 și Bcl-XL este frecventă în aceste tumori și este asociată cu

rezistența la chimioterapia cu Cisplatin și Etopozid, contribuind astfel la evoluția agresivă a bolii.

CAPITOLUL 7. Măsuri de prevenție

Prevenția CSC și a CBC se bazează pe protejarea pielii împotriva radiațiilor UV prin utilizarea cremelor cu factor ridicat și a hainelor speciale, evitarea expunerii excesive la soare și limitarea bronzării. Tratamentele preventive pentru leziunile precanceroase includ fototerapia și medicamente topice precum imiquimod și 5-fluorouracil, însă dovezile privind eficacitatea lor în prevenirea CSC sunt limitate. Pentru cancerul de cap și gât, măsurile preventive includ screening-ul oral regulat, vaccinarea împotriva HPV, reducerea consumului de tutun și alcool, promovarea unei alimentații sănătoase și menținerea igienei orale, toate contribuind la reducerea riscului de dezvoltare a cancerului.

7.1. Abandonarea obiceiului de fumat

Consilierea specializată și terapia medicamentoasă cu vareniclină, bupropion sau înlocuitori de nicotină sunt cele mai eficiente metode pentru renunțarea la fumat în pacienții cu CSC de cap și gât, deși mulți fumători au nevoie de multiple încercări. Rata abstinentei rămâne scăzută (18-30%) chiar și cu tratament, motiv pentru care se investighează și alte medicamente, precum agoniștii GLP-1 și naltrexona, pentru combaterea dependenței de tutun.

7.2. Reducerea consumului de băuturi alcoolice

Tratamentul medicamentos pentru tulburarea consumului de alcool este utilizat rar, doar de 3,6% dintre pacienții eligibili, dar asocierea cu terapia cognitiv-comportamentală crește eficiența renunțării. Pacienții cu sevraj alcoolic necesită internare pentru prevenirea complicațiilor grave, iar persoanele din medii socio-economic defavorizate, cu consum combinat de alcool și tutun, trebuie prioritizate în programele de sănătate publică pentru screening și reducerea consumului.

7.3. Examinarea pentru HPV și imunizarea HPV

Vaccinarea HPV, recomandată pentru persoanele între 11 și 26 de ani, a demonstrat o reducere semnificativă a prevalenței HPV oral și genital, inclusiv a tipurilor cu risc crescut de malignizare. Programele de vaccinare au crescut acoperirea vaccinală la adolescenți, deși impactul complet asupra incidenței CSC cervico-facial rămâne încă neclar din cauza perioadei scurte de monitorizare. Testarea prin frotiu Papanicolau rămâne esențială pentru depistarea precoce a leziunilor cervicale asociate infecției HPV. Un studiu transversal din Statele Unite a arătat că vaccinarea scade prevalența HPV oral subtipurile 6, 11, 16 și 18 (cele din urmă două fiind serotipuri cu risc ridicat de malignizare) cu 88,2%.

7.4. Prevenția secundară

Screening-ul anual este recomandat pentru adulții cu factori de risc crescuți pentru carcinomul scuamos de cap și gât, în special cei cu antecedente de cancer,

sindroame genetice canceroase sau imunosupresie. Metodele alternative de screening nu au demonstrat beneficii față de examinarea vizuală, iar screening-ul de rutină pentru infecția cu HPV nu este recomandat în prezent.

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 8. PROCEDURI GENERALE

8.1. Motivația cercetării carcinoamelor cutanate din zona cervico-facială

Regiunea cervico-facială, expusă frecvent radiațiilor UV, înregistrează o creștere semnificativă a incidenței carcinoamelor cutanate bazocelulare și scuamocelulare. Studiul privind modificările tegumentare înainte și după radioterapie urmărește să înțeleagă impactul acestor leziuni asupra evoluției și prognosticului pacienților, pentru a îmbunătăți eficacitatea tratamentului și calitatea vieții. În contextul unui acces inegal la servicii medicale și a unui nivel scăzut de conștientizare, mai ales în mediul rural din România, identificarea și tratarea precoce a modificărilor cutanate agravant asociate cancerului pot crește speranța de viață și complianța la tratament. Rezultatele cercetării vor contribui la optimizarea ghidurilor clinice și managementul preventiv al pacienților cu CSC și CBC în zona cervico-facială.

8.2. Obiectivele generale ale cercetării

Principalul obiectiv al studiului este investigarea mecanismelor fiziopatologice ale modificărilor cutanate apărute în contextul invaziei tumorale și iradierii pielii în CBC și CSC cervico-facial. Pentru aceasta, cercetarea s-a structurat în următoarele etape:

- a) Analiza literaturii recente (2010-2025) privind evoluția, microbiologia, factorii de risc și efectele radioterapiei asupra CBC și CSC;
- b) Identificarea și includerea pacienților diagnosticați cu CBC și CSC în zona cervico-facială;
- c) Colectarea datelor clinice și paraclinice prin anamneze detaliate și acces la sistemele informatice medicale;
- d) Documentarea modificărilor cutanate înainte și după radioterapie;
- e) Evaluarea factorilor de risc și asocierea lor cu fenomenele cutanate și supraviețuirea la 3 ani și postdiagnostic exprimată în luni;
- f) Studierea impactului socio-economic și educațional asupra riscului și evoluției bolii;
- g) Aplicarea noilor metode diagnostice și terapeutice pentru CBC și CSC cervico-facial;
- h) Elaborarea unui protocol clinic bazat pe rezultate, care să integreze rolul modificărilor cutanate în prognostic și tratament;
- i) Promovarea campaniilor de conștientizare și informare pentru prevenție și diagnostic precoce.

8.3. Colectarea datelor de interes

a) Au fost selectați 134 pacienți eligibili cu CBC și CSC cervico-facial, provenind majoritar din Clinica Otorinolaringologie (64,9%) și alte secții ale Spitalului Județean „Sfântul Apostol Andrei” din Galați, pe o perioadă de 3 ani (2019-2022).

b) Pacienții au fost incluși pe baza unor criterii anamnestice, clinice și paraclinice stabilite conform obiectivelor studiului.

c) Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a spitalului, iar toți participanții au semnat consimțământul informat privind utilizarea datelor personale.

d) Datele au fost colectate prin consultații repetate, interviuri și chestionare, completate cu informații din dosarele medicale și sistemul informatic al spitalului, incluzând diagnostice și tratamente anterioare.

e) Identitatea pacienților a fost protejată prin anonimat, iar datele au fost folosite strict conform acordului informat și în scopul cercetării.

8.4. Centralizarea datelor obținute

A fost realizată o analiză statistică complexă folosind programe specializate, verificând corectitudinea datelor înainte de analiză. S-au aplicat teste precum Fisher, chi-pătrat, ANOVA, Mann-Whitney și t-Student pentru a evalua asocierea factorilor de risc, modificărilor cutanate și impactul acestora asupra supraviețuirii la 3 ani, precum și diferențele între grupuri. De asemenea, curbele ROC au fost utilizate pentru determinarea valorii predictive a datelor.

CAPITOLUL 9. STUDII CLINICE PRIVIND PARTICULARITĂȚI CUTANATE ALE CARCINOMULUI BAZOCELULAR ȘI SCUAMOCELULAR

9.1. STUDIUL I: Particularități anatomice în apariția carcinomului bazocelular și scuamocelular din zona cervico-facială

9.1.1. Introducere

Incidența CBC și CSC din zona cervico-facială a crescut semnificativ în contextul îmbătrânirii populației și schimbării stilului de viață, cancerul de cap și gât fiind al 7-lea cel mai frecvent cancer la nivel global, cu aproximativ 450.000 de decese anual. Riscul este influențat de factori geografici, fenotipici (fototipurile I și II având risc crescut) și particularități anatomice ale pielii sensibile din această regiune. Deși majoritatea pacienților au un prognostic bun după tratamente, CSC cutanat este mai agresiv și asociat cu metastaze care reduc semnificativ supraviețuirea. Totuși, există puține date clare despre modificările tegumentare ce influențează supraviețuirea și răspunsul la tratamente, iar înțelegerea acestor aspecte este esențială pentru optimizarea managementului pacienților.

9.1.2. Obiective

Studiul realizat la Spitalul Județean „Sfântul Apostol Andrei” din Galați a investigat epidemiologia CBC și CSC în zona cervico-facială, evidențiind importanța factorilor de risc, în special imunosupresia, și impactul tratamentelor asupra evoluției bolii. În perioada octombrie 2019 – noiembrie 2022, au fost

identificați 145 de pacienți cu carcinom cervico-facial (84 CSC, 61 CBC), selectați din clinicile de Otorinolaringologie, Oncologie, Radioterapie și Chirurgie Plastică. Studiul a analizat variabile precum vârsta, sexul, istoricul chimioterapiei și aplicarea radioterapiei, urmărind asocierea acestora cu ratele de supraviețuire la 3 ani. Au fost stabilite criterii stricte de includere, iar pacienții au fost monitorizați pentru până la 5 ani post diagnosticare.

Obiective dominante:

a) Analiza diferitelor grupuri de populație pentru a înțelege variațiile riscurilor bazate pe factori anatomici, terapeutici și fiziopatologici.

b) Evaluarea factorilor de risc predominanți în apariția CBC și CSC din zona cervico-facială în Județul Galați.

c) Stabilirea rolului imunosupresiei în apariția și interacțiunea cu CBC și CSC, atât ca factor de risc independent cât și asociat.

d) Propunerea unor măsuri de prevenție și conștientizare asupra factorilor de risc individuali și asociați în carcinogeneza bazocelulară și scuamocelulară din zona cervico-facială.

În baza ipotezei stabilite au fost selectate criterii clare de includere a cazurilor în studiu:

1. Vârsta pacienților peste 18 ani;
2. Diagnostic pozitiv histopatologic de CSC sau CBC cu localizare primară în zona cervico-facială, indiferent de stadiu de evoluție.
3. Acordul consemnat al pacientului de a furniza date medicale cu caracter personal și utilizarea acestora în momentul înrolării în cercetare cât și pe parcursul acestuia (până la 5 ani post diagnosticare).

9.1.3. Materiale si metode

Datele colectate au fost înregistrate în Excel și analizate cu SAS Viya, obținându-se statistici descriptive privind supraviețuirea la 3 ani și durata medie a supraviețuirii. S-au aplicat analize de regresie logistică pentru evaluarea riscului carcinomului legat de expunerea la UV, HPV și imunosupresie, precum și analize multivariate pentru factorii de risc și anatomici. Testele ANOVA, chi-pătrat și t-test au fost utilizate pentru compararea tipurilor de carcinom și ratele de supraviețuire, iar graficele au facilitat interpretarea rezultatelor. Toți pacienții au semnat consimțământ informat pentru utilizarea datelor în cercetare.

9.1.4. Rezultate

Analiza pacienților cu CSC și CBC înainte și după radioterapie a evidențiat că majoritatea au primit tratament cu raze gamma, subliniind utilizarea largă a radioterapiei. Rata de supraviețuire la 3 ani a fost mai mare la bărbați comparativ cu femeile, iar pacienții sub 50 de ani au avut o supraviețuire semnificativ mai bună decât cei peste 50 ani, confirmând vârsta ca factor prognostic important. Chimioterapia a fost asociată cu o supraviețuire mai bună în CSC, dar datele au fost insuficiente pentru concluzii clare în CBC. Diferențele statistice semnificative între stările pre- și post-radioterapie au indicat influența combinată a vârstei, sexului și chimioterapiei asupra rezultatelor.

9.1.4.1. Expunerea la raze UV

Expunerea la radiațiile UV a fost identificată ca factor de risc pentru CBC și CSC, însă în studiul realizat nu a fost găsită o legătură statistic semnificativă între acest factor și rata de supraviețuire la 3 ani. Rata de supraviețuire a fost ușor mai mare în cazul CBC comparativ cu CSC, iar durata medie de viață a fost similară între grupuri, sugerând că expunerea la UV influențează apariția cancerului, dar nu neapărat progresia sau supraviețuirea pacienților.

9.1.4.2. Infecția HPV pozitivă

Infecția HPV a fost identificată ca factor predispozant în studiu, cu o prezență de 20,5% în cazurile de CSC și 7,14% în cele de CBC. Deși semnificația statistică nu a fost confirmată, pacienții HPV-pozitivi au prezentat rate de supraviețuire la 3 ani foarte bune, de 94% pentru CSC și 100% pentru CBC, precum și o durată medie de supraviețuire mai mare comparativ cu alte grupuri, indicând un potențial impact favorabil al infecției HPV asupra prognosticului.

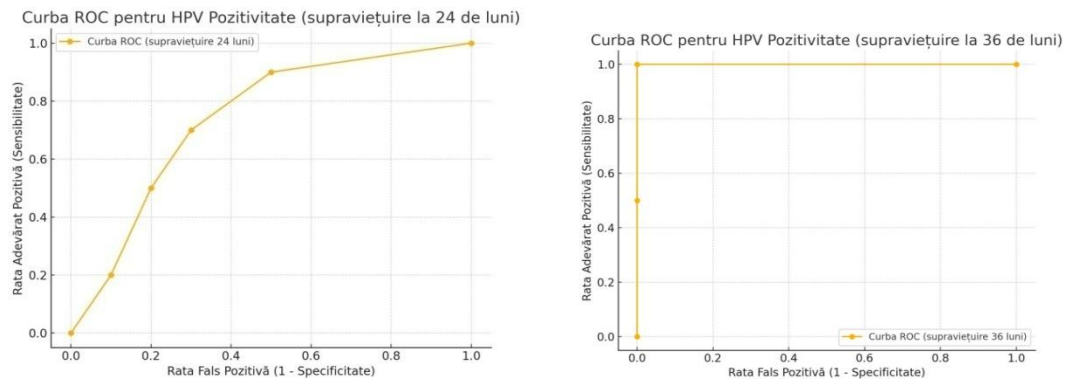


Figura 8. Curba ROC generată pentru supraviețuirea pacienților expuși la infecția cu HPV

În baza cercetărilor efectuate se poate formula recomandarea monitorizării și testării infecției HPV în cazul pacienților diagnosticați cu CSC și CBC în zona cervico-facială. Pozitivitatea HPV se asociază cu apariția carcinomului însă utilizarea precoce a radioterapiei oferă acestor pacienți rată de supraviețuire considerabil mai mare la 24 de luni (Figura 9).

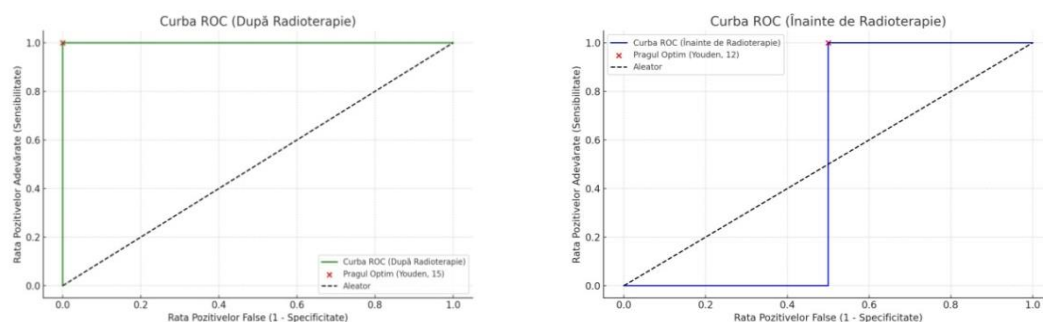


Figura 9. Analiză grafică comparativă a curbelor ROC generate

9.1.4.3. Imunosupresia

Imunosupresia a fost un factor de risc important, cu afecțiuni asociate precum alte neoplasme, diabet, limfom, leucemie și altele, afectând 33,3% dintre pacienți. Acest subgrup a înregistrat rate scăzute de supraviețuire la 3 ani (12,5% pentru CSC și 18,9% pentru CBC) și o durată medie de supraviețuire sub 2 ani, evidențiind un prognostic rezervat, iar analiza statistică a confirmat o asociere semnificativă între imunosupresie și evoluția nefavorabilă a carcinomului cervico-facial.

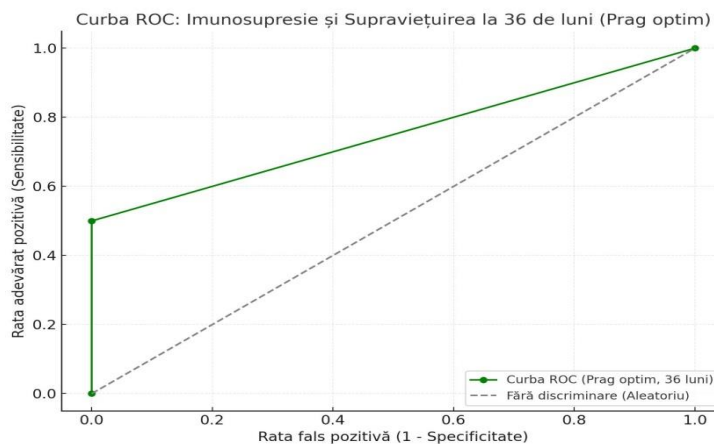


Figura 11. Curba ROC în asocierea imunosupresiei pentru supraviețuirea la 36 de luni

Valoarea AUC pentru curba ROC este 1.0. Aceasta valoare confirmă imunosupresia ca un factor determinant în evoluția și prognosticul carcinomului cranio-facial, indicând o relație directă între existența unei patologii imunosupresoare și scăderea șanselor de supraviețuire la 36 de luni.

9.1.5. Discuții

Studiul evidențiază importanța analizei detaliate și gestionării eficiente a CBC și CSC din zona cervico-facială, subliniind impactul semnificativ al radioterapiei în prelungirea supraviețuirii, mai ales la pacienții imunocompetenți. Radioterapia este recomandată în special pacienților cu CSC inoperabil, având avantajul păstrării funcționalității și esteticii zonelor tratate. Imunosupresia s-a dovedit un factor de risc major, asociată cu prognostic nefavorabil, invazie tumorală mai agresivă și complicații frecvente. Deși sistemele actuale de stadializare sunt utile, recunoașterea oficială a imunosupresiei ca factor cheie lipsește. Combinația radioterapie-imunoterapie pare promițătoare pentru

îmbunătățirea răspunsului terapeutic. Factorii psihosociali, precum anxietatea și izolarea socială, influențează calitatea vieții pacienților, iar tratamentele chirurgicale agresive trebuie echilibrate cu riscul complicațiilor. Studiul recomandă integrarea biomarkerilor moleculare pentru stratificarea riscului și accesul la terapii noi, iar rezultatele confirmă rate bune de supraviețuire în cazul terapiei cu fracționare unică.

9.2. Studiul II: Cercetare privind rolul ulcerației cutanate în evoluția clinică a carcinomului scuamocelular și bazocelular din zona cervico-facială

9.2.1. Introducere

Apariția ulcerațiilor în carcinoamele cervico-faciale este determinată de invazia agresivă a celulelor tumorale, hipoxia locală și inflamația cronică care duc la necroză și degradarea țesuturilor. Creșterea rapidă a tumorii depășește capacitatea vascularizației locale, provocând moarte celulară și formarea ulcerelor. Tumorile distrug vasele de sânge și limfatice, cauzând inflamații persistente și hemoragii. Enzimele proteolitice, în special metaloproteinazele matriceale (MMP-2, MMP-9, MMP-1, MMP-13), precum și serin-proteazele și cathepsinele, degradează matricea extracelulară și colagenul, facilitând invazia tumorală și metastazarea. Aceste procese sunt stimulate de citokine proinflamatorii și factori de creștere secretați de celulele tumorale și stromale, ceea ce duce la colapsul structurii tisulare, agravarea leziunilor și împiedicarea regenerării.

9.2.2. Materiale si metode

Studiul a analizat 61 de pacienți cu ulceratii tegumentare, dintre care 41 sufereau de CSC și 20 deCBC. Monitorizarea acestora la Spitalul „Sfântul Apostol Andrei” din Galați a furnizat date despre incidență și supraviețuire, diferențiate pe sexe și perioade înainte și după radioterapie. Toți pacienții au semnat consimțământul pentru utilizarea datelor personale și medicale în cercetare.

9.2.3. Rezultate

Incidența carcinomului în zona cervico-facială a fost mai scăzută la femei comparativ cu bărbații, atât înainte, cât și după radioterapie. Totuși, numărul cazurilor a crescut la ambele sexe după tratament, sugerând fie un efect advers al radioterapiei, fie o detecție mai bună post-tratament. Supraviețuirea la 3 ani a fost mai mare pentru CBC decât pentru cel scuamos, iar femeile au avut rate superioare de supraviețuire față de bărbați. Bărbații au prezentat o progresie mai accentuată a bolii după radioterapie. Creșterea cazurilor după tratament a fost mai pronunțată la bărbați, în special pentru CBC, dar dimensiunea mică a eșantionului limitează interpretarea diferențelor de sex.

Graficul din stânga evidențiază o creștere semnificativă a cazurilor de carcinom scuamos (CSC) după radioterapie, cu o creștere mai pronunțată la bărbați, iar graficul din dreapta arată o creștere similară pentru carcinomul bazocelular (CBC), dar cu un procent mai mare la bărbați. Proporția medie a cazurilor noi post-radioterapie a fost de peste dublu pentru CSC (104,2%) și chiar

mai mare pentru CBC (216,7%), indicând un risc crescut de apariție a leziunilor după tratament.

Deși CBC are o rată mai mare de cazuri noi, supraviețuirea la 3 ani rămâne mai bună (87,7% vs. 69,6% pentru CSC), iar durata medie de supraviețuire este și ea mai mare în CBC (39 luni vs. 34 luni). Astfel, radioterapia este asociată cu creșterea incidenței ambelor tipuri de carcinom post-tratament, dar cu un impact diferit: CSC prezintă un risc mai mare de scădere a supraviețuirii, iar CBC un risc mai mare de progresie, dar cu supraviețuire relativ bună.

Studiul subliniază importanța monitorizării imunosupresiei în asociere cu ulcerarea, precum și diferențele legate de sex și tipul de carcinom, utilizând indicatori precum supraviețuirea la 3 ani și supraviețuirea medie (Figura 13).

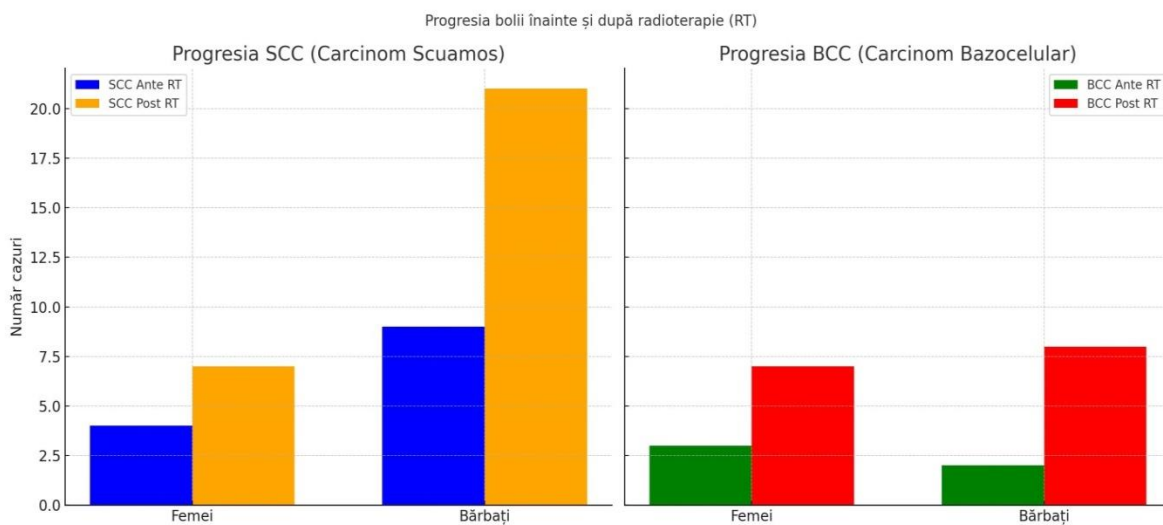


Figura 13. Apariția și progresia ulcerăției înainte și după administrarea radioterapiei

În lotul studiat, numărul cazurilor de CSC și CBC aproape s-a dublat după tratamentul cu radioterapie, sugerând o legătură posibilă între radioterapie și

apariția ulcerăției, prin influențarea sistemului imunitar. Femeile au avut rezultate mai bune decât bărbații, atât în ceea ce privește supraviețuirea medie, cât și rata supraviețuirii la 3 ani.

Analiza statistică a confirmat semnificația diferențelor în funcție de sex și efectuarea radioterapiei, cu valori p relevante pentru femei ($p=0.052$), rata supraviețuirii pe sexe ($p=0.004$) și media supraviețuirii pe sexe ($p=0.035$). Alte diferențe, precum numărul de cazuri înainte și după radioterapie, nu au atins semnificația statistică, dar indică tendințe clinice importante.

Se observă o evoluție diferită a bolii între sexe, cu bărbații mai susceptibili, posibil din cauza factorilor biologici sau stilului de viață, iar femeile beneficiază de un răspuns imun mai bun și, posibil, un acces diferit la îngrijire. Rezultatele sunt similare și pentru CBC, unde femeile au un avantaj datorat și detectării mai timpurii a bolii. Aceste concluzii evidențiază importanța luării în considerare a sexului și tipului de cancer în managementul pacienților.

Imunosupresia joacă un rol important în progresia cancerelor studiate, influențând negativ supraviețuirea pacienților. Supraviețuirea mai bună observată la femei indică necesitatea personalizării tratamentelor și clasificării pacienților în grupe de risc. Terapia țintită pentru reducerea efectelor imunosupresiei poate îmbunătăți semnificativ prognosticul.

Se recomandă o monitorizare atentă după radioterapie, în special pentru pacienții din grupele de risc. Ulcerarea tumorală, frecvent asociată cu severitatea bolii, a avut un impact negativ asupra supraviețuirii medii.

Caracteristicile demografico-clinice ale pacienților au fost obținute în mod anamnestic și centralizate astfel:

- Total pacienți: 61, dintre care 41 cu CSC și 20 cu CBC
- Distribuție pe sex: 21 femei și 40 bărbați.
- Radioterapie: 43 pacienți au efectuat cel puțin o ședință înainte de apariția ulcerăției, 18 nu au făcut radioterapie.
- Vârsta pacienților: medie 62 ani, cuprinsă între 23 și 81 ani; 7 pacienți sub 50 ani, 54 peste 50 ani.
- Factori de risc: 43 au expunere prelungită la raze UV, 11 au infecție HPV confirmată.
- Imunosupresie: cele mai frecvente patologii au fost alte neoplasme (18 pacienți), diabet zaharat (16), limfom (6), sclerodermie (3), mielom multiplu (1), infecție HIV (1).
- Tratament oncologic: 43 radioterapie, 15 chimioterapie, 3 tratament chirurgical, 0 imunoterapie.
- Stadiul TNM la apariția ulcerăției: majoritatea în stadiile avansate III (19) și IV (37); niciun pacient în stadiul I.
- Comorbidități frecvente: hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, steatoză hepatică, boli cronice renale, bronșită cronică, fibrilație atrială etc.
- Complicații observate: infecții (bacteriene, urinare, pneumonie), insuficiențe organice, sepsis, stop cardio-respirator, hemoragii locale.
- Mortalitate: 18 decese (29.5%) în rândul pacienților cu ulcerăție cutanată.

9.2.4. Discuții

Avantajele studiului particularităților cutanate ale CSC și CBC în evoluția bolii, cu o atenție sporită asupra pacienților imunosupresați, sunt variate, din mai multe puncte de vedere:

a) Studiile pot clasifica tipurile de ulceratii asociate carcinomului cervico-facial în funcție de severitate și pot corela aceste tipuri cu riscul de metastazare.

b) Evaluarea impactului de supraviețuire. Ulcerarea este un factor de risc independent pentru rate de supraviețuire reduse. Studiile pot ajuta la crearea unor modele de prognostic mai precise;

c) Înțelegerea mecanismelor biologice ale ulcerării (inflamația cronică, imunosupresia) poate duce la dezvoltarea terapiilor personalizate care să prevină progresia acestui fenomen și limitarea efectelor negative;

d) Optimizarea terapiei adjuvante prin tratamente mai agresive cum ar fi imunoterapia sau radioterapia, adaptate în funcție de severitatea ulcerării;

e) Studiile suplimentare pot demonstra factori asociați ulcerării, precum expunerea la soare, cicatricile cronice, imunosupresia, contribuind la reducerea expunerii la aceste riscuri;

f) Modificările ulceratiei în timpul tratamentului pot fi un indicator al eficienței terapiei, ajutând la ajustarea rapidă a protocolului;

g) Studiile asupra ulcerării pot dezvălui noi modificări în microambientul tumoral și al răspunsului imun, ceea ce contribuie la descoperirea biomarkerilor sau a terapiilor inovatoare. Înțelegerea rolului imunosupresiei în ulcerare poate îmbunătăți eficiența imunoterapiei atât în cazul CSC cât și pentru CBC.

În concordanță cu datele din literatură, rezultatele obținute din analiza celor 61 de cazuri cu carcinom cervico-facial ce au dezvoltat ulceratie cutanată oferă o

viziune amănunțită asupra impactului acestui fenomen asupra evoluției și prognosticului acestor pacienți. Post radioterapie, numărul de cazuri ulcerative crește atât în cazul CSC, de la 13 pacienți cu leziuni ulcerative care nu au efectuat radioterapie, la 28 pacienți. În cazul CBC, numărul cazurilor descoperite a crescut de la 5 pacienți cu ulceratie care nu au efectuat radioterapie la 15 pacienți post radioterapie.

Cele mai frecvente patologii citate au fost diabetul zaharat, alte neoplasme și insuficiența renală cronică. Patologiile imunosupresoare, precum alte neoplasme, au demonstrat o legătură directă între deficitul mecanismelor de apărare celulară și apariția ulceratiilor cutanate. În cadrul studiului, 18 pacienți au prezentat neoplasme suplimentare:

- Carcinom cu celule mici bronho-pulmonar: 9 pacienți
- Carcinom hepatocelular: 4 pacienți
- Osteosarcom: 3 pacienți
- Carcinom tiroidian nonmedular: 1 pacient
- Adenocarcinom colorectal: 1 pacient

Comorbiditățile regăsite în acest lot de pacienți au fost următoarele, în ordinea descrescătoare a frecvenței: hipertensiune arterială (38 de pacienți), hipercolesterolemie (31 de pacienți), steatoză hepatică (18 pacienți), boală cronică de rinichi (15 pacienți), bronșită cronică (15 pacienți), fibrilație atrială (12 pacienți), gastrită cronică (7 pacienți), cardiomiopatie ischemică (6 pacienți), pareze locomotorii (3 pacienți), astm bronșic (2 pacienți).

Complicațiile loco-regionale au avut un impact semnificativ asupra supraviețuirii pacienților cu carcinom cervico-facial. Cele mai frecvente complicații au fost suprainfecțiile bacteriene ale zonelor ulcerate (26 pacienți), apărute în medie la 1.5 luni de la ulcerare. Germenii izolați au inclus *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, și *Klebsiella spp*, cu supraviețuiri variind între 2 și 47.5 luni, în funcție de severitatea infecției și de bacteria implicată. Infecțiile au fost adesea polimicrobiene (63%) și au predominat în cazul pacienților cu diabet zaharat și mielom multiplu.

Alte complicații, precum infecțiile urinare, pneumonia interstițială, insuficiența respiratorie acută, insuficiența renală și sepsisul, au agravat prognosticul pacienților. Complicațiile sunt multifactoriale, fiind influențate de agresivitatea tumorii, tratamentele aplicate și comorbiditățile asociate.

Prevenirea acestor complicații necesită o abordare multidisciplinară, incluzând monitorizare atentă, profilaxie antimicrobiană și ajustarea tratamentelor. Din cauza numărului limitat de cazuri din acest studiu, analize statistice complexe nu au fost realizate, dar cercetări viitoare pe loturi mai mari ar putea clarifica corelațiile între ulcerare, imunosupresie și complicații.

9.2.5 Concluzii

Studiul evidențiază impactul sever al comorbidităților imunosupresoare asupra pacienților cu CSC și CBC din zona cervico-facială, în special în prezența ulcerărilor cutanate. Aceste comorbidități, cum ar fi alte neoplasme, diabetul

zaharat, sclerodermia, limfomul malign, mielomul multiplu și infecția HIV, cresc riscul de complicații severe și reduc semnificativ rata de supraviețuire, în special în stadiile avansate ale bolii (III și IV).

1. Demografia și supraviețuirea: Incidența maximă a cancerelor analizate a fost observată la bărbați între 58-64 de ani și la femei între 70-73 de ani. Bărbații au înregistrat o supraviețuire mai slabă, influențată de tumori avansate și ulcerații. Diferențele de gen în opțiunile terapeutice sugerează necesitatea unor abordări personalizate, mai ales pentru pacienții vârstnici.

2. Radioterapia și ulcerația: Radioterapia este asociată cu o creștere a cazurilor de ulcerație, în special la bărbați, contribuind la deteriorarea țesuturilor și scăderea capacității de regenerare. În CSC, ulcerația este un indicator al agresivității tumorale, cu impact negativ asupra supraviețuirii. În CBC, deși ulcerația afectează mai puțin supraviețuirea, monitorizarea rămâne esențială.

3. Tratament paliativ: Combinația dintre radioterapie postoperatorie și acoperire chirurgicală a ulcerelor neoplazice inoperabile a demonstrat beneficii în controlul durerii și calitatea vieții.

4. Management multidisciplinar prin: Implicarea echipelor multidisciplinare de specialiști (chirurghi, dermatologi, oncologi, radioterapeuți) este esențială pentru optimizarea tratamentului; Identificarea pacienților cu risc ridicat de ulcerație este crucială pentru a le oferi acces la terapii personalizate și studii clinice; Studiul subliniază necesitatea monitorizării și tratamentului adaptat pentru pacienții imunosupresați, precum și a prevenirii complicațiilor severe prin intervenții timpurii și strategii paliative combinate. Progresul în înțelegerea patologiei și

implicarea echipelor multidisciplinare poate îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții pacienților afectați.

9.3. Studiul III: Impactul apariției necrozei tisulare asupra evoluției carcinomului scuamocelular și bazocelular din zona cervico-facială

9.3.1. Introducere

Necroza în CSC și CBC apare din cauza ischemiei, hipoxiei severe, acumulării de specii reactive de oxigen și inflamației cronice, fiind agravată de proliferarea tumorală rapidă și intervenții precum radioterapia. În CSC avansat, necroza centrală este asociată cu progresia rapidă și un prognostic prost, în timp ce în CBC este mai rară, apărând în formele infiltrative sau recurente. Complicațiile includ hemoragia masivă și suprainfecțiile. Necroza este influențată de citokine precum TNF- α și IL-1 β și este mai frecventă în tumorile agresive, dar nu este un factor predictiv principal al recurenței.

9.3.2. Materiale si metode

Studiul a urmărit evoluția necrozei cutanate la pacienții cu CSC și CBC cervico-faciale tratați oncologic în perioada 2019-2021, analizând incidența necrozei, rata supraviețuirii la 3 ani și media supraviețuirii. Diferențele dintre radioterapie și alte tratamente au fost investigate, identificând factorii prognostici și impactul necrozei asupra evoluției clinice. O revizuire a literaturii internaționale a completat analiza, comparând date despre factori de risc, subtipuri histologice și

prognostic. Studiul oferă informații valoroase pentru adaptarea strategiilor terapeutice și identificarea precoce a pacienților vulnerabili.

9.3.3. Rezultate

În perioada 2019-2021, din 134 pacienți cu carcinoame cervico-faciale, 37 au dezvoltat necroză cutanată locală. Studiul a analizat incidența necrozei, supraviețuirea la 3 ani și media supraviețuirii în funcție de sex și tip tumoral, evidențiind diferențe legate de radioterapie. Rezultatele permit identificarea factorilor prognostici și sprijină adaptarea tratamentelor și monitorizarea pacienților.

S-a evidențiat o incidență semnificativ mai mare a necrozei cutanate în CSC comparativ cu CBC, în special după radioterapie, care agravează leziunile vasculare și inflamația locală. Studiul arată că CSC are un prognostic mai nefavorabil, cu mai multe cazuri de necroză și o supraviețuire la 3 ani mai scăzută, în contrast cu CBC, unde evoluția mai lentă și controlată corelează cu o incidență redusă a necrozei și o supraviețuire mai bună. Diferențele semnificative statistice ($p=0.006$) între sexe și în funcție de radioterapie subliniază impactul acestor factori asupra evoluției bolii.

Imunosupresia contribuie semnificativ la apariția necrozei în CSC și CBC, sporind vulnerabilitatea țesuturilor la hipoxie și afectarea vasculară. Datele din tabelul 10 indică o creștere importantă a incidenței necrozei după radioterapie, în special la pacienții imunosupresați. În CSC, necroza post-radioterapie este mai

frecventă la bărbați (10 cazuri) comparativ cu femeile (4 cazuri), iar în CBC imunosupresia accentuează și mai mult riscul de complicații.

9.3.4. Discuții

Mai mulți factori contribuie la apariția necrozei cutanate în CSC și CBC, printre care localizarea tumorii în zone cu vascularizație redusă (scalp, pavilion auricular) și prezența comorbidităților ce afectează circulația periferică, precum diabetul zaharat sau boala vasculară periferică. Imunosupresia, întâlnită la pacienții cu transplanturi sau infecție HIV, agravează necroza prin colonizarea bacteriană sau fungică a țesuturilor ischemice. Clinic, necroza se manifestă prin ulcerații profunde, dureroase, cu margini neregulate și bază necrotică; în CSC, aceste leziuni prezintă adesea semne inflamatorii (eritem, edem), în timp ce în CBC necroza este frecventă în tumori avansate sau tratate neadecvat, asociindu-se cu margini perlate și secreții sero-sanguinolente.

Necroza tisulară în CSC și CBC este frecvent complicată de suprainfecții bacteriene, celulită sau fasceită necrozantă, cu risc crescut de sepsis la pacienții imunosupresați, iar hemoragia masivă datorată invaziei vasculare reprezintă o complicație severă. Tratamentul necrozei necesită o abordare multidisciplinară, incluzând debridare chirurgicală, antibiotice, terapii vasopresoare și îngrijiri paliative pentru pacienții cu tumori avansate. Comparativ cu literatura de specialitate, studiul confirmă asocierea necrozei cu formele avansate, în special CSC, și evidențiază o incidență crescută a necrozei după radioterapie, datorată afectării endoteliului vascular și generării de specii reactive de oxigen. Diferențele între datele locale și cele din literatură pot fi explicate prin variabilitatea cohortelor

și protocoalelor terapeutice, subliniind importanța corelării informațiilor pentru optimizarea tratamentului.

Pacienții imunosupresați, inclusiv cei tratați cu corticosteroizi, sunt mai predispuși la infecții secundare care agravează necroza tisulară și scad semnificativ supraviețuirea la 3 ani, mai ales în carcinomul scuamocelular (50% la femei), comparativ cu carcinomul bazocelular (58,3%). Studiul evidențiază impactul combinat al necrozei și imunosupresiei asupra prognosticului, subliniind necesitatea monitorizării stricte și a tratamentelor personalizate pentru acești pacienți (Figura 23). De asemenea, în condiții de stres sever, moartea celulară programată necroptotică, mediată de kinazele RIPK1 și RIPK3, joacă un rol important, fiind influențată de stresul oxidativ.

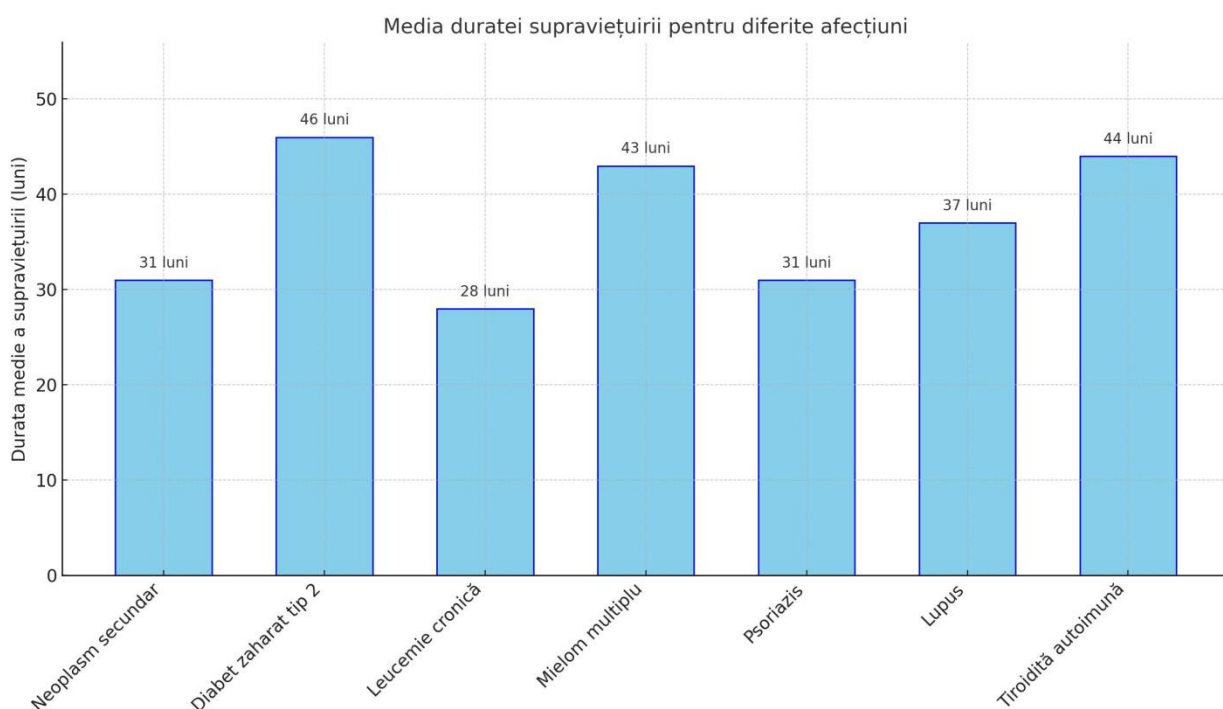


Figura 23. Analiza comparativă a mediei supraviețuirii pentru fiecare patologie asociată

Caracteristici demografice și clinice ale pacienților care au dezvoltat necroză cutanată locală din lotul cercetat:

1. Repartizarea pe tipul de carcinom cervico-facial: 25 de pacienți diagnosticați cu CSC, 12 pacienți diagnosticați cu CBC.

2. Distribuția pacienților în funcție de sex: 10 femei, 27 de bărbați.

3. Criteriul efectuării radioterapiei în cursul schemelor de tratament propuse înainte de apariția necrozei: 26 de pacienți.

4. Criteriul vârstei: pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 50 de ani, 5 pacienți; vârsta mai mare de 50 de ani: 32 de pacienți. Intervalul de vârstă regăsit a fost între 41 și 86 de ani. Vârsta medie înregistrată a pacienților a fost 73 de ani.

5. Factori de risc detectați anamnestic: expunere prelungită la raze UV, 17 pacienți; 2 pacienți cu infecție confirmată HPV.

6. Pacienți confirmați cu patologii imunosupresoare: cancere secundare, 14 cazuri; diabet zaharat tip 2, 11 cazuri; leucemie cronică, 5 cazuri; mielom multiplu, 3 cazuri; psoriazis, 2 cazuri; lupus sistemic eritematos, 2 cazuri; tiroidită autoimună Hashimoto, 1 caz.

7. Tipul de tratament oncologic urmat: radioterapie, 26 de pacienți; chimioterapie, 29 de pacienți; tratament chirurgical, 11 pacienți; imunoterapie, 0 pacienți.

8. Stadiul TNM în momentul apariției necrozei: stadiul I, 0 pacienți; stadiul II, 0 pacienți; stadiul III, 8 pacienți; stadiul IV, 29 de pacienți.

9. Comorbiditățile cele mai des întâlnite în ordinea descrescătoare a frecvenței: diabetul zaharat tip 2, hipertensiune arterială, steatoza hepatică, hipercolesterolemie, anemia normocromă normocitară, boala cronică de rinichi, gastrita cronică, fibrilație atrială, bronșita cronică, cardiomiopatie ischemică, ciroza hepatică.

10. Complicații detectate pe parcursul studiului: suprainfecție bacteriană a zonei ulcerate, infecție urinară, insuficiență hepatică, insuficiență renală, pneumonie, insuficiență respiratorie acută, sepsis, hemoragie locală.

11. Decese înregistrate pe parcursul studiului: 14 pacienți, un procent de 37,83% din totalul cazurilor ce au dezvoltat necroză cutanată locală.

9.3.5. Concluzii

Necroza în CSC și CBC rezultă dintr-un proces complex ce implică ischemie, inflamație și toxicitate celulară, agravată de tratamente oncologice. CBC are un prognostic mai bun, cu supraviețuire mai mare și incidență mai mică a necrozei. Diferențele de gen indică o nevoie de abordări terapeutice personalizate, în special pentru bărbați. Imunosupresia, în special când este asociată cu alte neoplasme, afectează negativ supraviețuirea, în special la CBC. Necroza apare mai frecvent după radioterapie, mai ales în CSC și la bărbați, evidențiind necesitatea unui management atent pentru a reduce complicațiile. Aceste date subliniază importanța monitorizării continue și a adaptării tratamentului în funcție de sex, tipul tumorii și factorii de risc.

9.4. Studiul IV: Efectele asocierii suprainfecției bacteriene locale în evoluția carcinomului scuamos celular și bazocelular

9.4.1. Introducere

Suprainfecția bacteriană locală este o complicație frecventă în evoluția CSC și CBC, fiind favorizată de necroza tumorală, imunosupresie și tratamente oncologice precum radioterapia și chimioterapia, care afectează integritatea țesuturilor și răspunsul imun. Aceste modificări tisulare, împreună cu hipoxia și drenajul limfatic compromis, creează un mediu propice proliferării bacteriene, complicând vindecarea leziunilor. Studiul analizează incidența suprainfecțiilor bacteriene, supraviețuirea la 3 ani și media supraviețuirii în pacienți tratați prin radioterapie și alte metode, subliniind importanța diagnosticării precoce și managementului adecvat pentru prevenirea complicațiilor și îmbunătățirea calității vieții.

Radioterapia și chimioterapia, utilizate în terapia majorității cazurilor cu aceste tipuri de cancer, contribuie la alterarea răspunsului imun și la afectarea integrității barierei epiteliale. Astfel, este facilitată colonizarea bacteriană și dezvoltarea infecțiilor.

9.4.2. Materiale și metode

Studiul a urmărit pacienții cu CSC și CBC cervico-facial care au dezvoltat suprainfecție bacteriană, confirmată prin culturi repetate, monitorizând rata supraviețuirii la 3 ani și media supraviețuirii pe sexe și tipuri de carcinom. Datele

au fost colectate interdisciplinar și analizate statistic prin Chi-pătrat și t-test, evidențiind diferențe semnificative. A fost investigată și influența stării biologice, cu accent pe pacienții imunosupresați față de cei imunocompetenți, iar rezultatele au fost comparate cu literatura de specialitate actuală.

9.4.3. Rezultate

Din totalul de 134 de pacienți cu carcinom cervico-facial evaluați pentru manifestările cutanate locale, 41 au dezvoltat suprainfecție bacteriană tumorală, criteriu esențial pentru includerea în studiu. Datele colectate prin anamneză și monitorizare periodică au fost centralizate și sunt prezentate în tabelul 11. Au fost detectate diferențe între incidența suprainfecției bacteriene locale între cele două tipuri de carcinom studiate. CSC a înregistrat mai multe cazuri, 29 cazuri versus 12 cazuri de CBC. Sexul masculin, și de această dată, a înregistrat aproximativ un număr dublu față de sexul feminin (27 de bărbați versus 14 femei).

Toți cei 41 de pacienți din cadrul lotului studiat care au avut culturi bacteriene pozitive de la nivelul formațiunilor tumorale au primit tratament antibiotic local și general conform antibiogramelor. Germenii izolați în culturile efectuate au fost, în ordinea descrescătoare a frecvenței acestora, următorii:

a) Germeni Gram-pozitivi: *Staphylococcus aureus*, 12 cazuri; *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent, 5 cazuri; *Streptococcus pyogenes*, 7 cazuri;

b) Germeni Gram-negativi: *Pseudomonas aeruginosa*, 9 cazuri; *Escherichia coli*, 4 cazuri; *Enterobacter*, 3 cazuri;

c) Anaerobi: Bacteroides, 2 cazuri; Clostridium spp., 2 cazuri; Fusobacterium spp., 1 caz.

Datele clinice au evidențiat o semnificație statistică importantă, cu o valoare $p=0.038$ pentru supraviețuirea la 3 ani, indicând diferențe semnificative între femei și bărbați în contextul suprainfecției bacteriene. Incidența și prognosticul diferă între CSC și CBC, fiind influențate de apariția suprainfecției.

Din total, 11 pacienți (5 femei și 6 bărbați) au dezvoltat suprainfecție fără să fi primit radioterapie, urmând alte tratamente oncologice, iar 30 de pacienți au dezvoltat suprainfecție după radioterapie.

9.4.4. Discuții

În perioada 2019-2022, 30,59% dintre pacienții cu carcinom cervico-facial evaluați la Spitalul „Sfântul Andrei” din Galați au dezvoltat suprainfecție bacteriană locală, cu o incidență mai mare post-radioterapie, însă fără diferențe statistic semnificative între cazurile ante și post-radioterapie pentru ambele sexe. Supraviețuirea medie în luni a fost ușor mai scăzută la femei față de bărbați, păstrând un tipar similar pentru CSC și CBC, deși literatura susține un avantaj imunologic și prognostic pentru femei. Imunosupresia a fost un factor crucial, fiind prezentă la 85,3% dintre pacienții cu suprainfecție, cei mai frecvenți factori fiind diabetul zaharat tip 2 și neoplasmele secundare, iar unele cazuri având asocieri multiple de patologii imunosupresoare. Aceste date evidențiază impactul semnificativ al imunosupresiei asupra evoluției și supraviețuirii în carcinomul cervico-facial.

Toți cei 35 de pacienți imunocompromiși din studiu au dezvoltat suprainfecție bacteriană asociată ulcerării sau necrozei locale, diabetul zaharat tip 2 fiind principalul factor implicat, datorită afectării răspunsului imun și a angiopatiei diabetice care favorizează colonizarea bacteriană. Supraviețuirea în rândul pacienților diabetici a variat între 7,5 luni și 41 de luni, evidențiind impactul sever al acestei comorbidități asupra evoluției carcinomului cervico-facial. A doua patologie imunosupresoare frecvent întâlnită a fost prezența neoplasmului secundar, cu pacienți care asociau carcinomul cervico-facial cu tumori precum carcinomul bronhopulmonar cu celule mici, carcinom esofagian sau hepatocarcinom, supraviețuirea variind semnificativ între cazuri, subliniind complexitatea și severitatea prognosticului în aceste situații.

Leucemia cronică a slăbit semnificativ răspunsul imun al pacienților, favorizând extinderea rapidă a suprainfecției bacteriene și agravând deteriorarea țesutului tumoral, cu supraviețuiri între 3 și 29 de luni. Sclerodermia a contribuit la ischemie cronică și a agravat complicațiile radioterapiei, dar pacienții afectați au prezentat supraviețuiri mai lungi, între 25 și 44 de luni. Complicațiile severe, inclusiv sepsisul, au afectat profund calitatea vieții și prognosticul, cu 7 pacienți diagnosticați cu răspuns inflamator sistemic sever și 4 decese, mortalitatea fiind mai ridicată la pacienții imunocompromiși cu infecție bacteriană confirmată.

Endocardita și pneumonia bacteriană au reprezentat complicații majore, cu evoluții severe și mortalitate crescută. Doi pacienți cu endocardită au decedat în câteva săptămâni, iar 12 pacienți au dezvoltat infecții pulmonare, dintre care 4 au avut insuficiență respiratorie acută. Traheostomia, necesară în 5 cazuri pentru obstrucția căilor aeriene, a facilitat infectarea bacteriană pulmonară, crescând rata mortalității la 41.6%. Aceste constatări sunt susținute de literatura recentă, care

evidențiază riscul crescut de pneumonie bacteriană și mortalitate ridicată în rândul pacienților cu cancer cervico-facial traheotomizați.

9.4.5. Concluzii

Suprainfecția bacteriană locală a afectat 30.59% dintre pacienții studiați, fiind mai frecventă după radioterapie și având un prognostic dependent de diagnosticul și tratamentul prompt, în special antibioterapia adaptată. Imunosupresia, prezentă la 85.3% dintre acești pacienți, a fost un factor decisiv în evoluția bolii, cu patologii dominante precum diabetul zaharat tip 2 și neoplasmele secundare, influențând supraviețuirea între 7.5 și 45 de luni. Studiul recomandă profilaxia infecțiilor, monitorizarea riguroasă a pacienților imunocompromiși, tratamente intensive pentru complicații severe, implementarea protocoalelor de detectare precoce și suportul psihologic și nutrițional pentru pacienții cu prognostic rezervat.

CAPITOLUL 10. CONCLUZII

Studiul realizat asupra CSC și CBC din zona cervico-facială confirmă datele din literatura de specialitate, evidențiind o creștere a incidenței corelată cu înaintarea în vârstă și expunerea la radiații UV, în special la persoanele cu fototipuri deschise. CSC se manifestă mai agresiv, cu rate mai scăzute de supraviețuire și o tendință crescută spre metastaze, în timp ce CBC are un prognostic mai favorabil. Imunosupresia reprezintă un factor major de risc, diminuând semnificativ supraviețuirea, în special în cazurile asociate cu diabet,

neoplasme secundare sau limfom. Bărbații prezintă o incidență și complicații mai frecvente, în timp ce femeile beneficiază de o supraviețuire ușor mai bună. Radioterapia, deși eficientă, poate accentua necroza și inflamația locală, mai ales la pacienții imunocompromiși. Ulcerarea și necroza, frecvent întâlnite, sunt adesea complicate de suprainfecții bacteriene, hemoragii și insuficiențe organice, cu un impact negativ major asupra prognosticului.

Incidența suprainfecției bacteriene a fost de 30.59%, cu o predominanță clară la pacienții imunocompromiși (85.3%), iar bărbații au fost mai afectați decât femeile. Supraviețuirea în cazul pacienților cu imunosupresie a variat între 7.5 și 45 de luni, iar complicațiile severe, inclusiv sepsisul și insuficiențele multiple, au condus la mortalitate ridicată. Cercetarea recomandă profilaxia infecțiilor și necrozei, monitorizarea atentă a pacienților cu comorbidități imunosupresoare și intervenții chirurgicale precoce pentru îndepărtarea țesuturilor necrotice, cu scopul de a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții.

CAPITOLUL 11. CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ORIGINALITATEA CERCETĂRII

11.1. Originalitatea cercetării

Toate cele patru studii incluse în cercetare se axează pe identificarea factorilor de risc, în special imunosupresia, și relația acestora cu tratamentele oncologice (radioterapie, chimioterapie, chirurgie) în apariția suprainfecției bacteriene asociate carcinomului cervico-facial. Analiza integrativă a datelor

clinice, inclusiv variabile demografice și comorbidități majore precum diabetul zaharat tip 2 și limfomul malign, evidențiază influența decisivă a acestor factori asupra prognosticului pacienților. Studiile oferă informații originale privind microbiota tumorală, în special implicarea bacteriilor precum *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa*, în contextul leziunilor necrotice și tratamentelor aplicate. Focalizarea pe impactul imunosupresiei și al terapiei oncologice asupra riscului de suprainfecție și supraviețuire deschide perspective pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice noi, orientate spre susținerea sistemului imunitar al pacientului. Totodată, programele de clasificare a riscului bazate pe factori clinici și istorici contribuie la implementarea profilaxiei și managementului eficient al complicațiilor, facilitând o abordare personalizată în tratarea carcinomelor cervico-faciale.

Doctorandul a participat la elaborarea protocoalelor clinice și a răspândit rezultatele cercetării prin publicații științifice și prezentări la congrese internaționale.

11.2 Protocol pentru identificarea riscului de suprainfecție bacteriană în carcinoamele cervico-faciale

Protocolul pentru identificarea riscului de suprainfecție bacteriană cutanată în CSC și CBC din zona cervico-facială a fost dezvoltat pentru a răspunde unei nevoi stringente din practica medicală actuală (ANEXA 1). În contextul creșterii alarmante a incidenței acestor tipuri de cancer și a complicațiilor asociate lor, acest instrument oferă un cadru sistematic în evaluarea riscului și ghidarea intervențiilor medicale.

11.2.1. Modul de elaborare a protocolului

Protocolul a fost elaborat pe baza unei analize detaliate a datelor clinice și paraclinice ale pacienților, integrând factori de risc relevanți identificați în literatura de specialitate, precum imunosupresia, dimensiunea tumorii și istoricul tratamentelor oncologice. Abordarea multidisciplinară a implicat expertiza în oncologie, dermatologie, chirurgie și alte domenii conexe pentru a fundamenta criteriile incluse. Astfel, a fost creat un barem de risc structurat pe trei niveluri — scăzut, mediu și crescut — menit să faciliteze deciziile clinice și să optimizeze managementul pacienților în funcție de profilul individual de risc pentru apariția ulcerării, necrozei și suprainfecției cutanate.

11.2.2. Implicațiile și avantajele protocolului în activitatea medicală

Implementarea protocolului are implicații majore în gestionarea pacienților cu carcinoame cervico-faciale. Prin utilizarea acestuia, medicii pot identifica precoce pacienții susceptibili de a dezvolta suprainfecții bacteriene, prevenind astfel complicațiile severe și reducând rata mortalității.

Obiective

a) Standardizarea practicii medicale: Protocolul oferă un cadru unitar, reducând variabilitatea deciziilor medicale între specialiști. Acest fapt contribuie la creșterea calității îngrijirii și la reducerea erorilor.

b) Prevenția complicațiilor locale și sistemice: Pacienții cu risc crescut beneficiază de măsuri profilactice, cum ar fi administrarea de antibiotice și monitorizarea săptămânală, prevenind apariția infecțiilor severe sau a sepsisului.

c) Optimizarea resurselor medicale: Clasificarea pacienților pe categorii de risc permite alocarea eficientă a resurselor. Spre exemplu, pacienții cu risc scăzut necesită doar supraveghere periodică, în timp ce pacienții cu risc crescut beneficiază de îngrijiri intensive.

d) Îmbunătățirea calității vieții: Prin monitorizarea atentă a semnelor precoce de infecție și gestionarea comorbidităților, protocolul contribuie la reducerea disconfortului și la creșterea supraviețuirii

Avantajele utilizării protocolului

- Simplificarea deciziilor medicale prin criterii clare ce permit identificarea rapidă a pacienților cu risc.
- Personalizarea tratamentului prin recomandări adaptate în funcție de scorul individual al fiecărui pacient.
- Prevenție eficientă datorită măsurilor profilactice incluse, care reduc incidența complicațiilor locale și sistemice.
- Consolidarea echipei medicale, implicând specialiști din diverse domenii medicale, inclusiv paliative, care asigură o îngrijire completă a pacienților.

Protocolul dezvoltat din această cercetare este un instrument valoros pentru îmbunătățirea rezultatelor clinice și a calității vieții pacienților cu carcinoame cervico-faciale, contribuind la o medicină preventivă și orientată spre pacient.

ANEXE

ANEXA 1 .PROPUNERE DE PROTOCOL ÎN CHESTIONAREA PACIENȚILOR DIAGNOSTICAȚI CU CARCINOM SCUAMOCELULAR ȘI BAZOCELULAR ÎN VEDEREA EVALUĂRII RISCULUI APARIȚIEI SUPRAINFECȚIEI BACTERIENE CUTANATE

Prezentul protocol se adresează personalului medical în contact direct cu pacienți diagnosticați cu carcinom scuamocelular și bazocelular în zona cervico-facială și recomandă criterii de identificare precoce a riscului apariției suprainfecției bacteriene cutanate.

Scop: Identificarea și monitorizarea pacienților cu risc crescut de a dezvolta suprainfecție bacteriană cutanată în urma diagnosticului de carcinom scuamocelular și bazocelular în zona cervico-facială.

I. Factori de risc anamnestici, comportamentali și de mediu:

I.1. Pacientul este o persoană de sex masculin?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

I.2. Pacientul are vârstă > 50 de ani?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

I.3. Pacientul a avut o expunere prelungită la raze UV de-a lungul vieții sau în ultimii 3 ani?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

I.4. Pacientul a fost diagnosticat pozitiv cu infecția HPV?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

I.5. Pacientul a fost diagnosticat cu o afecțiune patologică imunosupresoare (inclusiv alte afecțiuni oncologice)?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

I.6. Pacientul prezintă fototip de tip I sau II?

Da (1 punct) / Nu (0 puncte)

I.7. Pacientul a avut o perioadă de timp mai lungă de 1 an de zile de la primul simptom până la inițierea unei terapii anticanceroase?

Da (1 punct) / Nu (0 puncte)

I.8. Pacientul are acces la servicii medicale?

Da (0 puncte) / Nu (3 puncte)

I.9. Pacientul întâmpină dificultăți în a beneficia rapid de servicii medicale?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

II. Antecedente personale patologice oncologice

II.1. Pacientul are diagnostic confirmat de carcinom scuamocelular slab diferențiat în zona cervico-facială?

Da (3 puncte) / Nu (0 puncte)

II.2. Pacientul are diagnostic confirmat de carcinom bazocelular forma infiltrativă în zona cervico-facială?

Da (3 puncte) / Nu (0 puncte)

II.3. Dimensiunea formațiunii tumorale primare este mai mare de 2 cm în prezent?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

III. Istoric al tratamentelor efectuate

III.1. Pacientul a efectuat tratament chirurgical local al formațiunii tumorale primare?

Da (0 puncte) / Nu (2 puncte)

III.2. Pacientul a efectuat radioterapie în schemă completă?

Da (3 puncte) / Nu (0 puncte)

III.3. Pacientul a avut cel puțin o perioadă de spitalizare prelungită (>2 luni)?

Da (2 puncte) / Nu (0 puncte)

IV. Istoric cutanat al zonei afectate

IV.1. Pacientul a suferit de radiodermatită?

Da (4 puncte) / Nu (0 puncte)

IV.2. Pacientul a experimentat necroză locală în zona formațiunii tumorale cervico-facială?

Da (4 puncte) / Nu (0 puncte)

IV.3. Pacientul a experimentat ulceratie locală în zona formațiunii tumorale cervico-facială?

Da (4 puncte) / Nu (0 puncte)

Baremul categoriilor de risc

Risc scăzut (0-10 puncte): Pacienții încadrați în acest scor au un risc minim de a dezvolta suprainfecție bacteriană cutanată în zona formațiunii tumorale cervico-faciale. Se recomandă supravegherea medicală periodică și instruirea măsurilor de prevenție.

Risc mediu (11-21 puncte): Pacienții încadrați în acest scor prezintă un risc crescut de a dezvolta suprainfecție bacteriană cutanată în zona formațiunii tumorale cervico-faciale și implicit complicații locale și sistemice. Se recomandă monitorizarea lunară a semnelor de infecție, tratamentul primelor semne de infecție sau inflamație locală cu substanțe antiseptice și antimicrobiene. Profilaxia

antimicrobiană locală reprezintă o altă intervenție pentru acești pacienți, în special în cazul prezenței necrozei și a ulcerăției. Evaluarea fluxului sanguin local abordează identificarea unei vascularizații deficitare. Gestionarea și controlul comorbidităților imunosupresoare, în special a diabetului zaharat.

Risc crescut (>22 puncte): Acești pacienți prezintă un risc crescut de a dezvolta suprainfecție bacteriană cutanată în zona formațiunii tumorale cervico-faciale. Se impune o evaluare medicală de specialitate săptămânală în vederea evoluției locale a formațiunii tumorale maligne. Administrarea profilactică de antibiotice pe cale orală sau intravenoasă, în funcție de spectrul bacterian specific și istoricul pacientului. Recoltare regulată de probe pentru a identifica o posibilă infecție bacteriană. Implicarea unei echipe de îngrijire paliativă în gestionarea durerii și consiliere psihologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Adashek, J. J., Subbiah, I. M., Matos, I., Garralda, E., Menta, A. K., Ganeshan, D. M., & Subbiah, V. (2020). Hyperprogression and Immunotherapy: Fact, Fiction, or Alternative Fact? *Trends in Cancer*, 6(3), 181–191. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.01.005>
2. Addeo, R., Pompella, L., Vitale, P., Fattoruso, S. I. S., Di Giovanni, I., Perri, F., Caraglia, M., Fasano, M., & Arigliani, R. (2022). The Art of Counseling in the Treatment of Head and Neck Cancer: Exploratory Investigation among Perceptions of Health Professionals in Southern Italy. *Current Oncology*, 29(9), 6277–6286. <https://doi.org/10.3390/curroncol29090493>
3. Afnan, Q., Kaiser, P. J., Rafiq, R. A., Nazir, L. A., Bhushan, S., Bhardwaj, S. C., Sandhir, R., & Tasduq, S. A. (2016). Glycyrrhizic acid prevents ultraviolet-B-induced photodamage: A role for mitogen-activated protein kinases, nuclear factor kappa B and mitochondrial apoptotic pathway. *Experimental Dermatology*, 25(6), 440–446. <https://doi.org/10.1111/exd.12964>
4. Agarwal, V., Bell, G. W., Nam, J.-W., & Bartel, D. P. (2015). Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. *eLife*, 4, e05005. <https://doi.org/10.7554/eLife.05005>
5. Alsahafi, E., Begg, K., Amelio, I., Raulf, N., Lucarelli, P., Sauter, T., & Tavassoli, M. (2019). Clinical update on head and neck cancer: Molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death & Disease*, 10(8), 540. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1769-9>
6. Amit, M., Takahashi, H., Dragomir, M. P., Lindemann, A., Gleber-Netto, F. O., Pickering, C. R., Anfossi, S., Osman, A. A., Cai, Y., Wang, R., Knutsen, E., Shimizu, M., Ivan, C., Rao, X., Wang, J., Silverman, D. A., Tam, S., Zhao, M., Caulin, C., ... Myers, J. N. (2020). Loss of p53 drives neuron reprogramming in head and neck cancer. *Nature*, 578(7795), 449–454. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1996-3>
7. Anderson, R., Mkhize, N. M., Kgokolo, M. M. C., Steel, H. C., Rossouw, T. M., Anderson, L., & Rapoport, B. L. (2025). Current and Emerging Insights into the Causes, Immunopathogenesis, and Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 17(10), 1702. <https://doi.org/10.3390/cancers17101702>
8. Andrade, N. M. M., de Oliveira Santos, A. B., Cernea, C. R., & Brandao, L. G. (2013). Perineural Invasion in Head and Neck Basal Cell Carcinomas: A Major Factor in Mutilating Tumors. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 149(S2), P183–P184. <https://doi.org/10.1177/0194599813496044a126>

9. Antoszczak, M., Maubec, E., Duval-Modeste, A.-B., Jannic, A., Jacobzone-Leveque, C., Lesbazeilles, R., Skowron, F., Solub, D., Ancel, J., Mortier, L., & Viguier, M. (2024). Efficacy and safety of cemiplimab in cutaneous squamous cell carcinoma on chronic wounds: A French retrospective study. *EJC Skin Cancer*, 2, 100273. <https://doi.org/10.1016/j.ejcskn.2024.100273>
10. Ardeshirpour, F., Apisarnthanarax, S. J., Park, R. C. W., David, H., Rosenman, J., & Shores, C. G. (2008). S177 – Treatment Efficacy of Locally Advanced Skin Cancers. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 139(S2), P135–P135. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.05.351>
11. Arron, S. T., Wysong, A., Hall, M. A., Bailey, C. N., Covington, K. R., Kurley, S. J., Goldberg, M. S., Kasprzak, J. M., Somani, A., Ibrahim, S. F., Brodland, D. G., Cleaver, N. J., Maher, I. A., Xia, Y., Koyfman, S. A., & Newman, J. G. (2022). Gene expression profiling for metastatic risk in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 7(1), 135–144. <https://doi.org/10.1002/lio2.724>
12. Asai, J., & Ohyama, M. (2014). Human papillomavirus and cutaneous squamous cell carcinoma: Does ethnicity matter? *British Journal of Dermatology*, 171(4), 689–689. <https://doi.org/10.1111/bjd.13318>
13. Azzimonti, B., Ballacchino, C., Zanetta, P., Cucci, M. A., Monge, C., Grattarola, M., Dianzani, C., Barrera, G., & Pizzimenti, S. (2023). Microbiota, Oxidative Stress, and Skin Cancer: An Unexpected Triangle. *Antioxidants*, 12(3), 546. <https://doi.org/10.3390/antiox12030546>
14. Bachar, G., Mizrachi, A., Rabinovics, N., Guttman, D., Shpitzer, T., Ad-El, D., & Hadar, T. (2016). Prognostic factors in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ear, Nose, & Throat Journal*, 95(10–11), E32–E36.
15. Baggi, A., Quaglino, P., Rubatto, M., Depenni, R., Guida, M., Ascierto, P. A., Trojaniello, C., Queirolo, P., Saponara, M., Peris, K., Spagnolo, F., Bianchi, L., Galitiis, F. D., Potenza, M. C., Proietti, I., Marconcini, R., Botticelli, A., Barbieri, V., Licitra, L., ... Bossi, P. (2021). Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *European Journal of Cancer*, 157, 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.08.018>
16. Bailey, P., Ridgway, R. A., Cammareri, P., Treanor-Taylor, M., Bailey, U.-M., Schoenherr, C., Bone, M., Schreyer, D., Purdie, K., Thomson, J., Rickaby, W., Jackstadt, R., Campbell, A. D., Dimonitsas, E., Stratigos, A. J., Arron, S. T., Wang, J., Blyth, K., Proby, C. M., ... Inman, G. J. (2023). Driver gene combinations dictate cutaneous squamous cell carcinoma disease continuum progression. *Nature Communications*, 14, 5211. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40822-9>
17. Basset-Séguin, N., Hauschild, A., Kunstfeld, R., Grob, J., Dréno, B., Mortier, L., Ascierto, P. A., Licitra, L., Dutriaux, C., Thomas, L., Meyer, N., Guillot, B., Dummer, R., Arenberger, P., Fife, K., Raimundo, A., Dika, E., Dimier, N., Fittipaldo, A., ... Hansson, J. (2017). Vismodegib in patients with

- advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *European Journal of Cancer*, 86, 334–348. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>
18. Bauml, J., Seiwert, T. Y., Pfister, D. G., Worden, F., Liu, S. V., Gilbert, J., Saba, N. F., Weiss, J., Wirth, L., Sukari, A., Kang, H., Gibson, M. K., Massarelli, E., Powell, S., Meister, A., Shu, X., Cheng, J. D., & Haddad, R. (2017). Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*, 35(14), 1542–1549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1524>
 19. Becker, A.-S., Kluge, C., Schofeld, C., Zimpfer, A. H., Schneider, B., Strüder, D., Redwanz, C., Ribbat-Idel, J., Idel, C., & Maletzki, C. (2023). Identifying Predictive Biomarkers for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Response. *Cancers*, 15(23), 5597. <https://doi.org/10.3390/cancers15235597>
 20. Beckham, T. H., Leeman, J. E., Xie, P., Li, X., Goldman, D. A., Zhang, Z., Sherman, E., McBride, S., Riaz, N., Lee, N., & Tsai, C. J. (2019). Long-term survival in patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with metastasis-directed therapy. *British Journal of Cancer*, 121(11), 897–903. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0601-8>
 21. Bellia, S. R., Feliciani, G., Duca, M. D., Monti, M., Turri, V., Sarnelli, A., Romeo, A., Kelson, I., Keisari, Y., Popovtzer, A., Ibrahim, T., Paganelli, G., & Stanganelli, I. (2019). Clinical evidence of abscopal effect in cutaneous squamous cell carcinoma treated with diffusing alpha emitters radiation therapy: A case report. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 11(5), 449–457. <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.88138>
 22. Bertino, G., Muir, T., Odili, J., Groselj, A., Marconato, R., Curatolo, P., Kis, E., Lonkvist, C. K., Clover, J., Quagliano, P., Kunte, C., Spina, R., Seccia, V., de Terlizzi, F., & Campana, L. G. (2022). Treatment of Basal Cell Carcinoma with Electrochemotherapy: Insights from the InspECT Registry (2008–2019). *Current Oncology*, 29(8), 5324–5337. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080423>
 23. Betts, C., Maxwell, M., Floyd, M., & Pawlowski, J. (2024). Neoadjuvant Cemiplimab Followed by Radiation for Locally Advanced, Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Case Report. *Advances in Radiation Oncology*, 9(8), 101529. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2024.101529>
 24. Bibee, K., Swartz, A., Sridharan, S., Kurten, C. H. L., Wessel, C. B., Skinner, H., & Zandberg, D. P. (2020). Cutaneous squamous cell carcinoma in the organ transplant recipient. *Oral Oncology*, 103, 104562. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104562>
 25. Bichakjian, C., Armstrong, A., Baum, C., Bordeaux, J. S., Brown, M., Busam, K. J., Eisen, D. B., Iyengar, V., Lober, C., Margolis, D. J., Messina, J., Miller, A., Miller, S., Mostow, E., Mowad, C., Nehal, K., Schmitt-Burr, K., Sekulic, A., Storrs, P., ... Rodgers, P. (2018). Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(3), 540–559. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.10.006>

26. Birch-Johansen, F., Jensen, A., Mortensen, L., Olesen, A. B., & Kjær, S. K. (2010). Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *International Journal of Cancer*, 127(9), 2190–2198. <https://doi.org/10.1002/ijc.25411>
27. Bossi, P., Alfieri, S., Stojan, P., Takes, R. P., López, F., Mäkitie, A., Saba, N. F., Rodrigo, J. P., Bradford, C., Suarez, C., Zafereo, M., Forastiere, A. A., Vermorken, J. B., Quer, M., Sanabria, A., Simo, R., de Bree, R., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2019). Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 137, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.018>
28. Boussemart, L., Routier, E., Mateus, C., Opletalova, K., Seville, G., Kamsu-Kom, N., Thomas, M., Vagner, S., Favre, M., Tomasic, G., Wechsler, J., Lacroix, L., & Robert, C. (2013). Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: A study of 42 patients. *Annals of Oncology*, 24(6), 1691–1697. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt015>
29. Boussiotis, V. A. (2016). Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway. *The New England Journal of Medicine*, 375(18), 1767–1778. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514296>
30. Bouwes Bavinck, J. N., Feltkamp, M. C. W., Green, A. C., Fiocco, M., Euvrard, S., Harwood, C. A., Nasir, S., Thomson, J., Proby, C. M., Naldi, L., Diphoorn, J. C. D., Venturuzzo, A., Tessari, G., Nindl, I., Sampogna, F., Abeni, D., Neale, R. E., Goeman, J. J., Quint, K. D., ... Group, the E.-H.-U.-C. (2018). Human papillomavirus and posttransplantation cutaneous squamous cell carcinoma: A multicenter, prospective cohort study. *American Journal of Transplantation*, 18(5), 1220–1230. <https://doi.org/10.1111/ajt.14537>
31. Braig, F., Voigtlaender, M., Schieferdecker, A., Busch, C.-J., Laban, S., Grob, T., Kriegs, M., Knecht, R., Bokemeyer, C., & Binder, M. (2016). Liquid biopsy monitoring uncovers acquired RAS-mediated resistance to cetuximab in a substantial proportion of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(28), 42988–42995. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8943>
32. Brancaccio, G., Briatico, G., Pellegrini, C., Rocco, T., Moscarella, E., & Fargnoli, M. C. (2021). Risk Factors and Diagnosis of Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(Suppl 2), e2021166S. <https://doi.org/10.5826/dpc.11S2a166S>
33. Brougham, N. D. L., Dennett, E. R., & Tan, S. T. (2011). Changing incidence of non-melanoma skin cancer in New Zealand. *ANZ Journal of Surgery*, 81(9), 633–636. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05583.x>
34. Bruckner-Tuderman, L. (2020). Skin Fragility: Perspectives on Evidence-based Therapies. *Acta Dermato-Venereologica*, 100(5), adv00053. <https://doi.org/10.2340/00015555-3398>
35. Budden, T., Gaudy-Marqueste, C., Craig, S., Hu, Y., Earnshaw, C. H., Gurung, S., Ra, A., Akhras, V., Shenjere, P., Green, R., Jamieson, L., Lear, J., Motta, L., Caulín, C., Oudit, D., Furney, S. J., & Virós, A.

- (2021). Female Immunity Protects from Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 27(11), 3215–3223. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4261>
36. Buettner, P. G., & Raasch, B. A. (1998). Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *International Journal of Cancer*, 78(5), 587–593. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19981123\)78:5<587::AID-IJC10>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19981123)78:5<587::AID-IJC10>3.0.CO;2-E)
37. Cancer (IARC), T. I. A. for R. on. (n.d.). *Global Cancer Observatory*. Retrieved June 27, 2025, from <https://gco.iarc.fr/>
38. Caramazza, L., Nardoni, M., De Angelis, A., Paolicelli, P., Liberti, M., Apollonio, F., & Petralito, S. (2020). Proof-of-Concept of Electrical Activation of Liposome Nanocarriers: From Dry to Wet Experiments. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 819. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00819>
39. Catalano, O., Roldán, F. A., Varelli, C., Bard, R., Corvino, A., & Wortsman, X. (2019). Skin cancer: Findings and role of high-resolution ultrasound. *Journal of Ultrasound*, 22(4), 423–431. <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00379-0>
40. CDC. (2025, January 7). *Cancer Survivors*. Cancer Survivors. <https://www.cdc.gov/cancer-survivors/index.html>
41. Chahal, H. S., Lin, Y., Ransohoff, K. J., Hinds, D. A., Wu, W., Dai, H.-J., Qureshi, A. A., Li, W.-Q., Kraft, P., Tang, J. Y., Han, J., & Sarin, K. Y. (2016). Genome-wide association study identifies novel susceptibility loci for cutaneous squamous cell carcinoma. *Nature Communications*, 7, 12048. <https://doi.org/10.1038/ncomms12048>
42. Chang, A. L. S., Lewis, K. D., Arron, S. T., Migden, M. R., Solomon, J. A., Yoo, S., Day, B.-M., McKenna, E. F., & Sekulic, A. (2016). Safety and efficacy of vismodegib in patients aged >65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*, 7(46), 76118–76124. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12660>
43. Chaudhary, S., Dam, V., Ganguly, K., Sharma, S., Atri, P., Chirravuri-Venkata, R., Cox, J. L., Sayed, Z., Jones, D. T., Ganti, A. K., Ghersi, D., Macha, M. A., & Batra, S. K. (2020). Differential mutation spectrum and immune landscape in African Americans versus Whites: A possible determinant to health disparity in head and neck cancer. *Cancer Letters*, 492, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.07.029>
44. Chen, A., Ali, N., Boasberg, P., & Ho, A. S. (2018). Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab. *Journal of Clinical Medicine*, 7(1), 10. <https://doi.org/10.3390/jcm7010010>
45. Chen, A. C., Martin, A. J., Choy, B., Fernández-Peñas, P., Dalziel, R. A., McKenzie, C. A., Scolyer, R. A., Dhillon, H. M., Vardy, J. L., Krickler, A., George, G. S., Chinniah, N., Halliday, G. M., & Damian,

- D. L. (2015). A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *New England Journal of Medicine*, 373(17), 1618–1626. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506197>
46. Chen, S. M. Y., Krinsky, A. L., Woolaver, R. A., Wang, X., Chen, Z., & Wang, J. H. (2020). Tumor immune microenvironment in head and neck cancers. *Molecular Carcinogenesis*, 59(7), 766–774. <https://doi.org/10.1002/mc.23162>
47. Chen, T., Kim, K.-Y., Oh, Y., Jeung, H. C., Chung, K. Y., Roh, M. R., & Zhang, X. (2022). Implication of COPB2 Expression on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Pathogenesis. *Cancers*, 14(8), 2038. <https://doi.org/10.3390/cancers14082038>
48. Childs, G., Fazzari, M., Kung, G., Kawachi, N., Brandwein-Gensler, M., McLemore, M., Chen, Q., Burk, R. D., Smith, R. V., Prystowsky, M. B., Belbin, T. J., & Schlecht, N. F. (2009). Low-Level Expression of MicroRNAs let-7d and miR-205 Are Prognostic Markers of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Pathology*, 174(3), 736–745. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080731>
49. Cogan, R. C., Perlmutter, J. W., von Kuster, K., & Wiseman, M. C. (2021). Paraneoplastic alopecia areata surrounding a low-grade cutaneous carcinoma with squamous and trichoblastic features. *JAAD Case Reports*, 18, 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.09.038>
50. Comune, R., Ruggiero, A., Portarapillo, A., Villani, A., Megna, M., Tamburrini, S., Masala, S., Sica, G., Sandomenico, F., Bortolotto, C., Preda, L., & Scaglione, M. (2024). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Diagnosis to Follow-Up. *Cancers*, 16(17), 2960. <https://doi.org/10.3390/cancers16172960>
51. Cosgarea, R., Susan, M., Crisan, M., & Senila, S. (2013). Photodynamic therapy using topical 5-aminolaevulinic acid vs. Surgery for basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27(8), 980–984. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04619.x>
52. Cowey, C. L., Robert, N. J., Espirito, J. L., Davies, K., Frytak, J., Lowy, I., & Fury, M. G. (2020). Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. *Cancer Medicine*, 9(20), 7381–7387. <https://doi.org/10.1002/cam4.3146>
53. Cramer, J. D., Burtneess, B., Le, Q. T., & Ferris, R. L. (2019). The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(11), 669–683. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0227-z>
54. Crossman, B. E., Harmon, R. L., Kostecki, K. L., McDaniel, N. K., Iida, M., Corday, L. W., Glitchev, C. E., Crow, M. T., Harris, M. A., Lin, C. Y., Adams, J. M., Longhurst, C. A., Nickel, K. P., Ong, I. M., Alexandridis, R. A., Yu, M., Yang, D. T., Hu, R., Morris, Z. S., ... Wheeler, D. L. (2024). From Bench to Bedside: A Team’s Approach to Multidisciplinary Strategies to Combat Therapeutic Resistance in Head

and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Medicine*, 13(20), 6036.

<https://doi.org/10.3390/jcm13206036>

55. Cunha, T. J., Reimer, J. D., & Giribet, G. (2021). Investigating Sources of Conflict in Deep Phylogenomics of Vetigastropod Snails. *Systematic Biology*, 71(4), 1009–1022.

<https://doi.org/10.1093/sysbio/syab071>

56. Dahiya, K., & Dhankhar, R. (2016). Updated overview of current biomarkers in head and neck carcinoma. *World Journal of Methodology*, 6(1), 77–86. <https://doi.org/10.5662/wjm.v6.i1.77>

D’Angelo, S. P., Larkin, J., Sosman, J. A., Lebbé, C., Brady, B., Neyns, B., Schmidt, H., Hassel, J. C., Hodi, F. S., Lorigan, P., Savage, K. J., Miller, W. H., Mohr, P., Marquez-Rodas, I., Charles, J., Kaatz, M., Sznol, M., Weber, J. S., Shoushtari, A. N., ... Wolchok, J. D. (2017). Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 226–235. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9258>

57. Darido, C., Georgy, S. R., Cullinane, C., Partridge, D. D., Walker, R., Srivastava, S., Roslan, S., Carpinelli, M. R., Dworkin, S., Pearson, R. B., & Jane, S. M. (2018). Stage-dependent therapeutic efficacy in PI3K/mTOR-driven squamous cell carcinoma of the skin. *Cell Death and Differentiation*, 25(6), 1146–1159. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0032-0>

58. Das, R., Langou, S., Le, T. T., Prasad, P., Lin, F., & Nguyen, T. D. (2022). Electrical Stimulation for Immune Modulation in Cancer Treatments. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9.

<https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.795300>

59. de Assis, L. V. M., Moraes, M. N., & Castrucci, A. M. de L. (2019). The molecular clock in the skin, its functionality, and how it is disrupted in cutaneous melanoma: A new pharmacological target? *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 76(19), 3801–3826. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03183-5>

60. De Felice, F., Musio, D., De Falco, D., Grapulin, L., Magnante, A. L., Caiazzo, R., Bulzonetti, N., & Tombolini, V. (2022). Definitive weekly hypofractionated radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: Response rates and outcomes in elderly patients unfit for surgery. *International Journal of Dermatology*, 61(8), 911–915. <https://doi.org/10.1111/ijd.16008>

61. de Jong, E., Lammerts, M. U. P. A., Genders, R. E., & Bouwes Bavinck, J. N. (2022). Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(Suppl 1), 6–10. <https://doi.org/10.1111/jdv.17728>

62. de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., & Clifford, G. M. (2020). Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis. *The Lancet. Global Health*, 8(2), e180–e190. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)

63. de Vries, L., Gensler, S., & Leeflang, P. S. H. (2012). Popularity of Brand Posts on Brand Fan Pages: An Investigation of the Effects of Social Media Marketing. *Journal of Interactive Marketing*, 26(2), 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.intmar.2012.01.003>
64. Dekker, H., Bun, R. J., Mulder, D. C., Breeuwsma, N., van der Rhee, J. I., Guimerà, N., Quint, W., Vermeer, M. H., & Bouwes Bavinck, J. N. (2020). Human papillomavirus 16–positive supraclavicular cutaneous squamous cell carcinoma metastatic to the level IV supraclavicular lymph nodes. *JAAD Case Reports*, 6(9), 822–825. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.07.002>
65. Derks, S., Liao, X., Chiaravalli, A. M., Xu, X., Camargo, M. C., Solcia, E., Sessa, F., Fleitas, T., Freeman, G. J., Rodig, S. J., Rabkin, C. S., & Bass, A. J. (2016). Abundant PD-L1 expression in Epstein-Barr Virus-infected gastric cancers. *Oncotarget*, 7(22), 32925–32932. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9076>
66. Desai, N., Divatia, M. K., Jadhav, A., & Wagh, A. (2023). Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Review. *Current Oncology*, 30(7), 6634–6647. <https://doi.org/10.3390/curroncol30070487>
67. Dorobisz, K., Dorobisz, T., & Pazdro-Zastawny, K. (2024). Analysis of Risk Factors with Assessment of the Impact of the Microbiome on the Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *Journal of Clinical Medicine*, 13(20), 6101. <https://doi.org/10.3390/jcm13206101>
68. Driskell, R. R., Lichtenberger, B. M., Hoste, E., Kretzschmar, K., Simons, B. D., Charalambous, M., Ferron, S. R., Herault, Y., Pavlovic, G., Ferguson-Smith, A. C., & Watt, F. M. (2013). Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development and repair. *Nature*, 504(7479), 277–281. <https://doi.org/10.1038/nature12783>
69. Du, Y. (Jennifer), Fu, R., Levinsky, J. T., Kamalraj, P., Chan, K. K. W., Parmar, A., Eskander, A., & Smoragiewicz, M. (2023). Nivolumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Tertiary Centre’s Real-World Experience. *Current Oncology*, 30(10), 8928–8935. <https://doi.org/10.3390/curroncol30100645>
70. Economopoulou, P., de Bree, R., Kotsantis, I., & Psyrri, A. (2019). Diagnostic Tumor Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Frontiers in Oncology*, 9, 827. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00827>
71. Ehst, B. D., Minzer-Conzetti, K., Swerdlin, A., & Devere, T. S. (2010). Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Current Problems in Surgery*, 47(5), 384–445. <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2010.01.003>
72. Eisen, D. B., Asgari, M. M., Bennett, D. D., Connolly, S. M., Dellavalle, R. P., Freeman, E. E., Goldenberg, G., Leffell, D. J., Peschin, S., Sligh, J. E., Wu, P. A., Frazer-Green, L., Malik, S., & Schlesinger, T. E. (2021). Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive

summary. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85(4), 945–955.

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.056>

73. El Mansoury, F. Z., Messaoud, O., Essaber, H., Alliou, S., El Bakkari, A., Jerguigue, H., Omor, Y., Latib, R., Sassi, S., & Zouaidia, F. (2024). Primary cutaneous adenoid cystic carcinoma with lung metastasis: A case report with literature review. *Radiology Case Reports*, 19(2), 617–620.

<https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.10.071>

74. Enechukwu, N. A., Behera, B., Ding, D. D., Lallas, A., Chauhan, P., Khare, S., Sławińska, M., Akay, B. N., Ankad, B. S., Bhat, Y. J., Jha, A. K., Kaliyadan, F., Kelati, A., Neema, S., Parmar, N. V., Stein, J., Usatine, R. P., Vinay, K., Ogunbiyi, A. O., & Errichetti, E. (2023). Dermoscopy of Cutaneous Neoplasms in Skin of Color – A Systematic review by the International Dermoscopy Society “Imaging in Skin of Color” Task Force. *Dermatology Practical & Conceptual*, 13(4 Suppl 1), e2023308S.

<https://doi.org/10.5826/dpc.1304S1a308S>

75. Everts, H. B., & Akuailou, E.-N. (2021). Retinoids in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Nutrients*, 13(1), 153. <https://doi.org/10.3390/nu13010153>

76. *F Netter Atlas Of Human Anatomy*. (n.d.). Retrieved June 26, 2025, from <https://pdf-library.org/f-netter-atlas-of-human-anatomy.pdf>

77. Fang, L. C., Lemos, B., Douglas, J., Iyer, J., & Nghiem, P. (2010). Radiation Monotherapy as Regional Treatment for Lymph Node-Positive Merkel Cell Carcinoma. *Cancer*, 116(7), 1783–1790. <https://doi.org/10.1002/cncr.24919>

78. Fania, L., Didona, D., Di Pietro, F. R., Verkhovskaia, S., Morese, R., Paolino, G., Donati, M., Ricci, F., Coco, V., Ricci, F., Candi, E., Abeni, D., & Dellambra, E. (2021). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*, 9(2), 171. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020171>

79. Farah, C. S. (2021). Molecular landscape of head and neck cancer and implications for therapy. *Annals of Translational Medicine*, 9(10), 915. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6264>

79. Farberg, A. S., Hall, Mary A., Douglas, Leah, Covington, Kyle R., Kurley, Sarah J., Cook, Robert W., & Dinehart, S. M. (2020). Integrating gene expression profiling into NCCN high-risk cutaneous squamous cell carcinoma management recommendations: Impact on patient management. *Current Medical Research and Opinion*, 36(8), 1301–1307. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1763284>

80. Farnebo, L., Tiefenböck, K., Ansell, A., Thunell, L. K., Garvin, S., & Roberg, K. (2013). Strong expression of survivin is associated with positive response to radiotherapy and improved overall survival in head and neck squamous cell carcinoma patients. *International Journal of Cancer*, 133(8), 1994–2003. <https://doi.org/10.1002/ijc.28200>

81. Felgueiras, H. P. (2021). An Insight into Biomolecules for the Treatment of Skin Infectious Diseases. *Pharmaceutics*, 13(7), 1012. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071012>
82. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O., & Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*, 103, 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
83. Firnhaber, J. M. (2020). Basal Cell and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 102(6), 339–346.
- Fontanillas, P., Alipanahi, B., Furlotte, N. A., Johnson, M., Wilson, C. H., Pitts, S. J., Gentleman, R., & Auton, A. (2021). Disease risk scores for skin cancers. *Nature Communications*, 12, 160. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20246-5>
84. Forastiere, A. A., Weber, R. S., & Trotti, A. (2015). Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3262–3268. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.2978>
85. Fortpied, C., & Vinches, M. (2019). The Statistical Evaluation of Treatment and Outcomes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Clinical Trials. *Frontiers in Oncology*, 9, 634. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00634>
86. Fox, M., Brown, M., Golda, N., Goldberg, D., Miller, C., Pugliano-Mauro, M., Schmults, C., Shin, T., Stasko, T., Xu, Y. G., & Nehal, K. (2019). Nodal Staging of High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(2), 548–557. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.006>
87. Frank, D. N., Qiu, Y., Cao, Y., Zhang, S., Lu, L., Kofonow, J. M., Robertson, C. E., Liu, Y., Wang, H., Levens, C. L., Kuhn, K. A., Song, J., Ramakrishnan, V. R., & Lu, S.-L. (2022). A Dysbiotic Microbiome Promotes Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oncogene*, 41(9), 1269–1280. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02137-1>
88. Fulga, A., Cristea Ene, D., Bezman, L. B., Dragostin, O. M., Fulga, I., Stamate, E., Piraianu, A. I., Bujoreanu, F., & Tatu, A. L. (2022). Pharyngeal-Esophageal Malignancies with Dermatologic Paraneoplastic Syndrome. *Life*, 12(11), Article 11. <https://doi.org/10.3390/life12111705>
89. Furgieuele, S., Descamps, G., Lechien, J. R., Dequanter, D., Journe, F., & Saussez, S. (2022). Immunoscore Combining CD8, FoxP3, and CD68-Positive Cells Density and Distribution Predicts the Prognosis of Head and Neck Cancer Patients. *Cells*, 11(13), 2050. <https://doi.org/10.3390/cells11132050>
90. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., Ross, M. I., Lazar, A. J., Faries, M. B., Kirkwood, J. M., McArthur, G. A., Haydu, L. E., Eggermont, A. M. M., Flaherty, K. T., Balch, C. M., Thompson, J. F., & for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma

- Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(6), 472–492. <https://doi.org/10.3322/caac.21409>
91. Goyal, U., Suszko, J., & Stea, B. (2017). The feasibility of using ultrasound during follow-up for superficial non-melanoma skin cancers after electronic brachytherapy. *Journal of Contemporary Brachytherapy*, 9(6), 535–539. <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.72358>
92. Grant-Kels, J. M. (2024). JAAD Game Changers: Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91(6), 1142. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.06.030>
93. Gurudutt, V. V., & Genden, E. M. (2011). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Journal of Skin Cancer*, 2011, 502723. <https://doi.org/10.1155/2011/502723>
94. Hajjaliasgari Najafabadi, A., Soheilifar, M. H., & Masoudi-Khoram, N. (2024). Exosomes in skin photoaging: Biological functions and therapeutic opportunity. *Cell Communication and Signaling*, 22(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01451-3>
95. Hampras, S. S., Reed, R. A., Bezalel, S., Cameron, M., Cherpelis, B., Fenske, N., Sondak, V. K., Messina, J., Tommasino, M., Gheit, T., & Rollison, D. E. (2016). Cutaneous Human Papillomavirus Infection and Development of Subsequent Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Journal of Skin Cancer*, 2016(1), 1368103. <https://doi.org/10.1155/2016/1368103>
96. Han, S., Tay, J. K., Loh, C. J. L., Chu, A. J. M., Yeong, J. P. S., Lim, C. M., & Toh, H. C. (2021). Epstein–Barr Virus Epithelial Cancers—A Comprehensive Understanding to Drive Novel Therapies. *Frontiers in Immunology*, 12, 734293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.734293>
97. Harris, B. N., Bayoumi, A., Rao, S., Moore, M. G., Farwell, D. G., & Bewley, A. F. (2017). Factors Associated with Recurrence and Regional Adenopathy for Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 156(5), 863–869. <https://doi.org/10.1177/0194599817697053>
98. Hasche, D., Vinzón, S. E., & Rösl, F. (2018). Cutaneous Papillomaviruses and Non-melanoma Skin Cancer: Causal Agents or Innocent Bystanders? *Frontiers in Microbiology*, 9, 874. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00874>
99. Hirose, K., Sato, M., Kato, T., Takayama, K., Suzuki, M., Yamaguchi, H., Seto, I., Kikuchi, Y., Murakami, M., & Takai, Y. (2022). Profile analysis of adverse events after boron neutron capture therapy for head and neck cancer: A sub-analysis of the JHN002 study. *Journal of Radiation Research*, 63(3), 393–401. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac012>
100. Hock, B. D., McIntosh, N. D., McKenzie, J. L., Pearson, J. F., Simcock, J. W., & MacPherson, S. A. (2016). Incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in a New Zealand population of chronic

- lymphocytic leukaemia patients. *Internal Medicine Journal*, 46(12), 1414–1421.
<https://doi.org/10.1111/imj.13261>
101. Hosseini, T. M., Park, S. J., & Guo, T. (2024). The Mutational and Microenvironmental Landscape of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Cancers*, 16(16), 2904.
<https://doi.org/10.3390/cancers16162904>
102. Huang, X., Liu, Q., Zhong, G., Peng, Y., Liu, Y., Liang, L., Hong, H., Feng, W., Yang, S., Zhang, Y., Xian, S., Li, Z., Zhou, Y., Zhang, Z., Jiang, W., Liang, J., & Liu, Z. (2022). Neoadjuvant toripalimab combined with gemcitabine and cisplatin in resectable locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (NeoTGP01): An open label, single-arm, phase Ib clinical trial. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research : CR*, 41, 300. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02510-2>
103. Hughes, B. G. M., Munoz-Couselo, E., Mortier, L., Bratland, Å., Gutzmer, R., Roshdy, O., Mendoza, R. G., Schachter, J., Arance, A., Grange, F., Meyer, N., Joshi, A., Billan, S., Zhang, P., Gumuscu, B., Swaby, R. F., & Grob, J.-J. (2021). Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): An open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Annals of Oncology*, 32(10), 1276–1285.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.008>
104. Iancu, D. C.-E., Fulga, A., Vesa, D., Stan, C., Zenovia, A., Bujoreanu, F., Piraianu, A. I., Sarbu, M. I., & Tatu, A. L. (2023). Insight on common forms of cutaneous head and neck carcinoma (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 18(4), 1–8. <https://doi.org/10.3892/mco.2023.2624>
105. Iancu, D., Fulga, A., Vesa, D., Fulga, I., Tutunaru, D., Zenovia, A., Piraianu, A. I., Stamate, E., Sterian, C., Dimofte, F., Badea, M. A., & Tatu, A. L. (2025). Immunosuppression and Outcomes in Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinics and Practice*, 15(1), 21. <https://doi.org/10.3390/clinpract15010021>
106. Iancu, D., Fulga, A., Vesa, D., Zenovia, A., Fulga, I., Sarbu, M. I., & Tatu, A. L. (2024a). Metastatic patterns and treatment options for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 20(6), 1–11. <https://doi.org/10.3892/mco.2024.2739>
107. Iancu, D., Fulga, A., Vesa, D., Zenovia, A., Fulga, I., Sarbu, M. I., & Tatu, A. L. (2024b). Metastatic patterns and treatment options for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma (Review). *Molecular and Clinical Oncology*, 20(6), 1–11. <https://doi.org/10.3892/mco.2024.2739>
108. Jean-Pierre, P., & Nouri, K. (2024). A retrospective analysis of drugs associated with the development of cutaneous squamous cell carcinoma reported by patients on the FDA’s adverse events reporting system. *Archives of Dermatological Research*, 316(6), 250. <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03109-7>

109. Jerjes, W., Hamdoon, Z., & Hopper, C. (2017). Photodynamic therapy in the management of basal cell carcinoma: Retrospective evaluation of outcome. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 19, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.04.008>
110. Jorgenson, E., Choquet, H., Yin, J., Hoffmann, T. J., Banda, Y., Kvale, M. N., Risch, N., Schaefer, C., & Asgari, M. M. (2020). Genetic ancestry, skin pigmentation, and the risk of cutaneous squamous cell carcinoma in Hispanic/Latino and non-Hispanic white populations. *Communications Biology*, 3, 765. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01461-8>
111. Junior, D. S. do R. L., Cidale, B. M. A., Pereira, A. Z. L., de Menezes, J. N., Bertolli, E., Belfort, F. A., & Munhoz, R. R. (2024). Emerging Indications for Neoadjuvant Systemic Therapies in Cutaneous Malignancies. *Medical Sciences*, 12(3), 35. <https://doi.org/10.3390/medsci12030035>
112. Kachroo, A. H., Laurent, J. M., Yellman, C. M., Meyer, A. G., Wilke, C. O., & Marcotte, E. M. (2015). Systematic humanization of yeast genes reveals conserved functions and genetic modularity. *Science (New York, N.Y.)*, 348(6237), 921–925. <https://doi.org/10.1126/science.aaa0769>
113. Kaiser, A. M., & Attardi, L. D. (2018). Deconstructing networks of p53-mediated tumor suppression in vivo. *Cell Death and Differentiation*, 25(1), 93–103. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.171>
114. Kao, S.-Y. Z., Ekwueme, D. U., Holman, D. M., Rim, S. H., Thomas, C. C., & Saraiya, M. (2023). Economic burden of skin cancer treatment in the USA: An analysis of the Medical Expenditure Panel Survey Data, 2012–2018. *Cancer Causes & Control : CCC*, 34(3), 205–212. <https://doi.org/10.1007/s10552-022-01644-0>
115. Karagas, M. R., Choi, A. L., Oken, E., Horvat, M., Schoeny, R., Kamai, E., Cowell, W., Grandjean, P., & Korrick, S. (2012). Evidence on the Human Health Effects of Low-Level Methylmercury Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 120(6), 799–806. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104494>
116. Kasumagic-Halilovic, E., Hasic, M., & Ovcina-Kurtovic, N. (2019). A Clinical Study of Basal Cell Carcinoma. *Medical Archives*, 73(6), 394–398. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.394-398>
117. Kavitha, M., Jayachandran, D., Aishwarya, S. Y., Md. Younus, P., Venugopal, A., Suresh Babu, H. W., Ajay, E., Sanjana, M., Arul, N., & Balachandar, V. (2022). A new insight into the diverse facets of microRNA-31 in oral squamous cell carcinoma. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 23(1), 149. <https://doi.org/10.1186/s43042-022-00361-2>
118. Kawagoe, K., Wada, M., Idichi, T., Okada, R., Yamada, Y., Moriya, S., Okubo, K., Matsushita, D., Arigami, T., Kurahara, H., Maemura, K., Natsugoe, S., & Seki, N. (2020). Regulation of aberrantly expressed SERPINH1 by antitumor miR-148a-5p inhibits cancer cell aggressiveness in gastric cancer. *Journal of Human Genetics*, 65(8), 647–656. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0746-6>

119. Khalil, A. A., Enezei, H. H., Aldelaimi, T. N., & Al-Ani, R. M. (2023). Facial basal cell carcinoma: A retrospective study of 67 cases. *World Journal of Clinical Cases*, 11(7), 1488–1497.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i7.1488>
120. Kim, D. P., Kus, K. J. B., & Ruiz, E. (2019). Basal Cell Carcinoma Review. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 33(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004>
121. Krakovska, O., Christie, G., Sixsmith, A., Ester, M., & Moreno, S. (2019). Performance comparison of linear and non-linear feature selection methods for the analysis of large survey datasets. *PLoS ONE*, 14(3), e0213584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213584>
122. Lai, M., Pampena, R., Cornacchia, L., Odorici, G., Piccerillo, A., Pellacani, G., Peris, K., & Longo, C. (2022). Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia: A systematic review of the literature. *International Journal of Dermatology*, 61(5), 548–557.
<https://doi.org/10.1111/ijd.15813>
123. Laird, B. J. A., Fallon, M., Hjerstad, M. J., Tuck, S., Kaasa, S., Klepstad, P., & McMillan, D. C. (2016). Quality of Life in Patients With Advanced Cancer: Differential Association With Performance Status and Systemic Inflammatory Response. *Journal of Clinical Oncology*, 34(23), 2769–2775.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7742>
124. Lear, J. T., Dummer, R., & Guminski, A. (2021). Using drug scheduling to manage adverse events associated with hedgehog pathway inhibitors for basal cell carcinoma. *Oncotarget*, 12(26), 2531–2540.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.28145>
125. Leitenberger, J. J., Rogers, H., Chapman, J. C., Maher, I. A., Fox, M. C., Harmon, C. B., Bailey, E. C., Odland, P., Wysong, A., Johnson, T., & Wisco, O. J. (2016). Defining recurrence of nonmelanoma skin cancer after Mohs micrographic surgery: Report of the American College of Mohs Surgery Registry and Outcomes Committee. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 75(5), 1022–1031.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.06.047>
126. Li, L., Li, F., Xia, Y., Yang, X., Lv, Q., Fang, F., Wang, Q., Bu, W., Wang, Y., Zhang, K., Wu, Y., Shen, J., & Jiang, M. (2020). UVB induces cutaneous squamous cell carcinoma progression by de novo ID4 methylation via methylation regulating enzymes. *EBioMedicine*, 57, 102835.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102835>
127. Lin, Q., Du, M., Yan, S., Zhang, X., Li, X., Zhang, Y., Zhang, S., Chen, S., & Song, M. (2024). The Treatment of Primary Lymphoepithelioma-Like Carcinoma in the Head and Neck and Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Medicine*, 13(22), e70389. <https://doi.org/10.1002/cam4.70389>
128. Lindner, T., Puck, J., & Verbeke, A. (2022). Beyond addressing multicollinearity: Robust quantitative analysis and machine learning in international business research. *Journal of International Business Studies*, 53(7), 1307–1314. <https://doi.org/10.1057/s41267-022-00549-z>

129. Loranger, N., Vishnevetsky, A., Spencer-Manzon, M., Karn, E., Chung, W. K., Roche, A., & Ruiz, E. S. (2024). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Transketolase Deficiency. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 150(11), 1038–1039. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2024.2489>
130. Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O’Sullivan, B., Brandwein, M. S., Ridge, J. A., Migliacci, J. C., Loomis, A. M., & Shah, J. P. (2017). Head and neck cancers—Major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 122–137. <https://doi.org/10.3322/caac.21389>
131. Mannella, V., Boehm, K., Celik, S., Ali, T., Mirza, A. N., El Hasnaouy, M., Kaffa, A., Lyu, Y., Kafaei Golahmadi, D., Leigh, I. M., Bergamaschi, D., Harwood, C. A., & Maffucci, T. (2021). Growth and Viability of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Cell Lines Display Different Sensitivities to Isoform-Specific Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3567. <https://doi.org/10.3390/ijms22073567>
132. Maranga, A., Ravipati, A., Martinez-Escala, M. E., Shea, C. R., & Xu, A. Z. (2024). Marjolin cutaneous squamous cell carcinoma arising in dissecting cellulitis of the scalp. *JAAD Case Reports*, 52, 85–87. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2024.07.020>
133. Marsh, R. L., Kolodney, J. A., Iyengar, S., Yousaf, A., Loudon, B. A., Al-Bouri, A., & Kolodney, M. S. (2020). Formation of eruptive cutaneous squamous cell carcinomas after programmed cell death protein-1 blockade. *JAAD Case Reports*, 6(5), 390–393. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.02.024>
134. McLaughlin, E. J., Miller, L., Shin, T. M., Sobanko, J. F., Cannady, S. B., Miller, C. J., & Newman, J. G. (2017). Rate of regional nodal metastases of cutaneous squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient. *American Journal of Otolaryngology*, 38(3), 325–328. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2017.01.035>
135. Metib, N. J., & Aboud, A. H. (2018, June 1). *Histopathologic Study for Skin Basal Cell Carcinoma*. | EBSCOhost. <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:131391987?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:131391987>
136. Migden, M. R., Khushalani, N. I., Chang, A. L. S., Lewis, K. D., Schmults, C. D., Hernandez-Aya, L., Meier, F., Schadendorf, D., Guminski, A., Hauschild, A., Wong, D. J., Daniels, G. A., Berking, C., Jankovic, V., Stankevich, E., Booth, J., Li, S., Weinreich, D. M., Yancopoulos, G. D., ... Rischin, D. (2020). Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Results from an open-label, phase 2, single-arm trial. *The Lancet. Oncology*, 21(2), 294–305. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30728-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30728-4)

137. Mireștean, C. C., Iancu, R. I., & Iancu, D. P. T. (2023). Active Immune Phenotype in Head and Neck Cancer: Reevaluating the Iso-Effect Fractionation Based on the Linear Quadratic (LQ) Model—A Narrative Review. *Current Oncology*, 30(5), 4805–4816. <https://doi.org/10.3390/curroncol30050362>
138. Mirza, A. H., Thomas, G., Ottensmeier, C. H., & King, E. V. (2019). Importance of the immune system in head and neck cancer. *Head & Neck*, 41(8), 2789–2800. <https://doi.org/10.1002/hed.25716>
139. Mohile, S. G., Dale, W., Somerfield, M. R., Schonberg, M. A., Boyd, C. M., Burhenn, P. S., Canin, B., Cohen, H. J., Holmes, H. M., Hopkins, J. O., Janelins, M. C., Khorana, A. A., Klepin, H. D., Lichtman, S. M., Mustian, K. M., Tew, W. P., & Hurria, A. (2018). Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 36(22), 2326–2347. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8687>
140. Molina-Garrido, M.-J., Guillén-Ponce, C., Blanco, R., Saldaña, J., Feliú, J., Antonio, M., López-Mongil, R., Ramos Cordero, P., Gironés, R., & Working Group on Oncogeriatrics of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). (2018). Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *Journal of Geriatric Oncology*, 9(4), 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2017.11.012>
141. Montaudié, H., Viotti, J., Combemale, P., Dutriaux, C., Dupin, N., Robert, C., Mortier, L., Kaphan, R., Duval-Modeste, A.-B., Dalle, S., Quatrebarbes, J. D., Stefan, A., Brunet-Possenti, F., Kogay, M., Picard-Gauci, A., Poissonnet, G., & Peyrade, F. (2020). Cetuximab is efficient and safe in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective, multicentre study. *Oncotarget*, 11(4), 378–385. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27434>
142. Nanz, L., Keim, U., Katalinic, A., Meyer, T., Garbe, C., & Leiter, U. (2024). Epidemiology of Keratinocyte Skin Cancer with a Focus on Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*, 16(3), 606. <https://doi.org/10.3390/cancers16030606>
143. Narayanan, D., Lauck, K. C., & Tolkachjov, S. N. (2024). Adverse events in cemiplimab therapy for locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A global propensity-matched retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91(5), 990–993. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.07.1461>
144. Nasr, I., McGrath, E. J., Harwood, C. A., Botting, J., Buckley, P., Budny, P. G., Fairbrother, P., Fife, K., Gupta, G., Hashme, M., Hoey, S., Lear, J. T., Mallipeddi, R., Mallon, E., Motley, R. J., Newlands, C., Newman, J., Pynn, E. V., Shroff, N., ... on behalf of the British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. (2021). British Association of Dermatologists guidelines for the management of adults with basal cell carcinoma 2021*. *British Journal of Dermatology*, 185(5), 899–920. <https://doi.org/10.1111/bjd.20524>

145. Nguyen, N. P., Thariat, J., Gorobets, O., Vinh-Hung, V., Kim, L., Blanco, S. C., Vasileiou, M., Arenas, M., Mazibuko, T., Giap, H., Vincent, F., Chi, A., Loganadane, G., Mohammadianpanah, M., Rembielak, A., Karlsson, U., Ali, A., Bose, S., & Page, B. R. (2023). Immunotherapy and Hypofractionated Radiotherapy in Older Patients with Locally Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Proposed Paradigm by the International Geriatric Radiotherapy Group. *Cancers*, 15(20), 4981. <https://doi.org/10.3390/cancers15204981>
146. Nomizo, T., Ozasa, H., Tsuji, T., Funazo, T., Yasuda, Y., Yoshida, H., Yagi, Y., Sakamori, Y., Nagai, H., Hirai, T., & Kim, Y. H. (2017). Clinical Impact of Single Nucleotide Polymorphism in PD-L1 on Response to Nivolumab for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Scientific Reports*, 7, 45124. <https://doi.org/10.1038/srep45124>
147. Okamoto, I., Sato, H., & Tsukahara, K. (2020). Overall survival and PD-L1 expression in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with nivolumab. *Auris Nasus Larynx*, 47(4), 676–686. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.04.001>
148. Olbrich, H., Sadik, C. D., Ludwig, R. J., Thaçi, D., & Boch, K. (2023). Dupilumab in Inflammatory Skin Diseases: A Systematic Review. *Biomolecules*, 13(4), 634. <https://doi.org/10.3390/biom13040634>
149. Oliva, M., Spreafico, A., Taberna, M., Alemany, L., Coburn, B., Mesia, R., & Siu, L. L. (2019). Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 30(1), 57–67. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy507>
150. Oliveira, G., Egloff, A. M., Afeyan, A. B., Wolff, J. O., Zeng, Z., Chernock, R. D., Zhou, L., Messier, C., Lizotte, P., Pfaff, K. L., Stromhaug, K., Penter, L., Haddad, R. I., Hanna, G. J., Schoenfeld, J. D., Goguen, L. A., Annino, D. J., Jo, V., Oppelt, P., ... Uppaluri, R. (2023). Pre-existing tumor-resident T cells with cytotoxic potential associate with response to neoadjuvant anti-PD-1 in head and neck cancer. *Science Immunology*, 8(87), eadf4968. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adf4968>
151. Olsen, J., Themstrup, L., De Carvalho, N., Mogensen, M., Pellacani, G., & Jemec, G. B. E. (2016). Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 16, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.08.004>
152. Overmiller, A. M., Sawaya, A. P., Hope, E. D., & Morasso, M. I. (2022). Intrinsic Networks Regulating Tissue Repair: Comparative Studies of Oral and Skin Wound Healing. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 14(11), a041244. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a041244>
153. Paulson, K. G., Gupta, D., Kim, T. S., Veatch, J. R., Byrd, D. R., Bhatia, S., Wojcik, K., Chapuis, A. G., Thompson, J. A., Madeleine, M. M., & Gardner, J. M. (2020). Age-Specific Incidence of Melanoma in the United States. *JAMA Dermatology*, 156(1), 57–64. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3353>

154. Peng, J., Luo, X., Wang, T., Yue, C., Duan, M., & Wu, C. (2024). Radix Tetrastigma Hemsleyani Flavone represses cutaneous squamous cell carcinoma via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 pathway inactivation. *Cytokine*, 175, 156480. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156480>
155. Peng, M., & Pang, C. (2020). MicroRNA-140-5p inhibits the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by targeting p21-activated kinase 4. *Cell Biology International*, 44(1), 145–154. <https://doi.org/10.1002/cbin.11213>
156. Picon, H., & Guddati, A. K. (2020). Mechanisms of resistance in head and neck cancer. *American Journal of Cancer Research*, 10(9), 2742–2751.
157. Piipponen, M., Heino, J., Kähäri, V.-M., & Nissinen, L. (2018). Long non-coding RNA PICSAR decreases adhesion and promotes migration of squamous carcinoma cells by downregulating $\alpha 2\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ integrin expression. *Biology Open*, 7(11), bio037044. <https://doi.org/10.1242/bio.037044>
158. Posner, M. R., Hershock, D. M., Blajman, C. R., Mickiewicz, E., Winkquist, E., Gorbounova, V., Tjulandin, S., Shin, D. M., Cullen, K., Ervin, T. J., Murphy, B. A., Racz, L. E., Cohen, R. B., Spaulding, M., Tishler, R. B., Roth, B., Viroglio, R. del C., Venkatesan, V., Romanov, I., ... Haddad, R. I. (2007). Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *New England Journal of Medicine*, 357(17), 1705–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>
159. Pyczek, J., Khizanishvili, N., Kuzyakova, M., Zabel, S., Bauer, J., Nitzki, F., Emmert, S., Schön, M. P., Boukamp, P., Schildhaus, H.-U., Uhmman, A., & Hahn, H. (2019). Regulation and Role of GLI1 in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Pathogenesis. *Frontiers in Genetics*, 10, 1185. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01185>
160. Ragaini, B. S., Blizzard, L., Newman, L., Stokes, B., Albion, T., & Venn, A. (2021). Temporal trends in the incidence rates of keratinocyte carcinomas from 1978 to 2018 in Tasmania, Australia: A population-based study. *Discover. Oncology*, 12, 30. <https://doi.org/10.1007/s12672-021-00426-5>
161. Ramchatesingh, B., Martínez Villarreal, A., Arcuri, D., Lagacé, F., Setah, S. A., Touma, F., Al-Badarin, F., & Litvinov, I. V. (2022). The Use of Retinoids for the Prevention and Treatment of Skin Cancers: An Updated Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 12622. <https://doi.org/10.3390/ijms232012622>
162. Ramos-García, P., González-Moles, M. Á., Ayén, Á., González-Ruiz, L., Ruiz-Ávila, I., & Gil-Montoya, J. A. (2019). Prognostic and clinicopathological significance of CTTN/cortactin alterations in head and neck squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*, 41(6), 1963–1978. <https://doi.org/10.1002/hed.25632>
163. Ran, N. A., Granger, E. E., Brodland, D. G., Cañueto, J., Carr, D. R., Carter, J. B., Carucci, J. A., Hirotsu, K. E., Koyfman, S. A., Mangold, A. R., Girardi, F. M., Shahwan, K. T., Srivastava, D., Vidimos, A. T., Willenbrink, T. J., Wysong, A., & Ruiz, E. S. (2025). Risk Factor Number and Recurrence,

- Metastasis, and Disease-Related Death in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatology*, 161(6), 597–604. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2025.0128>
164. *Registre cancer – Institutul Național de Sănătate Publică*. (n.d.). Retrieved June 26, 2025, from <https://insp.gov.ro/centrul-national-de-evaluare-si-promovare-a-starii-de-sanatate-cnepss/starea-de-sanatate/registre-cancer/>
165. Roland, N., & Memon, A. (2023). Non-melanoma skin cancer of the head and neck. *British Journal of Hospital Medicine*, 84(4), 1–10. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0126>
166. Rosenthal, E. L., Wax, M. K., Kanotra, S. P., Gupta, A., Kanotra, S., & Kanotra, J. P. (2007). 10:32: Chemoradiation in Advanced Head and Neck Cancers. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 137(S2), P35–P35. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.06.003>
167. Rozkiewicz, D., Hermanowicz, J. M., Kwiatkowska, I., Krupa, A., & Pawlak, D. (2023). Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKIs): Review of Preclinical Studies and Evaluation of Clinical Trials. *Molecules*, 28(5), 2400. <https://doi.org/10.3390/molecules28052400>
168. Ruwanpathirana, A. S., Fernando, S. J., Vinati Molligoda, M., Fernando, J. G., Zhang, W. W., & Premaratne, S. (2021). Recurrent squamous cell carcinoma in a post cardiac transplant patient. *International Journal of Surgery Case Reports*, 79, 275–280. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.031>
169. RYMSZA, A., ŚWIERCZYŃSKA, K., PIOTROWSKA, A., DZIEGIEL, P., & SZEPIETOWSKI, J. C. (2022). Expression of MCM2 as a Proliferative Marker in Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *In Vivo*, 36(3), 1245–1251. <https://doi.org/10.21873/invivo.12823>
170. Sabaawy, H. E., Ryan, B. M., Khiabanian, H., & Pine, S. R. (2021). JAK/STAT of all trades: Linking inflammation with cancer development, tumor progression and therapy resistance. *Carcinogenesis*, 42(12), 1411–1419. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab075>
171. Sacco, A. G., Chen, R., Worden, F. P., Wong, D. J. L., Adkins, D., Swiecicki, P., Chai-Ho, W., Oppelt, P., Ghosh, D., Bykowski, J., Molinolo, A., Pittman, E., Estrada, M. V., Gold, K., Daniels, G., Lippman, S. M., Natsuhara, A., Messer, K., & Cohen, E. E. W. (2021). Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: An open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 22(6), 883–892. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00136-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00136-4)
172. Sanz Ressel, B. L., Gomez Castro, G., Massone, A. R., & Barbeito, C. G. (2023). Altered E-cadherin/β-catenin expression in feline cutaneous squamous cell carcinomas. *Journal of Comparative Pathology*, 207, 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2023.09.007>
173. Schaks, M., Giannone, G., & Rottner, K. (2019). Actin dynamics in cell migration. *Essays in Biochemistry*, 63(5), 483–495. <https://doi.org/10.1042/EBC20190015>

174. Schmitz, S. U., Grote, P., & Herrmann, B. G. (2016). Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 73(13), 2491–2509. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2174-5>
175. Sekulic, A., Migden, M. R., Lewis, K., Hainsworth, J. D., Solomon, J. A., Yoo, S., Arron, S. T., Friedlander, P. A., Marmur, E., Rudin, C. M., Chang, A. L. S., Dirix, L., Hou, J., Yue, H., & Hauschild, A. (2015). Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(6), 1021-1026.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.021>
176. Seretis, K., Bounas, N., Rapti, E., Lampri, E., Moschovos, V., & Lykoudis, E. G. (2025). Basal Cell Carcinoma in Patients over 80 Years Presenting for Surgical Excision: Clinical Characteristics and Surgical Outcomes. *Current Oncology*, 32(3), 120. <https://doi.org/10.3390/curroncol32030120>
177. Seretis, K., Sfaelos, K., Boptsi, E., Gaitanis, G., & Bassukas, I. D. (2024). The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Biomarker in Cutaneous Oncology: A Systematic Review of Evidence beyond Malignant Melanoma. *Cancers*, 16(5), 1044. <https://doi.org/10.3390/cancers16051044>
178. Sheehan, D. H., Asam, K., Knight, N. D., Patel, J. J., Stewart, J. A., Molina, P. A., Yi, N., Viet, C. T., Aouizerat, B., Silver, N., Panuganti, B., & Thomas, C. M. (n.d.). Altered Bacteria Abundance Is Associated With Outcomes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1002/ohn.1262>
179. Sherwood, J., Bertrand, J., Nalesso, G., Poulet, B., Pitsillides, A., Brandolini, L., Karystinou, A., De Bari, C., Luyten, F. P., Pitzalis, C., Pap, T., & Dell’Accio, F. (2015). A homeostatic function of CXCR2 signalling in articular cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(12), 2207–2215. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205546>
180. Shu, C. C., Smith, M. M., Appleyard, R. C., Little, C. B., & Melrose, J. (2018). Achilles and tail tendons of perlecan exon 3 null heparan sulphate deficient mice display surprising improvement in tendon tensile properties and altered collagen fibril organisation compared to C57BL/6 wild type mice. *PeerJ*, 6, e5120. <https://doi.org/10.7717/peerj.5120>
181. Simmons, C., McMillan, D. C., Tuck, S., Graham, C., McKeown, A., Bennett, M., O’Neill, C., Wilcock, A., Osborne, C., Fearon, K. C., Fallon, M., & Laird, B. J. (2019). “How Long Have I Got?”—A Prospective Cohort Study Comparing Validated Prognostic Factors for Use in Patients with Advanced Cancer. *The Oncologist*, 24(9), e960–e967. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0474>
182. Simonacci, F., Bertozzi, N., Grieco, M. P., Grignaffini, E., & Raposio, E. (2018). Surgical therapy of cutaneous squamous cell carcinoma: Our experience. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, 89(2), 242–248. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i2.6189>

183. Sinikumpu, S.-P., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., & Huilaja, L. (2022). Skin cancers and their risk factors in older persons: A population-based study. *BMC Geriatrics*, 22, 269. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-02964-1>
184. Smith, H., Wernham, A., & Patel, A. (2020). When to suspect a non-melanoma skin cancer. *BMJ*, 368, m692. <https://doi.org/10.1136/bmj.m692>
185. Sorensen, S. F., Zhou, W., Dolled-Filhart, M., Georgsen, J. B., Wang, Z., Emancipator, K., Wu, D., Busch-Sørensen, M., Meldgaard, P., & Hager, H. (2016). PD-L1 Expression and Survival among Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemotherapy. *Translational Oncology*, 9(1), 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.01.003>
186. Stang, A., Khil, L., Kajüter, H., Pandeya, N., Schmults, C. D., Ruiz, E. S., Karia, P. S., & Green, A. C. (2019). Incidence and mortality for cutaneous squamous cell carcinoma: Comparison across three continents. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 33(Suppl 8), 6–10. <https://doi.org/10.1111/jdv.15967>
187. Stefanovic, N., Fitzmaurice, C. J., Ormond, P., Irvine, A. D., & Barry, R. B. (2022). Risk factors for distant metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *The British Journal of Dermatology*, 187(3), 435–436. <https://doi.org/10.1111/bjd.21250>
188. Su, X., He, H.-C., Ye, Z.-L., Zhou, D.-L., Liu, Q., Yang, X.-H., Long, Y.-K., Tang, T., Ma, J.-J., Xu, B.-H., Chen, W.-C., He, C.-Y., & Yang, A.-K. (2020). A 10-Year Study on Larynx Preservation Compared With Surgical Resection in Patients With Locally Advanced Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers. *Frontiers in Oncology*, 10, 535893. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.535893>
189. Sun, Q., Chen, X., Luo, H., Meng, C., & Zhu, D. (2023). Cancer stem cells of head and neck squamous cell carcinoma; distance towards clinical application; a systematic review of literature. *American Journal of Cancer Research*, 13(9), 4315–4345.
190. Tan, B., Seth, I., Fischer, O., Hewitt, L., Melville, G., Bulloch, G., & Ashford, B. (2022). Sex Disparity for Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review. *Cancers*, 14(23), 5830. <https://doi.org/10.3390/cancers14235830>
191. Tanaka, K., Hirakawa, H., Suzuki, M., Higa, T., Agha, S., Hasegawa, N., Kawakami, J., Toyama, M., Higa, T., Kinjyo, H., Kise, N., Kondo, S., Maeda, H., & Ikegami, T. (2023). Biomarkers for Predicting Anti-Programmed Cell Death-1 Antibody Treatment Effects in Head and Neck Cancer. *Current Oncology*, 30(6), 5409–5424. <https://doi.org/10.3390/curroncol30060410>
192. Tardivon, D., Antoszewski, M., Zangger, N., Nkosi, M., Sordet-Dessimoz, J., Hendriks, R., Koch, U., & Radtke, F. (2021). Notch signaling promotes disease initiation and progression in murine chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 137(22), 3079–3092. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006701>

193. Taylor, R. J., Saloura, V., Jain, A., Goloubeva, O., Wong, S., Kronsberg, S., Nagilla, M., Silpino, L., de Souza, J., Seiwert, T., Vokes, E., Villafior, V., & Cohen, E. E. W. (2015). Ex Vivo Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity Inducibility Predicts Efficacy of Cetuximab. *Cancer Immunology Research*, 3(5), 567–574. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0188>
194. Tham, M., Stark, H.-J., Jauch, A., Harwood, C., Pavez Lorie, E., & Boukamp, P. (2022). Adverse Effects of Vemurafenib on Skin Integrity: Hyperkeratosis and Skin Cancer Initiation Due to Altered MEK/ERK-Signaling and MMP Activity. *Frontiers in Oncology*, 12, 827985. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.827985>
195. Tokuchi, K., Kitamura, S., Maeda, T., Watanabe, M., Hatakeyama, S., Kano, S., Tanaka, S., Ujiie, H., & Yanagi, T. (2021). Loss of FAM83H promotes cell migration and invasion in cutaneous squamous cell carcinoma via impaired keratin distribution. *Journal of Dermatological Science*, 104(2), 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.09.007>
196. Tomaszewski, J. M., Gavriel, H., Link, E., Boodhun, S., Sizeland, A., & Corry, J. (2014). Aggressive behavior of Cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The Laryngoscope*, 124(9), 2043–2048. <https://doi.org/10.1002/lary.24586>
197. Traboulsi, D., Wink, J., Wong, R., Auer, I., Gill, P., Tay, J., & Hardin, J. (2019). Cutaneous plasmacytoma-like posttransplant lymphoproliferative disorder after renal transplantation with response to imiquimod 5% cream and reduced immunosuppression. *JAAD Case Reports*, 5(12), 1071–1074. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.10.005>
198. Triner, D., & Shah, Y. M. (n.d.). Hypoxia-inducible factors: A central link between inflammation and cancer. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(10), 3689–3698. <https://doi.org/10.1172/JCI84430>
199. Tsang, D. A., Tam, S. Y. C., & Oh, C. C. (2023). Molecular Alterations in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Immunocompetent and Immunosuppressed Hosts—A Systematic Review. *Cancers*, 15(6), 1832. <https://doi.org/10.3390/cancers15061832>
200. Veness, M. J., Delishaj, D., Barnes, E. A., Bezugly, A., & Rembielak, A. (2019). Current Role of Radiotherapy in Non-melanoma Skin Cancer. *Clinical Oncology*, 31(11), 749–758. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.08.004>
201. Veness, M. J., Morgan, G. J., Palme, C. E., & Gebiski, V. (2005). Surgery and Adjuvant Radiotherapy in Patients with Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metastatic to Lymph Nodes: Combined Treatment Should be Considered Best Practice. *The Laryngoscope*, 115(5), 870–875. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000158349.64337.ED>
202. Viola, K. V., Rezzadeh, K. S., Gonsalves, L., Patel, P., Gross, C. P., Yoo, J., Stamell, E., & Turner, R. B. (2015). National utilization patterns of Mohs micrographic surgery for invasive melanoma and

- melanoma in situ. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(6), 1060–1065.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1122>
203. Vitkin, E., Wise, J., Berl, A., Shir-az, O., Gabay, B., Singh, A., Kravtsov, V., Yakhini, Z., Shalom, A., & Golberg, A. (2024). Differential Expression Analysis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Proteomic Profiles Sampled with Electroporation-Based Biopsy. *JID Innovations*, 4(6), 100304. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2024.100304>
204. Walliser, C., Tron, K., Clauss, K., Gutman, O., Kobitski, A. Yu., Retlich, M., Schade, A., Röcker, C., Henis, Y. I., Nienhaus, G. U., & Gierschik, P. (2015). Rac-mediated Stimulation of Phospholipase C γ 2 Amplifies B Cell Receptor-induced Calcium Signaling* $\diamond$. *Journal of Biological Chemistry*, 290(28), 17056–17072. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.645739>
205. Wang, S.-J., Li, D., Ou, Y., Jiang, L., Chen, Y., Zhao, Y., & Gu, W. (2016). Acetylation Is Crucial for p53-mediated Ferroptosis and Tumor Suppression. *Cell Reports*, 17(2), 366–373.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.09.022>
206. *WHO Results Report 2020-2021*. (n.d.). Retrieved June 26, 2025, from
<https://www.who.int/about/accountability/results/who-results-report-2020-2021>
207. *WHO Results Report 2024-2025*. (n.d.). Retrieved June 26, 2025, from
<https://www.who.int/about/accountability/results/who-results-report-2024-2025>
208. Wilson, A., Goltsman, D., Nankervis, J., Clark, J., Gupta, R., & Ashford, B. (2022). Defining the incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in coastal NSW Australia. *Australasian Journal of Dermatology*, 63(2), 213–216. <https://doi.org/10.1111/ajd.13830>
209. Woo, Y. R., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2022). The Human Microbiota and Skin Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1813. <https://doi.org/10.3390/ijms23031813>
210. Wood, D. L. A., Lachner, N., Tan, J.-M., Tang, S., Angel, N., Laino, A., Linedale, R., Lê Cao, K.-A., Morrison, M., Frazer, I. H., Soyer, H. P., & Hugenholtz, P. (2018). A Natural History of Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Microbiomes. *mBio*, 9(5), e01432-18.
<https://doi.org/10.1128/mBio.01432-18>
211. Wu, J., You, K., Jiang, Y., Shen, T., Song, J., Chen, C., & Liu, Y. (2021). Prognostic role of pretreatment albumin-to-alkaline phosphatase ratio in locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: Retrospective cohort study. *Journal of Cancer*, 12(20), 6182–6188.
<https://doi.org/10.7150/jca.61445>
212. Wu, S. S., Colevas, A. D., Martinez Ramirez, L., Megwalu, U. C., Chen, M. M., Atwell, A., & Divi, V. (2025). Cost of Neoadjuvant Immunotherapy vs Up-Front Surgery in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Post Hoc Analysis of a Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 151(5), 495–502. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2025.0001>

213. Wysong, A., Higgins, S., Blalock, T. W., Ricci, D., Nichols, R., Smith, F. L., & Kossintseva, I. (2019). Defining skin cancer local recurrence. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(2), 581–599. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.087>
214. Yin, X., Zhuang, Y., Song, H., Xu, Y., Zhang, F., Cui, J., Zhao, L., Yu, Y., Zhang, Q., Ye, J., Chen, Y., & Han, Y. (2024). Antibody-platinum (IV) prodrugs conjugates for targeted treatment of cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 14(3), 389–400. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.11.002>
215. Zhang, N.-S., Dai, G.-L., & Liu, S.-J. (2017). MicroRNA-29 family functions as a tumor suppressor by targeting RPS15A and regulating cell cycle in hepatocellular carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 10(7), 8031–8042.
216. Zhao, J., Bai, X., Feng, C., Shang, X., & Xi, Y. (2019). Long Non-Coding RNA HCP5 Facilitates Cell Invasion And Epithelial-Mesenchymal Transition In Oral Squamous Cell Carcinoma By miR-140-5p/SOX4 Axis. *Cancer Management and Research*, 11, 10455–10462. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S230324>
217. Zhou, T., Liu, R., & Wu, J. (2022, October 15). *Progress in therapeutic HPV vaccines: Observations from clinical trials*. <https://doi.org/10.22514/ejgo.2022.038>
218. Zimmer, L., Eigentler, T. K., Kiecker, F., Simon, J., Utikal, J., Mohr, P., Berking, C., Kämpgen, E., Dippel, E., Stadler, R., Hauschild, A., Fluck, M., Terheyden, P., Rompel, R., Loquai, C., Assi, Z., Garbe, C., & Schadendorf, D. (2015). Open-label, multicenter, single-arm phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated patients with different subtypes of metastatic melanoma. *Journal of Translational Medicine*, 13, 351. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0716-5>