

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.

Катедра по Акушерство и гинекология, МУ-Пловдив

Началник Родилно отделение, АГ к-ка-УМБАЛ „Св.Георги”-

Пловдив

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-240/14.11.2022г.

Относно: дисертационен труд на тема „Лечение на цервикалните преканцерози чрез електробримкова ексцизия (LLETZ) в амбулаторни условия" на д-р Йонка Иванова Корновска за присъждане на ОНС "Доктор", област на Висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1 Медицина , Научна специалност „ Акушерство и гинекология"

І.КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРЕН ПРОФИЛ НА КАНДИДАТА

Д-р Йонка Корновска е родена през 1975 год. Завършва средното си образование през 1993 г. в СОУ "Иван Вазов"- гр.Плевен. През 1999 г. се дипломира като магистър-лекар в Медицински университет - Плевен с отличен успех. В периода 2000г -2004г. е специализант по Акушерство и гинекология, а 2005 е годината, в която придобива и специалност.

От 2005г. до юни 2020г. е с ответно медицински представител и старши такъв вид водещи фармацевтични компании. От м.юли

2020г. и към настоящия момент д-р Иванова работи като ординатор в Клиника по гинекология при МБАЛ „Света Анна-Варна“ - АД. През 2020 г. е хоноруван асистент в Катедра „Здравни грижи“ на МУ - Варна, филиал Шумен, а година по-късно и понастоящем - редовен асистент в същата Катедра.

Владее добре руски и английски езици. Притежава отлична компютърна грамотност.

Член е на БЛС, БДАГ и др. научни организации.

II. ЗНАЧИМОСТ НА ПРОБЛЕМА

Предоставеният за рецензиране дисертационен труд е посветен на изключително значим и много актуален в гинекологичната практика проблем.

Карциномът на маточната шийка е най-честият генитален рак в развиващите се страни и заема около 20-30% от всички злокачествени заболявания на женските полови органи в тези региони. Разпространението му е значително по-малко в Западния свят, където са приложени действащи скринингови програми. В глобален мащаб годишно се откриват около 500 000 нови случая, като честотата варира от 6 до 30 на 100 000 жени, съответно за инвазивно и преинвазивно заболяване. Именно това е една от причините за нарастващото значение на своевременното диагностициране и адекватното лечение на предраковите заболявания на маточната шийка.

Последните се отъждествяват с термина „цервикална интраепитална неоплазия“ – CIN, като се разделят на лезии с ниска и висока степен. При първите е налице минимален потенциал за развитие на злокачествено заболяване на маточната шийка, но при вторите съществува висок риск от прогресия към такова. Ето защо правилният терапевтичен подход към CIN е ключово звено в подхода при тази гинекологична патология. Цели се предотвратяване евентуална прогресия до инвазивен рак. Трябва обаче и да се прецизира риска от прекомерно третиране на лезии, при които съществува вероятност от обратното развитие.

Аблативното и ексцизионното лечение са двете форми на амбулаторно хирургично лечение на CIN. При избора на метод се вземат предвид фактори като: възраст на пациентката, паритет, репродуктивни планове, резултати от цитология и биопсия на маточната шийка, колпоскопска находка и др. Не на последно място, разбира се, всеки един от посочените методи има и своите предимства. При ексцизионните техники, чийто основен представител е LLETZ, това са: осигуряване на хистологичен материал за патологична оценка, определяне степента на заболяването, съчетаването с локална аналгезия и особено възможността при голяма част от случаите освен диагностичен да се постигне и лечебен ефект. Удачен е при жени с незавършени репродуктивни планове. Всичко това утвърждава LLETZ в много клиники като стандарт при лечението на цервикалните премалигнени лезии.

В този смисъл адмиравам избора на тема и го определям като особено подходящ.

Целта на рецензирания дисертационен труд е да се проучат приложимостта, безопасността, икономическата ефективност, лечебните резултати и прогностичните фактори при лечението на цервикалните преканцерози чрез LLETZ процедура в амбулаторни условия.

За постигане на целта д-р Корновска си поставя 7 ясно формулирани задачи:

1. Да се проучи приложимостта и икономическата ефективност на LLETZ – процедурата в амбулаторни условия – обезболяване, следоперативна болка, следоперативен престой, усложнения (интраоперативни, ранни и късни).
2. Да се направи анализ и честотно разпределение на хистологичните резултати след LLETZ (LGSIL, HGSIL, Ca colli uteri in situ et microinvasive, засягане на ендоцервикалните жлези от LGSIL и HGSIL, състояние на резекционните линии на екто- и ендоцервикс и връх на конуса-свободни от дисплазия, артефициално термично увредени, засегнати от LGSIL, HGSIL, 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 за

цервикалната лезия (LGSIL, HGSIL, Ca colli uteri in situ), размера на лезията.

4. Да се установи влиянието на същите гореспоменати прогностични фактори за засягането на резекционните линии от патологичния процес.

5. Да се проучи честотата на рецидиви и персистенцията 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 (негативна предиктивна стойност – NPV) и специфичността (положителна 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 и хистологичната диагноза след LLETZ процедура по отношение на цервикалната преканцероза (LGSIL, HGSIL) и да се изчисли чувствителността (негативна предиктивна стойност – NPV) и специфичността (положителна предиктивна стойност – PPV) на хистологичния резултат от биопсия по отношение на HGSIL в крайния хистологичен резултат след LLETZ.

III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е написан на 124 стандартни страници. Има класическа структура и включва следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, библиография. Книгописът е представен от 186 литературни източника.

Дисертацията е онагледена с 16 таблици и 69 фигури.

Литературният обзор заема 30 страници, като по този начин е спазена пропорцията между отделните част. Д-р Иванова разглежда ролята на HPV в цервикалната канцерогенеза, посочва съвременните акценти в проучванията на молекулярно и генно ниво, анализира рисковите фактори и разпространението на инфекцията, прецизно отделя място на скрининговите методи и се фокусира върху процедурите, касаещи ефективното лечение на цервикалните преканцерози.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: включени са 189 пациентки, индицирани за извършване на LLETZ. Проучването обхваща периода 01.01.2017г.-31.07.2021г. и е проведено в МЦ „Проф. д-р Явор Корновски“ ЕООД в амбулаторни условия. Обработката на данните е извършена със статистически пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. Използвани са богата гама методи.

СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ: определям като много добро оформлението на получените резултати. Придобитата информация може да бъде обобщена:

-LLETZ процедурата е приложима в амбулаторната практика с ниска честота на интра- и следоперативни усложнения, при минимален престой. Икономическата ѝ ефективност се обуславя от два основни

фактора – прилагането на локална вместо обща анестезия и цената на един леглоден в болничната среда срещу липсата на такъв в амбулаторната практика; 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 *Ca colli uteri in situ*; термичното увреждане на резекционните линии е последица от LLETZ и се среща в 7,9% в проучването; честотата на засягане на резекционните линии на конуса при жените с *Ca colli uteri in situ* е 18,2%, което показва възможността както за диагностициране, така и за лечение чрез LLETZ процедурата на тази патология и т.н.

Д-р Иванова формулира 9 извода, като бих отличила 7,8 и 9.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Налице са такива с оригинален, научно-практически и научно-теоретичен характер:

Установена е приложимостта и икономическата ефективност на LLETZ процедурата в амбулаторни условия, проучени са интра- и постоперативните усложнения след LLETZ, установени са прогностичните фактори за възникване на различните хистологични находки в крайния хистологичен резултат след LLETZ, проучени са честотата на рецидивите и персистенцията на цервикалните преинвазивни след бримкова ексцизия и др.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертацията на д-р Корновска е едно задълбочено, съвременно и много полезно за гинекологичната практика у нас проучване.

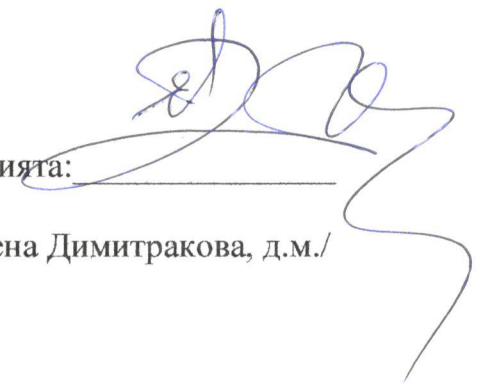
Кандидатът удостоверява необходимия брой публикации, както и участия в научни форуми. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния Правилник на Медицински университет – Плевен. Предвид гореизложеното убедено подкрепям и препоръчвам на многоуважаемите членове на Научно жури да гласуват положително за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Йонка Иванова Корновска.

11.11.2022г.

гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Елена Димитракова, д.м./



REVIEW

By Prof. Elena Dimitrova Dimitrakova, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, MU-Plovdiv

**Head of the Maternity Department, Obstetrics and Gynecology Clinic at St. George
University Hospital – Plovdiv**

Regarding: Doctoral thesis on “Treatment of Cervical Precancerous Lesions by Large Loop Excision (LLETZ) in an Outpatient Setting” by Dr. Yonka Ivanova Kornovska for awarding the educational and scientific degree “Philosophy Doctor” in the field of higher education 7. Healthcare and sports, professional division 7.1. Medicine, scientific specialty "Obstetrics and gynecology"

I. BRIEF BIOGRAPHICAL AND CAREER PROFILE OF THE APPLICANT

Dr. Yonka Kornovska was born in 1975. In 1993, she graduated from Ivan Vazov Secondary School in Pleven. In 1999, she acquired her Master's degree in Medicine at the Medical University - Pleven with excellent grades. In the period 2000 – 2004, she had special training in Obstetrics and Gynecology. She obtained her Certificate of completion of special training in 2005.

From 2005 until June 2020, Dr. Yonka Kornovska worked as a medical representative and later as a senior representative of leading pharmaceutical companies. Since July 2020 till present, Dr. Ivanova (Kornovska) has been a physician at the Gynecology Clinic at St. Anna Hospital – Varna. In 2020, she started her teaching activity as a part-time assistant professor at the Healthcare Department at the Shumen Affiliate of MU-Varna. Currently, she is a full-time assistant professor at the Healthcare Department.

She speaks Russian and English and has excellent computer literacy.

She is a member of the Bulgarian medical association, the Bulgarian Society of Obstetrics and Gynecology, and other science professional organizations and societies.

II. Relevance of the thesis subject

The doctoral thesis submitted for review explores a highly significant and current issue in gynecological practice.

Cervical carcinoma is the most common genital cancer in developing countries and accounts for about 20 – 30% of all female genital malignancies in these regions. Its prevalence is significantly lower in the Western world, where effective screening programs have been implemented. About 500,000 new cases are diagnosed annually worldwide, with an incidence ranging from 6 to 30 per 100,000 women for invasive and preinvasive diseases, respectively. This is one of the reasons for the growing importance of timely diagnosis and adequate treatment of precancerous cervical diseases.

The latter is referred to as cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and is divided into low-grade and high-grade lesions. Low-grade lesions have minimum potential for developing cervical malignancy. High-grade lesions present a high risk of progression; hence, the correct therapeutic approach to CIN is a key element in handling this gynecological pathology. The aim is to prevent possible progression to invasive cancer. However, the risk of over-treating lesions that are likely to reverse should also be clarified.

Ablative and excisional treatments are the two forms of outpatient surgical treatment for CIN. Factors such as patient's age, parity, reproductive plans, cervical cytology and biopsy results, colposcopic findings, etc., are taken into consideration when choosing a treatment method. Last but not least, each of the mentioned methods has its advantages. In excisional techniques, the main representative of which is LLETZ, these are: provision of histological material for pathological evaluation, determining the degree of the disease, the application of local analgesia, and especially the possibility, in most cases, to achieve a therapeutic effect in addition to a diagnostic one. It is suitable for women with active reproductive plans. All this has established LLETZ as a standard in the treatment of cervical premalignant lesions in many clinics.

In that respect, I admire the choice of topic and define it as particularly appropriate.

The aim of the peer-reviewed doctoral thesis is to investigate the applicability, safety, cost-effectiveness, treatment outcomes, and prognostic factors in treating cervical precancers by the LLETZ procedure in an outpatient setting.

To achieve the goal, Dr. Kornovska has set herself 7 clearly formulated tasks:

1. To study the applicability and economic efficiency of the LLETZ procedure in outpatient settings – analgesia, postoperative pain, postoperative stay, and complications (intraoperative, early, and late).
2. To analyze and present the frequency distribution of histological results after LLETZ (LGSIL; HGSIL; Ca colli uteri in situ; Ca colli uteri microinvasiva; endocervical gland involvement by LGSIL; endocervical gland involvement by HGSIL; resection margin status of the ectocervix, endocervix and apex of the cone: free of dysplasia, artificially thermally damaged, affected by LGSIL, affected by HGSIL, affected by Ca colli uteri in situ).
3. To study the influence of the following prognostic factors: age, parity, hormonal status (premenopausal, postmenopausal), the histological results of targeted biopsy (LGSIL, HGSIL), adequacy of colposcopic examination (satisfactory, unsatisfactory colposcopy), ZT type (type 1, 2, 3), the type of cervical lesion (type 1, 2, 3), the colposcopic impression (diagnosis) of the cervical lesion (LGSIL, HGSIL/ Ca colli uteri in situ), and lesion size.
4. To establish the influence of the prognostic factors on the resection margin involvement by the pathological process.
5. To study cervical precancers' recurrence rate and persistence after the LLETZ procedure.
6. To study the correlation between histological findings after LLETZ and after targeted biopsy under video colposcopy guidance regarding cervical precancer (LGSIL, HGSIL) and to calculate the sensitivity (negative predictive value – NPV) and specificity (positive predictive value – PPV) of the histological result of biopsy with respect to HGSIL in the final histological result after LLETZ.
7. To study the correlation between the colposcopic diagnosis (colposcopic impression) and histological diagnosis after the LLETZ procedure regarding cervical precancer (LGSIL, HGSIL)

and to calculate the sensitivity (negative predictive value – NPV) and specificity (positive predictive value – PPV) of the colposcopic diagnosis in relation to HGSIL in the final histological result after LLETZ.

III. THESIS STRUCTURE

The doctoral thesis is written in 124 standard pages. It is a classically structured research and includes the following sections: introduction, literature review, aim and tasks, materials and methods, results, discussion, conclusions, contributions, and bibliography. The bibliography is represented by 186 literature sources.

The dissertation is illustrated with 16 tables and 69 figures.

The literature review is presented on 30 pages, thus maintaining the proportion between the individual parts. Dr. Ivanova (Kornovska) examines the role of HPV in cervical carcinogenesis, points out highlights in modern studies of the molecular and gene level, analyzes risk factors and the spread of infection, precisely allocates volume space to screening methods, and focuses on procedures related to the effective treatment of cervical precancers.

MATERIALS AND METHODS: 189 patients indicated for LLETZ were included. The study was conducted at Prof. Yavor Kornovski Medical Center – Varna in the period from Jan. 1st, 2017, until July 31st, 2021, in an outpatient setting. Data processing was performed with IBM SPSS Statistics 25.0 statistical package and MedCalc Version 19.6.3. A wide range of methods has been used.

OWN RESULTS: I consider the layout of the obtained results to be very good. The presented information can be summarized as follows:

The LLETZ procedure is applicable in outpatient practice with a low frequency of intra- and postoperative complications, with minimal downtime. Its economic efficiency is determined by two main factors – the application of local instead of general anesthesia and the cost of a bed-day in a hospital environment versus the absence of one in outpatient practice. Following the indications for performing LLETZ, histological results of LSIL in the postoperative preparation are possible. The LLETZ procedure can be diagnostic for clinically verifying invasive carcinoma in postmenopausal women and colposcopically suspicious for invasion but with negative histology by targeted biopsy. Intraglandular involvement is a hallmark of high-grade dysplasia

and ca colli uteri in situ. Thermal damage to resection lines is a consequence of LLETZ and resulted in 7.9% of the cases in the study. Cone margin involvement in patients diagnosed with Ca colli uteri in situ occurs in 18.2%, indicating the LLETZ procedure's possibilities for diagnosing and treating this pathology, etc.

Dr. Ivanova formulated 9 conclusions, and I would distinguish the 7th, 8th, and 9th.

THESIS CONTRIBUTIONS

There are original, scientific and practical, and scientific and theoretical contributions:

The applicability and cost-effectiveness of the LLETZ procedure in outpatient settings were established. Intra- and postoperative complications after LLETZ were investigated. The prognostic factors for the occurrence of the various histological findings in the final histological result after LLETZ were determined. The frequency of recurrences and persistence of cervical precancers after loop excision were studied, etc.

IV. CONCLUSION

Dr. Kornovska's doctoral thesis is a thorough, up-to-date, and very useful study for the gynecological practice in our country. The applicant has presented the required number of publications and participations in scientific forums. She meets the requirements of the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria Act, its implementation rules, and the relevant Rules and Regulations of MU-Pleven for academic staff development. In view of the above, I strongly support and recommend to the respected members of the Scientific Jury to vote positively for awarding the educational and scientific degree "Philosophy Doctor" to Dr. Yonka Ivanova Kornovska.

11.11.2022

Plovdiv

Reviewer: _____

/Prof. Elena Dimitrakova, MD, PhD/