

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Никола Колев, дмн

Катедра по обща и оперативна хирургия към Медицински
университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно дисертационен труд на
д-р Цанко Ивелинов Йоцов,

На тема:

**„ПРОУЧВАНЕ РОЛЯТА НА ИНТРАОПЕРАТИВНАТА
ФЛУОРЕСЦЕНТНА АНГИОГРАФИЯ ЗА МИНИМАЛНО
ИНВАЗИВНАТА КОЛОРЕКТАЛНА ХИРУРГИЯ“**

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по
научна специалност 7.3 – медицина,
към Медицински университет-Плевен
Научен ръководител: Проф. Добромир Димитров, дм

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична официална защита на
Катедрен съвет на Катедра „Сестрински хирургични грижи“ на МУ - Плевен и съгласно
Заповед № 134 / 12.01.2023 год. на Ректора на Медицински университет-Плевен е
одобрен за публична защита.

Темата на дисертационния труд е съвременна и дисертабилна. Сферата на
минимално инвазивната хирургия е все по-динамично развиващата се и навлизаща за
все по-голям брой оперативни дейност. Тя е съществен компонент на коремната
хирургия и за много от оперативните интервенции вече е Златен стандарт.
Предоперативното планиране е от съществено значение за извършването на всяка една
операция, особено при пациенти с онкологични заболявания на горен и долен

гастроинтестинален тракт. Едно от най-честите онкологични заболявания на храносмилателния тракт е колоректалния карцином, а лапароскопските и робот-асистираните операции при този вид патология се извършва все по-често. Въпреки максималната подготовка и възможностите за предоперативно моделиране на очаквания интраоперативен план, често интраоперативно се допълнителни находки, които променят хода на оперативната интервенция. Това би създавало напрежение и объркване в хирургичния екип, което да повлияе на качеството на хирургията.

Темата на дисертацията е насочена именно в този аспект- да се проучи ролята на интраоперативната флуоресцентна ангиография за минимално инвазивната колоректална хирургия. Това представлява иновативен тип методика, при който пред- и интраоперативно на пациента се инжектира разтвор на специфично багрило, наречено индоцианин зелено. След превключване на режимите на работа на ендоскопската камера (лапароскопска или роботизирана) се визуализира подробно артериалната и венозна система на наблюдавания участък. Това дава възможност за максимално добро планиране на предстоящата резекция, както и определяне на нейните граници. След лигиране на хранещите съдове, както и при извършване на анастомозата, флуоресцентната ангиография дава възможност за оценка виталността на анастомозирувания участък, което до голяма степен намалява възможността за инсуфициенция на анастомозата. Именно тук са насочени и усилията на докторанта- да оцени ефективността от приложението на метода.

Дисертационният труд е представен в обем 114 страници и съдържа 17 таблици, 26 фигури и 3 приложения. Литературният обзор е представен в обем 30 страници, цели и задачи – 1 страница, материал и методи – 8 страници, резултати – 29 страници и дискусия – 15 страници. Литературната справка включва 115 заглавия и е представена на 15 страници.

Изложението на **литературния обзор** притежава много добра познавателна стойност в оптимален обем и е съсредоточен върху следните главни теми: „Епидемиология на колоректалния карцином“, „Инсуфициенция на анастомозата“, „Приложение на флуоресцентната перфузионна ангиография при минимално инвазивната колоректална хирургия“. В частта за „Епидемиология“ са разгледани следните подтеми: „Диагностика“, „Стадиране“ и „Минимално инвазивна хирургия при КРК“. Подробно са представени епидемиологичните данни, класификацията по TNM,

с подробности за проведена неoadювантна или адювантна химиотерапия, както и данните от научната литература по отношение честотата за инсуфициенция на анастомозата. Изтъкнато е значението на доброто диагностициране и стадиране на онкологичното заболяване на дебелото черво, и значението им по отношение планирането на химиотерапевтичното, лъчетерапевтично и оперативно лечение. Представени са историческото развитие и обща характеристика на лечението на колоректалния карцином.

Дисертантът поставя ясно формулирана **цел**, а именно: да се проучи ролята, безопасността и усложненията на използването на перфузионна флуоресцентна ангиография с индоцианиново зелено в минималноинвазивната колоректална хирургия. За постигането ѝ са поставени **четири задачи**, които напълно отговарят на поставената цел, а именно:

1. Да създадем протокол за провеждане на флуоресцентна перфузионна ангиография с ICG за целите на минимално инвазивната колоректална хирургия.
2. Да проучим ефективността на създадения протокол за използването и внедряването на перфузионна ангиография с индоцианиново зелено в минимално инвазивната колоректална хирургия;
3. Да наберем кохорта от пациенти, при които да проведем перфузионна ангиография с индоцианиново зелено по време на минимално инвазивна колоректална хирургия и да оценим характеристиките на пациентите в нея;
4. Да проучим интраоперативните, патологоанатомичните и постоперативните резултати в кохортата за оценка на инсуфициенцията на анастомозите при приложението на перфузионна ангиография с индоцианиново зелено по време на минимално инвазивна колоректална хирургия.

Трудът на Д-р Йоцов е **реализиран в** Клиника по Онкологична хирургия към УМАБЛ Д-р Г. Странски, Медицински университет – Плевен и Клиника по Обща хирургия – II хирургия към УМБАЛ Александровска, Медицински университет София. Докторантурата е част от проект с номер BG05M2OP001-1.002-0010-C01 "Център за компетентност по персонализирана медицина, 3D и телемедицина, роботизирана и минимално инвазивна хирургия" от Оперативна програма „Наука и образование за интелигентен растеж“ и Европейския фонд за регионално развитие. Пациентска

популация обхваща **53ма пациенти**, подложили се на минимално инвазивна операция по повод колоректален карцином с проведена перфузионна ангиография с индоцианин зелено.

Сред пациентите е събрана информация по 45 показателя разделени в 3 групи: характеристика на пациентите, интраоперативни показатели, патологоанатомични показатели и един резултат относно инсуфициенция на анастомозата. Основното приложение на перфузионната ангиография е да обективизира оценката на кръвоснабдеността на участъка за анастомоза и по този начин да се намали честотата на ИА. В тази връзка честотата на ИА в кохортата с проведена ангиография е сравнена с честотата на ИА в кохорта от предишните 2 години преди въвеждането на методиката в клиниката.

За да реши поставените задачи, д-р Йоцов прилага следните статистически **методи: дескриптивен анализ; дедуктивен анализ и асоциативно-дедуктивен анализ**. Това подчертава научните достойнства на труда.

Резултатите са представени са изчерпателно, подробно илюстрирани и онагледени с таблици и фигури. Д-р Йоцов изследва влиянието на интраоперативната флуоресцентна ангиография и влиянието ѝ върху степента на инсуфициенция на анастомозата. Проучването е мултицентрично и проспективно, като резултатите са разпределени в 4 групи отговарящи на поставените задачи: изготвяне на протокол за перфузионна ангиография с ICG; ефективност на създадения протокол; характеристика на пациентите в кохортата; интраоперативни, патологоанатомични и постоперативни резултати в кохортата. В отговор на първите две поставени задачи, дисертантът създава протокол за приложение на индоцианин зелено, като коментира дозировките и механизмът на прилагане на багрилото, а в последствие проследява ефектът от създадения протокол и влиянието върху интраоперативните резултати от приложението му. В група 3, чрез дескриптивен статистически анализ д-р Йоцов представя резултатите от характеристиките на пациентите. В група 4, за да се проверят възможните връзки между изследваните показатели в извадката, е проведен асоциативен дедуктивен анализ, чрез различни статистически методи. Проучени са: връзката между мобилизация на флексурата при леви локализации и времето до поява на флуоресценция в трансекционната линия, връзка между мобилизация на флексурата и промяна в мястото на трансекция, връзка между tICG2 и промяната в мястото на трансекция на червото, не се наблюдава статистически

значима разлика в ICG2 при лицата със и без промяна в мястото на анастомозата. Чрез статистически анализ с Chi-square test е проверено наличието на връзка между високото съдово лигиране и промяната в мястото на трансекцията, като не се установява статистически значима корелационна връзка.

В кохортата, с използване на интраоперативна флуоресцентна ангиография за определяне на мястото на анастомозата, не настъпиха инсуфициенции на анастомозата (0%), като тази честота е сравнена с честотата на инсуфициенция на анастомозата при минимално инвазивни операции извършени в клиниката за предходните 2 години преди въвеждане на методиката в клиниката. При извършени 52 минимално инвазивни операции са се наблюдавали 3 инсуфициенции на анастомозата или 5,76%. Това доказва значимостта от приложението на метода.

Дискусията показва авторското отношение по проучвания проблем и способността на д-р Йоцев да анализира собствените получени резултати, съпоставяйки ги с резултатите на други авторски колективи.

Изводите са 5 на брой и произтичат от собствените получени резултати – т.е. обобщават достоверно резултатите от изследването.

Като **приноси** на дисертанта мога да призная:

1. Приноси с научен характер

1.1. Проучиха се данните от литературата и се изготви алгоритъм за извършване на интраоперативна флуоресцентна перфузионна ангиография с ICG за минимално инвазивна колоректална хирургия.

2. Приноси с практически характер

2.1. Внедри се в рутинната минимално инвазивна колоректална хирургия протокол за перфузионна ангиография с ICG;

2.2. Проучени се клиничните резултати от приложението на ICG за перфузиона ангиография при минимално инвазивна колоректална хирургия.

2.3. Проучени се предоперативните характеристика на пациентите и постоперативните характеристики на препаратите на пациентите с извършена минимално инвазивна колоректална операция.

Д-р Цанко Йоцов е опитен и ерудиран млад учен. Дисертационният му труд е с висока научна и практическа стойност, което допринася за оптимизиране на протокола за предоперативна подготовка и интраоперативно планиране на оперативната интервенция. Неговият труд доказва значението на приложението на интраоперативната флуоресцентна ангиография и връзката ѝ с честотата на инсуфициенция на анастомозата. Това ми дава правото да предложа на високо уважаваното Научно жури да присъди на д-р Цанко Йоцов образователна и научна степен „ДОКТОР“.

26.03.2023

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

/...../
проф. Никола Колев

R E V I E W

By Prof. Dr. Nikola Kolev, MD, PhD
Department of General and Operative surgery,
Medical University “Prof.Dr.Paraskev Stoyanov” – Varna

Regarding: PhD dissertation by
Tsanko Ivelinov Yotsov, MD

“RESEARCH ON THE ROLE OF INTRAOPERATIVE FLUORESCENT ANGIOGRAPHY IN MINIMALLY INVASIVE COLORECTAL SURGERY”

For acquiring the scientific and educational degree DOCTOR
in the scientific field of 7.3 – Medicine at Medical University – Pleven.
Academic supervisor: Prof. Dobromir Dimitrov, MD.

The dissertation thesis was discussed and approved for public defense by the Department council of the Surgical Nursing Department at MU-Pleven and, in accordance with Order № 134 / 12.01.2023 of the MU Rector, was approved for public defense.

The thesis covers an up-to-date topic, deserving of dissertation research. Minimally invasive surgery is a dynamically developing technique used in an increasing number of surgical interventions. It is an important part of abdominal surgery and has become the method of choice in surgical practice. Pre-operative planning is of utmost importance in any kind of surgery especially those in patients with oncological diseases of the upper and lower gastrointestinal tract. Colorectal cancer is one of the most common oncological diseases of the digestive tract, with laparoscopic and robot-assisted interventions increasingly applied. Despite careful preparation and pre-operative modelling of the

expected intraoperative plan, we often encounter additional findings intraoperatively and that changes the course of surgical intervention. This can cause tension and confusion in the surgical team and affect the quality of their work.

The dissertation topic is focused precisely on this aspect – studying the role of intraoperative fluorescent angiography in minimally invasive colorectal surgery. This innovative method involves injecting the patient pre- and intraoperatively with a specific dye called indocyanine green. After changing the working modes of the endoscopic camera (laparoscopic or robotic) the vessels are visualized. This provides an opportunity for the best possible planning of the forthcoming resection, as well as defining its boundaries. After ligation of the feeding vessels and performing the anastomosis, fluorescent angiography provides the opportunity to assess the vitality of the anastomotic area, which reduces greatly the risk of anastomotic leak. The author of this thesis concentrates his efforts precisely here – on assessing the effectiveness of the applied method.

The dissertation thesis consists of 114 pages and includes 17 tables, 26 figures and 3 appendices. Thirty (30) pages are dedicated to the literature review, 1 page lists aims and objectives, 8 pages are on materials and methods, 29 pages cover the results and 15 pages – the discussion. The references section includes 115 titles listed on 15 pages.

The **literature review** is of high informative value and adequate volume, focusing on the following topics: „Epidemiology of colorectal cancer“, „Anastomotic leak“, „Application of fluorescent perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery“. The “Epidemiology” part makes a discussion on several sub-topics: “Diagnostics”, “Staging” and “Minimally invasive surgery in colorectal cancer”. This part contains a detailed presentation

of epidemiological data, TNM classification with additional information about neo-adjuvant and adjuvant chemotherapy performed as well as the scientific literature data about the frequency of AL. An emphasis is put on the importance of precise diagnostics and staging of the oncological colon disease and their importance for the planning of chemotherapy, radiotherapy and surgery. The historical development and general review of the treatment of colorectal cancer are also presented.

The aim of this thesis is clearly formulated by the author: to study the role, safety and complications of ICG perfusion fluorescence angiography applied in minimally invasive colorectal surgery. To achieve this, **four objectives**, adequately corresponding to the aim, have been set:

1. Creating a protocol for the application of fluorescent ICG perfusion angiography to meet the needs of minimally invasive colorectal surgery;
2. Studying the effectiveness of the created protocol in the application and introduction of ICG perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery;
3. Selecting a cohort of patients for the application of ICG perfusion angiography during minimally invasive colorectal surgery and assessing the characteristics of the patients in this cohort;
4. Studying the intraoperative, pathoanatomic and postoperative results in the cohort in order to assess the anastomotic leak frequency when ICG perfusion angiography is applied during minimally invasive colorectal surgery.

Dr Yotsov's research was **carried out** in the Clinic of Surgical Oncology at University hospital "Dr G.Stranski" in Pleven and the Clinic of General Surgery – IIInd surgery at University hospital "Alexandrovska" – MU-Sofia. The PhD

program is supported by the European Regional Development Fund through the Operational Programme "Science and Education for Smart Growth" under contract №BG05M2OP001-1.002-0010-C01(2018-2023). The patient population includes **53 participants** who underwent minimally invasive surgery for colorectal cancer with the application of ICG perfusion angiography.

The collected information about patients covered 45 indicators divided into 3 groups: patient characteristics, intraoperative characteristics and pathoanatomic characteristics, and one result concerning anastomotic leak. Perfusion angiography is applied mainly to make a more objective assessment of the blood supply in the anastomotic leak area thus reducing the AL frequency. Therefore, the AL frequency in the cohort with performed angiography was compared to AL frequency in a cohort of the clinic for a period of 2 years before the introduction of the method.

To achieve the set objectives Dr Yotsov applied the following statistical **methods: descriptive analysis, deductive analysis and association-deductive analysis**. And that emphasizes further the scientific merits of his work.

The results are presented in detail, perfectly illustrated with tables and figures. Dr Yotsov studies the impact of intraoperative fluorescence angiography and its effect on the frequency of anastomotic leak. The study is multicenter and prospective and the results are divided into 4 groups to answer the set objectives: creating a protocol for ICG perfusion angiography; assessment of the effectiveness of the created protocol; characteristics of the cohort patients; intraoperative, pathoanatomical and postoperative results in the cohort. To fulfil the first two tasks the author prepared a protocol for the application of ICG specifying the dosage and the mechanism for its use, and later follows up the effect of the protocol and its impact on the intraoperative results. In group 3, through descriptive statistical analysis, Dr Yotsov presents the results from the patient characterization. In group

4, in order to check for possible correlations between the studied indicators, association-deductive analysis is made through various statistical methods. The following were studied: relation between flexure mobilization and the time until fluorescence appears in the transection line; relation between flexure mobilization and changing the colon transection site; relation between tICG2 and changing the colon transection site. No statistically meaningful difference was observed in ICG2 between patients with or without change of the transection site. The existence of a relation between high vessel ligation and change of the transection site was checked through statistical analysis with Chi-square test and no statistically significant correlation was found.

In the cohort where intraoperative fluorescent angiography was applied to mark the anastomosis location no anastomotic leaks occurred (0%); that frequency was compared to the AL frequency in MIS performed in the clinic for the past 2 years, before the method was introduced in its routine. For all 52 minimally invasive surgeries performed, there was 3 AL cases, or 5,76%. This proves the benefits from applying the method.

The discussion demonstrates the author's attitude to the object of this study and Dr Yotsov's ability to analyze his own results and compare them to those achieved by other researchers.

The author has reached 5 **conclusions** originating from the results he achieved – i.e. the latter are a reliable summary of the research results.

I acknowledge the following **contributions** of the thesis author:

1. Contributions to science

1.1. Literature data were researched and an algorithm was created for the application of intraoperative fluorescent ICG perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery.

2. Practical contributions

2.1. A protocol for ICG perfusion angiography in routine minimally invasive colorectal surgery was introduced;

2.2. The clinical effects of the application of ICG perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery were studied;

2.3. The pre-operative characteristics of patients undergone minimally invasive colorectal surgery and post-operative characteristics of their specimens were studied.

Dr Tsanko Yotsov is an experienced and knowledgeable young scientist. His dissertation thesis possesses superb scientific and practical value, contributing to the optimization of the protocol for pre-operative preparation and intraoperative planning of the surgical intervention. Dr Yotsov's work is a proof of the importance of applying intraoperative fluorescent angiography and its effect of anastomotic leak frequency. This is good reason for me offer the academic jury to award the scientific and educational degree Philosophy Doctor to Tsanko Yotsov, MD.

26.03.2023

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

/...../

Prof. Nikola Kolev