

C.Z.U.: 616.22-072.1-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.48>

STĂRILE PRECANCEROASE ALE LARINGELUI: DE LA SCREENING LA INTERVENȚIE

Daniela CERNEV^{1,2}, studentă-doctorandă, assist. univ.,

Ana-Maria BUDU^{1,2}, studentă-doctorandă

Mariana ZAPUHLÎH LE NÉAL¹, studentă

Elena TUDOR², dr. în șt. med., conf. cercet., membru-cor al AȘMM

Vasile CABAC^{1,3}, dr. în șt. med., conf. univ.

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Pneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

³IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: vasile.cabac@usmf.md

Rezumat.

Stările precanceroase ale laringelui, incluzând leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza recurentă, au un risc variabil de progresie către carcinom scuamos invaziv și reprezintă un punct critic în prevenția cancerului laringian. Scopul acestui articol este de a sintetiza datele actuale privind etiopatogenia, screeningul, diagnosticul precoce și opțiunile de tratament. Metodologia a constat într-o analiză narativă a literaturii de specialitate și a ghidurilor internaționale recente. Rezultatele arată, că riscul de transformare malignă depinde de gradul de displazie (3–10% în formele ușoare, până la 35–40% în cele severe). Tehnologiile endoscopice moderne, precum narrow band imaging și autofluorescența, cresc acuratețea diagnosticului, iar excizia endoscopică cu laser CO₂ sau KTP rămâne standard terapeutic. Terapiile emergente – fotodinamice, antivirale, antiangiogenice și vaccinarea anti-HPV – aduc perspective promițătoare pentru reducerea recidivelor.

În concluzie, managementul stărilor precanceroase laringiene trebuie să fie multidisciplinar și personalizat, iar integrarea biomarkerilor și a tehnologiilor moderne oferă direcții viitoare cu impact semnificativ asupra prognosticului pacienților.

Cuvinte cheie: laringe, stări precanceroase, displazie, screening, HPV.

Summary. Laryngeal Precancerous Lesions: From Screening to Therapeutic Intervention.

Precancerous lesions of the larynx, including leukoplakia, erythroplakia, epithelial dysplasia, and recurrent papillomatosis, carry a variable risk of progression to squamous cell carcinoma and represent a critical point in laryngeal cancer prevention. The aim of this article is to synthesize current data on etiopathogenesis, screening, early diagnosis, and treatment options. The methodology consisted of a narrative review of the recent literature and international guidelines. The results show that the risk of malignant transformation depends on the degree of dysplasia (3–10% in mild cases, up to 35–40% in severe dysplasia). Modern endoscopic technologies, such as narrow band imaging and autofluorescence, improve diagnostic accuracy, while endoscopic excision with CO₂ or KTP laser remains the therapeutic standard. Emerging therapies—including photodynamic therapy, antivirals, antiangiogenic agents, and HPV vaccination—offer promising perspectives in reducing recurrences.

In conclusion, the management of precancerous laryngeal lesions must be multidisciplinary and personalized, while the integration of molecular biomarkers and modern technologies provides future directions with significant impact on patient prognosis.

Keywords: larynx, precancerous lesions, dysplasia, screening, HPV.

Резюме. Предраковые поражения гортани: от скрининга к лечебному вмешательству.

Предраковые поражения гортани, включая лейкоплакию, эритроплакию, эпителиальную дисплазию и рецидивирующий папилломатоз, имеют различный риск прогрессии в плоскоклеточный рак и представляют собой критическую точку в профилактике рака гортани. Цель данной статьи – обобщить современные данные об этиопатогенезе, скрининге, ранней диагностике и вариантах лечения. Методология основывалась на нарративном обзоре современной литературы и международных клинических рекомендаций. Результаты показывают, что риск малигнизации зависит от степени дисплазии (3–10% при лёгких формах и до 35–40% при тяжёлой дисплазии). Современные эндоскопические технологии, такие как узкополосная визуализация (NBI) и автофлуоресценция, повышают точность диагностики, в то время как эндоскопическая эксцизия с использованием CO₂- или KTP-лазера остаётся терапевтическим стандартом. Новые методы лечения — фотодинамическая терапия, противовирусные препараты, антиангиогенные средства и вакцинация против ВПЧ — демонстрируют перспективные результаты в снижении частоты рецидивов.

Таким образом, ведение предраковых поражений гортани должно быть многопрофильным и персонализированным, а интеграция молекулярных биомаркеров и современных технологий открывает новые перспективы, оказывая значительное влияние на прогноз пациентов.

Ключевые слова: гортань, предраковые поражения, дисплазия, скрининг, ВПЧ.

Introducere.

Cancerul laringian reprezintă una dintre cele mai frecvente neoplazii ale tractului aerodigestiv superior și are un impact major asupra sănătății publice, calității vieții pacienților și sustenabilității sistemelor de sănătate. Potrivit datelor GLOBOCAN 2020, au fost raportate la nivel global 184.615 cazuri noi de cancer laringian și 99.840 decese, cu o incidență standardizată pe vârstă de 2,0/100.000 și o mortalitate de 1,0/100.000 [1]. În Europa Centrală și de Est, incidența este printre cele mai ridicate la nivel mondial, depășind 5/100.000 în unele regiuni, în timp ce în Asia și Africa valorile sunt semnificativ mai scăzute [2, 3]. Această distribuție inegală reflectă diferențele în prevalența factorilor de risc și în accesul la diagnostic și tratament.

La nivel global, cancerul laringian afectează predominant bărbații (raport bărbat/femeie de aproximativ 5:1), cu vârsta medie de diagnosticare între 55–65 ani [4]. În ultimele două decenii, s-au observat schimbări în tendințele epidemiologice, cu o scădere a incidenței în țările vest-europene, dar o creștere constantă în regiunile est-europene și în țările cu venituri mici și medii [5]. Aceste diferențe geografice și socio-economice au implicații directe în planificarea strategiilor de screening și prevenție.

Impactul socio-economic al cancerului laringian este considerabil. Pe lângă costurile directe legate de diagnostic, tratament chirurgical, radioterapie și reabilitare vocală, există și costuri indirecte asociate cu pierderea productivității și reintegrarea deficitară a pacienților pe piața muncii [6]. În Statele Unite, cheltuielile anuale pentru tratamentul cancerului de cap și gât au fost estimate la peste 3,6 miliarde USD, o proporție semnificativă fiind atribuită cancerului laringian [7]. În Europa, studiile de tip cost-of-illness au demonstrat că supraviețuitorii prezintă frecvent dizabilități vocale, disfagie și tulburări psihosociale, care reduc considerabil calitatea vieții [8].

Dincolo de aceste aspecte, este important de subliniat că cancerul laringian este precedat frecvent de leziuni precanceroase, ceea ce oferă o oportunitate unică pentru intervenția precoce. Cele mai frecvente stări precanceroase sunt displazia epitelială laringiană și papilomatoza laringiană recurentă (PLR). În absența recunoașterii și tratamentului adecvat, aceste leziuni pot progresa către carcinom scuamos invaziv, cu impact prognostic major [9,10]. Datele din literatură

sugerează că riscul de transformare malignă este de 5–10% pentru displazia ușoară, 15–25% pentru displazia moderată și 30–40% pentru displazia severă și carcinomul in situ [11].

Papilomatoza laringiană recurentă ocupă un loc aparte în cadrul stărilor precanceroase. Deși este o boală benignă, determinată în principal de infecția cu HPV, tipurile 6 și 11, ea are un risc documentat de transformare malignă, în special atunci când este asociată cu tulpini oncogene (HPV 16 și 18), recurențe frecvente și expunere la factori de risc adiționali precum fumatul sau refluxul laringofaringian [12, 13]. Managementul acestei afecțiuni este complex, necesitând intervenții chirurgicale repetate și adesea terapii adjuvante.

Prevenția și screeningul joacă un rol esențial în reducerea incidenței cancerului laringian. Deși un program de screening populațional nu există, există interes pentru dezvoltarea unor strategii targetate în grupurile de risc, folosind metode moderne precum narrow-band imaging (NBI), autofluorescența și optical coherence tomography (OCT), care pot crește sensibilitatea în detectarea leziunilor premaligne [14, 15]. În plus, analiza computerizată a imaginilor endoscopice oferă perspective promițătoare pentru viitor [16].

Astfel, stările precanceroase ale laringelui reprezintă o etapă critică în lanțul patogenetic al carcinogenezei laringiene. Identificarea și controlul factorilor de risc, integrarea tehnologiilor moderne de screening și diagnostic precoce, alături de o abordare terapeutică timpurie și multidisciplinară, constituie pilonii esențiali în diminuarea incidenței și mortalității prin cancer laringian la scară globală.

Scopul lucrării.

Această lucrare își propune să:

1. Analizeze epidemiologia și factorii de risc pentru stările precanceroase ale laringelui, cu accent pe variațiile geografice și pe impactul socio-economic al acestora.

2. Evidențieze rolul displaziei laringiene și al papilomatozei laringiene recurente ca leziuni premaligne cu potențial oncogen, subliniind particularitățile clinice și histopatologice.

3. Revizuiască metodele moderne de screening și diagnostic, cu accent pe tehnologiile emergente precum narrow band imaging (NBI), autofluorescența,

optical coherence tomography (OCT) și aplicațiile inteligenței artificiale.

4. Evalueze strategiile terapeutice actuale, de la microchirurgia endoscopică la terapiile adjuvante inovatoare, și să discute eficiența acestora în prevenirea progresiei către carcinom invaziv.

5. Propună recomandări practice pentru clinicieni și direcții de cercetare viitoare, în vederea reducerii incidenței și mortalității asociate cancerului laringian.

Materiale și metode.

Lucrarea de față este o revizuire narativă a literaturii medicale, realizată pe baza articolelor publicate în ultimele două decenii. Surse de date: principalele baze de date consultate au fost PubMed/MEDLINE și Scopus, pentru perioada 2000–2025. Termeni de căutare: *laryngeal dysplasia, precancerous laryngeal lesions, recurrent respiratory papillomatosis, laryngeal screening, narrow band imaging*. Criterii de selecție: au fost incluse studii clinice, meta-analize și ghiduri relevante pentru epidemiologie, diagnostic și tratament al stărilor precanceroase ale laringelui. Rapoartele de caz și studiile fără valoare clinică aplicabilă au fost excluse.

Discutii.

1. Factorii de risc și patogeneză

Stările precanceroase ale laringelui reprezintă rezultatul unui cumul de factori de risc care interacționează complex, determinând modificări structurale și moleculare la nivelul epiteliului respirator (tab.1). Fumatul este principalul determinant, fiind responsabil pentru aproximativ 65–75% dintre cazurile de carcinom laringian [17, 18]. Fumul de țigară conține peste 60 de substanțe carcinogene, inclusiv hidrocarburi aromatice policiclice și nitrozamine, care induc mutații ADN și generează stres oxidativ [19].

Consumul cronic de alcool are un efect sinergic cu fumatul. Alcoolul etilic crește permeabilitatea mucoasei la agenții carcinogeni și produce metaboliți toxici (acetaldehida), ceea ce determină o multiplicare a riscului de până la 7 ori atunci când este asociat cu fumatul [20].

Refluxul laringofaringian (RLF) este un factor adesea subdiagnosticat. Expunerea repetată a mucoasei laringiene la acid și pepsină produce inflamație cronică, metaplazie și ulterior displazie. Studiile recente arată o prevalență a RLF de până la 40% la pacienții cu leziuni precanceroase [21].

Expunerile ocupaționale constituie un alt element important. Inhalarea particulelor de praf de lemn, vapori chimici, azbest sau fumuri industriale este asociată cu o incidență crescută a leziunilor laringiene [13].

Infecția cu virusul papiloma uman (HPV) este un factor patogenic distinct. Tulpinile oncogene (16 și 18) au capacitatea de a integra genomul viral în celulele gazdă, exprimând oncoproteinele E6 și E7 care inactivează p53 și pRb. În plus, HPV tipurile 6 și 11 sunt implicate în papilomatoza laringiană recurentă, o afecțiune cu risc de transformare malignă [22].

Din punct de vedere molecular, expresia crescută a biomarkerilor *Ki-67, p53 și EGFR* a fost corelată cu un risc mai mare de progresie malignă [23]. Aceste modificări indică o patogeneză în care expunerea la agenți carcinogeni este urmată de acumularea de mutații genetice și dereglarea mecanismelor de control celular.

Tabel 1.

Principalii factori de risc pentru stările precanceroase ale laringelui

Factor de risc	Contribuție estimată (%)	Observații clinice
Fumat	65–75%	Principalul factor, corelat cu durata și intensitatea
Alcool	20–30%	Efect sinergic cu fumatul, crește riscul de 5–7 ori
HPV (16,18; 6,11 pentru PLR)	10–15%	Asociat cu subset distinct de leziuni
Reflux laringofaringian	10–20%	Inflamație cronică, metaplazie, displazie
Expuneri ocupaționale	5–10%	Praf de lemn, vapori chimici, azbest
Factori genetici/epigenetici	necunoscut	Alterări p53, Ki-67, EGFR, SOX2

2. Displazia laringiană și clasificarea OMS

Displazia laringiană constituie o entitate centrală în cadrul stărilor precanceroase ale laringelui, reprezentând momentul critic al tranziției dintre o leziune benignă și carcinomul invaziv. Din punct de vedere histologic, termenul de „displazie” descrie o proliferare celulară anormală, caracterizată prin alterări arhitecturale și citologice, cu pierderea polarității, anizocitoză și anizocarioză, mitoze atipice și creșterea raportului nucleu/citoplasmă [24].

Diagnosticul de displazie nu se poate pune exclusiv prin examinare clinică sau endoscopică, ci necesită confirmare histopatologică. Totuși, în ultimul deceniu, metode precum narrow-band imaging (NBI) și autofluorescența au devenit instrumente utile pentru selecția zonelor suspecte ce necesită biopsie [25].

De-a lungul timpului au existat mai multe sisteme de clasificare histologică, unele foarte detaliate (de tipul: displazie ușoară, moderată, severă, carcinom in situ), altele reduse la două grade (low grade și high

grade) (fig.1). Variabilitatea dintre clasificări a creat dificultăți în compararea studiilor și în stabilirea unei conduite terapeutice standardizate. Clasificarea OMS 2017 a adus o abordare mai simplă și mai aplicabilă clinic, prin împărțirea în trei grade de displazie (ușoară, moderată, severă) și menținerea carcinomului in situ ca entitate separată [26]. Această simplificare are rolul de a reduce variabilitatea inter-observator și de a permite o mai bună corelare cu riscul real de progresie.

Considerații clinice și prognostice

Displazia ușoară se limitează la stratul bazal al epitelului și are un risc de progresie malignă estimat la 5–10%. În general, aceste leziuni pot fi urmărite activ, cu excizie doar în cazurile cu factori de risc suplimentari (fumat intens, reflux sever).

Displazia moderată implică până la două treimi din grosimea epitelului și are un risc de progresie de 15–25%. În aceste cazuri, conduita terapeutică include excizia chirurgicală (microchirurgie endoscopică cu laser CO₂) și monitorizare periodică.

Displazia severă se caracterizează prin atipii celulare ce afectează întreg epiteliul, fără invazie în corion. Riscul de progresie este semnificativ, 30–40%, iar managementul presupune excizie chirurgicală completă, urmată de supraveghere strictă.

Carcinomul in situ reprezintă stadiul final înainte de invazia propriu-zisă. El prezintă toate caracteristicile morfologice ale carcinomului scuamos, dar fără depășirea membranei bazale. Rata de progresie spre carcinom invaziv este de până la 50% (fig. 1) [27].

Rolul biomarkerilor

În ciuda clasificării histologice, diagnosticul de displazie rămâne în mare parte subiectiv, variabilitatea inter-observator putând atinge 20–30%. În acest context, se explorează utilizarea markerilor imunohistochimici precum p16 (marker indirect de infecție HPV), Ki-67 (proliferație celulară) și p53 (supresor tumoral) [28]. Expresia crescută a Ki-67 și acumularea de p53 mutant s-au corelat cu riscul crescut de progresie malignă, iar utilizarea acestor markeri poate aduce un plus de acuratețe în diagnosticul diferențial.

De asemenea, cercetările recente sugerează că analiza profilului genetic și epigenetic (metilarea ADN, expresia microARN) ar putea deveni în viitor un instrument predictiv suplimentar [29].

Implicații terapeutice

Managementul displaziei laringiene trebuie individualizat, ținând cont de gradul histologic, factorii de risc, starea generală a pacientului și complianța la supraveghere. În general (tab.2):

- Displazia ușoară → monitorizare activă sau excizie selectivă.
- Displazia moderată → excizie endoscopică + supraveghere.
- Displazia severă și carcinom in situ → excizie completă și monitorizare strictă, uneori cu repetarea intervențiilor.

Utilizarea unor metode moderne de excizie (laser KTP, microdebrider) are avantajul conservării vocii și a unei recuperări mai rapide.

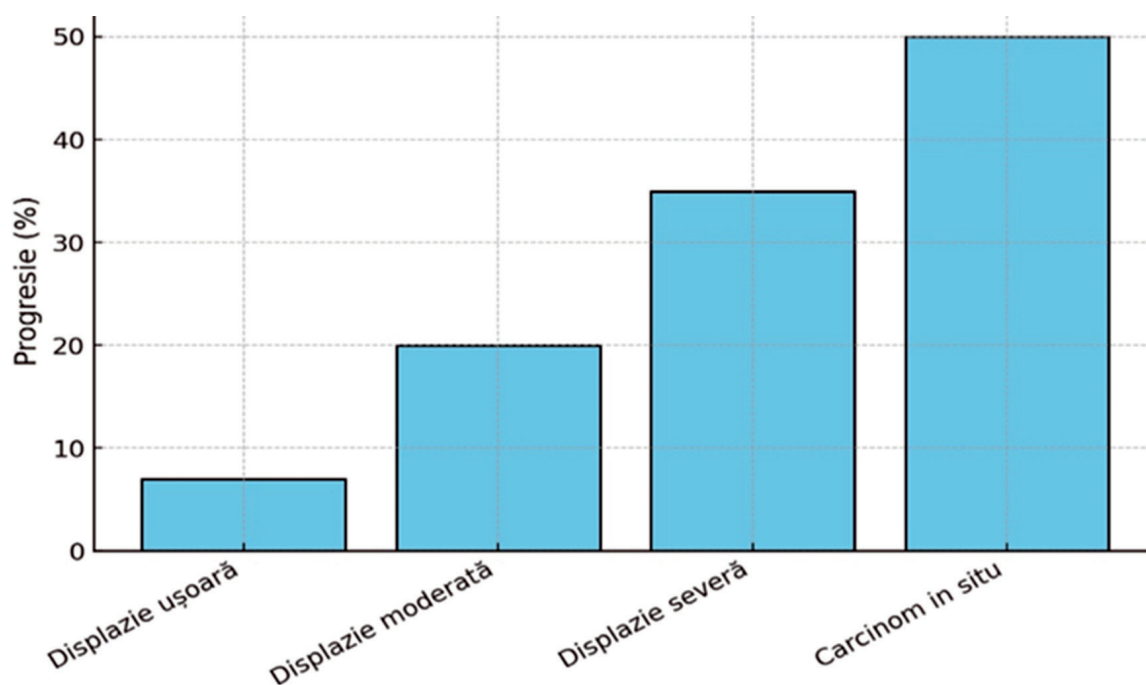


Figura 1. Rata de progresie malignă în funcție de gradul displaziei.

Tabel 2.

Clasificarea OMS 2017 a displaziei laringiene și riscul de progresie malignă

Grad displazie	Caracteristici histologice principale	Risc de progresie malignă (%)
Ușoară	Atipii celulare limitate la stratul bazal	5–10%
Moderată	Atipii extinse pe 2/3 din epiteliu	15–25%
Severă	Atipii pe toată grosimea epiteliului, fără invazie	30–40%
Carcinom in situ	Atipii severe, ocupă tot epiteliul, fără invazie	până la 50%

3. Papilomatoza laringiană recidivantă

Papilomatoza laringiană recurentă (PLR) este o afecțiune benignă a laringelui, determinată de infecția cu virusul papiloma uman (HPV), cel mai frecvent subtipurile 6 și 11 (fig. 2). Deși are caracter histologic benign, boala este considerată o stare precanceroasă datorită evoluției recidivante, a complicațiilor respiratorii și a riscului de transformare malignă în carcinom scuamos, estimat la 1–3% dintre cazuri, mai ales la pacienții infectați cu HPV-11 sau coinfectați cu subtipuri oncogene HPV-16/18 [30, 31, 32].

Epidemiologic, PLR se manifestă sub două forme clinice: forma juvenilă, cu debut în copilărie, de obicei transmisă vertical de la mamă la copil în timpul nașterii, caracterizată prin evoluție agresivă și necesitatea unor intervenții chirurgicale repetate; și forma adultă, mai puțin agresivă, care debutează frecvent în decada a treia sau a patra de viață [33, 34].

Incidența este mai mare la copii (4,5 cazuri/100.000) decât la adulți (1,8 cazuri/100.000), iar boala este întâlnită mai frecvent la sexul masculin [35].

Patogenia implică pătrunderea virusului HPV în celulele epiteliale bazale, unde oncoproteinele virale E6 și E7 inactivează genele supresoare tumorale p53 și Rb, perturbând controlul ciclului celular și stimulând proliferarea necontrolată [36, 37]. Prezența subtipului HPV-11 este corelată cu forme mai severe și cu recidive frecvente, în timp ce co-infecția cu HPV-16/18 crește riscul de malignizare [38]. Starea imunologică a pacientului influențează semnificativ evoluția bolii, formele la pacienții imunodeprimați având o progresie mult mai agresivă [39] (tab.3).

Tabel 3.

Caracteristicile clinice și prognostice ale PLR

Caracteristică	Descriere
Etiologie	HPV 6 și 11 (rar HPV-16/18)
Forme clinice	Juvenilă (agresivă), Adultă (mai lentă)
Manifestări	Disfonie, dispnee, stridor, recidive multiple
Complicații	Obstrucție, extensie traheală/pulmonară, transformare malignă
Risc de transformare malignă	1–3%, mai frecvent în HPV-11 sau co-infecție HPV-16/18

Tabloul clinic este dominat de disfonie progresivă, dispnee și uneori stridor, în special la copii. În formele severe poate apărea obstrucția acută a căilor respiratorii, impunând intervenții de urgență. Diagnosticul se stabilește prin laringoscopie,

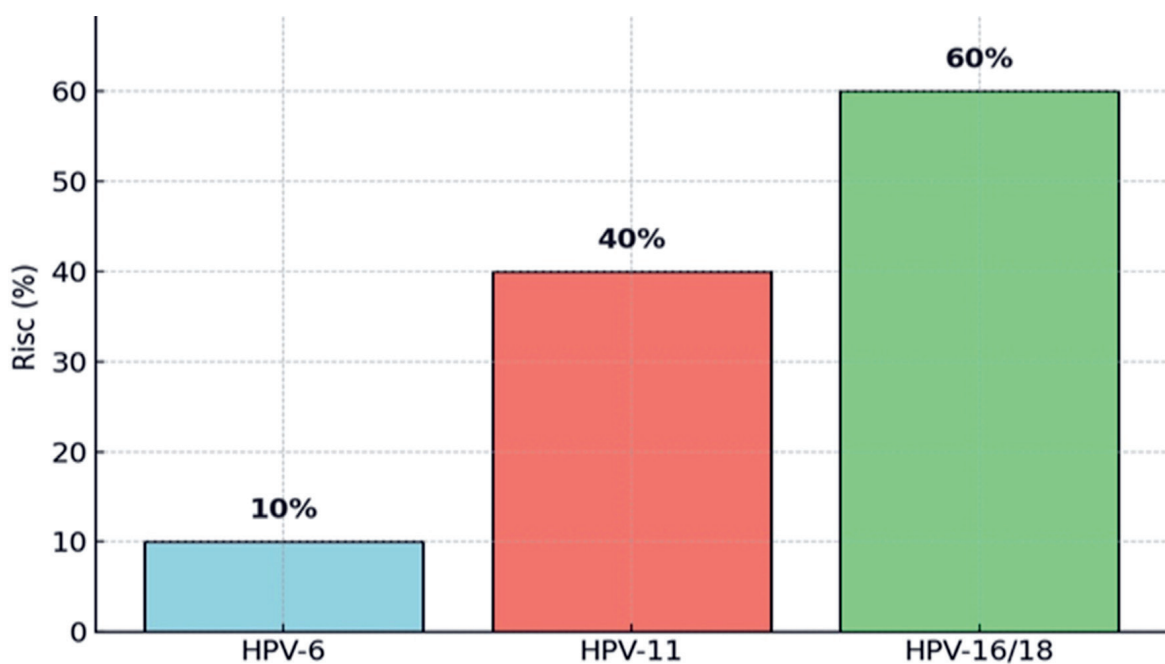


Figura 2. Distribuția riscului de recurență și transformare malignă în funcție de subtipul HPV

care evidențiază leziuni albicioase, conopidiforme, dispuse în ciorchine la nivelul corzilor vocale. Histopatologia confirmă diagnosticul și exclude transformarea malignă. În cazurile cu suspiciune de extensie traheală sau pulmonară, CT și RMN devin necesare [40, 41].

Prognosticul bolii este marcat de caracterul recidivant. Tratamentul standard constă în excizia endoscopică repetată, utilizând laser CO₂ sau KTP, scopul fiind restabilirea permeabilității căilor respiratorii și îmbunătățirea vocii, cu conservarea maximă a țesutului sănătos [42]. Microdebriderul reprezintă o alternativă în cazuri selectate. Terapia adjuvantă include administrarea intralezională de bevacizumab (anticorp anti-VEGF) sau cidofovir, cu rezultate variabile. De asemenea, terapia fotodinamică și vaccinarea anti-HPV sunt investigate în prezent pentru reducerea recidivelor, mai ales la copii [43].

Papilomatoza laringiană recurentă reprezintă o entitate benignă cu potențial de transformare oncogenă, asociată cu morbiditate semnificativă și alterarea calității vieții. Evoluția sa imprevedibilă necesită intervenții terapeutice repetate, supraveghere longitudinală și o abordare multidisciplinară. Prin aceste caracteristici, afecțiunea se încadrează justificat în categoria stărilor precanceroase laringiene.

4. Screening și diagnostic precoce al stărilor precanceroase laringiene

Screeningul și diagnosticul precoce al stărilor precanceroase laringiene reprezintă elemente fundamentale pentru prevenirea progresiei spre carcinomul scuamos invaziv. Prognosticul pacienților cu cancer laringian este strâns legat de stadiul la care este diagnosticată boala, supraviețuirea la cinci ani fiind semnificativ mai mare în cazurile depistate

precoce [44]. Din acest motiv, recunoașterea și monitorizarea leziunilor precanceroase, precum leucoplazia, eritroplazia, displazia epitelială și papilomatoza laringiană recurentă, constituie o prioritate clinică [45].

Populația țintă pentru screening include pacienții cu factori de risc majori: fumători cronici, consumatori de alcool, persoane expuse la noxe ocupaționale (azbest, prafuri metalice, substanțe chimice industriale), dar și indivizii cu antecedente de papilomatoză laringiană sau cu istoric familial de neoplazii ORL [46]. În aceste grupuri, implementarea unor protocoale de monitorizare periodică poate facilita identificarea precoce a leziunilor cu potențial malign.

Metodele de screening și diagnostic precoce sunt variate și complementare (fig. 3). Examenul clinic ORL și laringoscopia indirectă constituie primul pas, având avantajul simplității și accesibilității, dar o sensibilitate relativ scăzută pentru leziunile incipiente [47]. Videolaringoscopia flexibilă și rigidă oferă o vizualizare detaliată, cu posibilitatea înregistrării imaginilor pentru monitorizare longitudinală. Stroboscopia laringiană, prin analiza vibrațiilor corzilor vocale, permite identificarea zonelor cu rigiditate sau pierdere a mucozei ondulatorii, adesea corespunzătoare displaziei severe [48].

Un progres major îl reprezintă utilizarea tehnicilor optice moderne. Narrow Band Imaging (NBI) s-a dovedit a fi deosebit de utilă prin evidențierea microvascularizației anormale, asociată cu leziuni precanceroase și cancere incipiente. Studiile arată o sensibilitate și specificitate de peste 90% pentru detectarea displaziilor severe și a carcinomului in situ. Alte tehnologii emergente includ spectroscopia

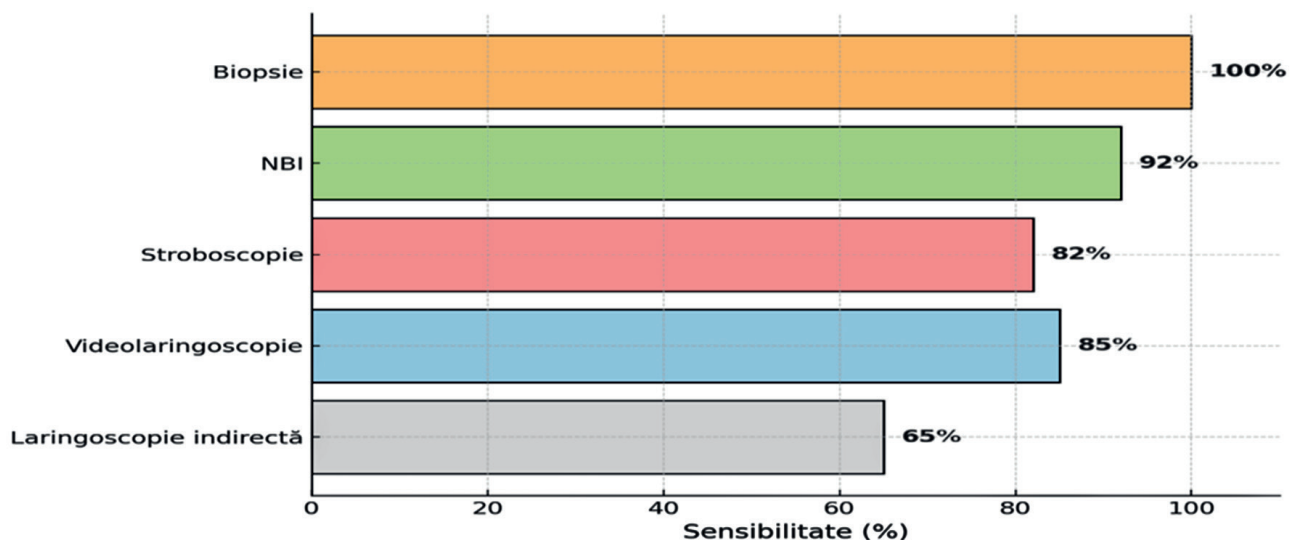


Figura 3. Sensibilitatea comparativă a metodelor de diagnostic precoce al leziunilor laringiene

cu autofluorescență și tomografia în coerență optică (OCT), care pot detecta modificări histologice înainte de apariția semnelor clinice evidente. De asemenea, algoritmi de inteligență artificială integrați în analiza imaginilor endoscopice oferă promisiuni considerabile pentru creșterea acurateții diagnostice și reducerea variabilității inter-observator [49].

Confirmarea diagnosticului rămâne dependentă de examenul histopatologic. Biopsia leziunii suspecte reprezintă standardul de aur, permițând stabilirea gradului de displazie și diferențierea față de carcinomul invaziv. Imunohistochimia, prin markeri precum p16 și Ki-67, aduce informații suplimentare privind riscul de progresie, iar testele moleculare pentru detecția HPV prin PCR sunt utile mai ales în papilomatoză și în leziunile asociate displaziei severe [50, 51, 63].

Astfel, diagnosticul precoce al stărilor precanceroase ale laringelui presupune o abordare multimodală, integrând examenul clinic, tehnologiile endoscopice avansate și analiza histopatologică și moleculară. Implementarea acestor metode în protocoale de screening adaptate grupurilor cu risc crescut poate contribui esențial la reducerea incidenței cancerului laringian și la îmbunătățirea supraviețuirii [52].

5. Management și tratamente emergente în stările precanceroase ale laringelui

Managementul stărilor precanceroase ale laringelui, incluzând leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza laringiană recurentă, reprezintă o provocare continuă pentru clinicieni. Scopul principal al intervențiilor este îndepărtarea leziunilor cu potențial malign, cu menținerea funcției vocale și a permeabilității căilor respiratorii (tab. 4).

Tabel 4.

Managementul stărilor precanceroase laringiene

Metodă	Avantaje	Limitări
Laser CO ₂ / KTP	Precizie, conservarea funcției vocale	Recidive posibile
Microdebrider	Rapid, eficient pentru leziuni voluminoase	Recidive frecvente
Terapie fotodinamică (PDT)	Minim invazivă, selectivitate tisulară	Experimentală, cost ridicat
Bevacizumab intralezional	Reducerea recidivelor, inhibă neovascularizația	Lipsă standardizare
Cidofovir	Efect antiviral direct	Rezultate controversate
Vaccinare HPV	Prevenție și potențial efect terapeutic	Necesită confirmare prin studii
Imunoterapie	Țintită, posibil rol în prevenirea progresiei	În fază de cercetare

Tratamentul chirurgical rămâne standardul de aur. Microchirurgia endoscopică cu laser CO₂ este cea mai utilizată metodă, datorită preciziei și a capacității de a conserva structurile adiacente sănătoase [2]. Laserul KTP, cu o absorbție selectivă în hemoglobină, permite o abordare mai blândă asupra corzilor vocale, fiind deosebit de util în leziunile superficiale și papilomatoză. Microdebriderul reprezintă o alternativă rapidă și eficientă pentru excizia volumelor mari de țesut, însă rata de recidivă rămâne ridicată. Chirurgia deschisă se rezervă cazurilor cu extensie majoră sau refractare la tratamentele endoscopice [44].

În ultimii ani, numeroase terapii emergente au fost introduse cu scopul de a reduce recurențele și de a limita progresia către carcinom. Terapia fotodinamică (PDT) utilizează fotosensibilizant administrat sistemic sau topic, activați prin lumină laser, determinând necroza selectivă a celulelor displazice. Rezultatele preliminare au arătat o rată redusă a recidivelor și o conservare bună a vocii [45].

În ceea ce privește terapiile adjuvante, administrarea intralezională de bevacizumab, un anticorp monoclonal anti-VEGF, a demonstrat efecte semnificative în scăderea neovascularizației și prelungirea intervalului liber de boală în papilomatoză. De asemenea, cidofovirul, un antiviral care inhibă ADN polimeraza virală, a fost utilizat în studii experimentale, însă rezultatele privind eficiența și siguranța pe termen lung sunt controversate [48].

Vaccinarea anti-HPV reprezintă una dintre cele mai promițătoare intervenții emergente. Pe lângă rolul preventiv dovedit în infecțiile genitale, studiile recente sugerează și un efect terapeutic, cu reducerea recidivelor la pacienții cu papilomatoză juvenilă și scăderea incidenței leziunilor displazice severe (fig. 4).

Un alt domeniu de dezvoltare este imunoterapia. Inhibitorii PD-1/PD-L1 și terapiile țintite moleculare se află în faza de cercetare, vizând prevenirea progresiei leziunilor precanceroase și stimularea răspunsului imun local. În paralel, chirurgia asistată robotic și integrarea inteligenței artificiale în evaluarea intraoperatorie sunt explorate ca modalități de a crește precizia intervențiilor și de a reduce rata complicațiilor [50].

Astfel, managementul modern al stărilor precanceroase ale laringelui este unul multimodal și în continuă evoluție. Integrarea terapiilor emergente cu metodele chirurgicale consacrate oferă perspective promițătoare pentru reducerea recurențelor, conservarea funcționalității laringiene și scăderea riscului de malignizare.

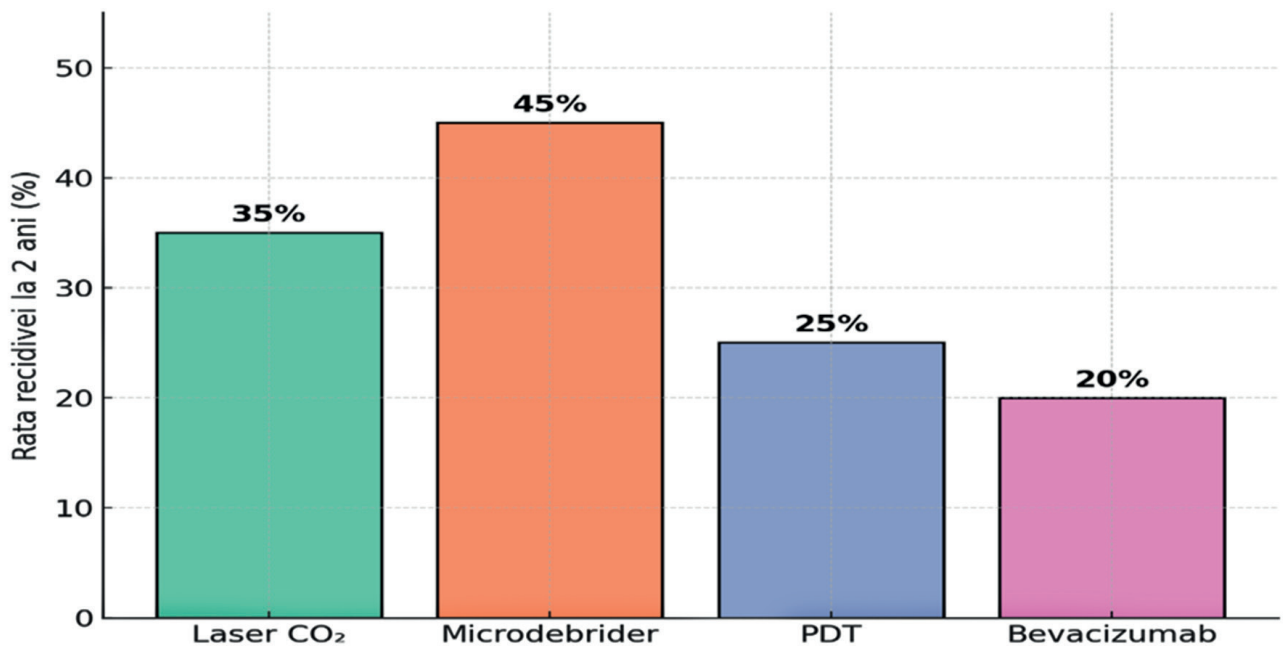


Figura 4. Rata recidivei în funcție de tratament.

6. Prognostic și perspective viitoare în stările precanceroase ale laringelui

Prognosticul stărilor precanceroase ale laringelui depinde în mare măsură de gradul de displazie, prezența factorilor de risc și complianța pacientului la monitorizare. Datele disponibile arată că riscul de progresie la carcinom scuamos invaziv este direct proporțional cu severitatea displaziei: 3–10% pentru displazia ușoară, 10–20% pentru cea moderată și până la 35–40% pentru displazia severă sau carcinomul in situ [53].

Leziunile asociate infecției cu HPV, în special papilomatoza laringiană recurentă, au un prognostic variabil. În general, subtipurile HPV-6 și HPV-11 se corelează cu o evoluție benignă, dar cu recidive frecvente, în timp ce subtipurile HPV-16 și HPV-18 sunt mai rar implicate, însă conferă un risc crescut de transformare malignă [54, 62].

Factorii de prognostic negativ includ:

- continuarea expunerii la tutun și alcool;
- persistența sau recidiva leziunilor după tratament;
- prezența displaziei severe la examenul histologic;
- infecția cu HPV oncogenic;
- vârsta tânără la diagnostic, mai ales în papilomatoza juvenilă [55,56].

Perspective viitoare

Progresele tehnologice și terapeutice conturează perspective optimiste pentru managementul acestor leziuni:

1. Biomarkeri moleculari și imunohistochimici – expresia markerilor p16, Ki-67, SOX2 și alterările genetice (TP53, NOTCH1) sunt intens studiate pentru predicția riscului de progresie [57]. Integrarea lor în practica curentă ar putea permite stratificarea personalizată a pacienților.

2. Inteligența artificială (IA) – algoritmi de analiză a imaginilor endoscopice și histopatologice au demonstrat acuratețe comparabilă sau chiar superioară experților umani, ceea ce ar putea standardiza diagnosticul și reduce erorile inter-observator [58].

3. Terapia genică și imunoterapia – studii experimentale explorează utilizarea vectorilor virali și a inhibitorilor punctelor de control imun (PD-1/PD-L1), cu potențial de a preveni transformarea malignă în leziunile displazice severe [59].

4. Vaccinarea HPV – extinderea programelor de vaccinare anti-HPV este așteptată să reducă incidența papilomatozei laringiene și implicit a formelor asociate de cancer [60].

5. Medicina personalizată – combinarea profilului clinic, histologic și molecular al pacientului ar putea permite alegerea unor terapii adaptate individual, reducând recidivele și toxicitatea inutilă [61].

Concluzii.

1. **Stările precanceroase ale laringelui** (leucoplazia, eritroplazia, displazia și papilomatoza recurentă) constituie leziuni cu risc major de progresie către carcinom scuamos, justificând importanța screeningului și a diagnosticului precoce prin metode clinice, endoscopice avansate și confirmare histopatologică.

2. Controlul factorilor de risc și abordarea terapeutică multimodală sunt esențiale pentru managementul acestor leziuni. Chirurgia endoscopică rămâne standardul terapeutic, iar terapiile emergente – fotodinamice, antivirale, antiangiogenice și vaccinarea anti-HPV – aduc perspective promițătoare pentru reducerea recidivelor și îmbunătățirea prognosticului.

3. Prognosticul este direct influențat de gradul displaziei, persistența factorilor etiologici și complianța pacienților la monitorizare. Displazia severă și recurențele multiple se asociază cu cel mai înalt risc de transformare malignă.

4. Perspectivele viitoare vizează integrarea biomarkerilor moleculari și imunohistochimici, utilizarea inteligenței artificiale pentru standardizarea diagnosticului și dezvoltarea unor protocoale de medicină personalizată, în cadrul unei abordări multidisciplinare menite să reducă incidența cancerului laringian și să optimizeze calitatea vieții pacienților.

Bibliografie.

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: *GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide*. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
- Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. *The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide*. *Cancer*. 2021;127(16):3029-30.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
- Marur S, Forastiere AA. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(3):386-96.
- Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, Soerjomataram I. *The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):51-64.
- Vanderpoorten V, Tomassen P, Huvenne W, et al. *Quality of life after treatment of laryngeal cancer: systematic review*. *Head Neck*. 2020;42(5):1063-75.
- Yabroff KR, Lund J, Kepka D, Mariotto A. *Economic burden of cancer in the United States: estimates, projections, and future research*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(10):2006-14.
- Rettig EM, D'Souza G. *Epidemiology of head and neck cancer*. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):379-96.
- Gale N, Poljak M, Zidar N. *Update from the 4th Edition of the WHO Classification of Head and Neck Tumours: What is new in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Larynx and Hypopharynx*. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):23-32.
- Vetrician S., Osman V., Cabac V., Sencu E., Chirtoacă B., Chirtoca D., Cernev D. *Stările precanceroase ale laringelui: protocol clinic național PCN-192*
- Mehanna H, Paleri V, Robson A, Wight R. *Consensus statement by the UK Head and Neck (UKHAN) group on management of dysplasia of the larynx*. *Clin Otolaryngol*. 2010;35(2):170-5.
- Cernev D., Cabac V. *Recurrent Papillomatosis of the Larynx. Etiological Aspects, Risk Factors and the Prognosis of Clinical Evolution: A Review of Literature*. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences (ISSN: 2354-323X) Vol. 8(10) pp. 584-588, October, 2020*
- Cernev D, Cabac V. *Noțiuni generale de epidemiologie, etiopatogenie și tratament în papilomatoza laringiană recidivantă*. *Bull Acad Sci Mold. Med Sci*. 2021;(3):93-97.
- Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Peretti G. *Narrow band imaging in endoscopic evaluation of laryngeal cancer: a prospective study*. *Laryngoscope*. 2010;120(2):215-9.
- Kraft M, Fostiropoulos K, Gürtler N, Arnoux A, Arens C. *Value of autofluorescence endoscopy for the detection of precancerous and cancerous lesions of the larynx*. *Head Neck*. 2016;38(1):111-6.
- F van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, et al. *Computer-aided detection of early neoplastic lesions in the esophagus*. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(5):805-13.
- Hecht SS. *Tobacco smoke carcinogens and lung cancer*. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(14):1194-210.
- Boffetta P, Hashibe M. *Alcohol and cancer*. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149-56.
- Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. *Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver*. *Eur J Cancer Prev*. 2008;17(4):340-4.
- Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. *Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):32-5.
- Mannetje A, Kogevinas M, Luce D, et al. *Occupation and risk of laryngeal cancer in European men*. *Am J Epidemiol*. 2003;157(6):470-8.
- Syrjänen K. *HPV infections and tonsillar carcinoma*. *J Clin Pathol*. 2004;57(5):449-55.
- Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. *HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review*. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-31.
- Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. *Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis*. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(1):22-34.
- Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, et al. *Premalignant lesions of the larynx: diagnosis and management*. *Head Neck*. 2009;31(4):401-8.
- Hellquist H, Cardesa A, Gale N, et al. *Criteria for grading laryngeal dysplasia*. *Histopathology*. 2014;65(4):454-64.

27. Black C, Maran AGD. *Carcinoma in situ of the larynx*. J Laryngol Otol. 1988;102(6):485-9.
28. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors. *WHO Classification of Head and Neck Tumours. 5th Edition*. Lyon: IARC Press; 2022.
29. Thompson LDR, Franchi A. *Update on selected head and neck tumors in the 5th edition of the WHO classification*. Head Neck Pathol. 2022;16(1):1-16.
30. Cabac V. *Papilomatoza recidivantă a laringelui la copil: aspecte epidemiologice*. Acad Sci Mold. Med Sci. 2013;(4):230-234.
31. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. *Initial results from the National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(7):743-8.
32. Derkay CS, Wiatrak B. *Recurrent respiratory papillomatosis: a review*. Laryngoscope. 2008;118(7):1236-47.
33. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. *Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study*. Laryngoscope. 2004;114(11):1883-91.
34. Syrjänen S. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer*. J Clin Virol. 2005;32 Suppl 1:S59-66.
35. Cabac V, Scutelnic L. *Papilomatoza laringelui la copil: aspecte clinico-epidemiologice*. Public Health Econ Manag Med (Chisinau). 2016;(2):157-160.
36. Katsenos S, Becker HD. *Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation*. Lung. 2011;189(6):471-7.
37. Cernev D, Cabac V, Spinei L. *Incidența și prevalența papilomatozei laringiene la copii în Republica Moldova*. ORL.ro. 2024;(64):14.
38. Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, et al. *Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) for recurrent respiratory papillomatosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009;118(6):418-26.
39. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, et al. *Therapeutic use of HPV vaccines in recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;123:124-31.
40. Cabac V, Parfeni V, Pojoga L, Sandul A. *Unele aspecte ale papilomatozei laringiene la copil*. Scientific Annals of Nicolae Testemitanu SUMPh. Chișinău: Medicina; 2008. Vol. 4. p. 218-223.
41. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review*. Respir Med. 2017;126(116):116-21.
42. Welschmeyer A, Berke GS. *An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope Invest Otolaryngol. 2021;6(2):226-33.
43. Ovcinnikova O, Engelbrecht K, Verma M, Pandey R, Morais E. *A systematic literature review of the epidemiology, clinical, economic and humanistic burden in recurrent respiratory papillomatosis*. Respir Res. 2024 Dec 18;25(1):430.
44. Remacle M, et al. *Endoscopic management of laryngeal precancerous lesions*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(9):2461-71.
45. Peretti G, et al. *Endoscopic management of laryngeal cancer and precancer*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;23(2):89-94.
46. Mallur PS, et al. *Use of the microdebrider in laryngology*. Laryngoscope. 2010;120(4):770-4.
47. Vilaseca I, et al. *Open surgery for precancerous laryngeal lesions*. Head Neck. 2016;38(Suppl 1):E1852-8.
48. Biel MA. *Photodynamic therapy in head and neck cancer*. Semin Oncol. 2019;46(4-5):306-14.
49. Lee JH, et al. *Cidofovir therapy for recurrent respiratory papillomatosis: a meta-analysis*. Laryngoscope. 2013;123(5):1236-43.
50. Ahn J, et al. *Therapeutic HPV vaccines in head and neck cancer*. Oral Oncol. 2018;82:108-12.
51. Ferris RL, et al. *Immunotherapy in head and neck cancer*. J Clin Oncol. 2015;33(29):3293-304.
52. Arens C, et al. *Robotic and AI-assisted surgery in laryngeal disease*. Front Oncol. 2020;10:1323.
53. Gale N, et al. *Precancerous lesions of the larynx: diagnostic criteria and treatment*. Histopathology. 2009;54(6):662-74.
54. Mehanna H, et al. *Malignant transformation rates in oral and laryngeal precancer*. Head Neck. 2009;31(12):1600-9.
55. Gerein V, et al. *Malignant transformation of recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope. 2005;115(2):313-7.
56. Laccourreye O, et al. *Risk factors for recurrence and malignant transformation*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010;119(6):391-8.
57. Wiatrak BJ, et al. *Recurrent respiratory papillomatosis: a long-term study*. Laryngoscope. 2004;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-20.
58. Morshed K. *Association between p16, Ki-67 and HPV in laryngeal precancerous lesions*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(11):3425-31.
59. Califano J, et al. *Genetic progression model for head and neck cancer*. Cancer Res. 1996;56(11):2488-92.
60. Cho WK, et al. *Deep learning for histopathological diagnosis of laryngeal lesions*. J Pathol Inform. 2021;12:15.
61. Ferris RL, et al. *Immunology and immunotherapy of head and neck cancer*. J Clin Oncol. 2015;33(29):3293-304.
62. Scutelnic L. *Laringita de reflux: aspecte patogenetice, diagnostice și de management*. Bull Acad Sci Mold. Med Sci. Vol. 43 No. 2 (2014).
63. Tudor E., Cabac V., Budu AM., Cernev D., Osman V. *Tuberculoza laringelui—aspecte de diagnostic și tratament*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale 77 (3), 228-233.