

**СТАНОВИЩЕ**

от

**Доц. Д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.,**  
**Катедра „Акушерство и гинекология”, Факултет „Медицина”, МУ -**  
**Плевен, член на Научно жури, определено със заповед на Ректора**  
**на Медицински Университет - Плевен №3288/25.10.2022 на**  
**основание на Решение на АС (Протокол № 17 от 24.10.2022 г.)**

Относно: дисертационния труд на тема:

**„Лечение на цервикалните преканцерози чрез електробримкова**  
**ексцизия (LLETZ) в амбулаторни условия”**

За присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”  
Област на висше образование: 7. Медицина и спорт, професионално  
направление 7.1 Медицина, научна специалност „Акушерство и  
гинекология”

на **Д-р Йонка Иванова Корновска - Катедра „Акушерски грижи”,**  
**Факултет „Здравни грижи”, Медицински Университет - Плевен**

**Научен ръководител: Проф. д-р Славчо Томов д.м.н.**

**Научен ръководител: Доц. д-р Станислав Славчев д.м.**

**Кратки биографични данни и кариерен профил**

Д-р Йонка Иванова Корновска е родена на 10.06.1975 г. Завършила е Медицински Университет – Плевен в 1999 г. Придобива специалност „Акушерство и гинекология” през 2005 г. Клиничната и практика като акушер-гинеколог е в Гинекологична клиника, МБАЛ „Св. Анна – Варна” АД. В настоящия момент е редовен асистент в Катедра „Здравни грижи”, МУ – Варна, Филиал Шумен.

## **Актуалност на дисертационния труд**

Д-р Йонка Корновска е проучила един важен аспект от съвременното хирургично лечение на преканцерозите на маточната шийка – електробримковата ексцизия на патологично трансформирани зони. Тези пренеопластични лезии възникват в резултат на интеграционна форма на инфекции, причинени от високоонкогенни щамове HPV. Персистирането на тези субтипове и интеграцията на част от вирусния геном в цервикалните клетки отключва процеса на канцерогенезата при някои пациентки. Този процес е бавен, стъпаловиден и преминава от дисплазиите на маточната шийка, през *Ca in situ* до инвазивен карцином. Вторичната профилактика на рака на маточната шийка включва ранната диагностика и деструктивното или ексцизионно хирургично лечение на високостепенните сквамозни интраепителни лезии.

## **Литературен обзор**

От направения обзор проличава, че Д-р Корновска се е запознала в детайли със съвременната научната литература по темата. Библиографията включва 186 литературни източника. Основните акценти на базата на разгледаните научни статии са систематизирани в следните теми:

- HPV и цервикална канцерогенеза.
- Епидемиология и превенция на HPV инфекция.
- Предракови заболявания на маточната шийка – диагноза и поведение.
- Поведение и лечение на положителна резекционна линия след лечение за CIN.

## **Структура на дисертационния труд**

Представеният труд е в обем 124 страници, разпределени в следните раздели: въведение - 2 стр., литературен обзор - 30 стр., цел и задачи - 3 стр., материал и методи - 30 стр., резултати и обсъждане - 31 стр., заключение 2 стр., изводи - 2 стр., приноси - 1 стр., публикации, свързани с дисертационния труд – 1 стр., библиография - 15 стр.

Дисертацията е добре онагледена с 16 таблици и 69 фигури. В библиографията са представени 186 литературни източника на латиница. Дисертационният труд е правилно структуриран, съдържанието му отговаря на изискванията. Пропорцията между отделните раздели е спазена.

## Цел и задачи

Целта е ясно формулирана. Задачите са 7 на брой и включват проучване разработване на следните показатели:

- Приложимост и икономическата ефективност на LLETZ процедурата в амбулаторни условия на базата на интра- и постоперативните показатели.
- Анализ и честотното разпределение на хистологичните резултати след LLETZ, състояние на резекционните линии на ектоцервикс, ендоцервикс и връх на конуса.
- Влияние на прогностичните фактори възраст, паритет, хормонален статус, хистологичен резултат от прицелната биопсия, адекватност на колпоскопското изследване, тип на цервикалната лезия, колпоскопска диагноза и размер на лезията за наличието на LGSIL /HGSIL/Ca colli uteri in situ в окончателния хистологичен резултат след LLETZ процедура.
- Влияние на същите гореспоменати прогностични фактори за засягането на резекционните линии от патологичния процес (HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasivum).
- Честота на рецидиви и персистенция на цервикалните преанцерози след LLETZ процедура.
- Корелация между хистологичните находки след LLETZ и след прицелна биопсия под видеоколпоскопски контрол по отношение на цервикалната преанцероза (LGSIL, HGSIL). Оценка на чувствителността (NPV) и специфичността (PPV) на хистологичния резултат от биопсия по отношение на HGSIL в окончателния хистологичен резултат след LLETZ.
- Корелация между колпоскопската диагноза и хистологичната диагноза след LLETZ процедура по отношение на цервикалната преанцероза. Оценка на чувствителността (NPV) и специфичността (PPV) на колпоскопската диагноза по отношение на HGSIL в окончателния хистологичен резултат след LLETZ.

## Материал и методи

- Клиничният контингент включва 189 пациенти с цервикални преанцерози, лекувани чрез LLETZ процедура за периода от 01.01.2017 г. до 31.07. 2021 г. в Медицински център „Проф. Явор Корновски“ ЕООД.
- Видеоколпоскопия е извършена на всички пациенти с апарати „Allyn Welch” и „Leisegang“ видеоколпоскоп с оригинален софтуер и

монитор. Колпоскопското изследване на всеки пациент е документирано и архивирано в база данни на пациентите на медицинския център.

- Индикациите за извършване на LLETZ процедурата са: хистологично доказани чрез прицелна биопсия под видеоколпоскопски контрол високостепенна цервикална преканцероза (HGSIL) и нискостепенна цервикална преканцероза (LGSIL), която колпоскопски навлиза в цервикалния канал и не се визуализира дисталната ѝ граница.
- Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. Използвани са 6 съвременни статистически методи.

### Оценка на резултатите и обсъждането

Получените резултати при проучванията са анализирани и добре онагледени с 16 таблици и 69 фигури. Налагат се следните изводи:

- LLETZ процедурата е приложима в амбулаторната практика с добра икономическа ефективност, ниска честота на интра- и следоперативни усложнения и минимален престой.
- 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. Термичното увреждане на резекционните линии е последица от LLETZ и се среща в настоящото проучване в 7,9%.
- Честотата на засягането на резекционните линии след LLETZ на пациенти с HSIL е 2,8%. Засягането на резекционните линии на конуса при пациенти с диагноза *Ca colli uteri in situ* се среща в 18,2%.
- Хистологичният резултат от прицелната биопсия и колпоскопската диагноза са сигнификантни фактори за крайния хистологичен резултат след LLETZ. Навлизането на цервикалната лезия в ендцервикалния 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, microinvasivum/ invasivum)*.
- Хистологичният резултат от прицелна биопсия HSIL е единственият сигнификантен фактор за засягане на резекционните линии след LLETZ.

- Хистологично доказаните рецидиви след LLETZ процедура са 1,7%, а персистенцията – 5,4%.
- 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.
- Процентът на корелация между хистологичния резултат от биопсия и този след LLETZ по отношение на HGSIL е 75,3%. В 16,2% от случаите с HGSIL от биопсията се установява карцином в крайния хистологичен препарат след LLETZ.
- 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 е 91,5%. Процентът на корелация между колпоскопията и хистологичния резултат след LLETZ по отношение на HSIL е 88,1%.

### **Оценка на приносите на дисертацията**

Д-р Корновска е представила единадесет приноси. Дисертационният труд има два приноса с оригинален характер. С научно-практичен характер са определени пет приноси и четири са с научно-теоретичен характер. Те отразяват реалната научна и практическа стойност на направените проучвания и получените резултати.

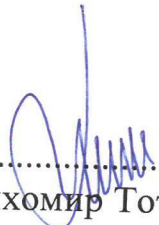
### **Научна дейност**

По темата на проучването дисертантът е представил 3 публикувани статии – 1 в българско и 2 в чуждестранни списания. Една от публикациите е в реферирано и индексирано чуждестранно списание с SJR 0,21. В две от статиите е първи автор.

### **Заклучение**

*Дисертационният труд на Д-р Корновска представлява едно актуално за гинекологичната наука и полезно за гинекологичната практика проучване. Комплексната оценка на този труд ми дава основание да препоръчам на уважаемото Научното жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” в професионално направление „Медицина” по научна специалност „Акушерство и гинекология” на Д-р Йонка Иванова Корновска.*

Дата: 7.11.2022 г.

Подпис:..........  
Доц. д-р Тихомир Готев, д.м.

**STATEMENT**

*from*

***Assoc. Prof. Tihomir Pankov Totev, MD, PhD***

***Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, MU-Pleven,  
appointed as a member of the Scientific Jury by Order No. 3288/25.10.2022 of  
the Rector of the Medical University — Pleven pursuant to the Academic Board  
decision (Protocol No. 17/24.10. 2022)***

*Regarding the doctoral thesis on:*

***Treatment of Cervical Precancerous Lesions by Large Loop Excision (LLETZ)  
in an Outpatient Setting***

*For awarding the educational and scientific degree “Philosophy Doctor” in the  
field of higher education – professional division 7.1 Medicine; scientific specialty  
"Obstetrics and Gynecology"; Medical University-Pleven, Faculty of Healthcare,  
Department of Obstetrics*

***To Dr. Yonka Ivanova Kornovska – Department of Obstetrics, Faculty of  
Healthcare, Medical University – Pleven***

***Research supervisor: Prof. Slavcho Tomov, MD, DSc***

***Research supervisor: Assoc. Prof. Stanislav Slavchev, MD, PhD***

## **Brief biographical data and career profile**

Dr. Yonka Kornovska was born on 10/06/1975. In 1999, she acquired her Master's degree in Medicine at the Medical University – Pleven. She obtained her Certificate of completion of special training in obstetrics and gynecology in 2005. Her clinical practice as an obstetrician-gynecologist was at the Gynecology Clinic at St. Anna Hospital – Varna. Currently, she is a full-time assistant professor at the Healthcare Department at the Shumen Affiliate of MU-Varna.

## **Relevance of the doctoral thesis**

Dr. Yonka Kornovska has researched an important aspect of the modern surgical treatment of cervical precancers – electro-loop excision of pathologically transformed zones. These preneoplastic lesions arise as a result of an integrative form of infections caused by highly oncogenic HPV strains. The persistence of these subtypes and the integration of part of the viral genome in the cervical cells unlock the process of carcinogenesis in some patients. The process is slow, stepwise, progressing from cervical dysplasias through Ca in situ to invasive carcinoma. Secondary cervical cancer prevention includes early diagnosis and destructive or excisional surgical treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions.

## **Literature review**

The review shows that Dr. Kornovska has familiarized herself in detail with the modern scientific literature on the subject. The bibliography includes 186 literature sources. The main highlights based on the examined scientific publications are systematized in the following topics:

- HPV and cervical carcinogenesis;
- Epidemiology and prevention of HPV infection;
- Precancerous diseases of the cervix – diagnosis and behavior;
- Behavior and treatment of positive resection margins after treatment for CIN;

## **Thesis structure**

The doctoral thesis has a volume of 124 pages, divided into the following sections: introduction – 2 pages, literature review – 30 pages, aim and tasks – 3 pages, materials and methods – 30 pages, results and discussion – 31 pages, conclusion – 2 pages, conclusions – 2 pages, contributions – 1 page, thesis-related publications – 1 page, bibliography – 15 pages.



The thesis is well illustrated, with 16 tables and 69 figures. The bibliography presents 186 literature sources in Latin. The doctoral thesis is structured accordingly; its contents meet the requirements. The proportion of the separate sections is respected.

### **Aim and tasks**

The aim is clearly stated. There are 7 tasks including research and study of the following indicators:

- Applicability and economic efficiency of the LLETZ procedure in outpatient settings based on intra- and postoperative indicators.
- Analysis and frequency distribution of histological results after LLETZ, resection margin status of the ectocervix, endocervix, and apex of the cone.
- Influence of prognostic factors age, parity, hormonal status, histological result of targeted biopsy, adequacy of colposcopic examination, type of cervical lesion, colposcopic diagnosis, and lesion size for the presence of LGSIL/ HGSIL/Ca colli uteri in situ in the final histological result after the LLETZ procedure.
- Influence of the forenamed prognostic factors on the resection margin involvement by the pathological process (HGSIL, Ca colli uteri in situ, Ca colli uteri microinvasive).
- Frequency of recurrence and persistence of cervical precancers after LLETZ procedure.
- Correlation between histological findings after LLETZ and after targeted biopsy under video colposcopy control regarding cervical precancer (LGSIL, HGSIL). Evaluation of sensitivity (NPV) and specificity (PPV) of histological biopsy results in relation to HGSIL in the final histological result after LLETZ.
- Correlation between colposcopic diagnosis and histological diagnosis after the LLETZ procedure regarding cervical precancer. Evaluation of the sensitivity (NPV) and specificity (PPV) of the colposcopic diagnosis regarding HGSIL in the final histological outcome after LLETZ.

### **Materials and methods**

- The clinical cohort includes 189 patients with cervical precancers treated by the LLETZ procedure in the period from Jan. 1st, 2017, until July 31st, 2021, at Prof. Yavor Kornovski Medical Center – Varna.
- Video colposcopy was performed on all patients with Allyn Welch and Leisegang video colposcope devices with original software and monitor. Each patient's

colposcopy examination is documented and archived in the medical center's patient database.

- The indications for performing the LLETZ procedure are: histologically proven high-grade cervical precancer (HGSIL) and low-grade cervical precancer (LGSIL) colposcopically entering the cervical canal and its distal border is not visualized by a targeted biopsy under video colposcopy control.
- Data were entered and processed with the statistical packages IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalc Version 19.6.3. Six modern statistical methods were used.

### **Evaluation of results and discussion**

The research results are analyzed and well-illustrated with 16 tables and 69 figures. The following conclusions have been derived:

- The LLETZ procedure is applicable in outpatient practice with good economic efficiency, low frequency of intra- and postoperative complications, and minimum stay.
- . Following the indications for performing LLETZ, LSIL histological results in the postoperative preparation specimen are possible. The LLETZ procedure can be diagnostic to confirm invasive carcinoma in postmenopausal women, clinically and colposcopically suspicious for invasion but with unfavorable histologic findings of 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 present study.
- The frequency of resection margin involvement after LLETZ of HSIL patients was 2.8%. Cone margin involvement in patients diagnosed with Ca colli uteri in situ occurs in 18.2%.
- The histological results of the targeted biopsy and colposcopic diagnosis are significant factors for the final histological outcome after LLETZ. The penetration of the cervical lesion into the endocervical canal is a prognostic factor for HSIL and its invisible borders – for carcinoma (in situ or microinvasive/invasive). A lesion size up to 1/3 of the cervix is a prognostic factor for LSIL, and large lesions (2/3 of the cervix) – for HSIL and Ca colli uteri (in situ, microinvasive/invasive).
- HSIL histological result of targeted biopsy is the only significant factor for resection margin involvement after LLETZ.
- Histologically proven recurrences after the LLETZ procedure are 1.7%, and persistence is 5.4%.

- The sensitivity and specificity of the biopsy histological result for HSIL in the final histological result after LLETZ were 89% and 61%, respectively. The correlation rate between the biopsy histological result and that after LLETZ regarding LSIL was 80.8%. In 19.2% of the cases with LGSIL, HGSIL was found in the preparation specimen after LLETZ.
- The correlation rate between the biopsy histological result and that after LLETZ regarding HGSIL was 75.3%. In 16.2% (19/117) of the HGSIL cases, the biopsy revealed carcinoma in the final histological sample after LLETZ.
- The sensitivity and specificity of colposcopic diagnosis regarding HSIL in the final histological results were 96% and 53%, respectively. The correlation rate between colposcopy and the histological outcome after LLETZ regarding LGSIL in our study was 91.5%. The correlation rate between colposcopy and the histological outcome after LLETZ for HSIL was 88.1%.

### **Evaluation of thesis contributions**

Dr. Kornovska has presented eleven contributions. The doctoral thesis has two original contributions. Five contributions are defined as scientific and practical contributions, and four are scientific and theoretical contributions. They reflect the real scientific and practical value of the research and its results.

### **Scientific activity**

The doctoral student has presented 3 thesis-related publications – 1 in Bulgarian and 2 in foreign journals. One of the publications is in a refereed and indexed foreign journal with SJR 0.21. In two of the papers, the doctoral student is the first author.

### **Conclusion**

*The doctoral thesis presented by Dr. Kornovska is an up-to-date gynecological study valuable for the gynecological practice. The complex assessment of this work gives me grounds to recommend to the respected Scientific Jury to award the educational and scientific degree “Philosophy Doctor” in the professional field of Medicine with a specialty in Obstetrics and Gynecology to Dr. Yonka Ivanova Kornovska.*

Date: 7/11/2022

Signature:.....

Assoc. Prof. Tihomir Totev, MD, PhD