

## STRESZCZENIE

Według danych epidemiologicznych rak krtani stanowi 1,1% wszystkich chorób nowotworowych i jest najczęstszym nowotworem w zakresie głowy i szyi. O rozpoznaniu raka krtani decyduje wynik badania histopatologicznego tkanki uzyskanej podczas zabiegu diagnostyczno-leczniczego, którym jest bezpośrednia laryngoskopia wykonywana w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym w warunkach sali operacyjnej. W celu minimalizowania ryzyka, jakie niesie za sobą zabieg operacyjny w znieczuleniu ogólnym, obniżania kosztów leczenia oraz skrócenia czasu oczekiwania zarówno na sam zabieg, jak i wynik badania, można rozważyć zastosowanie innych, pomocniczych procedur. Zarówno w ginekologii, jak i pulmonologii, narzędziem stosowanym w diagnozowaniu oraz kontrolowaniu raka szyjki macicy oraz raka płuca i oskrzela jest cytologia szczoteczkowa.

Celem pracy doktorskiej było:

1. Stwierdzenie, czy w cytologii szczoteczkowej jest możliwa ocena stanów przednowotworowych oraz nowotworowych krtani.
2. Określenie korelacji wyników cytologii szczoteczkowej z badaniem histopatologicznym materiału z biopsji chirurgicznej pobranej z tej samej okolicy krtani.
3. Wykazanie, czy cytologia szczoteczkowa jako procedura małoinwazyjna, niezasochłonna i tania, może być wykorzystywana jako badanie wstępne w określeniu charakteru zmian w krtani oraz czy możliwe jest utworzenie algorytmu dla wstępnego etapu diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach

krtani, w którym cytologia szczoteczkowa byłaby elementem towarzyszącym badaniu endoskopowemu krtani.

#### 4. Charakterystyka pacjentów ze zmianami przednowotworowymi i nowotworami krtani.

Cele te realizowano poprzez przeprowadzenie dwóch projektów badawczych, które stanowiły podstawę do artykułów współtworzących cykl.

W projektach tych w latach 2019-2020 wzięło udział 92 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Otolaryngologii Chirurgii Głowy i Szyi 4 Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką we Wrocławiu w latach 2019-2020. Kryterium włączenia do badania była choroba krtani, wymagająca zabiegu diagnostyczno-leczniczego, czyli mikrochirurgii krtani w zestawie Kleinsassera. Z badania wyłączono natomiast osoby, które przebyły radioterapię okolicy głowy i szyi. W trakcie procedury diagnostyczno-leczniczej ze zmienionej chorobowo okolicy pobierany był materiał do badania cytologicznego, a następnie tkanka do badania histopatologicznego.

W pierwszym projekcie badawczym 92 badania cytologiczne zostały ocenione przez autorkę pracy przy współudziale doświadczonego patologa i cytologa pani prof. dr hab. Agnieszki Hałoń. Cytologię oceniano na podstawie skali własnej, która polegała na modyfikacji skali Bethesda. Spośród 92 rozmazów 2 badania nie nadawały się do oceny, pozostałe 90 rozmazów poddano ocenie. Oceniano liczne parametry cytologiczne, przyporządkowując uzyskane wyniki do jednej z pięciu grup:

I zmiany cytologicznie łagodne (FI)

II zmiana LSIL

III zmiana HSIL

IV zmiana HSIL z cechami inwazji

V ASCUS

Wyniki badań cytologicznych poddano dokumentacji fotograficznej, a otrzymane fotografie stanowią reprezentatywny zbiór obrazów cytologicznych krtani. Badanie potwierdziło możliwość uzyskania materiału komórkowego nabłonka krtani do badania cytologicznego i potencjał rozpoznania na podstawie cytologii stanów przednowotworowych i nowotworów krtani.

W drugim projekcie badawczym wyniki 90 wykonanych badań cytologicznych zostały zestawione z wynikami badań histopatologicznych poszczególnych pacjentów.

Podczas grupowania wyników badania histopatologicznego zastosowano podział:

I zmiana histopatologicznie łagodna

II zmiana o charakterze śródnabłonkowej neoplazji niskiego stopnia

III zmiana o charakterze śródnabłonkowej neoplazji dużego stopnia

IV rak inwazyjny

Porównując diagnozy oparte na badaniach cytologicznych z wynikami badań histopatologicznych, zaobserwowano silną, istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) współzależność pomiędzy rozpoznaniem na podstawie badań cytologicznych i histopatologicznych. Trafność cytologii szczoteczkowej jako testu diagnostycznego raka krtani w przeprowadzonym badaniu wykazuje czułość i swoistość testu na poziomie 90,9% i 93,5%. Wyniki analizy statystycznej wykazują, że cytologia szczoteczkowa może być bardzo dobrym pomocniczym narzędziem diagnostycznym w diagnozowaniu stanów przednowotworowych i raka krtani. Mogłaby być również stosowana w diagnostyce przesiewowej w kierunku raka krtani, w przypadku monitorowania pacjentów z dysplazją lub do oceny odległych skutków leczenia chirurgicznego zarówno w ramach procedur szpitalnych, jak i ambulatoryjnych.

Trzecią publikacją cyklu jest praca pogładowa przedstawiająca dotychczasowe doniesienia dotyczące badań cytologicznych materiału pobranego z krtani

i porównania wyników z rezultatami badania histopatologicznego. Omówiono wady i zalety cytologii szczoteczkowej jako badania diagnostycznego w rozpoznawaniu chorób krtani.

Cytologia szczoteczkowa jako metoda ogólnodostępna, nieinwazyjna i tania może być z powodzeniem stosowana w diagnostyce łatwo dostępnych okolic. Wyniki przeprowadzonych projektów wskazują, że możliwe jest uzyskanie reprezentatywnego materiału do badania cytologicznego z nabłonka krtani, gdy cytologia pobierana jest w znieczuleniu ogólnym pacjenta. Rozwiązaniem, które pozwoliłoby cytologii szczoteczkowej stać się szeroko stosowanym narzędziem diagnostycznym w chorobach krtani byłoby uzyskanie materiału do badania w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą nasofiberoskopu. Tak więc otrzymane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych badań dotyczących roli cytologii szczoteczkowej w diagnostyce stanów przednowotworowych i nowotworów krtani.

Publikacje wchodzące w skład cyklu:

1. Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Emilia Jaśkiewicz-Burnejko, Agnieszka Hałoń: Analysis of laryngeal brush biopsy-based cytology results in patients of the 4<sup>th</sup> Military Teaching Hospital and Polyclinic in Wrocław in years 2019–2020; *Otolaryngologia Polska* 2022;76(2):1-9; DOI: 10.5604/01.3001.0015.7083. MEiN:100.
2. Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Piotr Lepka, Agnieszka Hałoń: Correlation between brush cytology results and histopathological examination in diagnostic evaluation of precancerous conditions and laryngeal cancer-a prospective study. *Advences in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI:10.2478/ahem-2022-0015. IF: 0.878, MEiN: 40.

3. Paulina Lepka, Agnieszka Hałoń, Szczepan Barnaś, Tomasz Zatoński: The combination of brush cytology with the results of histopathological examination in laryngeal cancer diagnosis. *Advences in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI: 10.2478/ahem-2021-0030. IF: 0,878, MEiN: 40.

## ABSTRACT

According to epidemiological data, laryngeal cancer accounts for 1.1% of all neoplastic diseases and is the most common cancer in the head and neck area. The diagnosis of laryngeal cancer is determined by the result of histopathological examination of tissue obtained during a diagnostic and therapeutic procedure, namely direct laryngoscopy performed under general endotracheal anaesthesia in operating room conditions. Other auxiliary procedures may be considered to minimise the risk associated with surgery under general anaesthesia, reduce treatment costs and shorten the waiting time for both the procedure itself and the examination result. In both gynaecology and pulmonology, the tool used for the diagnosis and monitoring of cervical, lung and bronchial cancers is brush cytology.

The aim of the doctoral dissertation was:

1. To determine whether precancerous and cancerous conditions of the larynx can be evaluated through brush cytology.
2. To determine the correlation between brush cytology results and histopathological examination of surgical biopsy material sampled from the same laryngeal region.
3. To demonstrate whether brush cytology, as a minimally invasive, time-effective and inexpensive procedure, can be used as a preliminary examination to determine the nature of laryngeal lesions and whether it is possible to create an algorithm for the initial diagnostic and therapeutic stage in laryngeal diseases in which brush cytology would be an adjunct to the endoscopic examination of the larynx.

4. To characterise patients with precancerous lesions and cancers of the larynx.

These objectives were pursued by carrying out two research projects that formed the basis for the articles co-creating this series.

These projects, conducted in 2019–2020, involved 92 patients hospitalised at the Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery of the 4th Military Teaching Hospital and Polyclinic in Wrocław. The inclusion criterion was a laryngeal disease that required a diagnostic and therapeutic procedure, namely laryngeal microsurgery with a Kleinsasser set. However, the study excluded patients who had received radiotherapy to the head and neck area. During the diagnostic and therapeutic procedure, two samples were taken from the affected area: material for cytological examination and then tissue for histopathological examination.

In the first research project, 92 cytological examinations were evaluated by the author of the paper in cooperation with an experienced pathologist and cytologist, prof. dr hab. Agnieszki Hałoń. The cytology was evaluated using an original scale that was a modification of the Bethesda scale. Out of 92 smears, two were not evaluable. The remaining 90 were evaluated. Numerous cytological parameters were evaluated and the obtained results were assigned to one of the five groups:

I cytologically benign lesions (FI)

II LSIL lesion

III HSIL lesion

IV HSIL lesion with features of invasion

V ASCUS

The results of cytological examinations have been documented as photographs, which constitute a representative collection of cytological images of the larynx. The study confirmed the possibility of obtaining cellular material from laryngeal

epithelium for cytological examination and the potential for cytology-based diagnosis of precancerous conditions and cancers of the larynx.

In the second research project, the results of the 90 cytological examinations performed were compared with the results of the histopathological examinations of individual patients.

The following division was used when grouping the histopathological examination results:

I histopathologically benign lesion

II low-grade intraepithelial neoplastic lesion

III high-grade intraepithelial neoplastic lesion

IV invasive cancer

When comparing diagnoses based on cytological examinations with the results of histopathological examinations, a strong, statistically significant ( $p < 0.001$ ) correlation was observed between diagnoses made on the basis of cytological and histopathological examinations. The accuracy of brush cytology as a diagnostic test for laryngeal cancer in the conducted study indicates that the sensitivity and specificity of the test reach respectively 90.9% and 93.5%. The results of the statistical analysis show that brush cytology can be a very good auxiliary diagnostic tool for diagnosing precancerous conditions and cancers of the larynx. It could also be used in screening diagnosis for laryngeal cancer, in monitoring patients with dysplasia, or to evaluate the long-term effects of surgical treatment provided as part of both inpatient and outpatient procedures.

The third publication in the series is a review paper presenting previous reports on cytological examinations of material sampled from the larynx and comparisons of the results with those of histopathological examination. It discusses the advantages and disadvantages of brush cytology as a diagnostic test for the recognition of laryngeal diseases.



As a generally accessible, non-invasive and inexpensive method, brush cytology can be successfully used in the diagnosis of easily accessible areas. The results of the projects carried out indicate that it is possible to obtain representative material for cytological examination from the laryngeal epithelium when the smear is sampled under general anaesthesia. A solution that would allow brush cytology to become a widely used diagnostic tool in laryngeal diseases would be obtaining the examination material under local anaesthesia using a nasofiberscope. Thus, the results obtained may provide a starting point for further research on the role of brush cytology in the diagnosis of precancerous conditions and cancers of the larynx.

Publications included in the series:

1. Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Emilia Jaśkiewicz-Burnejko, Agnieszka Hałoń: Analysis of laryngeal brush biopsy-based cytology results in patients of the 4<sup>th</sup> Military Teaching Hospital and Polyclinic in Wrocław in years 2019–2020; *Otolaryngologia Polska* 2022;76(2):1-9; DOI: 10.5604/01.3001.0015.7083. MEiN:100.
2. Paulina Lepka, Tomasz Zatoński, Szczepan Barnaś, Piotr Lepka, Agnieszka Hałoń: Correlation between brush cytology results and histopathological examination in diagnostic evaluation of precancerous conditions and laryngeal cancer – a prospective study. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI:10.2478/ahem-2022-0015. IF: 0.878, MEiN: 40.
3. Paulina Lepka, Agnieszka Hałoń, Szczepan Barnaś, Tomasz Zatoński: The combination of brush cytology with the results of histopathological examination in laryngeal cancer diagnosis. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, DOI: 10.2478/ahem-2021-0030. IF: 0,878, MEiN: 40.

