

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

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

Катедра по Акушерство и гинекология, МУ-Пловдив

Завеждащ Родилно отделение, АГ к-ка-УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив

Относно: дисертационен труд на тема : „ Място и роля на съвременните минимално инвазивни подходи в диагностиката и лечението на овариалния карцином“ от д-р Теодора Красиминова Седова за придобиване на ОНС “Доктор”, област на Висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1 Медицина, Докторска програма „Акушерство и гинекология“, съгласно Заповед № 2375/ 28.07.2026 год. на Ректора на МУ – Плевен

Научни ръководители: чл.-кор.проф.д-р Славчо Томов, д.м.н.

проф. д-р Тихомир Тотев,д.м.

I.КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Д-р Теодора Седова е родена през 1992 год. в гр. Русе. Дипломира се като лекар през 2017 год. в Медицински университет- Плевен. През същата година е зачислена за специализант в Клиника по акушерство и гинекология при УМБАЛ „Света Марина“- Плевен, където практикува и днес. От 2018 год. е асистент по дисциплината в Медицински университет- Плевен. След успешно положен изпит през 2022 год. придобива и специалност „Акушерство и гинекология“.

Посвещава научните си интереси на две направления- онкогинекология и минимално-инвазивна хирургия.

Кандидатът демонстрира усилия за следдипломно усъвършенстване чрез проведени различни курсове у нас и в чужбина: УЗ в акушерството и гинекологията, Колпоскопия и деструктивно лечение на преканцерозите на маточната шийка, Диагностична и офис хистероскопия, Диагностична и оперативна лапароскопия в гинекологията, курс по роботизирана хирургия в Charite- Берлин и др.

Удостоверява достатъчен брой публикации и научни изяви, свързани с дисертационния труд и участие в научно-изследователски проект №D9/2023 г.в Медицински университет- Плевен.

Членува в редица професионални организации: БЛС, БДАГ, БАМИРХ, SERGS.

Владее отлично английски език.

II.АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА

Овариалният карцином се нарежда на осмо място по честота при жените и е най-леталното злокачествено гинекологично заболяване. По данни на Националния раков регистър от 2017 год. честотата и смъртността в България са по-високи от средните за Европа. Прогностични модели предвиждат значително увеличение на тези показатели до 2050 год. Причина за това е липсата на ефективен скринингов метод от една страна, а от друга- нарастващата честота на основните рискови фактори. Въпреки неясната етиология, значима роля има фамилната анамнеза. Генетичната предиспозиция, в частност мутациите в BRCA1 и BRCA2 гените, следва да бъдат отбелязани.

Прогнозата за пациентките с яйчников карцином и петгодишната преживяемост са пряко свързани със стадия на заболяването. Преобладават случаите, диагностицирани в напреднал такъв. Стандартното лечение на епителния вариант включва първично циторедуктивно хирургично лечение,

последвано от химиотерапия. Размерът на резидуалния тумор след оперативната интервенция е основен и независим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентките.

Минимално-инвазивната хирургия, включваща традиционната лапароскопска и роботизирана такава, се използват все повече за хирургичното лечение на злокачествените гинекологични заболявания. Ролята на този вид хирургия непрекъснато нараства и към днешна дата вече е утвърден, предпочитан метод на оперативно лечение при ендометриалния и ранния цервикален карцином. Остава обаче отворен въпросът за мястото на минимално-инвазивната хирургия в диагностиката и лечението на овариалния карцином.

Ето защо считам избора на тема на рецензирания дисертационен труд за особено подходящ и значим.

Авторът формулира ясно целта: да се определи мястото и ролята на минимално-инвазивната хирургия в диагностиката, стадирането и лечението на пациентки с овариален карцином, като се анализират периоперативните и онкологичните резултати.

За постигане на целта са набелязани 8 задачи:

1. Да се изследват периоперативните показатели: оперативно време, постоперативен престой и кръвозагуба, като се извърши сравнителен анализ между пациентките с ранен овариален карцином, оперирани чрез минимално-инвазивна и отворена хирургия;

2. Да се проучи общата преживяемост и тази, свободна от заболяване при пациентки с ранен стадий рак на яйчника, при които е извършена МИХ и отворена хирургия;

3. Да се изследва честотата на интраоперативната руптура на капсулата, както и факторите за възникването ѝ при жени с ранен стадий рак на яйчника и

да се определи значението ѝ по отношение на общата преживяемост и тази, свободна от заболяване;

4. Да се определи ролята на диагностичната лапароскопия като метод за оценка резектабилността на тумора при болни с авансирал рак на яйчника;

5. Да се сравнят периперативните и онкологични резултати при пациентки с проведена първична циторедуктивна хирургия и интервална такава, и да се анализира наличието и големината на резидуалния тумор;

6. Да се извърши сравнителен анализ на някои периперативни показатели при пациентки с извършена МИХ и отворена интервална хирургия;

7. Да се проучи общата преживяемост и тази, свободна от заболяване при пациентки с интервална циторедуктивна хирургия, сравнявайки оперираните чрез МИИХ и тези чрез отворена хирургия;

8. Да се установи честотата на носителство на мутации в BRCA1 и BRCA2 гените и честотата на HRD, и да се определи прогностичното им значение при пациентки с овариален карцином с висока степен на малигненост.

III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е написан на 397 стандартни печатни страници. Онагледен е с 67 таблици и 63 фигури. Книгописът обхваща 631 литературни източника- 3 на Кирилица и 628 на Латиница .

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: проучването включва 268 пациентки с карцином на яйчника, оперирани в УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен в периода януари 2020 год.- юни 2023 год. и е амбиспективно. Средната възраст на участничките в изследването е 57,43±11,98, в интервала 27-83. Преобладават тези в диапазона 60-69 год.

Използвани са оперативни методи (лапароскопска и роботизирана хирургия), генетични изследвания, статистически методи (дескриптивен

анализ, графичен, Fisher test, непараметрични тестове, Т-критерий на Стюдънт, ANOVA-тест, коефициенти LSD, ROC curve-анализ, критерии за валидизация на скрининг тестове и др.). Данните са въведени и обработени със статистически пакети IBM SPSS Statistics 27.0 и MedCalc Version 19.6.3. За фигурите е използван Microsoft Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е прието $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ: получените данни са анализирани задълбочено и набелязват изводи, по съществени от които са: оперативното време и следоперативният болничен престой са статистически значимо по-кратки при минимално-инвазивния хирургичен подход в сравнение с отворената хирургия; болните, оперирани минимално-инвазивно, по-рядко се нуждаят от хемотрансфузия; няма значима разлика в оперативното време и кръвозагубата между оперираните чрез лапароскопска и роботизирана хирургия; няма статистически значима разлика в общата преживяемост и тази, свободна от заболяване между минимално-инвазивния и отворения хирургичен подход; липсва сигнификантно значима разлика между лапароскопската и роботизираната хирургия по отношение на онкологичните показатели обща преживяемост и такава, свободна от заболяване; рискови фактори за руптура на капсулата при пациентки с ранен стадий на овариален карцином са затлъстяване, големина на тумора над 10 смл и наличието на адхезии; ниските стойности на серумния албумин при авансирал яйчников карцином са статистически значим независим показател за по-лоша обща преживяемост; при постигната пълна циторедукция след хирургично лечение са налице статистически значими по-добри онкологични резултати в сравнение с групата с оптимални или субоптимални циторедуктивни такива; диагностичната лапароскопия намалява случаите с постигнати оптимални и субоптимални циторедуктивни резултати; по отношение на средната обща преживяемост и средната такава без прогресия на заболяването не е установена съществена

разлика в онкологичните резултати; минимално-инвазивната интервална циторедуктивна хирургия се асоциира с по-кратък среден болничен престой в сравнение с отворената интервална циторедуктивна хирургия; при болните с овариален карцином преобладават случаите с мутации в BRCA1 гените, сравнено с BRCA2; сред носителите на патогенни варианти в BRCA1 гените в българската популация най-висока честота има вариантът c.5266dupC; мутациите в BRCA2 демонстрират по-голяма вариабилност; носителството на патогенен вариант в BRCA1 се асоциира с по-ранна възраст на диагностициране на яйчников карцином; HRD се установява при значителен дял от пациентките и т.н.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: налице са такива с оригинален, научно-теоретичен и научно-практически характер, като бих открила един от тях - за първи път в България е проведено систематично изследване на честотата на BRCA1 и BRCA2 мутациите и HRD при пациентки с напреднал високостепенен овариален карцином, както и на тяхната обвързаност с основни клиничко-патологични характеристики.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Докторантът представя дисертационен труд, отличаващ се със задълбоченост и практическа важност. Третираният проблем е съвременен, а анализирането му-навременно. Дисертацията съответства на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния Правилник на Медицински университет - Плевен .

Давам своята позитивна оценка и препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително за присъждане ОНС „Доктор“ на д-р Теодора Красиминова Седова.

21.08. 2026 г.

гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Елена Димитракова, д.м./

На основание чл.59 от ЗЗЛД

R E V I E W

by

Prof. Elena Dimitrova Dimitrakova, MD, PhD

**Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University – Plovdiv
Head of the Maternity Ward, Clinic of Obstetrics and Gynecology, University
Hospital “St. George” – Plovdiv**

Regarding: dissertation entitled: “The Place and Role of Modern Minimally Invasive Approaches in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer” by Dr Teodora Krasimirova Semova for the acquisition of the educational and scientific degree “Doctor”, Area of Higher Education: 7. Healthcare and Sports, Professional Field 7.1 Medicine, Doctoral Programme “Obstetrics and Gynecology”, pursuant to Order No. 2375/28.07.2026 of the Rector of Medical University – Pleven

Scientific supervisors: Corr. Member Prof. Slavcho Tomov, MD, DSc

Prof. Tihomir Totev, MD, PhD

I. BRIEF BIOGRAPHICAL INFORMATION

Dr Teodora Semova was born in 1992 in Ruse. She graduated as a physician in 2017 from Medical University – Pleven. In the same year, she enrolled as a resident in the Clinic of Obstetrics and Gynecology at University Hospital “Sveta Marina” – Pleven, where she continues to practice to this day. Since 2018, she has been an Assistant Professor in the discipline at Medical University – Pleven. After successfully passing the examination in 2022, she also acquired the specialty “Obstetrics and Gynecology”.

Her scientific interests are focused on two areas – gynecologic oncology and minimally invasive surgery.

The candidate demonstrates a commitment to postgraduate professional development through various courses completed in Bulgaria and abroad: Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Colposcopy and Destructive Treatment of Cervical Precancerous Lesions, Diagnostic and Office Hysteroscopy, Diagnostic and Operative Laparoscopy in Gynecology, a course in robotic surgery at Charité – Berlin, etc.

She has a sufficient number of publications and scientific presentations related to the dissertation and has participated in research project No. D9/2023 at Medical University – Pleven.

She is a member of several professional organizations: BLS, BDAG, BAMIRH, SERGS.

She has an excellent command of English.

II. RELEVANCE OF THE TOPIC

Ovarian cancer ranks eighth in incidence among women and is the most lethal gynecologic malignancy. According to 2017 data from the National Cancer Registry, incidence and mortality rates in Bulgaria are higher than the European averages. Prognostic models predict a substantial increase in these indicators by 2050. This is due, on the one hand, to the lack of an effective screening method and, on the other, to the increasing prevalence of the major risk factors. Despite the unclear etiology, family history plays an important role. Genetic predisposition, particularly mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, should also be noted.

The prognosis of patients with ovarian cancer and five-year survival are directly related to the stage of the disease. Cases diagnosed at an advanced stage predominate. The standard treatment of the epithelial type includes primary cytoreductive surgery followed by chemotherapy. The size of the residual tumor after surgery is a major independent prognostic factor for patient survival.

Minimally invasive surgery, including conventional laparoscopic and robotic surgery, is increasingly used for the surgical treatment of gynecologic malignancies. The role of this type of surgery continues to expand and, at present, it is already an established and preferred operative approach for endometrial cancer and early-stage cervical cancer. However, the role of minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of ovarian cancer remains an open question.

For this reason, I consider the choice of topic of the dissertation under review to be particularly appropriate and significant.

The author clearly formulates the aim: to determine the place and role of minimally invasive surgery in the diagnosis, staging, and treatment of patients with ovarian cancer by analyzing perioperative and oncologic outcomes.

To achieve this aim, 8 objectives have been set:

1. To investigate the perioperative parameters: operative time, postoperative hospital stay, and blood loss, by performing a comparative analysis between patients with early-stage ovarian cancer operated on by minimally invasive and open surgery;
2. To investigate overall survival and disease-free survival in patients with early-stage ovarian cancer who underwent minimally invasive surgery and open surgery;
3. To investigate the incidence of intraoperative capsular rupture, as well as the factors associated with its occurrence in women with early-stage ovarian cancer, and to determine its impact on overall survival and disease-free survival;
4. To determine the role of diagnostic laparoscopy as a method for assessing tumor resectability in patients with advanced ovarian cancer;
5. To compare the perioperative and oncologic outcomes in patients who underwent primary cytoreductive surgery and interval cytoreductive surgery, and to analyze the presence and size of residual tumor;
6. To perform a comparative analysis of selected perioperative parameters in patients who underwent minimally invasive surgery and open interval surgery;

7. To investigate overall survival and disease-free survival in patients undergoing interval cytoreductive surgery, comparing those operated on by minimally invasive surgery with those undergoing open surgery;

8. To determine the frequency of BRCA1 and BRCA2 mutation carriage and the prevalence of HRD, and to assess their prognostic significance in patients with high-grade ovarian cancer.

III. STRUCTURE OF THE DISSERTATION

The dissertation comprises 397 standard printed pages. It is illustrated with 67 tables and 63 figures. The bibliography includes 631 references – 3 in Cyrillic and 628 in Latin script.

MATERIALS AND METHODS: the study included 268 patients with ovarian cancer who underwent surgery at University Hospital “Sveta Marina” – Pleven between January 2020 and June 2023 and was ambispective. The mean age of the study participants was 57.43 ± 11.98 years, with a range of 27–83 years. Patients aged 60–69 years predominated.

Surgical methods (laparoscopic and robotic surgery), genetic testing, and statistical methods (descriptive analysis, graphical analysis, Fisher test, non-parametric tests, Student’s t-test, ANOVA test, LSD coefficients, ROC curve analysis, criteria for validation of screening tests, etc.) were used. The data were entered and processed using IBM SPSS Statistics 27.0 and MedCalc Version 19.6.3. Microsoft Office 2021 was used for the figures. The significance level at which the null hypothesis was rejected was set at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION: the obtained data were analyzed in depth and led to conclusions, the more important of which are as follows: operative time and postoperative hospital stay are statistically significantly shorter with the minimally

invasive surgical approach than with open surgery; patients operated on minimally invasively require blood transfusion less frequently; there is no significant difference in operative time and blood loss between patients undergoing laparoscopic and robotic surgery; there is no statistically significant difference in overall survival and disease-free survival between the minimally invasive and open surgical approaches; there is no statistically significant difference between laparoscopic and robotic surgery in terms of the oncologic outcomes of overall survival and disease-free survival; risk factors for capsular rupture in patients with early-stage ovarian cancer are obesity, tumor size greater than 10 cm, and the presence of adhesions; low serum albumin levels in advanced ovarian cancer are a statistically significant independent predictor of poorer overall survival; when complete cytoreduction is achieved after surgical treatment, oncologic outcomes are statistically significantly better than in the group with optimal or suboptimal cytoreduction; diagnostic laparoscopy reduces the number of cases with optimal and suboptimal cytoreductive outcomes; no substantial difference in oncologic outcomes was found with respect to mean overall survival and mean progression-free survival; minimally invasive interval cytoreductive surgery is associated with a shorter mean hospital stay compared with open interval cytoreductive surgery; among patients with ovarian cancer, BRCA1 mutations predominate compared with BRCA2 mutations; among carriers of pathogenic BRCA1 variants in the Bulgarian population, the c.5266dupC variant has the highest frequency; BRCA2 mutations demonstrate greater variability; carriage of a pathogenic BRCA1 variant is associated with an earlier age at diagnosis of ovarian cancer; HRD is identified in a substantial proportion of patients, etc.

CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION: the dissertation contains contributions of an original, scientific-theoretical, and scientific-practical nature, one of which I would highlight – for the first time in Bulgaria, a systematic study has been conducted on the frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations and HRD in patients with advanced high-grade ovarian cancer, as well as their association with major clinicopathologic characteristics.

IV. CONCLUSION

The doctoral candidate presents a dissertation distinguished by depth and practical importance. The problem addressed is contemporary, and its analysis is timely. The dissertation complies with the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ADASRB), the Regulations for its Implementation, and the corresponding Regulations of Medical University – Pleven.

I give my positive assessment and recommend that the members of the esteemed Scientific Jury vote in favor of awarding the educational and scientific degree “Doctor” to Dr Teodora Krasimirova Semova.

21.08.2026

Plovdiv

Review prepared by: **На основание чл.59 от ЗЗЛД**

/Prof. Elena Dimitrakova, MD, PhD/