

Медицински университет – Плевен  
Факултет „Здравни грижи“  
Катедра „Акушерски грижи“

---

**Д-р Йонка Иванова Корновска**

**ЛЕЧЕНИЕ НА ЦЕРВИКАЛНИТЕ  
ПРЕКАНЦЕРОЗИ ЧРЕЗ ЕЛЕКТРОБРИМКОВА  
ЕКСЦИЗИЯ (LLETZ) В АМБУЛАТОРНИ  
УСЛОВИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“  
по научна специалност „Акушерство и гинекология“

**Научни ръководители:**

Проф. д-р Славчо Томов, д.м.н.  
Доц. д-р Станислав Славчев, д.м.

**Официални рецензенти:**

Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.  
Проф. Елена Димитракова, д.м.

**Плевен, 2022**

Дисертационният труд е написан на 125 страници. Съдържа 16 таблици и 69 фигури.

Библиографията включва 186 литературни източника на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на Катедра „Акушерски грижи“, МУ – Плевен.

Клиничният материал, свързан с дисертацията, е събран в Медицински център „Проф. Явор Корновски“ ЕООД. Изследванията са извършени в същия център и Лаборатория „Рамус“.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на.... от... часа в зала .....

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на МУ – Плевен.

# СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение .....	4
I. Цел и задачи .....	6
II. Материал и методи .....	8
III. Собствени резултати и обсъждане .....	11
IV. Заключение .....	46
V. Изводи .....	48
VI. Приноси .....	50
VII. Публикации, свързани с дисертационния труд .....	51

## ВЪВЕДЕНИЕ

Цервикалните преанцерози възникват най-често след персистираща инфекция с човешки папиломни вируси. Тези вируси са широко разпространени сред хората и се предават основно по полов път. Иммунната система на човешкия организъм обикновено неутрализира действието на вируса и не се стига до вирусоносителство, а още по-малко до персистираща инфекция. В случаите, в които се развие такава инфекция, един от най-често засегнатите органи при жените е маточната шийка. Човешките папиломни вируси се разделят на ниско-, средно- и високорискови, в зависимост от потенциала им за предизвикване на различни степени на предракови изменения на епитела на маточната шийка. Ниско- и среднорисковите щамове могат да доведат до т. нар. ниско-степенни предракови изменения или преанцерози. Наричат се още цервикални интраепителни неоплазии (CIN 1) или Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Хроничната инфекция с високорискови щамове води съответно до CIN2-3 или high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL). Ако не се диагностицират и лекуват своевременно, HSIL прогресират до Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva и Ca colli uteri invasiva. По този начин ракът на маточната шийка (РМШ) се превръща в онкологично заболяване, което може да се профилактира и чиято честота може да се сведе до минимум след вземане на профилактични мерки. Тези мерки включват първична и вторична профилактика на РМШ. Първичната профилактика се състои във ваксиниране на момчета, а в някои държави и на момчета в определена възраст (9–13 години) срещу високорискови и силно онкогенни щамове човешки папиломни вируси (16 и 18 щам). Вторичната профилактика е насочена към диагнозата, лечението и проследяването на цервикалните преанцерози. За тази цел има създадени национални скринингови програми в различните държави. На тези програми подлежат определени възрастови групи от женското население, които през определен времеви интервал подлежат на изследвания, които да определят дали е налице риск за предраково заболяване. Цервикалният скрининг и скринингови програми целят отсяването на жени, които подлежат на допълнително диагностично уточняване. Този скрининг се нарича организиран и може да бъде цитологичен (т. нар. цитонамазка или цервикална цитология) или

HPV-скрининг, в зависимост от националната скринингова програма. При отклонения в резултатите от скрининга се налагат допълнителни диагностични мерки (колпоскопия, прицелна биопсия, COBAS тест). В крайна сметка диагнозата на преканцерозите е хистологична, най-често след вземане на щипкова биопсия от най-суспектния участък, установен чрез колпоскопия. Ролята на колпоскопията е да установи дали има клетъчни промени върху маточната шийка и да локализира мястото за вземане на биопсия, което в най-голяма степен ще доведе до диагноза на цервикалната преканцероза. Лечението на цервикалните преканцерози профилактира прогресирането им до инвазивен карцином и е в основата на вторичната профилактика. Това лечение включва деструктивни и ексцизионни техники, за извършването на които са изработени точни критерии. Най-честият ексцизионен метод в практиката е бримковата ексцизия или large loop excision of transformation zone (LLETZ). Тази процедура е щадяща по отношение на възстановяването на маточната шийка и запазване на репродуктивния потенциал на жената, при все че тези заболявания засягат предимно млади жени в детеродна възраст. Настоящият дисертационен труд разглежда и проучва приложимостта на тази широко използвана техника в амбулаторни условия, без обща анестезия, и различните прогностични фактори за успешното ѝ прилагане.

# I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

## ЦЕЛ:

Да се проучи приложимостта, безопасността, икономическата ефективност, лечебните резултати и прогностичните фактори при лечението на цервикалните преанцерози чрез LLETZ процедура в амбулаторни условия.

## ЗАДАЧИ:

1. Да се проучи приложимостта и икономическата ефективност на LLETZ процедурата в амбулаторни условия – обезболяване, следоперативна болка, следоперативен престой, усложнения: интраоперативни (кървене); ранни следоперативни (кървене, инфекция) и късни (стеноза на цервикалния канал, зацапване и непълна епителизация).
2. Да се направи анализ и честотно разпределение на хистологичните резултати след LLETZ (LGSIL; HGSIL; Ca colli uteri in situ; Ca colli uteri microinvasiva; засягане на ендцервикални жлези от LGSIL; засягане на ендцервикалните жлези от HGSIL; състояние на резекционните линии на ектоцервикс, ендцервикс и връх на конуса: свободни от дисплазия, артефициално термично увредени, засегнати от LGSIL, засегнати от HGSIL, засегнати от Ca colli uteri in situ).
3. Да се проучи влиянието на следните прогностични фактори: възраст, паритет, хормонален статус (пременопауза, постменопауза), хистологичен резултат от прицелната биопсия (LGSIL, HGSIL), адекватност на колпоскопското изследване (задоволителна, незадоволителна колпоскопия), типа ZT (тип 1, 2, 3), типа на цервикалната лезия (тип 1, 2, 3), колпоскопското впечатление (диагноза) за цервикалната лезия (LGSIL, HGSIL/ Ca colli uteri in situ), размера на лезията (до 1/3; до 2/3; над 2/3 от цервикалната циркумференция) за възникването на LGSIL и HGSIL/ Ca colli uteri in situ в крайния хистологичен резултат след LLETZ процедура.

4. Да се установи влиянието на същите гореспоменати прогностични фактори за засягането на резекционните линии от патологичния процес (HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva).
5. Да се проучи честотата на рецидиви и персистенция на цервикалните преканцерози след LLETZ процедура.
6. Да се проучи корелацията между хистологичните находки след LLETZ и след прицелна биопсия под видеоколпоскопски контрол по отношение на цервикалната преканцероза (LGSIL, HGSIL) и да се изчисли чувствителността (негативната предиктивна стойност – NPV) и специфичността (положителната предиктивна стойност – PPV) на хистологичния резултат от биопсия по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ.
7. Да се проучи корелацията между колпоскопската диагноза (колпоскопско впечатление) и хистологична диагноза след LLETZ процедура по отношение на цервикалната преканцероза (LGSIL, HGSIL) и да се изчисли чувствителността (негативната предиктивна стойност – NPV) и специфичността (положителната предиктивна стойност – PPV) на колпоскопската диагноза по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ.

## II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. Клиничен контингент

За периода от 01.01.2017 г. до 31.07. 2021 г. в Медицински център „Проф. Явор Корновски“ ЕООД в амбулаторни условия са лекувани 189 пациенти с цервикални преканцерози чрез LLETZ (електробримкова ексцизия) процедура.

Индикациите за извършване на LLETZ процедурата са: хистологично доказани чрез прицелна биопсия под видеоколпоскопски контрол високостепенна цервикална преканцероза (интраепителиална лезия) –HGSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) и нискостепенна цервикална преканцероза – LGSIL (low grade squamous intraepithelial lesion), която колпоскопски навлиза в цервикалния канал и не се визуализира дисталната ѝ граница.

### 2. Използвани методи

#### 2.1. Видеоколпоскопия

Извършена е на всички пациенти от един специалист с допълнителна квалификация по колпоскопия. Използван е апарат „Allyn Welch” до 10. 02. 2020 г., а след това „Leisegang“ видеоколпоскоп с оригинален софтуер и монитор, модел 2020 г. Изследването е извършвано след третиране на маточната шийка с 5% разтвор на оцетна киселина, която се приготвя на всеки 2 дни, и луголов разтвор, който се подменя всеки месец. Колпоскопското изследване на всеки пациент се запазва, документира и архивира в база данни на пациентите на медицинския център.

#### 2.2. Хистологично изследване

##### 2.2.1. Хистологично изследване на биопсичния материал

- хистологичният резултат се докладва като LGSIL (при CIN1) и HGSIL (при CIN2 и CIN3); хистологичното изследване е извършено от един и същ висококвалифициран патолог.

##### 2.2.2. Хистологично изследване на препарата след LLETZ

*процедура.* Извършва се от същия висококвалифициран патолог, който изследва биопсичния материал.



### *Информативна стойност:*

- LGSIL, HGSIL; Ca colli uteri in situ; Adenocarcinoma in situ (AIS); Ca colli uteri microinvasiva/invasiva;
- Засягане на ендоцервикалните жлези;
- Състояние на резекционните линии на ектоцервикса, ендоцервикса и върха на конуса (свободни от дисплазия, засегнати от LGSIL, засегнати от HGSIL/Ca colli uteri in situ, увредени термично).

### **2.3. Биопсия под видеоколпоскопски контрол**

Взема се с биопсична щипка от най-суспектния участък без анестезия; кървенето се овладява чрез притискане с марля, чрез тупфер, напоен с монсалов разтвор, чрез поставяне на surgical и в краен случай чрез тампонада със стерилно марлено руло за няколко часа или 1 денонощие; поставя се в 10% разтвор на формалин.

### **2.4. Методология на LLETZ процедурата**

Включва индикациите за извършване на LLETZ процедура, подготовката на пациентите, описание на процедурата, инструментариум и технически параметри, техника на операцията и следоперативен период.

### **2.5. Проследяване на пациентите**

#### *2.5.1. Период на проследяване в месеци*

Отчита се от датата на извършване на LLETZ до 31.01.2022 г. Минималният период за проследяване е 6 месеца, а максималният – 61 месеца.

Първият преглед в проследяването е 2–3 месеца след LLETZ процедурата, а всеки следващ е през интервал от 6 месеца. Всеки преглед включва колпоскопия и цитонамазка. Освен това се отчитат: степента на епителизация на дефекта върху маточната шийка, наличието на цервикална стеноза, наличието на лесно кървящи съдове върху маточната шийка. Установяването на рецидив се доказва чрез хистологично потвърждаване след прицелна биопсия от колпоскопски атипичен участък.

За персистенция се приема наличието на рецидив, който възниква до 6 месеца след извършването на LLETZ.

## 2.6. Цитологично изследване

Резултатите се докладват по системата на Bethesda. Изследването се извършва от един и същ висококвалифициран патолог, който извършва хистологичното изследване от прицелната биопсия и LLETZ процедурата.

## 2.7. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието  $p < 0.05$ .

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
3. Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher's exact test и тест  $\chi^2$  – за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категориални променливи.
4. Непараметрични тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на разпределението за нормалност.
5. Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко независими извадки.
6. Непараметричен тест на Крускал–Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
7. Критерии за валидизация на скрининг тестове.

За оценяване валидността на скринирация (диагностициращия) тест се използват следните критерии:

- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

## III. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Да се проучи приложимостта и икономическата ефективност на LLETZ процедурата в амбулаторни условия – обезболяване, следоперативна болка, следоперативен престой, усложнения: интраоперативни (кървене); ранни следоперативни (кървене, инфекция) и късни (стеноза на цервикалния канал, зацапване и непълна епителизация)

Включват следните пунктове:

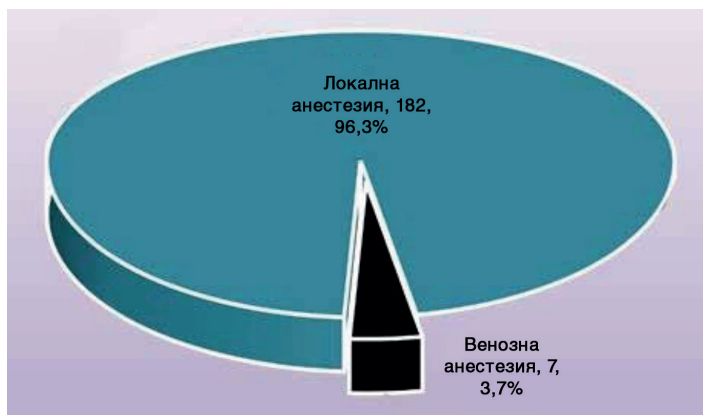
1. Времетраене на процедурата
2. Обезболяване
3. Интраоперативно кървене
4. Следоперативна болка
5. Следоперативен престой
6. Ранни следоперативни усложнения (кървене, инфекция)
7. Късни следоперативни усложнения (стеноза на цервикален канал, непълна епителизация, зацапване преди цикъл, неадекватна колпоскопия).

### 1.1. Времетраене на процедурата

Времетраенето на LLETZ процедурата е в диапазона 25–40 мин (средно 30 мин). Това времетраене включва техническото време за дезинфекция, колпоскопия, анестезия с инфилтрационна локална анестезия, самата операция и хемостаза при необходимост. Между 7 до 10 минути отнема аспирирането на лидокаин в инсулинови спринцовки (1 мл) и поставянето на инфилтрационна анестезия в 10 точки от маточната шийка. Кървенето като интраоперативно усложнение, макар и рядко срещано в настоящата серия от пациенти, също е фактор, който удължава значително времетраенето на процедурата, поради прилагане на отделните мерки за неговото овладяване по описания алгоритъм. Cai и сътр. (2020) докладват продължителност на LLETZ от  $15,7 \pm 9,8$  минути.

## 1.2. Обезболяване (анестезия)

На фигура 1 е представено честотното разпределение на изследвания контингент по вид анестезия по време на LLETZ.



**Фигура 1.** Честотно разпределение на изследвания контингент по вид анестезия по време на LLETZ

Резултатите от фиг.1 показват, че локалната анестезия като вид обезболяване, свързано с LLETZ процедурата, е прилагана при 96,3% от пациентките, докато венозна анестезия – само при 7, или 3,7%.

Локалната анестезия по описаната методика осигурява гладко протичане на процедурата. Осъществена е при 182/189 пациенти (96,2%). Единственото субективно усещане от пациента е за топлина в хода на процедурата. Липсата на вазомоторна симптоматика (шум в ушите, замаяване) се постига чрез избягване на инфилтрация на анестетика в областта на цервиковагиналните клонове на а. uterinae (3 и 9 часа по циферблата на часовника). Венозна анестезия е осъществена при 7/189 пациенти (3,8%). Индикациите за венозна анестезия са: алергия към лидокаин на скарификационната проба – при 3 и желание на пациента за обща анестезия – при 4 пациента. Препоръките на Националната здравна система на Обединеното Кралство по отношение на скрининг на маточната шийка (UK NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP) са LLETZ процедурата да се извършва с локална анестезия в >80% от

случаите (Vorbolla Foster A, 2012). Въпреки това в литературата има малко публикации на тази тема. Уар и сътр. (2020) прилагат локална анестезия на 105 пациенти, подложени на LLETZ процедура в амбулаторни условия. Авторите докладват за липса на следоперативна болка и гладко протичане на операцията. Vorbolla и сътр. (2012) публикуват периоперативни и хистологични резултати, включително и вид анестезия при 465 случая на LLETZ за период от 4 години (2005–2009). На 33% от тези пациенти е приложена обща анестезия, а на останалите – локална. Според авторите видът анестезия не оказва влияние върху протичането и безопасността на процедурата, следоперативните усложнения и хистологичните резултати (засягане на резекционните линии от диспластичния процес).

### 1.3. Интраоперативно кървене (абнормно интраоперативно кървене)

На фигура 2 е представено честотното разпределение на изследвания контингент според възникването на интраоперативно кървене.



**Фигура 2.** Честотно разпределение на изследвания контингент според възникването на интраоперативно кървене

За абнормно интраоперативно кървене определяме кървене след края на операцията, което не се овладява с мерките по описания алгоритъм и изисква поставянето на влагалищна тампонада за 24 часа. В описания клиничен контингент такова кървене е отчетено при 4 от 189 пациенти, или в 2,1% (фиг. 2). Причините са: HSIL и суспекция за инвазивен карцином, респективно големина и дълбочина на ексцизирания участък от маточната шийка. Едно от пре димствата на LLETZ процедурата пред конизацията (скалпелна и електроконизация) е по-малката морбидност, включително кървене по време на операцията, и съответно възможността за нейното извършване в амбулаторни условия. В потвърждение на тази теза Вгун и сътр. (2002) правят сравнителен анализ на усложненията след скалпелна конизация, електроконизация и LLETZ]. Най-малка е честотата на кървене след LLETZ – 2% (аналогична с докладваната в настоящото проучване), докато след скалпелна и електроконизация е съответно 8% и 5%. Голямо значение за тази ниска честота има комплексът от мерки, описани по-горе, включително биполарната радиофреквентна коагулация. Използването на монсалов разтвор за хемостаза (притискане на раневата повърхност с тампон, напоен с монсалов разтвор) е обект на няколко проучвания. Според едно от тях монсаловият разтвор намалява риска от следоперативно кървене след LLETZ, но не предпазва от възникването на силно интра- или следоперативно кървене. Авторите на това проучване заключават, че не е необходимо рутинното му прилагане след каутеризация на резекционната повърхност (Kietreerakool C, 2007). Друго рандомизирано проучване сравнява монсаловия разтвор спрямо коагулацията с топчест електрод по отношение на контрола на кървене по време и след приключване на LLETZ, като не се установява разлика между двата метода (Lipscomb GH, 2006). Martin-Hirsch PP и сътр. (2010) анализират различни подходи за ограничаване на кървенето при хирургични интервенции върху маточната шийка по повод CIN. Според тях комбинацията адреналин и локален анестетик има добър хемостатичен ефект, за разлика от налагането на хемостатични шевове, които освен това водят до цервикална стеноза и незадоволителна колпоскопия. Според същото проучване използването на транексамова киселина има добър ефект при скалпелна и лазерна конизация за превенция на вторично кървене, но не намалява риска за първично кървене и кръвозагуба.

#### 1.4. Следоперативна болка

Необходимост от обезболяване след LLETZ процедурата е възникнала само при 3,2% от изследвания контингент (фиг. 3).



**Фигура 3.** Честотно разпределение на изследвания контингент според необходимостта от следоперативно обезболяване

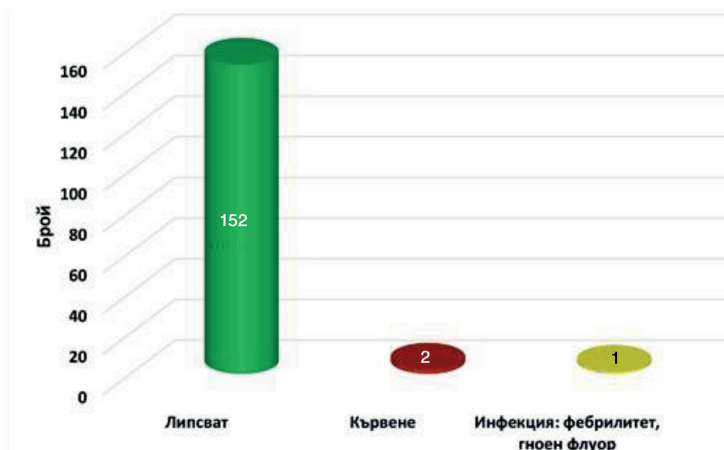
Съобщаването за болка в периода на наблюдение след LLETZ процедура налага обезболяване с НПВС (Dexofen саше р.о). Това се е наложило при 6 от 189 пациенти (3,2%). Следователно локалната анестезия обезпечава не само гладко и безболезнено протичане на операцията, но и адекватно обезболяване в следоперативния период. Това се потвърждава и от други автори (Yar SJ, 2020).

#### 1.5. Следоперативен престой

Следоперативният престой на пациентите след LLETZ процедура е 1 час за случаите с локална анестезия (182 от 189 пациенти) и 4 часа – за случаите с венозна анестезия (7 от 189 пациенти). Основната цел на наблюдението в следоперативния период е обезболяване при необходимост и следене за следоперативно кървене. Това е един от факторите, които определят LLETZ процедурата като подходяща за извършване в амбулаторни условия.

## 1.6. Ранни следоперативни усложнения

От фигура 4 става ясно, че ранните следоперативни усложнения (до 30-ия ден) са само 3 – два случая на кървене и един на инфекция (фебрилитет, гноен флуор).



**Фигура 4.** Честотно разпределение на изследвания контингент по ранни следоперативни усложнения (до 30-ия ден)

Ранните следоперативни усложнения се дефинират като настъпили усложнения до 1 месец след процедурата. Такива са кървенето от оперативната рана и инфектиране на раневата повърхност на маточната шийка. В изследвания контингент сме установили кървене от оперативната рана при 2 от 189 пациенти (1%). Причините за това кървене са неспазване на следоперативните препоръки (вдигане на тежест или физически труд). Лечението му е според гореописания алгоритъм: радиофреквентна биполарна коагулация (при кървящ съд), surgicel (при дифузно кървене) и тампонада, като крайна мярка. В литературата докладваната честота за следоперативно кървене варира от 2% до 23,9% (Cai L , 2020, Brun JL, 2002). В настоящото проучване ниската честота на интра- и следоперативно кървене се дължи на характеристиките на използваните бримки (дебелина и здравина) и режима на едновременно

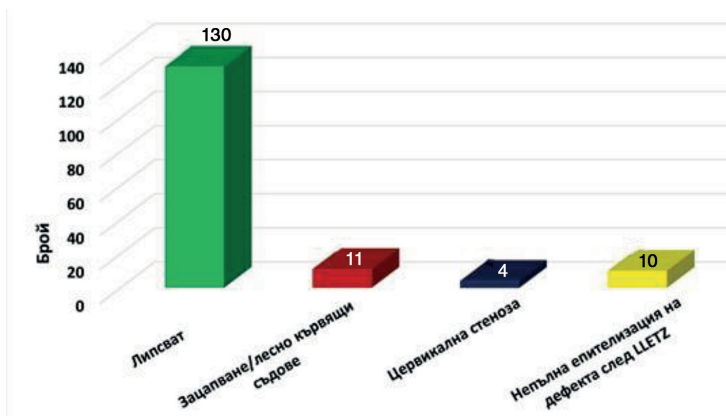


рязане и коагулация на генератора. Този подход осигурява безкръвно протичане на операцията, въпреки че отнема по-дълго време, води до чести термокоагулационни промени на конуса и по време на процедурата се отделя голямо количество дим, който трябва да се аспирира с мощен дим-евакуатор, за да не се прекъсне зрителният контакт на оператора с оперативното поле.

Инфекция на раневата повърхност, клинично проявена с появата на гноевиден флуор с лоша миризма, е установена при 1 от 189 пациенти (0,5%). Ниската честота се дължи на предоперативната подготовка на вагиналният секрет и следоперативния антибиотичен прием. Някои автори докладват честота на това усложнение след LLETZ от 0,8% до 14% (Kietpeerakool C, 2017), въпреки че в литературата са описани сериозни пациенти с 28% честота на раневата инфекция (Cai L, 2020).

### 1.7. Късни следоперативни усложнения

Включват: стеноза на цервикалния канал, неадекватна колпоскопия, непълна епителизация и зацапване преди цикъл (докладват се от пациента или се установяват обективно най-рано на първия контролен преглед след LLETZ). На фигура 5 е илюстрирано честотното разпределение на изследвания контингент по отношение на късни следоперативни усложнения (след 30-ия ден).



**Фигура 5.** Честотно разпределение на изследвания контингент по отношение на късни следоперативни усложнения (след 30-ия ден)

Стеноза на цервикалния канал е установена при 4 от 189 пациенти (2,1%). Дефинира се като трудно или невъзможно вземане на цитология от цервикалния канал. Възниква при пациенти в менопауза, както и при случаи на дълбока ексцизия на цервикалния канал (повече от 2 см). Това е едно от усложненията и неблагоприятните последици от хирургичните интервенции, прилагани за лечение на цервикални преканцерози. Прави вземането на цитология невъзможно или силно болезнено и така проследяването на пациентите с високостепенни преканцерози и са *colli uteri in situ* става рисковано и ненадежно. Поради тази причина при пациенти в менопауза с диагноза HSIL и са *colli uteri in situ* след LLETZ се препоръчва хистеректомия. При млади жени може да доведе до дисменорея, олигоменорея и първичен или вторичен стерилитет. Затова при млади жени с незавършени репродуктивни функции и високостепенни ендцервикални лезии може да се направи компромис в радикалността (по отношение на върха на конуса) с цел избягване на това усложнение. Различните хирургични техники водят до различна честота на цервикална стеноза. Според едно проучване електроконизацията води до стеноза в 27% от случаите, скалпелната конизация – в 8% и LLETZ – в 3% (Brun JL, 2006). El-Nashar и сътр. (2017) също установяват, че LLETZ процедурата води по-рядко до стеноза на цервикалния канал в сравнение със скалпелната конизация. Baldauf JJ и сътр. (1996,1997) сравняват LLETZ процедурата с друга хирургична техника за лечение на цервикални преканцерози – лазерната конизация, по отношение на възникването на следоперативна стеноза. Проучването е мащабно и включва 277 пациенти, подложени на LLETZ, и 255 – на лазерна конизация. Авторите установяват факторите, които водят до стеноза – възраст > 50 години, ендцервикална лезия, височина на отстранения конус >2 см. Лазерната конизация води в 10, 2% до стеноза, докато LLETZ – в 4,3%. Освен това, според тях, оперативното лечение на стенозата (пластика) води до рестеноза в повечето случаи. Lin J и сътр. (2020) предлагат с цел превенция на цервикалната стеноза дилатация на цервикалния канал на 3, 5 и 8 седмица от LLETZ процедурата .

Неадекватна колпоскопия е регистрирана при 15 от 189 пациенти (7,9%). В тези случаи при колпоскопия ГПЦЕ навлиза в цервикалния канал и остава неоценима. Проследяването за тези пациенти се основава на ендцервикалната цитология и особено на COBAS теста.

Непълна епителизация е доказана при 10 от 189 пациенти (5,3%). На колпоскопия раневата повърхност не е покрита с многослоен плосък епител и изглежда като „червено петно“ (еритроплакия). Според някои проучвания 90% от раневата повърхност регенерира за 6 месеца (Song T, 2016, Papoutsis D, 2012).

Зацапване преди цикъл е докладвано усложнение при 11 от 189 пациенти (5,8%). Обикновено се дължи на лесно кървящи съдове на мястото на маточната шийка, откъдето е минала електрическата бримка (фиг. 6). Това не се счита за усложнение, а за една от последиците на LLETZ процедурата, които могат да бъдат докладвани и има тенденция за намаляване и изчезване с времето. Ако това състояние силно притеснява пациента, се препоръчва криодеструкция или CO<sub>2</sub> лазер вапоризация.



**Фигура 6.** Лесно кървящи съдове от бримката, с която е извършен LLETZ

**2. Да се направи анализ и честотно разпределение на хистологичните резултати след LLETZ (LGSIL; HGSIL; Ca colli uteri in situ; Ca colli uteri microinvasiva; засягане на ендоцервикални жлези от LGSIL; засягане на ендоцервикалните жлези от HGSIL; състояние на резекционните линии на ектоцервикс, ендоцервикс и връх на конуса: свободни от дисплазия, артефициално термично увреде-**

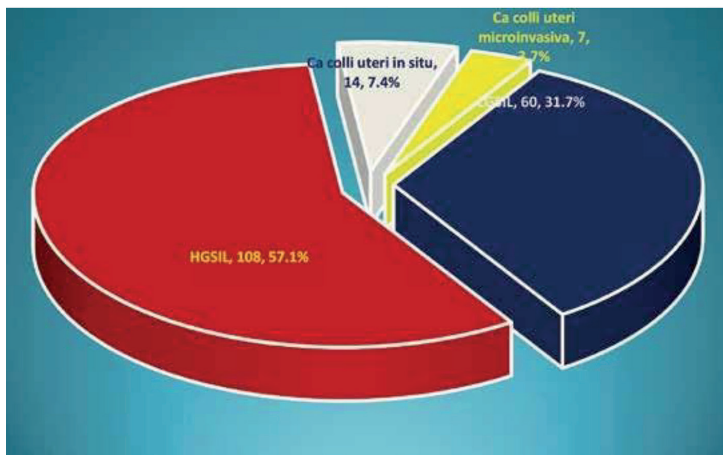
ни, засегнати от LGSIL, засегнати от HGSIL, засегнати от Ca colli uteri in situ)

Включват следните пунктове:

1. Резултати от хистологичния анализ на препаратите след LLETZ
2. Честота на жлезно засягане от патологичния процес
3. Честота на термично увреждане на резекционните линии след LLETZ
4. Честота на засягане на резекционните линии от карцином и HSIL след LLETZ

### 2.1. Резултати от хистологичния анализ на препаратите след LLETZ

На фигура 7 е илюстрирано в графичен вид честотното разпределение на хистологичните находки след LLETZ процедура. Хистологичните резултати „adenocarcinoma in situ”-AIS и „Ca colli uteri invasiva” са включени в честотата съответно на „Ca colli uteri in situ” „Ca colli uteri microinvasiva”, поради ниската им честота.



**Фигура 7.** Честотно разпределение на изследвания контингент по хистологичните резултати след LLETZ

На табл. 1 са представени резултатите от хистологичния анализ на препаратите след LLETZ за всички хистологични находки.

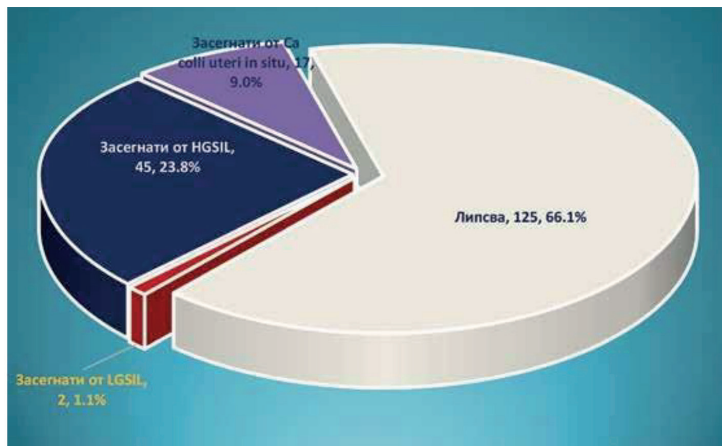
**Таблица. 1.** Разпределение на пациентите според хистологичния резултат след LLETZ

LSIL	60 (31,7 %)
HSIL	108 (57,1 %)
Ca colli uteri in situ	11 (5,8 %)
AIS (adenocarcinoma in situ)	3 (1,6 %)
Ca colli uteri microinvasiva	4 (2,1 %)
Ca colli uteri invasiva	3 (1,6 %)

Диагнозата LSIL (нискостепенна лезия) е установена в близо 1/3 от случаите на LLETZ. Причината за това са спазването на индикациите за прилагане на ексизионни техники. Навлизането на атипичния участък в цервикалния канал, без да могат да се проследят колпоскопски границите на атипичния участък, е индикация за LLETZ (Prendiville W, 1995). При всички случаи на LSIL, които навлизат в цервикалния канал, е извършена LLETZ процедура. Диагнозата преди бримковата ексцизия е поставена чрез колпоскопия, биопсия и цитология. Ca colli uteri in situ, AIS, Ca colli uteri microinvasiva са установени при 17 пациентки, което показва ролята на бримковата ексцизия за диагноза, а често и лечение на тези заболявания. При случаите с инвазивен карцином LLETZ процедурата е назначена с диагностична цел при жени в менопауза с атрофични промени по маточната шийка за изключване или доказване на инвазивен карцином, при клинични съмнения и неубедителни данни от щипковата биопсия.

## 2.2. Честота на жлезно засягане от патологичния процес

На фигура 8 и таблица 2 е представена честотата на жлезно засягане от патологичния процес.



**Фигура 8.** Честотно разпределение на изследвания контингент по ендоцервикално жлезно засягане

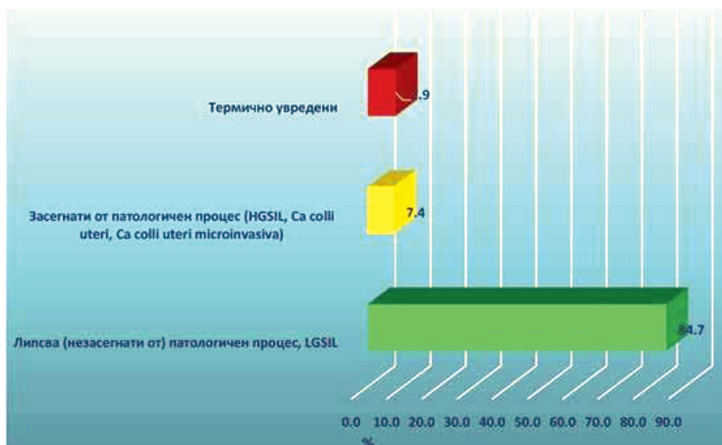
**Таблица 2** Честота на засягане на цервикалните жлези от патологичния процес

Засягане на цервикалните жлези (общо: от LSIL, HSIL, Ca colli uteri in situ, Adenocarcinoma in situ, Ca colli uteri microinvasiva, Ca colli uteri invasiva)	64 ( 33,9 %)
LSIL	2/64 (3,1%)
HSIL	45/64 (70,3%)
Ca colli uteri in situ	7/64 (10,9%)
Adenocarcinoma in situ	3/64 (4,7%)
Ca colli uteri microinvasiva	4/64 (6,3%)
Ca colli uteri invasiva	3/64 (4,7%)

От общия брой случаи с вътрежлезно засягане най-висок дял се пада на тези с HSIL (70,3%), тъй като пациентите с тази диагноза са с най-голям брой (108/189). От друга страна, засягането на жлезите от патологичния процес може да се разгледа като функция от тежестта на заболяването. Колкото по-сериозно е заболяването, толкова по-висока е честотата на ангажиране на цервикалните жлези: при пациентите с

LSIL честотата е 2/60 (3,3%); при тези с HSIL – 45/108 (41,7%); при Ca colli uteri in situ – 7/11(63,6%); при AIS – 3/3 (100%); при Ca colli uteri microinvasiva – 4/4 (100%); при Ca colli uteri invasiva – 3/3 (100%). Така този хистологичен показател може да се интерпретира като предиктивен фактор – засягането на цервикалните жлези да се асоциира с тежестта на процеса.

Един от най-важните хистологични показатели след LLETZ е състоянието на резекционните линии след процедурата. Поради малкия брой случаи на засягане на екзоцервикалните и ендокервикални резекционни линии, както и тези от върха на конуса, на фигура 9 е представено честотното разпределение на засягане на резекционните линии като цяло след LLETZ процедура.



**Фигура 9.** Честотно разпределение на изследвания контингент по състояние на резекционните линии

Термичното увреждане на резекционните линии и тяхното засягане от патологичния процес имат различно значение и затова ще бъдат разгледани поотделно. Тъй като засягането на резекционните линии от нискостепенни дисплазии (LGSIL) е само в два случая, за целите на последващия анализ засягането на резекционните линии от патологичния процес ще означава тяхното засягане от карцином (Ca colli uteri in situ, Adenocarcinoma in situ, Ca colli uteri microinvasiva/invasive) и високостепенна дисплазия (HGSIL)

### 2.3. Честота на термично увреждане на резекционните линии след LLETZ

На табл. 3 е представена честотата на термично увреждане на резекционните линии след LLETZ.

**Таблица 3** Честота на термично увреждане на резекционните линии след LLETZ

Термично увреждане на резекционните линии (екзоцервикс, ендцервикс, връх на конус), без наличие на дисплазия	15 (7,9 %)
Ектоцервикс	15 (7,9 %)
Ендцервикс	15 (7,9 %)
Връх на конус	15 (7,9 %)

Термокоагулационните изменения на резекционните линии след електробримкова ексцизия могат да затруднят патолога в хистологичната му оценка и се сочат като един от недостатъците на този ексцизионен метод. Степента на термично увреждане зависи от генератора на електричество, силата на ел. ток, режима на рязане, времето на преминаване на бримката през тъканта и материала и дебелината на бримката. Опитът на патолога в тези случаи е от изключително значение, за да може да прецени и оцени статуса на резекционните линии и наличието на дисплазия, въпреки термокоагулационните увреждания на тъканта.

В настоящото проучване установяваме термично увреждане без наличие на дисплазия в 7,9%. Следователно термичните промени в резекционните линии не са пречка за адекватното хистологично изследване. Това увреждане се дължи на характеристиките на използваните бримки (дебелина и здравина) и режима на едновременно рязане и коагулация на генератора. Този подход осигурява безкръвно протичане на операцията, въпреки че отнема по-дълго време и води до тези термокоагулационни промени на конуса.



#### 2.4. Честота на засягане на резекционните линии от карцином и HSIL след LLETZ

На табл. 4 е представена честотата на засягане на резекционните линии от карцином и HSIL след LLETZ.

**Таблица 4.** Честота на засягане на резекционните линии от карцином и HSIL след LLETZ

Засягане на резекционните линии от карцином (брой пациенти спрямо общия брой на пациентите с карцином – 21)	4 (19%)	Засягане на резекционните линии от HSIL (брой пациенти със засягане на резекционните линии на конуса)	7 (3,7%)
Засягане на екто-, ендоцервикс и връх на конус	3	Засягане на екто-, ектоцервикс и връх на конус	2
Засягане на ендоцервикс	1	Засягане на връх на конус	2
		Засягане на ендоцервикс	3

Пациентите с карцином в хистологичния резултат след LLETZ са 21 (ca colli uteri in situ – 11; adenocarcinoma in situ AIS – 3; ca colli uteri microinvasiva – 4; ca colli uteri invasive – 3). Засягането на резекционните линии се установява в 4 случая – 3 с инвазивен карцином и 1 – с микроинвазивен. При случаите с инвазивен карцином LLETZ процедурата е извършена с диагностична цел. Това се налага при жени в менопауза, при които атрофията не позволява на колпоскопията, хистологичното изследване и цитологията категорично да поставят диагноза, въпреки суспекцията за инвазия. От друга страна, при пациентите с диагноза ca colli uteri in situ, включително adenocarcinoma, и при останалите 3 с микроинвазивен карцином резекционните линии са свободни от тумор.

Интересно е да се отбележи хистологичният тип и степента на дисплазия при седемте случая на засягане на резекционните линии от HSIL: микроинвазивен карцином – 1; adenocarcinoma in situ (AIS) – 1; Ca colli uteri in situ – 2; HSIL – 3. Следователно резекционните линии при AIS са засегнати в 33% (1/3); при ca colli uteri in situ – в 18,2% (2/11); при HSIL – в 2,8% (3/108); ca microinvasiva – в 25% (1/4). Тези резултати показват, че LLETZ процедурата може да бъде лечебна при високостепенни плоскоклетъчни цервикални лезии, както и при повечето случаи

на плоскоклетъчен карцином ин ситу. За тези резултати допринася описаната по-горе техника за извършване на LLETZ. От значение е колпоскопията преди началото на операцията и очертаването на атипичния участък с луголов разтвор, респ. избора на адекватна по големина бримка. При атипични участъци върху екзоцервикса, които са по-големи от бримката, се налага допълнително изрязване с по-малка бримка на резидуалната диспластична тъкан до здраво.

Засягането на резекционните линии от диспластичния процес, особено от високостепенна дисплазия (HSIL) е най-важният хистологичен показател след LLETZ процедура. Този показател е атестат за радикалност и лечебен ефект на процедурата, от една страна, а от друга, е най-важният прогностичен фактор за възникване на рецидив или прогресия на предраковия процес. В изследвания контингент установяваме честота на засягане на резекционните линии от HSIL в 3,7% от всички подложени на LLETZ пациенти (7 от 189).

Различните автори докладват различна честота, фактори и локализация на положителни резекционни линии. В един метаанализ на 66 проучвания върху 35109 жени с CIN се установява 23% засягане на резекционните линии. Рецидив на HSIL следоперативно е доказан при 18% от пациентите с положителни резекционни линии и само при 3% от тези със свободни от дисплазия резекционни линии (Ghaem-Maghamsi S, 2007). Тези данни подкрепят тезата за силното прогностично значение на засегнатите от дисплазия резекционни линии за възникването на рецидив на заболяването. От друга страна, не всички пациенти (само 18%) със засягане на резекционните линии развиват рецидив. Проучване на Chen и сътр. (2009) установява 13% честота на засягане на резекционните линии (R+) при 1113 пациенти (141/1113) с диагноза CIN3, лекувани с LEEP и скалпелна конизация. Локализацията на засегнатите резекционни линии е следната: ектоцервикс – 45%, ендоцервикс – 32%, и екто-ендоцервикс – 23%. Жените в менопауза са имали R (+) в 35,4%, а тези в пременопауза – в 11,6%. Авторите са идентифицирали факторите за възникване на R(+): степен на SIL; големина на лезията; ексцизионна техника (LLETZ – 24,1% R+; скалпелна конизация – 4,8% R+) и размер на бримката при LEEP. Panna и сътр. (2009) докладват 26,8% R(+) при 463 жени, подложени на LLETZ и скалпелна конизация. Засегнатите линии са върху ектоцервикс – 9%, ендоцервикс – 10% и екто-ендоцервикс

– 7%. Факторите, според това проучване, които са отговорни за R(+), са: уменията на хирурга; видът ексцизионна техника (R+ са установени по-често след LEEP); хистологичната диагноза и целта на конизацията (диагностична или лечебна). Много често при жени в менопауза поради атрофията няма ясни колпоскопски и биопсични данни за инвазия, въпреки че такава може да се подозира. В тези случаи се препоръчва LLETZ с диагностична цел, за доказване или изключване на инвазивен карцином. При установяване на карцином обикновено резекционните линии са ангажирани от процеса. В друго проучване R(+) са установени в 33%, като ектоцервиксът е засегнат в 8%, ендцервиксът – в 22%, и екто-ендоцервиксът – в 3%. (Shaco-Levy R, 2014). Според авторите на проучването прогностичните фактори за R(+): са: възраст > 35 г.; големина на атипичния участък и вътрежлезно засягане. Paroutsis и сътр. (2016) докладват сходна честота – 30,7% на R(+) със засягане на: ектоцервикс в 10,4%, ендцервикс – в 18%, и екто-ендоцервикс – в 2,3%.

LLETZ процедурата се свързва с по-често засягане на резекционните линии в сравнение със скалпелна конизация при жлезисти лезии (adenocarcinoma in situ AIS) (Costales AB, 2013, Van Hanegem N, 2012). Според едно проучване (Costales AB, 2013) честотата на R(+) при такива лезии след скалпелна конизация е 35%, докато след LLETZ тя е 56%. Van Hanegem и сътр. (2012) публикуват сходни резултати при млади пациенти с AIS: R(+) след LLETZ – 27%, а след скалпелна конизация – 21%, но авторите не намират сигнификантна разлика между двете ексцизионни техники, въпреки че скалпелната конизация е метод на пръв избор при жлезисти лезии.

В изследвания от нас контингент честотата на R(+) е 33% при AIS, макар и само върху 3 пациентки, което потвърждава тезата, че бримковата ексцизия не е подходяща за аденокарциномни лезии.

**3. Да се проучи влиянието на следните прогностични фактори: възраст, паритет, хормонален статус (менопауза, постменопауза), хистологичен резултат от прицелната биопсия (LGSIL, HGSIL), адекватност на колпоскопското изследване (задоволителна, незадоволителна колпоскопия), типа ZT (тип 1, 2, 3), типа на цервикалната лезия (тип 1, 2, 3), колпоскопското впечатление (диагноза) за цервикалната лезия (LGSIL, HGSIL/ Ca colli uteri in situ), размер на**

лезията (до 1/3; до 2/3; над 2/3 от цервикалната циркумференция) за възникването на LGSIL и HGSIL/Ca colli uteri in situ в крайния хистологичен резултат след LLETZ процедура.

На таблица 5 е представена зависимостта между възрастта на пациентите и хистологичния резултат след LLETZ процедурата.

**Таблица 5.** Анализ на зависимостта между възрастта и хистологичния резултат след LLETZ (ANOVA, df = 2, F = 0,618, p = 0,540)

Хистологичен резултат след LLETZ процедура	Възраст (години)		
	n	$\bar{X}$	SD
LGSIL	60	37,65	8,09
HGSIL	108	36,25	8,07
Ca colli uteri in situ	14	37,21	6,34
Ca colli uteri microinvasiva*	7	44,29	9,98

\* Категорията не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Резултатите от тази таблица показват, че няма сигнификантна зависимост между възрастта и хистологичния резултат след LLETZ. Групата с резултат Ca colli uteri microinvasiva не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

Възрастта е важен фактор за възникването на високостепенни предракови изменения на маточната шийка. Рискът за тяхното възникване след 30- и 50-годишна възраст нараства съответно 4,5 и 11 пъти (Costa S, 2003). Chen и сътр. (1995) установяват нарастване на риска при пациенти на възраст над 45 години. От друга страна, има публикации, които изтъкват, че възрастта под 35 г. се асоциира с по-висок риск за високостепенни лезии (Kobelin MH, 1998).

Таблица 6 разглежда влиянието на факторите: паритет, хормонален статус, хистологичен резултат от биопсия, адекватност на колпоскопското изследване и колпоскопска диагноза (впечатление) върху крайния хистологичен резултат след LLETZ.

**Таблица 6.** Анализ на зависимостта между хистологичен резултат след LLETZ процедура и показателите паритет, хормонален статус, хистологичен резултат от прицелната биопсия, адекватност на колпоскопското изследване и колпоскопска диагноза

Показатели	Честота	Хистологичен резултат след LLETZ процедура				P											
		1. LGSIL	2. HGSIL	3. Ca colliuteri in situ	4. Ca colliuteri microinvasiva	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4						
<b>Паритет</b>																	
Раждали	n	49	76	13	6	0,155											
	%	81,7	70,4	92,9	85,7												
Нераждали	n	11	32	1	1												
	%	18,3	29,6	7,1	14,3												
<b>Хормонален статус</b>																	
Пременопауза	n	57	100	14	6							0,471					
	%	95,0	92,6	100,0	85,7												
Постменопауза	n	3	8	0	1												
	%	5,0	7,4	0,0	14,3												
<b>Хистологичен резултат от прицелната биопсия</b>																	
LGSIL	n	46	11	0	0	<0,001	<0,001	<0,001	0,357	1,000	-						
	%	82,1a	11,1b	0,0c	0,0c												
HGSIL	n	10	88	13	6												
	%	17,9a	88,9b	100,0c	100,0c												
<b>Адекватност на колпоскопското изследване</b>																	
Задоволително	n	42	65	9	4							0,611					
	%	70,0	60,2	64,3	57,1												
Незадоволително	n	18	43	5	3												
	%	30,0	39,8	35,7	42,9												
<b>Колпоскопска диагноза</b>																	
LGSIL/grade 1	n	43	4	0	0	<0,001	<0,001	<0,001	1,000	1,000	-						
	%	71,7a	3,7b	0,0c	0,0c												
HGSIL/grade 2	n	17	104	14	7												
	%	28,3a	96,3b	100,0c	100,0c												

\* – еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Статистически сигнификантна зависимост откривава за факторите хистологичен резултат от прицелна биопсия и колпоскопската диагноза по отношение на крайния хистологичен резултат от LLETZ.

При останалите три показателя: паритет, хормонален статус и адекватност на колпоскопското изследване, не се установява статистически достоверна зависимост с хистологичния резултат след LLETZ процедурата.

Менопаузата като фактор оказва влияние за възникването на колпоскопски и цитологични промени в маточната шийка. В менопаузата, в резултат на естрогенов дефицит, ГПЩЕ се измества в цервикалния канал, което прави колпоскопското изследване често незадоволително (Wetrich DW., 1986). Освен това настъпват хронично възпаление, реактивна атипия и атрофия, които може да замаскират тежките предракови изменения и дори карциномна микроинвазия. При пациенти в менопауза цитологията също може да бъде подвеждаща. При атрофия на влагалищната лигавица преобладават базални и парабазални клетки, които са с променен ядрено-цитоплазматичен индекс, което може да доведе до фалшиво положителни резултати от Пап теста. В тези случаи е удачно да се проведе тестване и за HPV високорискови щамове (COBAS тест), преди да се вземе решение за ексцизионна биопсия (LLETZ). Moore и сътр.(2008) намират, че 30% от изследваните от тях пациенти над 50 години имат незадоволителна колпоскопия и 50% от тях показват несъответствие между цитология и колпоскопска диагноза. Авторите препоръчват LLETZ при липса на корелация между цитология и биопсия под колпоскопски контрол.

Раждането като фактор за възникване на цервикални преканцерози също представлява интерес. Причините са в промяната в ГПЩЕ след вагинално раждане. При нераждали и при такива, които са раждали чрез цезарово сечение, маточната шийка и цервикалният канал не са били подложени на травма, респ. на промяна в тази граница. В едно проучване сред HIV позитивни бе изтъкнато, че нераждалите имат по-висок риск от развитие на CIN (Lehtovirta P, 2008).

На таблица 7 е представена зависимостта между хистологичен резултат след LLETZ процедура и показателите тип зона на трансформация ZT, тип цервикална лезия и размер на лезията.

**Таблица 7.** Анализ на зависимостта между хистологичен резултат след LLETZ процедура и показателите тип зона на трансформация ZT, тип цервикална лезия и размер на лезията

Показатели	Честота	Хистологичен резултат след LLETZ процедура				P					
		1. LGSIL	2. HGSIL	3. Ca colliuteri in situ	4. Ca colliuteri microinvasiva	1-2	1-3	1-4	2-3	2-4	3-4
<b>Зона на трансформация ZT</b>											
Тип 1	n	42	65	9	4	0,486					
	%	70,0	60,2	64,3	57,1						
Тип 2	n	4	20	2	1						
	%	6,7	18,5	14,3	14,3						
Тип 3	n	14	23	3	2						
	%	23,3	21,3	21,4	28,6						
<b>Тип цервикална лезия</b>											
Тип 1	n	0	6	1	0	0.063	0.039	-	0.822	0.522	0.481
	%	0,0a	5,6ac	7,1bc	0,0ac						
Тип 2	n	0	35	1	1	<0.001	0.039	0.003	0.052	0.319	0.605
	%	0,0a	32,4b	7,1b	14,3b						
Тип 3	n	60	67	12	6	<0.001	0.003	0.003	0.082	0.209	1.000
	%	100,0a	62,0b	85,7b	85,7b						
<b>Размер на лезията</b>											
До 1/3	n	54	82	9	2	0.445	0.016	<0.001	0.350	0.006	0.132
	%	90,0a	75,9ac	64,3bcd	28,6bd						
2/3	n	5	24	5	4	0.023	0.007	<0.001	0.266	0.038	0.362
	%	8,3a	22,2b	35,7bd	57,1cd						
Над 2/3	n	1	2	0	1	0.926	0.626	0.067	0.604	0.049	0.157
	%	1,7ac	1,9a	0,0ac	14,3bc						

\* – еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Данните от таблица 7 показват, че факторите размер на цервикална лезия и тип цервикална лезия имат прогностично значение за хистологичния резултат след LLETZ. При малки по размер цервикални лезии (до 1/3 от размера на маточната шийка) по-често се срещат ниско сте-

пенни лезии – при 54/60 (90%) от LGSIL са с размери до 1/3 от маточната шийка. От друга страна, при цервикални лезии, заемащи 2/3 от маточната шийка, в 33/38 (87%) се установяват HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva/invasive.

Условно разделяме цервикалните лезии на 3 типа: тип 1 – разположени върху экзоцервикс, изцяло видими; тип 2 – навлизат в цервикалния канал (ендоцервикса), но с видими граници; тип 3 – навлизащи в цервикалния канал с невидими граници. Резултатите от горната таблица показват, че при цервикални лезии тип 2 в 35/37 случая (95%) се установява HGSIL. Следователно засягането на ендцервикса/ендоцервикалните жлези е прогностичен белег за високостепенна лезия.

При цервикални лезии тип 3 са диагностицирани 18/21(86%) случая на карциноми (Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva/invasive). В тези случаи LLETZ процедурата е извършена основно с диагностична цел – установяване на инвазия или микроинвазия. Това често се налага при атрофия в менопаузата или при процес, развиващ се в ендцервикалния канал. Тогава е налице разминаване между колпоскопска находка и цитология, което е една от индикациите за ексцизионна процедура. В последните месеци нарасна и значението на COBAS теста при вземането на решение за извършване на LLETZ при цитологично сигнализиран жени с неадекватна или негативна колпоскопия.

#### **4. Да се установи влиянието на същите гореспоменати прогностични фактори за засягането на резекционните линии от патологичния процес (HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva).**

На таблица 8 е представено влиянието на факторите паритет, хормонален статус, хистологичен резултат от прицелната биопсия, адекватност на колпоскопското изследване и колпоскопска диагноза върху състоянието на резекционните линии.



**Таблица 8.** Анализ на зависимостта между състоянието на резекционните линии и показателите паритет, хормонален статус, хистологичен резултат от прицелна биопсия, адекватност на колпоскопското изследване и колпоскопска диагноза

Показатели	Честота	Състояние на резекционните линии			P					
		1. Незасегнати от патологичен процес	2. Засегнати от патологичен процес	3. Термично увредени	1-2	1-3	2-3			
<b>Паритет</b>										
Раждали	n	124	12	8	0,100					
	%	77,5	85,7	53,3						
Нераждали	n	36	2	7						
	%	22,5	14,3	46,7						
<b>Хормонален статус</b>										
Пременопауза	n	151	13	13				0,341		
	%	94,4	92,9	86,7						
Постменопауза	n	9	1	2						
	%	5,6	7,1	13,3						
<b>Хистологичен резултат от прицелната биопсия</b>										
LGSIL	n	53	0	4	0,016	0,579	0,113			
	%	35,8a	0,0bc	26,7ac						
HGSIL	n	95	11	11						
	%	64,2a	100,0bc	73,3ac						
<b>Адекватност на колпоскопското изследване</b>										
Задоволително	n	106	7	7				0,176		
	%	66,3	50,0	46,7						
Незадоволително	n	54	7	8						
	%	33,8	50,0	53,3						
<b>Колпоскопска диагноза</b>										
LGSIL/grade 1	n	43	0	4	0,060					
	%	26,9	0,0	26,7						
HGSIL/grade 2	n	117	14	11						
	%	73,1	100,0	73,3						

\* – еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Сигнификантна разлика установяваме единствено по отношение на фактора хистологичен резултат от прицелната биопсия. При HGSIL от прицелна биопсия в 11 случая се открива засягане на резекционните ли-

нии от патологичен процес, вкл. карцином (9,4%), и нямаме нито един случай на засягане на резекционните линии при хистологичен резултат LGSIL от биопсия. Следователно HGSIL от прицелна биопсия е прогностичен фактор за засягане на резекционните линии от патологичен процес след LLETZ.

Таблица 9 разглежда прогностичното значение на факторите тип зона на трансформация ZT, тип цервикална лезия и размер на лезията за засягането на резекционните линии от патологичен процес.

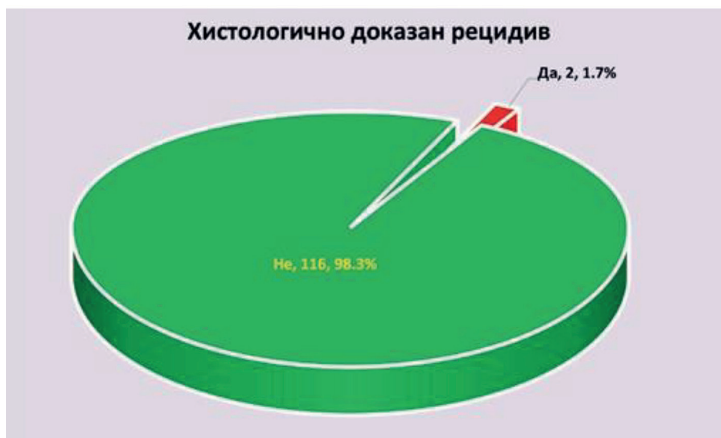
**Таблица 9.** Анализ на зависимостта между състоянието на резекционните линии и показателите тип зона на трансформация ZT, тип цервикална лезия и размер на лезията

Показатели	Честота	Състояние на резекционните линии			P		
		1. Незасегнати от патологичен процес	2. Засегнати от патологичен процес	3. Термично увредени	1-2	1-3	2-3
<b>Зона на трансформация ZT</b>							
Тип 1	n	7	7	7	0,791		
	%	50,0	46,7	50,0			
Тип 2	n	2	4	2			
	%	14,3	26,7	14,3			
Тип 3	n	5	4	5			
	%	35,7	26,7	35,7			
<b>Тип цервикална лезия</b>							
Тип 1	n	1	1	1	0,818		
	%	7,1	6,7	7,1			
Тип 2	n	3	2	3			
	%	21,4	13,3	21,4			
Тип 3	n	10	12	10			
	%	71,4	80,0	71,4			
<b>Размер на лезията</b>							
До 1/3	n	9	10	9	1,000		
	%	64,3	66,7	64,3			
2/3	n	4	5	4			
	%	28,6	33,3	28,6			
Над 2/3	n	1	0	1			
	%	7,1	0,0	7,1			

Анализът не показва статистически значима разлика на влияние на горепосочените фактори за засягането на резекционните линии. Това се обяснява с хирургичната техника на LLETZ, която използваме и чиито предимства и детайли са описани в т. 1 и т. 2 от раздела „Резултати и обсъждане“.

### 5. Да се проучи честотата на рецидиви и персистенция на цервикалните преинвазивни лезии след LLETZ процедура

На фиг. 10 се вижда, че само две пациентки (1,7% от наличните данни за 118 жени) имат хистологично доказан рецидив, а имащите хистологично доказана персистенция са също две, но като процент са 5,4, тъй като относителният дял е изчислен по данни от 37 изследвани случая (фиг. 11).



**Фигура 10.** Честотно разпределение на изследвания контингент по хистологично доказан рецидив



**Фигура 11.** Честотно разпределение на изследвания контингент по хистологично доказана персистенция

Начинът на проследяване след LLETZ има голямо значение за откриването и диагнозата на рецидиви на предраковите изменения на маточната шийка.

Повечето протоколи за проследяване след лечение за HSIL чрез ексцизионна терапия включват само цитологично изследване (конвенционална или течно-базирана цитология) на интервали от 1 до 5 години в зависимост от националните и регионални алгоритми и ръководства (Soutter WP, 1997, Kalliala I, 2005). Протоколи за проследяване чрез колпоскопия, цитология и гинекологичен преглед на интервали от 3 до 12 месеца до 2-рата година от лечението, след което ежегодно за 5 до 20 години са докладвани от редица автори с цел откриване и своевременно лечение на рецидиви след LLETZ (Reich O, 2001, Sangkarat S, 2014). Stasinou и сътр. прилагат протокол за проследяване въз основа на колпоскопия и цитология на всеки две години за срок от 22 години и установяват 1,25% честота на микроинвазивен карцином, въпреки че при първичното лечение 4,12% от пациентите са били с диагноза ранен инвазивен, вкл. микроинвазивен карцином.

Интересен е фактът, че повечето протоколи за проследяване, които се основават на колпоскопия и цитология след лечение за преинвазивно заболяване на маточната шийка, не откриват инвазивен карцином за период повече от 20 години.

Докладваната от нашето проучване ниска честота на рецидиви на цервикални преканцерози, макар за по-кратък период от време, доказва ролята на колпоскопията в комбинация с цитологично изследване за тези резултати.

Ролята на колпоскопското изследване в допълнение към цитологията при проследяване на пациенти след лечение по повод CIN е проучвана от редица изследователи. В Обединеното Кралство пациентите след лечение по повод цервикална преканцероза се проследяват само чрез цитология, според националните алгоритми (National Guidelines), въпреки че в някои колпоскопски клиники се извършва колпоскопия поне веднъж в хода на проследяването след лечение. Soutter и сътр. (2006) публикуват статия, в която се подчертава огромното значение на колпоскопията за откриването и диагнозата на рецидиви след лечение на CIN. Според авторите при неясни или засегнати от дисплазия резекционни линии след LLETZ чувствителността и специфичността на колпоскопията за откриване на рецидив при проследяването на тези пациенти е съответно 97% и 93,4%.

Затова препоръките са за поне едно колпоскопско изследване в протоколите за проследяване и повече от едно – при пациенти, изложени на по-висок риск от възникване на рецидив (Soutter WP 2006). Melnikow и сътр. (2009) също препоръчват колпоскопия 6 месеца след лечението, тъй като този модел е икономически рентабилен, с доказани ползи за преживяемостта, качеството на живот на пациентите и е в основата на клиничната практика в САЩ. Проучвания на Flannelly и сътр. (1997) и Paraskevaidis и сътр. (1991) изтъкват необходимостта от колпоскопия при проследяване на пациенти след LLETZ, поради ниската чувствителност на цитологията за откриване на рецидиви на цервикалните преканцерози. В проучването на Flannelly честотата на рецидиви след LLETZ е 10,1% за период от 4 години, като 47% от пациентите с колпоскопски атипизъм не са показали абнормна цитология. Затова авторите в заключение препоръчват комбинацията от колпоскопия и цитология за период от 4 години с цел откриване на рецидиви след ле-

чение на цервикални преканцерози. Paraskevaidis и сътр. установяват, че 71% от рецидивите след лечение по повод CIN възникват през 1-та и 24% – през 2-та година след лечение. В 18% от рецидивите диагнозата е поставена чрез колпоскопия, тъй като цитологията на тези случаи не е показала отклонение. Изводът и препоръката от тази публикация е, че колпоскопията трябва да се прилага през първите 2 години от проследяването на пациентите след лечение, тъй като увеличава сигнификантно откриваемостта на рецидиви в сравнение със самостоятелно прилагане на цитология. Bentley и сътр. (2012) препоръчват колпоскопията за проследяване на пациенти, които са имали положителни резекционни линии след LLETZ. Тези препоръки са изведени на базата на доказателствената медицина с най-висока степен на препоръчителност – данни от систематични анализи, рандомизирани проучвания и контролирани клинични проучвания.

**6. Да се проучи корелацията между хистологичните находки след LLETZ и след прицелна биопсия под видеоколпоскопски контрол по отношение на цервикалната преканцероза (LGSIL, HGSIL) и да се изчисли чувствителността (негативната предиктивна стойност-NPV) и специфичността (положителната предиктивна стойност – PPV) на хистологичния резултат от биопсия по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ.**

Проведеният анализ на зависимостта между хистологичния резултат след LLETZ процедура и хистологичен резултат от прицелната биопсия показва, че (табл. 10):

- Съществува сигнификантна зависимост между двата изследвани резултата;
- Налице е силна корелация – коефициентът на контингенция на Крамер е с величина 0,728.

Чувствителността и отрицателната предиктивна стойност на прицелната биопсия по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ са много добри (съответно 89 и 81%), докато специфичността и положителната предиктивна стойност са по-ниски (съответно 61 и 75%). Сравнително добра е и величината на прецизността – 77% (табл. 11).

**Таблица 10.** Анализ на зависимостта между хистологичен резултат след LLETZ процедура и хистологичен резултат от прицелната биопсия (Fisher-Freeman-Halton exact test  $p < 0,001$ , Cramer's  $V = 0,728$ )

Показатели	Честота	Хистологичен резултат след LLETZ процедура			
		LGSIL	HGSIL	Ca colliuteri insitu	Ca colli uteri microinvasiva
<b>Хистологичен резултат от прицелната биопсия</b>					
LGSIL	n	46	11	0	0
	%	82,1	11,1	0,0	0,0
HGSIL	n	10	88	13	6
	%	17,9	88,9	100,0	100,0

**Таблица 11.** Стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове на хистологичния резултат от биопсия по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ

Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
89	61	75	81	77

От таблица 10 се вижда, че процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на LGSIL е 80,8% (от 57 случая с диагноза LGSIL от биопсия 46 имат същата диагноза след LLETZ). Същевременно в 19,2% от случаите с LGSIL от биопсия се установява по-висока степен на дисплазия – HGSIL в крайния хистологичен препарат след бримковата ексцизия, т.е. налице е хиподиагностика на прицелната биопсия в тези случаи. Този резултат потвърждава целесъобразността на бримковата ексцизия при резултат от биопсията LGSIL и невидима изцяло цервикална лезия. В противен случай тези близо 20% с HGSIL не биха били диагностицирани своевременно.

От същата таблица става видно, че процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на HGSIL е 75,3%, като в 24,7% крайният хистологичен резултат е различен от HGSIL. Само в 8,5% от тези случаи на несъответствие крайният хистологичен резултат е LGSIL (10/117). Интересно е да се отбележи, че в 16,2% (19/117) от случаите с HGSIL от биопсията се установява карцином в крайния хистологичен препарат след LLETZ (Ca colli uteri in situ – 13 случая и Ca colli uteri microinvasiva/invasiva – 6 случая). Това е доказателство за диагностичната роля на LLETZ процедурата за определяне на инвазия и степен на инвазия при високостепенни лезии на маточната шийка.

Корелацията или съответствието между хистологичните резултати от прицелната (под колпоскопски контрол) биопсия и LLETZ процедурата като метод на пръв избор за лечение на високостепенни предракови изменения на маточната шийка е била обект на проучване от редица изследователи (Chappatte OA 1991, Kjellberg L 2007, Kabaca C 2014, Stoler MH 2011, Jung Y 2018). В проучването на Kabaca (2014) хистологичният резултат от прицелната биопсия е показал по-ниска степен на изменение в маточната шийка спрямо резултата след LLETZ в 22,9% за CIN1, 37,03% за CIN2 и в 12,72% за CIN3/Ca colli uteri in situ. В същото проучване резултатът от биопсията е бил с по-висока степен в 29.16% за CIN1, 40,74% за CIN2 и 15,45% за CIN3 /Ca colli uteri in situ. В публикация на Stoler и сътр. корелацията между хистологичните резултати от биопсията под колпоскопски контрол и крайната хистология от LLETZ е била 42%, в 21% биопсията е показала по-ниска степен, а в 36% – по-висока степен на изменение на маточната шийка. Факторите, които обуславят корелацията, са: възраст, размер на цервикалната лезия, брой биопсии и инфекция с HPV 18 и 18 щам, а факторите, които стоят в основата на по-ниските степени на изменение от биопсията спрямо хистологичните резултати от LLETZ, са: брой биопсии и инфекция с HPV 16 и 18 щам. Значението на броя биопсии за откриването и диагнозата на високостепенни лезии е установено и в друго проучване (Nicolas W 2015). Според авторите извършването на 3 биопсии от 3 участъка увеличава чувствителността на биопсията до 96%, независимо от цитологичния резултат, HPV статуса и колпоскопското впечатление. Costa и сътр. (2003) акцентират на факторите възраст, невидима ГПЦЕ, брой на засегнатите квадранти (големина на лезията) и широчината на конуса



за диагностицирането на тежки предракови изменения. Голяма част от несъответствията се дължат по-ниската степен на предраково заболяване от прицелната биопсия спрямо тази след ексцизионната процедура (хиподиагностика от биопсията). Така в едно проспективно проучване се съпоставят хистологичните резултати от биопсия и LLETZ при 170 случая, като авторите установяват често несъответствие, предимно поради хиподиагностика от биопсията (Byrom J, 2006). Чувствителността и специфичността на прицелната биопсия за откриване на HSIL е оценена съответно на 74% и 91%, а негативната и позитивна предиктивна стойност – съответно на 48% и 97%. Биопсията не успява да диагностицира един случай на микроинвазивен карцином и един случай на високостепенна glandуларна лезия. Авторите заключават, че при колпоскопски данни за HSIL прицелната биопсия е излишна и препоръчват ексцизионна процедура в тези случаи. В друго проучване чувствителността на биопсията под колпоскопски контрол спрямо хистологичния резултат от LLETZ по отношение на LSIL (CIN1) и HSIL (CIN2–3) е съответно 50–70% и 55–90% (Duesing N, 2012).

Като причини за хиподиагностиката на биопсията под колпоскопски контрол се изтъкват три основни фактора: уменията на колпоскописта, квалификацията (компетентността) на хистопатолога и невидимата ГПЦЕ. Установено е, че уменията на колпоскописта повлияват колпоскопската оценка на цервикалната лезия – grade 1 или grade 2 (Massad LS, 2003). Наблюдавана е тенденция към хипердиагностика на цервикалните лезии при недостатъчна подготовка и опит на извършващия колпоскопията (Baum ME, 2006). По-важно остава умението за разпознаване на по-малки участъци с HSIL сред по-големи лезии с LSIL, откъдето да се вземе насочена биопсия. В проучването на Massad и сътр. колпоскопско изследване е извършено на 2825 жени, като на 2112 е взета прицелна биопсия от обучаващи се колпоскописти. След съпоставяне на колпоскопската диагноза (впечатление) и хистологичните резултати от биопсията се установява: положителна предиктивна стойност на колпоскопията (без значение степента и типа изменение) – 80%; негативна предиктивна стойност (т.е. нормална колпоскопска находка) – 68%; чувствителност на колпоскопското изследване спрямо хистологичния резултат от биопсията – 89%; специфичност на колпоскопското изследване спрямо хистологичния резултат от биопсията – 52%. Авто-

рите докладват ниска чувствителност по отношение на CIN 2–3 от 56%, което доказва или липсата на достатъчно умения от страна на обучаващия се колпоскопист, или недостатъци от страна на апарата и консумативите. В друго проучване неправилната преценка на колпоскописта за избор на място, от което да се вземе биопсия при по-големи лезии, се явява причина за хиподиагностика спрямо хистологичния резултат след LLETZ (Buxton EJ, 1991). Установено е, че прицелната биопсия може да пропусне 30 до 50% от съществуващите високостепенни лезии и да се превърне в подвеждащ фактор за вземане на решение за адекватно лечение (Denny LA, 1995). За повишаване на корелацията между резултатите от биопсията и LLETZ при такива случаи нараства ролята на HPV статуса. При пациенти, положителни на HPV 16 и 18 щам, вероятността от развитие на предраково заболяване е 35 пъти по-висока, дори при нормална цитология (Wright TC, 2012). Същевременно при жени, негативни за високорискови щамове HPV преди конизация, съществува голяма вероятност хистологичният резултат след LLETZ да е негативен за предраково заболяване (Rodriguez-Manfredi A., 2013). Затова се препоръчва при носители на HPV 16 незабавна конизация (ексцизионна биопсия), а не прицелна биопсия, която може да доведе до хиподиагностика и забавено лечение. Друг важен фактор за хиподиагностичната стойност на хистологичния резултат от прицелната биопсия спрямо финалната хистология след LLETZ е способността на хистопатолога да разграничи CIN1 от CIN2, което не винаги е лесна задача, имайки предвид оскъдния тъканен материал в хистологичния препарат от щипкова биопсия (Dalla Palma P, 2009, Martin CM, 2011). Третият фактор за хиподиагностиката на прицелната биопсия спрямо тази след LLETZ е невидимата ГПЦЕ. Лезията върху екзоцервикса може да е LGSIL, но навлизайки в цервикалния канал, да премине в HGSIL (Killackey MA, 1986).

От друга страна, случаите, при които биопсията под колпоскопски контрол дава по-висока степен предраково заболяване спрямо хистологичния резултат след LLETZ, могат да бъдат обяснени с няколко хипотези (Livasy CA, 2004, Ryu A, 2010, Dalla Palma P, 2009, Carrigg A, 2013). Една от причините за такъв тип несъответствие е наличието на малък участък с високостепенна лезия, който да е премахнат с щипковата биопсия и да не съществува друга такава лезия в препарата след

LLETZ. Втора причина е наличието на мултифокални огнища на високостепенна дисплазия, особено в цервикалния канал, които да останат извън резекционната линия на конуса. Това е особено типично за glandуларните лезии. Третата причина е субективната оценка на препаратите от хистопатолога. Ролята на висококвалифицирания и компетентен патолог в тези случаи е огромна.

В докладваните от нас резултати в 19,2% от случаите с LGSIL от прицелна биопсия се установява HGSIL в крайния хистологичен резултат. Това разминаване е по-малко от повечето данни в литературата, цитирани по-горе, и се дължи на спазването на индикациите за извършване на LLETZ, една от които е невидима изцяло цервикална лезия, навлизаща в ендоцервикалния канал, независимо че биопсията е доказала LGSIL. Разминаване между HGSIL от прицелна биопсия и LGSIL в крайната хистология намираме в много малък процент – 8,5%. Обяснението на това разминаване е тънката граница между CIN1 (LGSIL) и CIN2 (HGSIL) от страна на патолога, особено в оскъдния биопсичен материал, а също така мултифокалност на високостепенните лезии не може да бъде изключена.

**7. Да се проучи корелацията между колпоскопската диагноза (колпоскопско впечатление) и хистологична диагноза след LLETZ процедура по отношение на цервикалната преканцероза (LGSIL, HGSIL) и да се изчисли чувствителността (негативната предиктивна стойност – NPV) и специфичността (положителна предиктивна стойност – PPV) на колпоскопската диагноза по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ.**

Проведеният анализ на корелацията между хистологичния резултат след LLETZ процедура и колпоскопската диагноза показва, че (табл. 12):

- Съществува статистически значима зависимост между двата изследвани резултата;
- Налице е силна корелация – коефициентът на контингенция на Крамер е с величина 0,739.

Чувствителността и отрицателната предиктивна стойност на колпоскопската диагноза по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ са отлични (съответно 96 и 91%), докато спе-

цифичността и положителната предиктивна стойност са доста по-ниски (съответно 53 и 73%). Доста добра е и величината на прецизността – 78% (табл. 13).

**Таблица 12.** Анализ на зависимостта между хистологичен резултат след LLETZ процедура и колпоскопска диагноза (Fisher-Freeman-Halton exact test  $p < 0,001$ , Cramer's  $V = 0,739$ )

Показатели	Честота	Хистологичен резултат след LLETZ процедура			
		LGSIL	HGSIL	Ca colli uteri insitu	Ca colli uteri microinvasiva
<b>Колпоскопска диагноза</b>					
LGSIL/grade 1	n	43	4	0	0
	%	71,7	3,7	0,0	0,0
HGSIL/grade 2	n	17	104	14	7
	%	28,3	96,3	100,0	100,0

**Таблица 13.** Стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове на колпоскопската диагноза по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ

Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
96	53	73	91	78

Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на LGSIL в нашето проучване е 91,5%. Само 8,5% от колпоскопските находки с белези за нискостепенна дисплазия са диагностицирани като високостепенни лезии във финалната хистология. Това вероятно се дължи на невидимата изцяло цервикална лезия, която навлиза в цервикалния канал. По отношение на колпоскопските находки, показващи високостепенна дисплазия, в 88,1% се установява корелация с крайната хистология, т.е. HGSIL, и

в 11,9% (17/142) – LGSIL. Това разминаване може да се дължи на използването на колпоскопска апаратура с по-малко увеличение до 2019 г., включително и така някои лезии да са били възприети като високостепенни по колпоскопски критерии, а всъщност да са нискостепенни. Друго обяснение е натрупването на достатъчен колпоскопски опит в годините на проучването. Във всички случаи тези резултати подкрепят препоръката за хистологична верификация чрез прицелна биопсия при колпоскопски атипизъм, включително и такъв, който е суспектен за HGSIL. Много често има състояния, като атрофия и възпаление, които дават отражение върху колпоскопската диагноза и са причина за хипердиагностика. Извършването на LLETZ без предварителна биопсия в тези случаи би било свръхлечение. В потвърждение на това са и резултатите за специфичността и положителната предиктивна стойност на колпоскопското изследване по отношение на HGSIL спрямо крайния хистологичен резултат.

## IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

LLETZ процедурата е приложима в амбулаторната практика с ниска честота на интра- и следоперативни усложнения и минимален престой. Икономическата ѝ ефективност в амбулаторната практика се обуславя от два основни фактора: прилагането на локална анестезия вместо обща анестезия, която изисква анестезиолог, анестезиологична сестра и анестетик за кратка венозна анестезия, и цената на един леглоден – финансов фактор в болничната помощ срещу липсата на леглоден в амбулаторната помощ. При спазване на индикациите за извършване на LLETZ са възможни хистологични резултати LSIL в следоперативния препарат. LLETZ процедурата може да бъде диагностична, за доказване на инвазивен карцином при жени в менопауза, клинично и колпоскопски суспектни за инвазия, но с негативна хистология от прицелната биопсия. Вътрежлезното засягане е белег за високостепенна дисплазия и са colli uteri in situ. Термичното увреждане на резекционните линии е последица от LLETZ и се среща в настоящото проучване в 7,9%. Тези увреждания не компрометират оценката на резекционните линии. Честотата на засягането на резекционните линии след LLETZ на пациенти с HSIL е 2,8%. Това се дължи на техниката на извършване на операцията. Засягането на резекционните линии на конуса при пациенти с диагноза Са colli uteri in situ се среща в 18,2%. Това показва възможностите не само за диагноза, но и за лечение на LLETZ процедурата при тази патология. Хистологичният резултат от прицелната биопсия и колпоскопската диагноза са сигнификантни фактори за крайния хистологичен резултат след LLETZ. Навлизането на цервикалната лезия в ендоцервикалния канал е прогностичен фактор за HSIL, а невидимите ѝ граници – за карцином (in situ или микроинвазивен/инвазивен). Размер на лезията до 1/3 от маточната шийка е прогностичен фактор за LSIL, а големите лезии (2/3 от шийката) – за HSIL и Са colli uteri (in situ, microinvasiva/invasive).

Хистологичният резултат от прицелна биопсия (HSIL) е единственият сигнификантен фактор за засягане на резекционните линии след LLETZ. За това допринася и техниката на бримкова ексцизия при по-големи цервикални лезии. Хистологично доказаните рецидиви след LLETZ процедура са 1,7%, а персистенцията – 5,4%. Чувствителността

на хистологичния резултат от биопсията по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ е 89%. Специфичността на хистологичния резултат от биопсията по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ е 61%. Положителната предиктивна стойност на биопсията е 75%, а отрицателната предиктивна стойност – 81%. Процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на LSIL е 80,8%. В 19,2% от случаите с LGSIL се установява HGSIL в препарата след LLETZ – доказва се целесъобразността на бримковата ексцизия при LSIL от биопсията и невидима изцяло цервикална лезия. Процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на HGSIL е 75, 3%. В 16, 2% (19/117) от случаите с HGSIL от биопсията се установява карцином в крайния хистологичен препарат след LLETZ (Ca colli uteri in situ-13 случая и Ca colli uteri microinvasiva/invasiva – 6 случая). Това е доказателство за диагностичната роля на LLETZ процедурата за определяне на инвазия и степен на инвазия при високостепенни лезии на маточната шийка. Чувствителността на колпоскопската диагноза по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат е 96%. Специфичността на колпоскопската диагноза по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат е 53%. Положителната предиктивна стойност на колпоскопската диагноза е 73%, а отрицателната предиктивна стойност – 91%. Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на LGSIL в нашето проучване е 91,5%. Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на HSIL е 88,1%. При колпоскопски данни за HSIL се препоръчва биопсия за хистологична верификация.

## V. ИЗВОДИ

1. LLETZ процедурата е приложима в амбулаторната практика с ниска честота на интра- и следоперативни усложнения и минимален престой. Икономическата ѝ ефективност в амбулаторната практика се обуславя от два основни фактора: прилагането на локална анестезия вместо обща анестезия, която изисква анестезиолог, анестезиологична сестра и анестетик за кратка венозна анестезия, и цената на един леглоден – финансов фактор в болничната помощ срещу липсата на леглоден в амбулаторната помощ.
2. При спазване на индикациите за извършване на LLETZ са възможни хистологични резултати LSIL в следоперативния препарат. LLETZ процедурата може да бъде диагностична, за доказване на инвазивен карцином при жени в менопауза, клинично и колпоскопски суспектни за инвазия, но с негативна хистология от прицелната биопсия. Вътрежлезното засягане е белег за високостепенна дисплазия и са *colli uteri in situ*. Термичното увреждане на резекционните линии е последица от LLETZ и се среща в настоящото проучване в 7,9%. Тези увреждания не компрометират оценката на резекционните линии.
3. Честотата на засягането на резекционните линии след LLETZ на пациенти с HSIL е 2,8%. Това се дължи на техниката на извършване на операцията. Засягането на резекционните линии на конуса при пациенти с диагноза *Ca colli uteri in situ* се среща в 18,2%. Това показва възможностите не само за диагноза, но и за лечение на LLETZ процедурата при тази патология.
4. Хистологичният резултат от прицелната биопсия и колпоскопската диагноза са сигнификантни фактори за крайния хистологичен резултат след LLETZ. Навлизането на цервикалната лезия в ендоцервикалния канал е прогностичен фактор за HSIL, а невидимите ѝ граници – за карцином (*in situ* или микроинвазивен/инвазивен). Размер на лезията до 1/3 от маточната шийка е прогностичен фактор за LSIL, а големите лезии (2/3 от шийката) – за HSIL и *Ca colli uteri (in situ, microinvasiva/ invasive)*.



5. Хистологичният резултат от прицелна биопсия (HSIL) е единственият сигнификантен фактор за засягане на резекционните линии след LLETZ.
6. Хистологично доказаните рецидиви след LLETZ процедура са 1,7%, а персистенцията – 5,4%.
7. Чувствителността и специфичността на хистологичния резултат от биопсията по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ е съответно 89% и 61%. Процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на LSIL е 80,8%. В 19,2% от случаите с LGSIL се установява HGSIL в препарата след LLETZ – доказва се целесъобразността на бримковата ексцизия при LSIL от биопсията и невидима изцяло цервикална лезия.
8. Процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на HGSIL е 75,3%. В 16,2% (19/117) от случаите с HGSIL от биопсията се установява карцином в крайния хистологичен препарат след LLETZ (Ca colli uteri in situ – 13 случая и Ca colli uteri microinvasiva/invasiva – 6 случая). Това е доказателство за диагностичната роля на LLETZ процедурата за определяне на инвазия и степен на инвазия при високостепенни лезии на маточната шийка.
9. Чувствителността и специфичността на колпоскопската диагноза по отношение на HSIL в крайния хистологичен резултат е съответно 96% и 53%. Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на LGSIL в нашето проучване е 91,5%. Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на HSIL е 88,1%. При колпоскопски данни за HSIL се препоръчва биопсия за хистологична верификация.

## VI. ПРИНОСИ

### **Приноси с оригинален характер:**

1. Извършено е проучване върху 189 пациенти с цервикални пре-канцерози, на които е направена бримкова ексцизия (LLETZ) в амбулаторни условия.
2. Установена е приложимостта и икономическата ефективност на LLETZ в амбулаторни условия.

### **Приноси с научно-практичен характер:**

1. Проучени са интраоперативните, ранни (до 30-ия ден) и късни следоперативни усложнения след LLETZ.
2. Установени са хистологичните находки след бримкова ексцизия при 189 пациенти с цервикални преканцерози.
3. Установени са прогностичните фактори за възникване на различните хистологични находки в крайния хистологичен резултат след LLETZ.
4. Установени са прогностичните фактори за засягане от патологичния процес ( HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasiva/invasiva) на резекционните линии на препаратата след бримкова ексцизия.
5. Проучени са честотата на рецидиви и персистенция на цервикалните преканцерози след бримкова ексцизия.

### **Приноси с научно-теоретичен характер:**

1. Проучени и установени са чувствителността, специфичността, положителната и отрицателна предиктивна стойност на хистологичния резултат от прицелната биопсия по отношение на HGSIL в хистологичния препарат след LLETZ.
2. Проучени и установени са процентите на корелация на хистологичния резултат от прицелна биопсия и този след LLETZ както по отношение на LGSIL, така и на HGSIL.
3. Проучени и установени са чувствителността, специфичността, положителната и отрицателна предиктивна стойност на колопоскопската диагноза (впечатление) по отношение на HGSIL в хистологичния препарат след LLETZ.

4. Проучени и установени са процентите на корелация на колпоскопската диагноза и хистологичният резултат след LLETZ както по отношение на LGSIL, така и на HGSIL.

## **VII. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Yonka. I. Kornovska; Slavcho T. Tomov; Angel D. Yordanov. LLETZ Procedure in an Out-Patient Setting: Applicability and Cost-Effectiveness. *Journal of Biomedical and Clinical Research*, vol.15, no.1, 2022
2. Kornovski Y, Ivanova Y, Kostov S, Slavchev S, Yordanov A. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia in outpatient practice. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2021;23(3):313-317. doi:10.5114/fmpcr.2021.108196. Web of Science, Scopus (SJR – 0.21); ISSN: 1734-3402
3. Y. Ivanova, D. Metodiev, S. Tomov, Y. Kornovski, S. Kostov, S. Slavchev, A. Yordanov. Histological Results after LLETZ Procedure: An Analysis and Frequency Distribution. *Medical Studies/Studia Medyczne*. 2022;38(2):109–114. doi:10.5114/ms.2022.117624

## ДЕКЛАРАЦИЯ ЗА ОРИГИНАЛНОСТ

Авторът на настоящия дисертационен труд декларира, че всички описани данни са оригинални и получени в резултат на изследователската му работа в Медицински център „Проф. д-р Явор Корновски“ ЕООД.

Резултатите, обсъжданията и изводите не са заимствани от други източници без цитиране.

Декларатор:  
Д-р Йонка Иванова Корновска