



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА “АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ”

Д-р Димитър Георгиев Димитров

**Ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния
лимфен басейн при пациенти с карцином на ендометриума**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен

"Доктор"

Научен ръководител: Проф. д-р Надежда Христова Хинкова, д.м.

Плевен 2026

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“
КАТЕДРА “АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ”

Д-р Димитър Георгиев Димитров

**Ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния
лимфен басейн при пациенти с карцином на ендометриума**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен

"Доктор"

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Акушерство и гинекология

Научен ръководител - проф. д-р Надежда Христова Хинкова, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.н

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

Плевен 2026

Дисертационният труд е написан на 199 стандартни печатни страници. Материалът е онагледен с 12 фигури и 45 таблици.

Използваните литературни източници включват 350 заглавия – 4 на кирилица и 346 на латиница.

Авторът е редовен докторант към катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен.

Забележка: номерацията на фигурите и таблиците не отговаря на тази в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и определен за публична защита на разширен Катедрен съвет на катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен, състоял се на 24.06.2026 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.09.2026 г. от 15:00 часа в зала „Амброаз Парев“ на МУ – Плевен.

Научно жури в състав:

Председател:

Чл.-кор. проф. д-р Славчо Томов Томов, д.м.н.

Членове:

Акад. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

Проф. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.н.

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

Доц. Павел Петров Добрев, д.м.

Резервни членове:

Доц. д-р Добринка Христова Гинчева, д.м.

Доц. д-р Лъчезар Стоянов Танчев, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ–Плевен (www.mu-pleven.bg) и са на разположение на интересуващите се в Научен отдел на Факултет по Медицина, МУ-Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I.	Въведение.....	6
II.	Цел и задачи.....	8
III.	Материал и методи.....	9
IV.	Резултати и дискусия.....	19
V.	Изводи и приноси.....	63
VI.	Научни съобщения и публикации, свързани с дисертацията.....	66

Използвани съкращения:

ЕК – ендометриален карцином

ЛВ – лимфни възли

ЛД – лимфна дисекция

СЛВ – сентинелни лимфни възли

СЛБ – сентинелна лимфна биопсия

ТЛВ – тазови лимфни възли

ТЛД – тазова лимфна дисекция

ПАЛВ – парааортални лимфни възли

ПАЛД – парааортална лимфна дисекция

ICG – Indocyanine green

LVSI – лимфоваскуларна инвазия

I. Въведение

ЕК се нарежда на шесто място от карциномите, които се срещат при жените, и на петнадесето място по честота от всички карциноми [105]. Всяка година се диагностицират около 420 000 случая с ЕК, което е 2,1% от всички новодиагностицирани карциноми, и умират над 97 000 пациенти, което се равнява на около 1% от всички загинали от онкологични заболявания пациенти [336]. По отношение на гинекологичните неоплазми карциномът на ендометриума заема второ място след този на маточната шийка [336].

През последните десетилетия честотата на ЕК нараства с около 1% годишно [16]. Това се дължи на липсата на точен метод за скрининг и също така на нарастващата честота на рискови фактори като безитет, захарен диабет и артериална хипертония сред населението.

ЕК засяга най-често пациенти на възраст между 65 и 75 години. Наблюдава се тенденция за намаляване на средната възраст на тези с хистологично доказан карцином на ендометриума [189]. Пациентите в пременопаузална възраст са между 14% и 20% от всички с доказан ЕК, а процентът на заболелите под 40-годишна възраст е сравнително нисък – около 5% [6]. Младите пациенти в повечето случаи са с по-благоприятен хистологичен вариант на тумора, миометралната инвазия е в по-малка степен, лимфоваскуларната инвазия по-често липсва и съответно имат по-добра прогноза [201].

При около 70% от пациентите ЕК се диагностицира в ранен стадий [201]. Прогнозата при тях е добра и петгодишната преживяемост е между 74 % – 91 %, но нейният процент спада значително между 47% и 58% при болни в трети стадий на заболяването и е изключително нисък (15 %–17 %) при такива в четвърти стадий [49, 186].

Оценката на регионалните ЛВ е от изключителна важност както за стадирането, така и за прогнозата на ЕК. Общеизвестен е фактът, че ЕК метастазира предимно лимфогенно. Въпреки че общият риск за тазови и

парааортални лимфни метастази е нисък (съответно 9% и 6%), а при ранни високодиференцирани карциноми той се свежда съответно до 3% и 2%, това остава най-важният прогностичен фактор поради значително редуцираната петгодишна преживяемост [241]. Колкото по-голям е броят на метастатичните ЛВ, толкова по-нисък е процентът на петгодишната преживяемост [60].

Понастоящем терапевтичният ефект на лимфната дисекция и нейният обем са предмет на много дискусии. Не е без значение и фактът, че колкото по-разширена е тя, толкова по-голям е и рискът от интраоперативни и постоперативни усложнения. Същевременно магнитно-резонансната томография има чувствителност около 25-29 % и успеваемост около 83 – 90 %, а позитронно-емисионната томография показва чувствителност около 53,3 – 60 % и съответно успеваемост около 97,8 – 98,7 %, което ги превръща в недостатъчно точно методики по отношение на детекцията на метастатичните ЛВ [279].

Оценката на регионалния лимфен басейн при пациенти с ендометриален карцином чрез извършване на прицелна биопсия от лимфните възли би могла да има повече преимущества пред системната ЛД [170]. Именно концепцията за СЛВ дава възможност, чрез специално маркиране да бъдат открити тези ЛВ, които първи поемат дренажа на лимфата от първичния тумор и впоследствие да бъдат изследвани. В случай че хистологичният статус на СЛВ отразява общото състояние на целия регионален басейн, то пациенти без метастази в тях могат да бъдат третирани само със сентинелна биопсия, вместо със системна ТЛД. Това би довело до по-прецизна диагностика и стадиране, но и до значително редуциране на интраоперативните и постоперативните усложнения. Маркирането на лимфните пътища и на СЛВ допринася и за по-точното определяне на границите на регионалния лимфен басейн при всяка една пациентка.

Броят на публикациите по тази тема нараства непрекъснато и предстои да се изясни дали СЛБ ще се превърне в стандартен подход в лечението на ЕК.

II. Цел и задачи

1. Цел:

Да се проучи възможността и ефективността на детекцията на сентинелните лимфни възли чрез приложение на флуоресцентния метод с Indocyanine green при пациенти с хистологично верифициран ендометриален карцином.

2. Задачи:

1. Да се определят честотата и разпределението на рисковите фактори, асоциирани с развитието с ендометриален карцином.
2. Да се идентифицират прогностичните фактори, асоциирани с наличието на лимфни метастази, установени чрез сентинелна лимфна биопсия след приложение на ICG.
3. Да се извърши сравнителен анализ на използваните диагностични методи при ендометриалния карцином с цел определяне на тяхната ефективност, информативност, безопасност и практическа приложимост.
4. Да се анализират периперативните и онкологичните резултати при пациенти с ендометриален карцином, оперирани посредством роботизирана хирургия.
5. Да се проучи и дефинира анатомо-топографското разпределение на сентинелните лимфни възли, както и честотата на метастатичното им ангажиране след приложение на флуоресцентното багрило Indocyanine green.

6. Да се оцени валидността на флуоресцентния метод в количествен аспект чрез следните критерии: чувствителност, специфичност, отрицателна и положителна предиктивна стойност.

III. Материал и методи

1. Изследвани пациенти с ЕК, включени в проучването

Проучването обхваща 80 пациенти с ЕК, лекувани в Клиниката по акушерство и гинекология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Плевен в периода от 06.2020 г. до 09.2023 г.

Всички пациенти са с хистологично доказан ЕК след пробно абразео, сепарирано пробно абразео или хистероскопия.

Средната възраст на пациентките е $58,04 \pm 10,46$ години в интервала между 28 и 78. Всички пациенти са проучени проспективно.

Предоперативното стадиране е извършено след оглед със спекулум, бимануална палпация и ултразвуково изследване от гинеколог, работещ в клиниката, както и след провеждане на предоперативно образно изследване (компютърна томография или магнитно-резонансна томография).

В подготовката на пациентите за оперативно лечение са извършени следните рутинни консултации и изследвания – консултация с интернист, кръвни изследвания, рентгенография на бял дроб и консултация с анестезиолог.

При всички пациенти идентифицирането на СЛВ беше извършено чрез интрацервикално инжектиране на флуоресцентното багрило ICG и е извършена оперативна интервенция върху матката и ЛВ в различен обем чрез роботизираната система da Vinci X. Всички пациенти, включени в проучването, предоперативно са подписали информирано съгласие за използваното багрило.

При нито един пациент не е провеждана предоперативна терапия във връзка с основното заболяване.

2. Използвани методи

2.1 Хирургичен метод

2.1.1 Хирургия на матката

На пациентите, включени в проучването, беше извършена робот – асистирана тотална хистеректомия с аднексите и робот – асистирана радикална хистеректомия с аднексите.

Подготовка на пациента за робот – асистирана хирургия:

Профилактично антикоагулантно лечение се извършва 12 ч. предоперативно. Пациентката се поставя в литотомична гинекологична позиция. По време на въвеждане в анестезия се извършва антибиотична профилактика. След щателна дезинфекция на предната коремна стена, ВПО и влагалището се поставя постоянен уретрален катетър. Коремната кухина се инсуфлира с CO₂ до интраабдоминално налягане от 14 mm Hg. За извършване на оперативна процедура с помощта на роботизираната система da Vinci (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) се поставят три работни порта (8 mm) за роботизираната система и два асистентски порта (12 mm и 5mm). Първият от тях (за da Vinci Endoscope, 0 - Degree) се въвежда по срединната линия на около 20 cm над симфизата (супраумбиликално). Останалите троакари се поставят под визуален контрол. На една линия с първия порт на 6-10 cm вляво и вдясно се въвеждат троакарите за инструментите на роботизираната система. На 7 cm латерално от поставения порт вдясно се поставя 12 mm асистентски порт, а вторият 5 mm асистентски порт се въвежда на 2 cm медиално от spina iliaca anterior superior след предварително визуализиране на a. epigastrica inferior dextra. След това

пациентката се поставя в позиция Тренделенбург. Освен ендоскопа, който е инсталиран на втората ръка на роботизираната система, в първа ръка се поставя Maryland Bipolar Forceps, а в трета ръка – Monopolar Curved Scissors. За зашиването на влагалищния чукан монополярната ножица се заменя с Large Needle Driver.

Основни етапи в извършването на робот – асистирана тотална хистеректомия с аднексите:

1. Експлориране на корема и малкия таз за наличие на метастази.
2. Коагулиране и прерязване на кръглите връзки, lig. infundibulopelvicum bilateralis и на plica lata.
3. Отваряне на plica vesicouterina и отпрепариране на пикочния мехур до нивото на предния влагалищен свод.
4. Коагулиране и прерязване на утеринния съдов сноп.
5. Коагулиране и прерязване на параметриумите и сакроутеринните връзки.
6. Отваряне на предния и задния влагалищен свод.
7. Екстирпирание на матката и аднексите през влагалището.
8. Възстановяване на влагалищния чукан.

Основни етапи в извършването на робот – асистирана радикална хистеректомия с аднексите:

1. Експлориране на корема и малкия таз за наличие на метастази.
2. Коагулиране и прерязване на lig. rotundum dextra и lig. infundibulopelvicum dextra.
3. Идентифициране и дисециране на десния уретер.
4. Развиване на паравезикалните и параректалните ямки.
5. Дисециране на a. iliaca interna dextra и идентифициране на a. uterina dextra.

6. Разделяне и клипсиране на a.uterina dextra и v. uterina superficialis dextra.
7. Мобилизация на пикочния мехур.
8. Тунелиране на десния уретер и клипсиране на v. uterina profunda dextra.
9. Параметрэктомия вдясно.
10. Идентични стъпки от лявата страна на матката.
11. Развиване на ректовагиналното пространство.
12. Прерязване на сакроутеринните лигаменти.
13. Колпотомия и екстирпация на матката с маточната шийка и влагалищната маншета, аднексите и лимфните възли.
14. Затваряне на влагалищния чукал с непрекъснат шев или Z-образни шевове.

2.1.2 Хирургия на лимфните възли

На пациентите, включени в проучването, беше извършена ЛД в различен обем – СЛБ, селективна ТЛД или тотална ТЛД.

При всички пациенти след инжектирането на ICG в маточната шийка бяха спазени следните етапи:

1. Идентифициране на лимфните пътища, СЛВ и регионалния лимфен басейн.
2. Отстраняване на СЛВ и изпращане за срочно хистологично изследване.
3. При доказване на метастази лимфната дисекция беше разширена.

В случаите, когато не бяха визуализирани СЛВ, беше извършвана селективна ТЛД.

2.1.3 Методика на инжектиране на ICG

На всички 80 пациенти с ЕК интраоперативно бе инжектиран разтвор на ICG в маточната шийка. Един флакон от производителя Verdyne е 25 mg. Той бива предварително разделян на пет стерилни по-малки флакона с по 5 mg всеки. Непосредствено преди всяка оперативна интервенция един от тези флакони се разрежда с 5 ml стерилен инжекционен разтвор до постигане на концентрация 1 mg/ml. От получения разтвор на ICG приготвяме 4 инжекции всяка по 1 ml (фиг. 1 и 2).



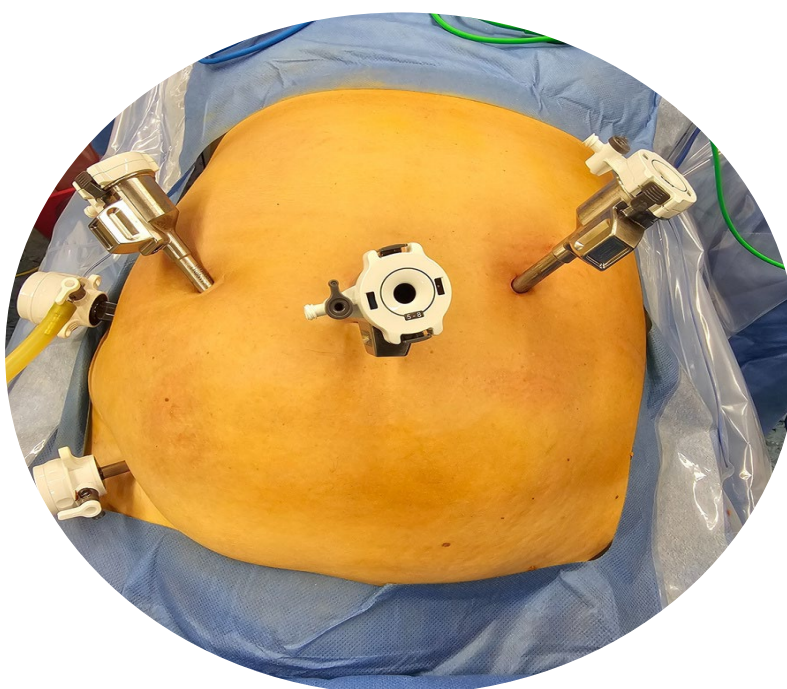
Фигура 1. Флуоресцентно багрило Indocyanine green



Фигура 2. Инжекционен разтвор на Indocyanine green

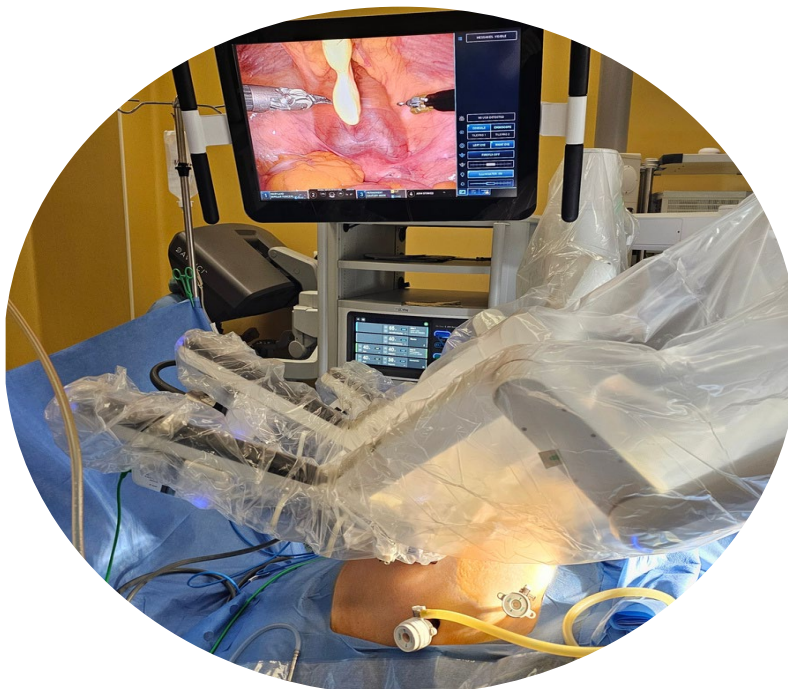
Етапи на инжектиране на ICG:

1. След въвеждане в операционната зала пациентката се поставя в гинекологично положение.
2. Пациентът се въвежда в анестезия и се извършва дезинфекция на предната коремна стена, външните полови органи и влагалището.
3. Коремната кухина се инсуфлира с въглероден диоксид и след постигане на необходимия пневмоперитонеум се поставят троакарите (фиг. 3).



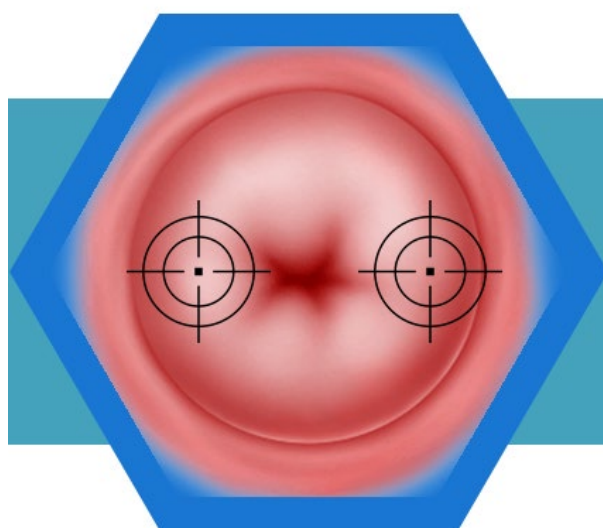
Фигура 3. Позициониране на троакарите

4. Оперативната маса се поставя в позиция на Тренделенбург.
5. Извършва се докингът на роботизираната система (фиг. 4).



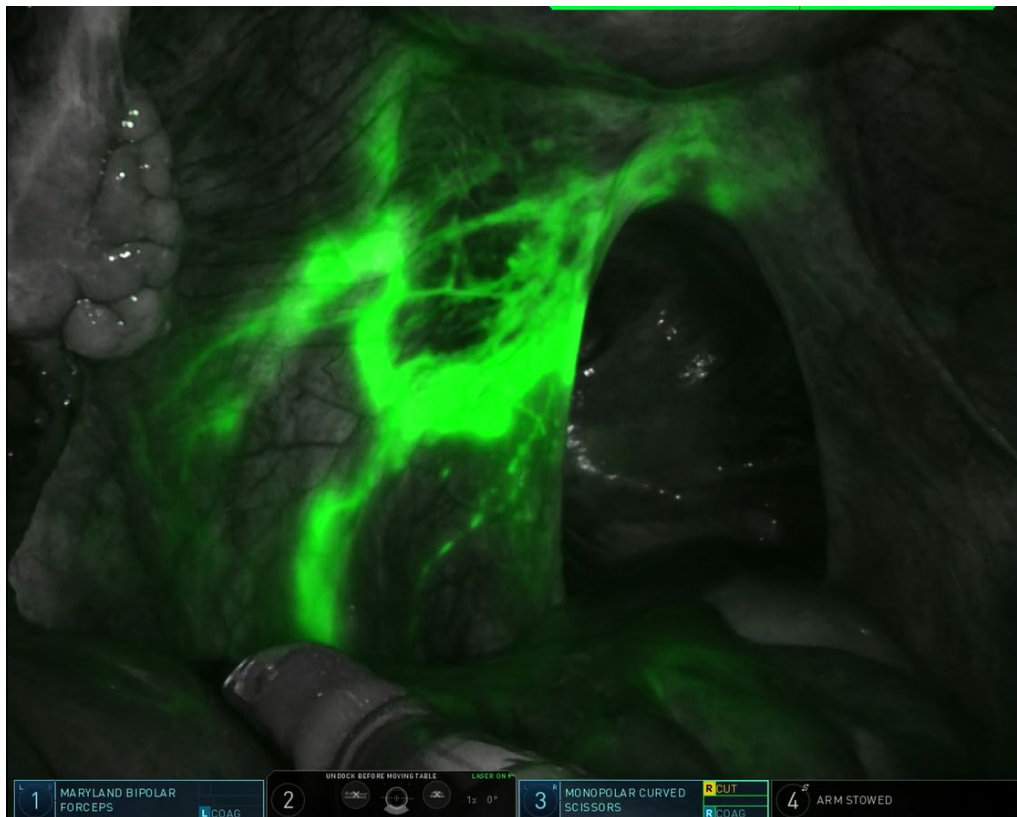
Фигура 4. Роботизирана система da Vinci X

6. Коагулират се маточните тръби.
7. Под визуален контрол в PVCU на 3 и 9 ч. се инжектират по две от приготвените инжекции. Като от всяка страна се инжектира по 1 мл сублигавично в дълбочина между 1-3 мм и още 1 мл дълбоко в цервикалната строма в дълбочина 1-1,5 см (фиг. 5).



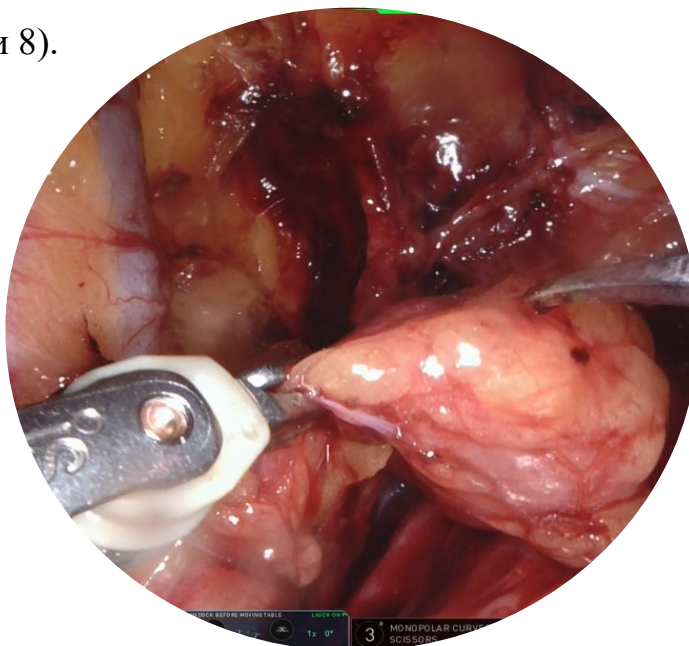
Фигура 5. Място за инжектиране на Indocyanine green

8. След 10-15 мин. се визуализират лимфните пътища и се идентифицират сентинелните лимфни възли (фиг. 6).

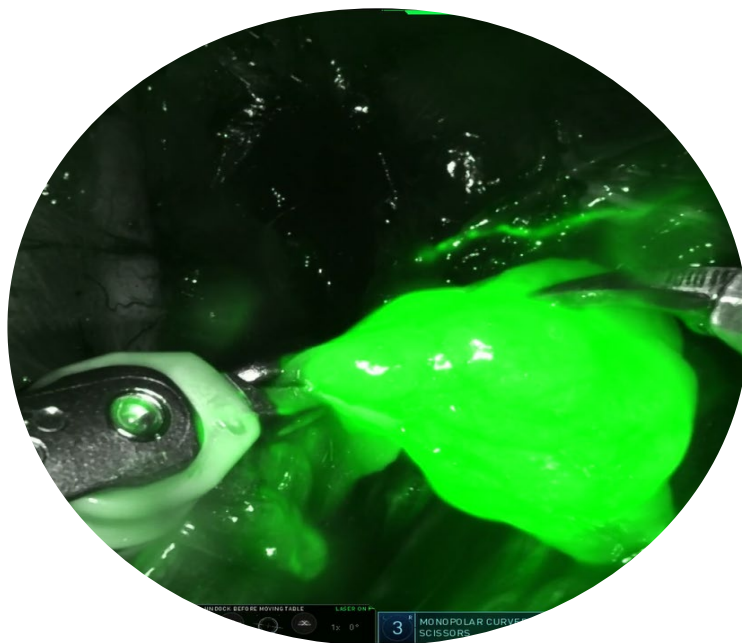


Фигура 6. Горен и долен парацервикален лимфен път (наш материал)

9. СЛВ се дисецират и се изпращат за срочно хистологично изследване (фиг. 7 и 8).



Фигура 7. Сентинелен лимфен възел (наш материал)



Фигура 8. Сентинелен лимфен възел след приложение на инфрачервена камера (наш материал)

10. Във времето за получаване на резултата се извършва останалата част от оперативната интервенция.
11. При установяване на метастази в лимфните пътища лимфната дисекция се разширява.

2.2 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. *Вариационен анализ* – за изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.
3. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.

4. ***Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher's exact test и тест χ^2*** — за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.

5. ***Сравняване на относителни дялове.***

6. ***Непараметрични тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк*** — за проверка на разпределението за нормалност.

7. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** — за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

8. ***Непараметричен тест на Уилкоксон*** — за проверка на хипотези за различие между две зависимы извадки.

9. ***Корелационен анализ*** — за проверка на хипотези за наличие на зависимост между два количествени признака.

10. ***Метод на Каплан-Майер*** - за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function). Методът е подходящ за сравнително малки по обем проучвания. Проследява група от n субекти с различно време на включване в проучването и фиксира времето до настъпване на събитието.

11. ***Критерии за валидизация на скрининг тестове.***

За оценяване ***валидността*** на скринирация (диагностицирация) тест се използват следните критерии [4]:

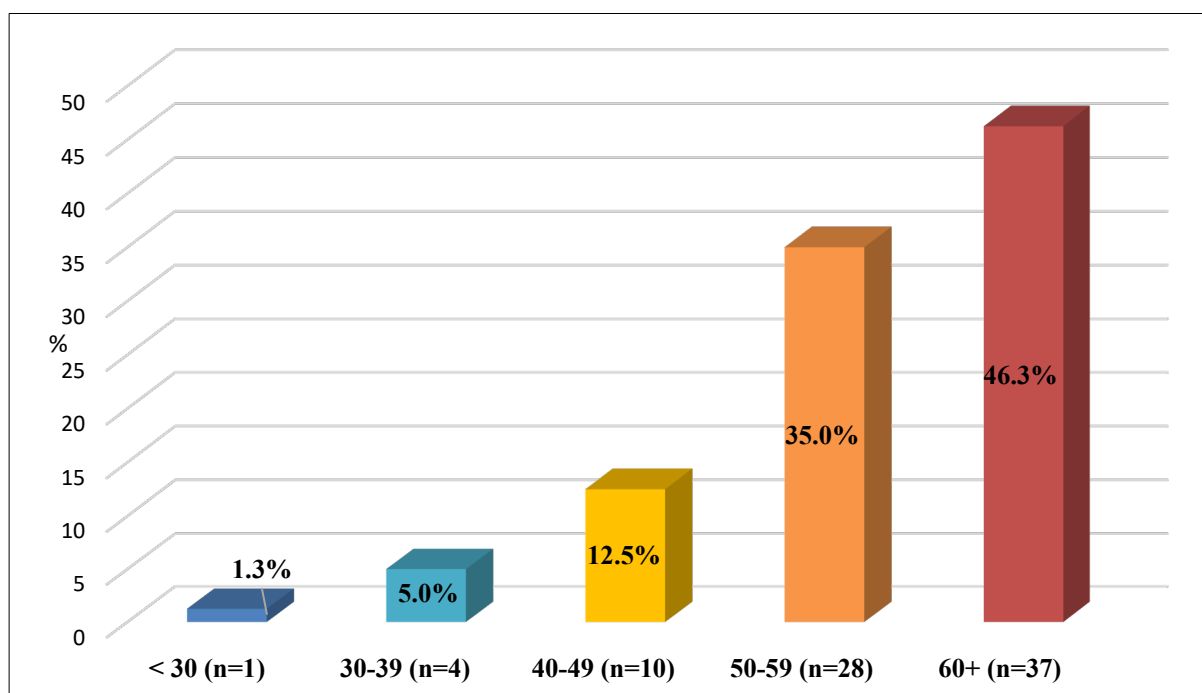
- Чувствителност;
- Специфичност;
- Положителна предсказваща стойност;
- Отрицателна предсказваща стойност;
- Прецизност (% на верните отговори).

IV. Резултати и дискусия

1. Определяне честотата и разпределението на рисковите фактори, асоциирани с развитието с ендометриален карцином

1.1. Резултати

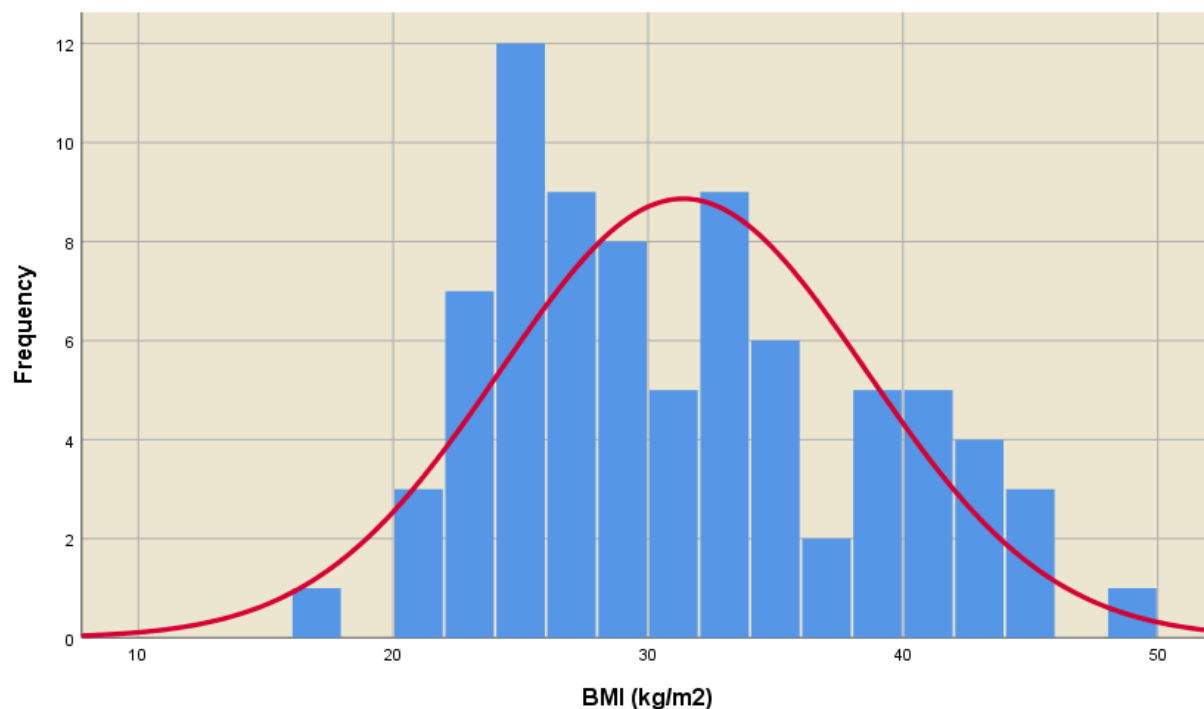
Проучването обхваща 80 жени, лекувани в Клиниката по акушерство и гинекология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Плевен. Средната възраст на пациентките е $58,04 \pm 10,46$ години в интервала между 28 и 78. С най-голяма численост (37 или 46,3%) са от възрастова група 60+ години, следвани от 50-59 години с 28 (35,0%), а най-малко (1 или 1,3%) – под 30 години (фиг. 9).



Фигура 9. Разпределение по възраст

На Фигура 10 се вижда, че честотното разпределение на пациентките по ИТМ обхваща незначителен брой пациенти с поднормални стойности. Пациентите с нормални и наднормени стойности на ИТМ са с приблизително равен брой. Най-голяма част от пациентите са със

затлъстяване. Фигурата показва, че разпределението на пациентите по ИТМ е сигнификантно различно от нормалното.



Фигура 10. Честотно разпределение на пациентките по ИТМ (Колмогоров-Смирнов $p=0,030$)

По отношение на рисковите фактори (табл. 1) можем да кажем, че такива няма при 29 (36,3%) от пациентките, а останалите 51 си разпределят общо 69 рискови фактора. С най-голям относителен дял (58,8%) е артериалната хипертония, следвана от диабета с 15% и тумори на яйчника (8,8%). Най-малко (една пациентка или 1,3%) е липсата на бременност.

Таблица 1. Честотно разпределение на рисковите фактори

Рискови фактори	n	%	Sp
Артериална хипертония	47	58,8	5,5
Няма	29	36,3	5,4
Диабет	12	15,0	4,0
Тумори на яйчника	7	8,8	3,2
Късна менопауза	2	2,5	1,7
Липса на бременност	1	1,3	1,2
Общо	98	122,5*	

* Сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките имат повече от един рисков фактор.

От Таблица 2 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между постоперативния хистологичен вариант на тумора и показателя рискови фактори.

Таблица 2. Зависимост между постоперативния хистологичен вариант на тумора и рисковите фактори (p=0,833)

Рискови фактори	Честота	Постоперативен хистологичен вариант на тумора					Смесен ендометроиден и серозен карц.
		Ендометроиден аденокарцином	Муцинозен аденокарцином	Светлоклетъчен карцином	Серозен аденокарцином	Недиференциран карцином	
Няма	n	23	40	11	2	1	6
	%	79,3	85,1	91,7	100,0	100,0	85,7
Артериална хипертония	n	1	0	0	0	0	0
	%	3,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Диабет	n	1	1	0	0	0	0
	%	3,4	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Тумори на яйчника	n	2	3	0	0	0	1
	%	6,9	6,4	0,0	0,0	0,0	14,3

* В анализа участват само имащите до един рисков фактор.

На Таблица 3 се вижда, че BMI на пациентките с визуализирани СЛВ е по-висок с около 3 единици спрямо този на пациентките без визуализация. За съжаление броят на случаите без визуализация няма необходимата статистическа представителност, за да се проведе статистически достоверен сравнителен анализ.

Таблица 2. Зависимост между успеваемостта на визуализация на сентинелните лимфни възли и BMI

Визуализация	Сентинелни лимфни възли вдясно			Сентинелни лимфни възли вляво		
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
Не	6	28,44	7,79	7	28,96	6,65
Да	74	31,62	7,15	73	31,61	7,25

* Категория „Не“ няма необходимата статистическа представителност, за да се проведе статистически достоверен сравнителен анализ.

Резултатите от Таблица 4 показват, че възрастта на пациентките с визуализирани СЛВ вдясно е по-голяма с около година и половина спрямо този на пациентките без визуализация, докато вляво е по-малка с около три години и половина. За съжаление броят на случаите без визуализация няма необходимата статистическа представителност, за да се проведе статистически достоверен сравнителен анализ.

Таблица 3. Зависимост между успеваемостта на визуализацията на сентинелните лимфни възли и възрастта на пациента

Визуализация	Сентинелни лимфни възли вдясно			Сентинелни лимфни възли вляво		
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
Не	6	56,67	12,93	7	61,43	10,98
Да	74	58,15	10,34	73	57,71	10,43

* Категория „Не“ няма необходимата статистическа представителност, за да се проведе статистически достоверен сравнителен анализ.

Проведеният статистически анализ (табл. 5) не установи наличие на статистически достоверна корелация между броя на СЛВ и BMI.

Таблица 5. Корелационен анализ между броя на сентинелните лимфни възли и BMI

Показатели	BMI
Брой сентинелни лимфни възли вдясно	-0,041
Брой сентинелни лимфни възли вляво	0,049

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

1.2 Дискусия

Генезата на ЕК е мултифакторна и отразява сложното взаимодействие между хормонални, метаболитни, репродуктивни, генетични детерминанти, както и на фактори, свързани с начина на живот.

Възрастта е един от най-важните некоригируеми рискови фактори за развитие на ЕК. Проучването на Rodriguez и сътр. анализира тенденциите в честотата и разпределението по възраст на пациентките с ЕК от 2000 до 2019 г. и доказва, че при карциномите с късно начало жените от

европейската раса най-често са представени във възрастовата група 60–64 години, следвани от групите 55–59 и 65–69 години [263]. Тези данни съвпадат с нашите резултати, които показват, че с най-голяма численост (37 или 46,3%) са от възрастова група 60+ години, следвани от 50–59 години с 28 (35,0%).

Обезитетът е един от най-важните модифицируеми рискови фактори за развитие на ЕК и основно се асоциира с ендометриоидните естроген-зависими тумори. Проспективно проучване на Reeves и сътр. показва, че жените със затлъстяване имат 76% по-висок риск от ЕК в сравнение с жените с поднормено или нормално тегло, като съотношението талия–ханш е положително асоциирано с риска [260]. В проведения от нас анализ също е доказано силното влияние на обезитета като рисков фактор за развитие на ЕК. Ние установихме, че най-голяма част от пациентите, включени в проучването, са със затлъстяване. Taylor и кол. също описват, че повече от половината пациенти (53.0%) в тяхното проучване са с обезитет [307].

Друг проучен в нашия анализ рисков фактор е артериалната хипертония. Ние доказахме, че на 58,8% от пациентките, включени в проучването, е поставена тази диагноза. Cooke и сътр. съобщават, че жените в постменопауза с ЕК са имали по-висока честота на хипертонията в сравнение с жените с бенигнни заболявания на матката (54% спрямо 25%) [68].

Връзката между диабета и ЕК е потвърдена от много проучвания. Едно от най-често цитираните е метаанализът на Friberg и кол., който доказва, че диабетът е статистически значимо свързан с повишен риск от ендометриален рак (обобщен RR 2,10; 95% ДИ 1,75–2,53) [101]. В проведения от нас анализ 15% от пациентите са с диагностициран диабет. Hooks и кол. публикуват сходни на нашите данни, като посочват, че приблизително 10–20% от жените, диагностицирани с ЕК, имат и диабет, въпреки че този дял варира според характеристиките на популацията [129].

Нашият анализ не откри статистически значима зависимост между BMI на пациентите и визуализацията на СЛВ поради малкия брой на случаите без визуализация. Такава не бе установена и между индекса на телесна маса и броя визуализирани СЛВ. Нашите резултати съвпадат с тези на Bedyńska и кол., които описват обща честота на детекция на СЛВ 84%, а честотата на двустранна детекция — 75%. Авторите съобщават, че не са установени статистически значими разлики в общата или двустранната честота на детекция на СЛВ според ИТМ, хирургичния подход или възрастта [28]. Нашите резултати се различават от тези, получени от Andreika и сътр., които заключват, че по-високият ИТМ показва тенденция към неуспешно картографиране, но не достига статистическа значимост ($p = 0,06$).

2. Идентифициране на прогностичните фактори, асоциирани с наличието на лимфни метастази, установени чрез сентинелна лимфна биопсия след приложение на ICG

2.1 Резултати

С най-голям относителен дял (82,5%) в нашето проучване е ендометриодният аденокарцином, следван от серозния аденокарцином със 7,5% и смесения ендометриоиден и серозен карцином с 3,8%. С най-малък процент (1,3%) е муцинозният аденокарцином. Общият относителен дял на пациентките с неендометриоиден карцином е 17,5% (табл. 6).

Таблица 6. Честотно разпределение според хистологичния вариант

Хистологичен резултат – следоперативен	n	%	Sp
Ендометрииден аденокарцином	66	82,5	4,2
Серозен аденокарцином	6	7,5	2,9
Смесен ендометрииден и серозен карцином	3	3,8	2,1
Светлоклетъчен карцином	2	2,5	1,7
Недиференциран карцином	2	2,5	1,7
Муцинозен аденокарцином	1	1,3	1,2
Общо	80	100,0	

В нашето проучване изследвахме зависимостта между постоперативния хистологичен вариант на тумора с миоетралната инвазия и с лимфоваскуларната инвазия. Проведеният анализ не установи наличие на статистически значима зависимост между тези показатели (табл. 7 и 8).

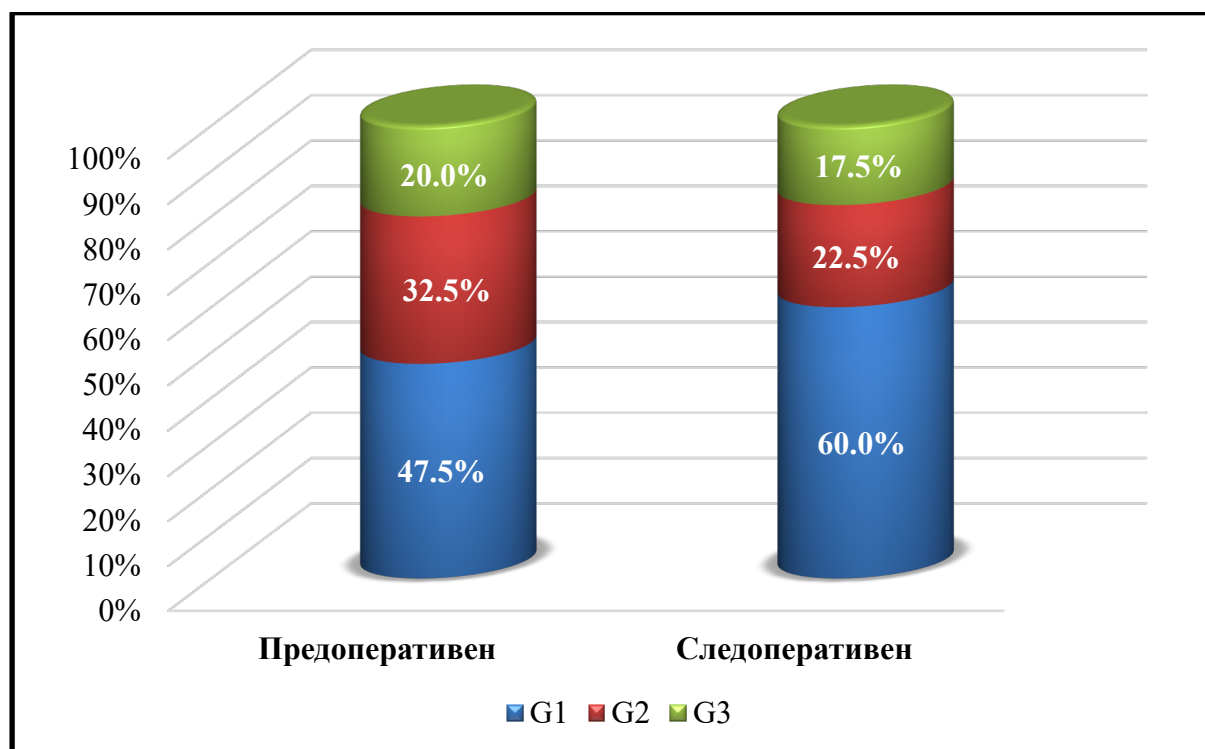
Таблица 7. Зависимост между постоперативния хистологичен вариант на тумора и миометралната инвазия (p=0,371)

Миометрална инвазия	Честота	Постоперативен хистологичен вариант на тумора					
		Ендометрииден аденокарцином	Муцинозен аденокарцином	Светлоклетъчен карцином	Серозен аденокарцином	Недиференциран карцином	Смесен ендометрииден и серозен карц.
До 50%	n	53	0	2	4	2	3
	%	80,3	0,0	100,0	66,7	100,0	100,0
Над 50%	n	13	1	0	2	0	0
	%	19,7	100,0	0,0	33,3	0,0	0,0

Таблица 8. Зависимост между постоперативния хистологичен вариант на тумора и лимфоваскуларната инвазия (p=0,138)

Лимфоваскуларна инвазия	Честота	Постоперативен хистологичен вариант на тумора					
		Ендометрииден аденокарцином	Муцинозен аденокарцином	Светлоклетъчен карцином	Серозен аденокарцином	Недиференциран карцином	Смесен ендометрииден и серозен карц.
Не	n	53	1	2	4	0	3
	%	80,3	100,0	100,0	66,7	0,0	100,0
Да	n	13	0	0	2	2	0
	%	19,7	0,0	0,0	33,3	100,0	0,0

По отношение на диференциацията на тумора, както в предоперативния хистологичен резултат, така и в постоперативния, с най-висок процент са добре диференцираните карциноми, следвани от умерено диференцираните, а на последно място са ниско диференцираните. Постоперативно се наблюдава увеличение на относителния дял на G1 и намаление на тези на G2 и G3 (фиг. 11).



Фигура 11. Честотно разпределение на пациентите според пред- и следоперативния Grading

Изследвахме също така и зависимостта между степента на диференциация на тумора и показателите миометрална инвазия и LVSI. Проведеният анализ не установи наличие на статистически значима зависимост между тези критерии (табл. 9).

Таблица 9. Зависимост между Grading и показателите миометрална и лимфоваскуларна инвазия

Показател	Честота	Grading		
		G1	G2	G3
Миометрална инвазия (p=0,678)				
До 50%	n	39	13	12
	%	81,3	72,2	85,7
Над 50%	n	9	5	2
	%	18,8	27,8	14,3
Лимфоваскуларна инвазия (p=0,196)				
Не	n	41	12	10
	%	85,4	66,7	71,4
Да	n	7	6	4
	%	14,6	33,3	28,6

На Таблица 10 е показано честотното разпределение на пациентите по показателите миометрална инвазия, големина, растеж и локализация на тумора и LVSI. При повечето пациенти миометралната инвазия е била до 50 %, а големината на тумора е била над 2 см. Неговият растеж е екзофитен при 95% от случаите и само при 5% от тях е ендофитен. Карциномът най-често е изпълвал цялата маточна кухина (23,8%). Други чести локализации са били задната и предната стена, както и левия рог, съответно с 21,3%, 15% и 15%. Най-рядко лезията е била разположена по левия кант (2,5). Лимфоваскуларната инвазия е била негативна при 78,8% от случаите.

Таблица 10. Честотно разпределение на пациентите по показателите миометрална инвазия, големина, растеж и локализация на тумора, лимфоваскуларна инвазия

Показател	n	%	Sp
Миометрална инвазия			
До 50%	64	80,0	4,5
Над 50%	16	20,0	4,5
Големина на тумора			
До 2 см.	29	36,3	5,4
Над 2 см.	51	63,8	5,4
Растеж на тумора			
Екзофитен	76	95,0	2,4
Ендофитен	4	5,0	2,4
Локализация на тумора			
Цялата маточна кухина	19	23,8	4,8
Задна стена	17	21,3	4,6
Предна стена	12	15,0	4,0
Ляв рог	12	15,0	4,0
Десен рог	9	11,3	3,5
Fundus uteri	5	6,3	2,7
Десен кант	4	5,0	2,4
Ляв кант	2	2,5	1,7
Лимфоваскуларна инвазия			
Не	63	78,8	4,6
Да	17	21,3	4,6

По отношение на миометралната инвазия спрямо ангажирането на лимфоваскуларното пространство не беше установена сигнификантна зависимост (табл. 11).

Таблица 11. Зависимост между миометралната инвазия и лимфоваскуларната инвазия

Показатели	Миометрална инвазия			
	Не		Да	
	n	%	n	%
Лимфоваскуларна инвазия				
Не	55	85,9	8	50,0
Да	9	14,1	8	50,0

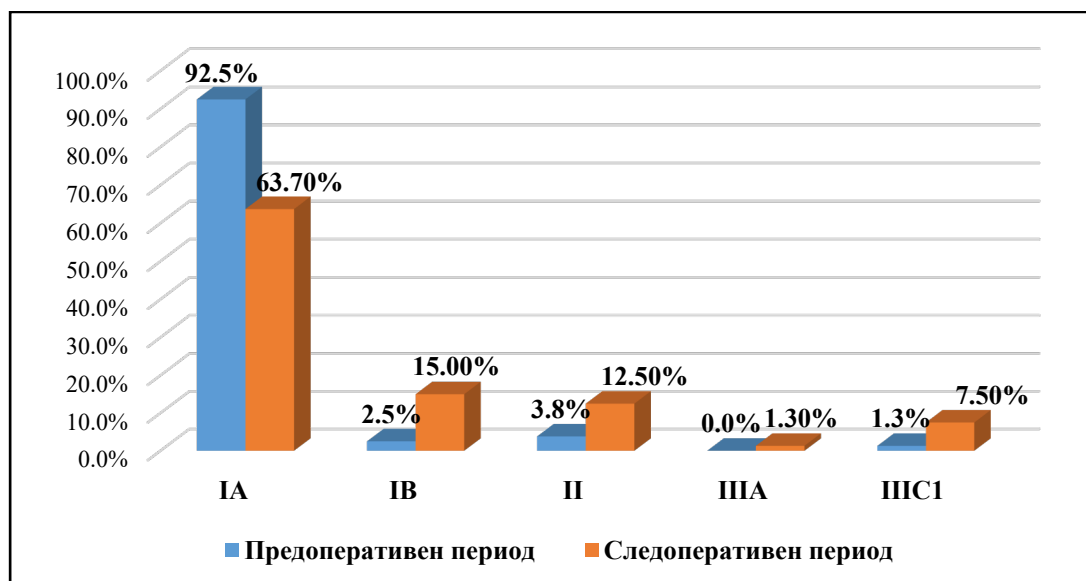
В нашето проучване изследвахме и зависимостта между големината и растежа на тумора с лимфоваскуларната инвазия. Впечатление прави, че при всички пациенти с ангажиране на лимфоваскуларното пространство размерът на лезията е бил над 2 см. Проведеният анализ не установи наличие на статистически значима зависимост между показателите растеж на тумора и LVSI (табл. 12).

Таблица 12. Анализ на зависимостта между големината и растежа на тумора, и лимфоваскуларната инвазия

Показатели	Лимфоваскуларна инвазия			
	Не		Да	
	n	%	n	%
Големина на тумора (p<0,001)				
До 2 см.	29	46,0	0	0,0
Над 2 см.	34	54,0	17	100,0
Растеж на тумора (p=0,573)				
Екзофитен	59	93,7	17	100,0
Ендофитен	4	6,3	0	0,0

Понеже нашето проучване обхваща периода от 06.2020 г. до 09.2023 г., всички включени в него пациенти са стадираны според стадиращата система на FIGO от 2009 г. Честотното разпределение на пациентите

показва, че 63,7% от тях са били в IA стадий, 15% са били в IB стадий, 12,5 % – във II стадий, 1,3 % – в IIIA и 7,5 % – в IIIC1 стадий (фиг. 12).



Фигура 12. Честотно разпределение на пациентите по предоперативен и следоперативен FIGO стадий.

Проведохме статистически анализ с цел установяване на зависимостта между хистологичния вариант на тумора и метастазите в лимфните възли. Наличието на разглежданите метастази е със сигнификантно по-висок процент при светлоклетъчния карцином, докато при ендометриодния аденокарцином статистически достоверно по-голям е относителният дял на нямащите метастази. При останалите хистологични варианти на тумора разликата между имащите и нямащите метастази в лимфните възли е статистически нищожна (табл. 13).

Таблица 13. Зависимост между наличието на метастази и хистологичния вариант на тумора

Хистологичен вариант на тумора	Метастази в лимфните възли				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Ендометроиден аденокарцином	63	85,1	3	50,0	0,031
Муцинозен аденокарцином	1	1,4	0	0,0	0,772
Светлоклетъчен карцином	1	1,4	1	16,7	0,023
Серозен аденокарцином	5	6,8	1	16,7	0,380
Недиференциран карцином	2	2,7	0	0,0	0,685
Смесен ендометроиден и серозен карцином	2	2,7	1	16,7	0,084

Статистическият анализ не установи наличие на сигнификантна зависимост между диференциацията на тумора и наличието на метастази в ЛВ (табл. 14).

Таблица 14. Зависимост между наличието на метастази и Grading

Постоперативен Grading		Метастази в лимфните възли				P
		Не		Да		
		n	%	n	%	
G1		45	60,8	3	50,0	0,512
G2		17	23,0	1	16,7	
G3		12	16,2	2	33,3	

Проведеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна зависимост между наличието на метастази, миоетралната и лимфоваскуларната инвазия (табл. 15).

Таблица 15. Зависимост между наличието на метастази, миоетралната и лимфоваскуларната инвазия

Показател	Метастази в сентинелните лимфни възли				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Миоетрална инвазия					
До 50%	57	80,3	5	83,3	1,000
Над 50%	14	19,7	1	16,7	
Лимфоваскуларна инвазия					
Не	57	80,3	3	50,0	0,118
Да	14	19,7	3	50,0	

Беше изследвана и зависимостта между големината и растежа на тумора с метастазите в ЛВ. При всички пациенти с позитивни ЛВ големината на тумора е била над 2 см, а растежът му е бил екзофитен. Проведеният анализ не установи наличие на статистически значима зависимост между тези показатели (табл. 16).

Таблица 16. Анализ на зависимостта между големината и растежа на тумора и метастазите в лимфните възли

Показатели	Метастази в лимфните възли			
	Не		Да	
	n	%	n	%
Големина на тумора (p=0,082)				
До 2 см	29	39,2	0	0,0
Над 2 см	45	60,8	6	100,0
Растеж на тумора (p=1,000)				
Екзофитен	70	94,6	6	100,0
Ендофитен	4	5,4	0	0,0

2.2 Дискусия

Съществува голямо разнообразие от прогностични фактори при ЕК. Всички те могат да имат различно значение. ЕК при млади пациенти

протича значително по-благоприятно в сравнение с по-възрастните пациенти. При пациенти над 63-годишна възраст рискът от рецидив е значително по-висок, а преживяемостта е намалена. По-неблагоприятното протичане на заболяването при тези пациенти се дължи на тумори с по-агресивен хистологичен вариант и ниска диференциация [320]. Затлъстяването значително повишава риска от развитието на ЕК. В свое проучване Kamal и кол. включват 1341 пациенти с ЕК и откриват, че по-високият BMI предизвиква развитието на карцином при пациенти в по-млада възраст и води до развитието на тумори с ниска диференциация [148].

ЕК се разделя на два субтипа. Тип I е значително по-чест (80%). Той се характеризира с добре диференцирани тумори, които ангажират основно маточното тяло. Тип II се среща значително по-рядко в около 20% от случаите и за него са характерни по-агресивни тумори с ниска диференциация, които ангажират миометриума и лимфоваскуларното пространство изключително рано [320]. В нашето проучване ЕК беше от тип I при 66 (82,5%) от пациентите и от тип II при 14 пациентки (17,5%). Ние изследвахме зависимостта между хистологичния вариант на тумора и миометралната инвазия и не установихме статистическа значимост. Не при всички хистологични варианти съществува правопрпорционална връзка между дълбочината на миометралната инвазия и агресивното протичане. Особено внимание трябва да се обърне на ниско диференцираните ендометриоидни карциноми и неендометриоидните хистологични варианти. Те могат да демонстрират извънматочно разпространение дори и при повърхностна миоинвазия, а отсъствието на дълбока инвазия не е гаранция за благоприятно клинично протичане, особено когато се касае за серозен карцином. При ендометриоидните карциноми не само дълбочината е определяща, важна роля има и моделът на миоинвазията. MELF моделът е характерен за добре диференцираните ендометриоидни карциноми, но той често води до LVSI и метастази в лимфните възли [85, 95].

Въпреки че високо диференцираният и умерено диференцираният карцином се определят за неагресивни хистологични варианти, наличието на LVSI (най-вече дифузна) променя значително вероятността за благоприятно протичане. Тя увеличава риска за метастази в ЛВ, локален рецидив и редуцира общата преживяемост [137, 280]. Подобно на миоетралната инвазия при нискодиференцирания ендометриоиден карцином и неендометриоидните хистологични варианти отсъствието на LVSI не отхвърля възможността за агресивен ход на заболяването.

Миоетралната инвазия е самостоятелен прогностичен фактор. В нашето проучване не установихме сигнификантна зависимост между степента на миоетралната инвазия и ангажирането на лимфоваскуларното пространство. В метаанализ, включващ 28 904 пациента с ЕК, Wang и кол. установяват, че рискът за LVSI е по-висок при по-дълбока миоетрална инвазия. Те съобщават също, че дълбоката миоетрална инвазия е свързана с лимфното метастазиране, рецидивирание на заболяването и намаляване на общата преживяемост [332].

Нашите резултати показват, че съществува сигнификантна зависимост между размера на тумора и наличието на LVSI. Това твърдение е подкрепено и от Oliver – Perez и сътр., които в своето проучване, изследващо 327 пациенти, установяват, че рискът за лимфоваскуларно ангажиране се увеличава при размери на тумора над 2 см и при локализация на тумора в долния утеринен сегмент [228].

Статусът на лимфните възли е изключително важен за правилното стадиране на заболяването и адекватното последващо лечение и е ключов за преживяемостта. Пациентите в I и II стадий на заболяването имат 5-годишна преживяемост между 80% и 91%. Този процент драстично спада при разпространение на тумора в лимфните възли и е между 44% и 52% [320]. Нашето проучване установи, че при 50% от пациентите с метастази в лимфните възли лимфоваскуларното пространство е ангажирано, а при

останалите 50% няма наличие на LVSI. Dai и кол. описват, че пациентите с метастатични ЛВ и положителна LVSI са 3,8 пъти повече от тези, които са с негативна LVSI [74]. Jorge и сътр. докладват, че при пациенти в първи стадий положителната LVSI увеличава риска от метастазиране на заболяването в регионалните ЛВ от 3 до 16 пъти [147]. Guntupalli и кол. описват в своето проучване, че рискът за метастазиране в лимфните възли при негативна LVSI е 5% [115]. Докато Creasman и сътр. съобщават, че ангажирането на лимфоваскуларното пространство води до повишаване не само на риска за метастази в ТЛВ, а също така и на този за метастази в ПАЛВ. При 4,1% от пациентите има засягане на ТЛВ и при 2,3% има засягане на ПАЛВ, когато LVSI е негативна, но при позитивна LVSI тези проценти са съответно 37,5% и 23,8% [70]. Lucic и кол. докладват, че рискът за метастази в лимфните възли при позитивна LVSI нараства спрямо диференциацията на тумора. Колкото по-ниско диференциран е туморът, толкова рискът е по-голям [187]. Zhang и сътр. описват, че комбинацията между дълбока миометрална инвазия и ангажиране на лимфоваскуларното пространство значително увеличава риска от лимфогенно метастазиране, сравнен с този при само положителна LVSI [345].

3. Сравнителен анализ на използваните диагностични методи при ендометриалния карцином с цел определяне на тяхната ефективност, информативност, безопасност и практическа приложимост

3.1 Резултати

За предоперативна хистологична верификация са използвани три основни метода. Това са пробно абразиио, сепарирано пробно абразиио и хистероскопия. Впоследствие на 73 пациенти беше извършена робот – асистирана тотална хистеректомия с аднексите и на 7 пациенти бе извършена робот – асистирана радикална хистеректомия с аднексите и ЛД в различен обем. Най-често използваният метод за предоперативна

хистологична верификация при обхванатите лица е пробното абразио (51,3%), следван от сепарираното абразио с 26,3%, а най-малко прилаган метод е хистероскопията (22,5%) (табл. 17).

Таблица 17. Честотно разпределение на методите за хистологична верификация

Метод за хистологична верификация	n	%	Sp
Пробно абразио	41	51,3	5,6
Сепарирано пробно абразио	21	26,3	4,9
Хистероскопия	18	22,5	4,7
Общо	80	100,0	

Проведеният сравнителен анализ на несъответствията на методите за хистологична верификация при оценка на предоперативния и постоперативния хистологичен резултат показва, че статистически достоверно по-голям процент на несъответствия (19,5%) има пробното абразио в сравнение с нулевото несъответствие на хистероскопията (0,0%). Относителният дял на несъответствията на сепарираното пробно абразио е 14,3%. Проучването установява сигнификантна разлика между хистологичните резултати, получени от пробно абразио, и тези, получени при хистероскопското изследване ($p=0,046$) (табл. 18).

Таблица 18. Сравнителен анализ на несъответствията на методите за хистологична верификация при оценка на предоперативния и постоперативния хистологичен резултат

Метод за хистологична верификация	Брой тествани	Брой несъот-ветствия	% несъот-ветствия	P		
				1-2	1-3	2-3
1. Пробно абразио	41	8	19,5 ^a	0,615	0,046	0,099
2. Сепарирано пробно абразио	21	3	14,3 ^{ac}			
3. Хистероскопия	18	0	0,0 ^{bc}			

* - Еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$).

Извърши се сравнителен анализ на несъответствията на методите за хистологична верификация при оценка на предоперативния и постоперативния Grading. Резултатите показват, че най-голям процент на несъответствия (43,9%) има пробното абразио, следвано от сепарираното пробно абразио с 28,6%, а най-малък (22,2%) – хистероскопията. Разликата между несъответствията на трите метода е без статистическа значимост ($p>0,05$) (табл. 19).

Таблица 19. Сравнителен анализ на несъответствията на методите за хистологична верификация при оценка на предоперативния и постоперативния Grading

Метод за хистологична верификация	Брой тествани	Брой несъответствия	% несъответствия	P		
				1-2	1-3	2-3
1. Пробно абразио	41	18	43,9 ^a	0,246	0,116	0,652
2. Сепарирано пробно абразио	21	6	28,6 ^a			
3. Хистероскопия	18	4	22,2 ^a			

* - Еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p<0,05$).

При всички пациентки беше аспириран перитонеален смив за цитологично изследване. Цитологичният резултат е негативен за туморни клетки при 97,5% и е позитивен при 2,5%. При всички пациентки с позитивен за туморни клетки цитологичен резултат методът за хистологична верификация е бил пробно абразио (табл. 20).

Таблица 20. Разпределение на пациентките по цитология

Цитология	n	%	Sp
Негативна	78	97,5	1,7
Позитивна	2	2,5	1,7
Общо	80	100,0	

3.2 Дискусия

ЕК може да бъде доказан чрез редица методи. Точното и правилно предоперативно стадиране на ЕК е от ключово значение за последващото поведение. Определянето на хистологичния вариант на тумора, диференциацията на тумора, миометралната и цервикалната инвазия са от изключителна важност за адекватното му лечение. Един от най-често използваните методи е пробното абразио. То е процедура, която се извършва на сляпо и при 60% от пациентите се кюретира по-малко от 50% от площта на маточната кухина, което прави целенасоченото вземане на материал за хистологично изследване трудно, а понякога и невъзможно [80]. Поради това рискът от фалшиво негативен резултат след извършване на пробно абразио е значително висок около 11 % [92]. Хистероскопията позволява оглед на цервикалния канал и на маточната кухина. Чрез нея могат да бъдат визуализирани и малки лезии и прицелно да бъдат биопсирани.

Нашето проучване показва 19,5% несъответствие на предоперативния хистологичен резултат след пробно абразио спрямо постоперативния хистологичен резултат, 14,3% несъответствие след сепарирано пробно абразио и нулево несъответствие след хистероскопия. Larson и кол. описват несъответствие на хистологичния резултат след пробно абразио при 23% от 131 пациенти с ЕК [166]. Hsuan Su и кол. съобщават, че при 127 пациенти с ЕК, на които е извършено пробно абразио, несъответствие с постоперативния резултат има при 12,6% (16 пациента) [296]. Dokara – Friedrich и кол. докладват, че от 139 пациенти с ЕК при 15,8% сепарираното пробно абразио е показало фалшиво положителен резултат за ендоцервикална инвазия на тумора, а при други 11,5 % резултатът е бил фалшиво отрицателен. Техните резултати показват, че чувствителността на сепарираното пробно абразио е 70,9 %, а неговата специфичност е 73,8 % [86]. Hsuan Su и кол. описват, че при 97,3 % от пациентите с ЕК, доказан след хистероскопия, има съответствие с постоперативния резултат, а

резултатът не съвпада само при 2,6 % от случаите [296]. Резултатите показват, че диагностицирането на ЕК и хистологично доказване на негова цервикална инвазия е много по-точно и по-надеждно след извършване на хистероскопия, отколкото на пробно абразео или сепарирано пробно абразео.

Въпросът за разпространение на туморни клетки през маточните тръби в коремната кухина след хистероскопия при пациенти с ЕК е все още дискутабилен. Нашето проучване показва, че при всички пациенти, на които е извършена хистероскопия, перитонеалната цитология е негативна за туморни клетки. Тя е позитивна само при 2,5 % от пациентите, а като метод за хистологична верификация при тях е било избрано пробното абразео. Zhu и кол. докладват, че положителна перитонеална цитология се наблюдава при 5,6% от пациентите, на които е извършена хистероскопия, и при 6,1% от пациентите, на които е извършено пробно абразео [349]. От своя страна Bradley и кол. описват, че хистероскопията увеличава риска от дисеминация на туморни клетки в коремната кухина. Положителен цитологичен резултат имат 8,2 % от пациентите с извършена хистероскопия и 6,9% от пациентите след извършено пробно абразео [46]. Egarter и кол. демонстрират превръщането на негативна цитология в положителна след хистероскопия по време на лапароскопия [91]. Dong и кол. описват в своя метаанализ, включващ 3 364 пациенти, че хистероскопията може да увеличи риска от разпространение на туморни клетки през маточните тръби. Водещ фактор не е стадият на заболяването, а вътрематочното налягане, което се създава по време на извършването на хистероскопията. Когато то е над 80 mmHg, рискът е изключително висок, той намалява при налягане под 70 mmHg и е практически нищожен при налягане под 40 mmHg [87]. Zerbe и кол. съобщават, че предшестващото лигиране на маточните тръби не предотвратява разпространението на туморни клетки в коремната кухина след хистероскопия [344]. Същевременно дилатирането на цервикалния

канал и кюретирането на маточната кухина при пациенти с абнормно генитално кървене също може да повиши риска от разпространение на туморни клетки в коремната кухина [277]. Sonoda и кол. доказват, че използването на утерус манипулатор по време на тотална лапароскопска хистеректомия значително увеличава риска за позитивна цитология при пациенти с ЕК, сравнен с този при пациенти, на които е извършена лапарохистеректомия [289].

Извършването на диагностична хистероскопия, спазвайки принципи за безопасност като създаване на ниско вътрематочно налягане и кратко оперативно време, се явява един сигурен и надежден метод за диагностика на ЕК. По този начин тя позволява както точен предоперативен хистологичен резултат, така и правилно предоперативно стадиране на заболяването, при изключително нисък риск от фалшиво негативни резултати и дисеминиране на туморни клетки през маточните тръби в коремната кухина.

4. Анализ на периперативните и онкологичните резултати при пациенти с ендометриален карцином, оперирани посредством роботизирана хирургия

4.1 Резултати

Средното оперативно време при пациентите, оперирани чрез роботизирана хирургия, е $62,69 \pm 21,64$ минути в интервала между 35 и 120 минути.

Проведеният статистически анализ (табл. 21) не установи наличие на сигнификантна корелация между оперативното време и BMI.

Таблица 21. Корелационен анализ между оперативното време и BMI

Показатели	BMI
Оперативно време	0,059

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Разпределението на пациентите спрямо показателя предшестващи операции показва, че с най-голям относителен дял (66,3%) са пациентките без предшестваща операция, следвани от тези с една лапаротомия (18,8%) и две лапаротомии с 5,0%. С най-малък относителен дял (1,3 %) е пробното абразио (табл. 22).

Таблица 22. Честотно разпределение на предшестващите операции

Предшестващи операции	n	%	Sp
Няма	53	66,3	5,3
1 лапаротомия	15	18,8	4,4
2 лапаротомии	4	5,0	2,4
≥3 лапаротомии	3	3,8	2,1
Лапароскопия	4	5,0	2,4
Пробно абразио	1	1,3	1,2
Общо	80	100,0	

Анализът на зависимостта между оперативното време и предшестващите операции показва, че само две от категориите на показателя предшестващи операции („Няма“ и „1 лапаротомия“) имат статистическа представителност. Разликата между оперативното време на тези две категории е статистически нищожна (табл. 23).

Таблица 23. Анализ на зависимостта между оперативното време и предшестващите операции (p=0,824)

Предшестващи операции	Оперативно време (минути)		
	n	$\bar{X}$	SD
Няма	53	61,89	21,08
1 лапаротомия	15	59,67	17,88
2 лапаротомии	4*	63,75	39,02
≥3 лапаротомии	3*	66,67	37,86
Лапароскопия	4*	73,75	13,15
Пробно абразио	1*	90,00	.

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

По отношение големината на матката с най-голям относителен дял (66,3%) са пациентките с нормална големина, следвани от тези с т. 1. I и т. 1. II (по 16,3%), а с най-малък процент (1,3%) е т. 1. III (табл. 24).

Таблица 24. Честотно разпределение на големината на матката

Големина на матката	n	%	Sp
Нормална	53	66,3	5,3
т. 1. I	13	16,3	4,1
т. 1. II	13	16,3	4,1
т. 1. III	1	1,3	1,2
Общо	80	100,0	

Средното тегло на матката е $93,20 \pm 19,92$ грама в интервала между 60 и 146, а средната кръвозагуба е $38,88 \pm 22,99$ мл в интервала между 10 и 150. Проведеният корелационен анализ (табл. 25) не установи наличие на статистически достоверна зависимост между теглото на матката и количеството на кръвозагубата.

Таблица 25. Корелационен анализ между теглото на матката и кръвозагуба

Показатели	Кръвозагуба
Тегло на матката	0,156

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Средната преживяемост на пациентките, при условие че се отчитат всички починали, е 1234,20 дни при 95% CI (1185,73-1282,67) или в години – 3,38 при 95% CI (3,25-3,51) (табл. 26). При условие че се отчитат само починалите от карцином на ендометриума, средната преживяемост е 1258,14 дни при 95% CI (1221,41-1294,87) или в години – 3,44 при 95% CI (3,34-3,55) (табл. 27).

Таблица 26. Средна преживяемост на пациентките, при условие че се отчитат всички починали

Показател	$\bar{X}$	Std. Err.	95% CI	
			Долна граница	Горна граница
Преживяемост (дни)	1234,20	24,73	1185,73	1282,67
Преживяемост (години)	3,38	0,07	3,25	3,51

Таблица 27. Средна преживяемост на пациентките, при условие че се отчитат само починалите от карцином на ендометриума

Показател	$\bar{X}$	Std. Err.	95% CI	
			Долна граница	Горна граница
Преживяемост (дни)	1258,14	18,74	1221,41	1294,87
Преживяемост (години)	3,44	0,05	3,34	3,55

Починалите пациентки са 4 или 5% от изследваната извадка. Причината за смъртта на две от тях (2,5%) е свързана с разглежданото раково заболяване, а на другите две – различна от него (табл. 28 и 29).

Таблица 28. Разпределение на живи и починали пациентки

Починали пациентки	n	%	Sp
Не	76	95,0	2,4
Да	4	5,0	2,4
Общо	80	100,0	

Таблица 29. Разпределение на пациентките по причина за смъртта

Починали пациентки	n	%	Sp
Cancer specific dead	2	2,5	1,7
Друга причина	2	2,5	1,7
Пациентката е жива	76	95,0	2,4
Общо	80	100,0	

4.2 Дискусия

Оперативното време е съществен показател при оценката на различните хирургични интервенции, понеже отразява техническата сложност на операцията, както и приложимостта и ефективността ѝ в реалната клинична практика. В проведения от нас анализ средното оперативно време при пациентите, оперирани чрез роботизирана хирургия, е $62,69 \pm 21,64$ минути в интервала между 35 и 120 минути. Данните в литературата по отношение на оперативното време са много разнообразни, понеже включените проучвания се различават по някои показатели като например тип ЛД (тотална ТЛД с или без ПАЛД или СЛБ), включване на времето за докинг, тип хистеректомия (дали в проучването има включени радикални хистеректомии) и опит на хирургичните екипи в роботизираната хирургия.

В нашето проучване средното оперативно време е по-кратко от представеното в литературата ($62,69 \pm 21,64$ минути), поради което решихме да разгледаме само анализите с използван ICG. Такова е изследването на Fierro и кол., които описват средно оперативно време 110 минути в интервала 80–123.75 минути [97], както и научния труд на Mereu и кол., доказващ средно време за операцията 155 минути (в интервала 112–175 минути) [206]. Sinno и кол. представят общо оперативно време от 88 минути [285]. Установените в настоящото проучване стойности на оперативното време са съпоставими с публикуваните в литературата, което подкрепя възпроизводимостта и приложимостта на метода в клиничната практика.

В нашето проучване проведеният корелационен анализ между оперативното време и BMI не установи сигнификантна връзка. Такава не откриват и Fufuzono и кол. ($p=0.31$), които описват средно оперативно време при пациентите с BMI <30 144 минути, съпоставено със 149 минути в групата пациенти с BMI ≥ 30 [102].

В проведеното от нас проучване средното тегло на матката е $93,20 \pm 19,92$ грама в интервала между 60 и 146 грама. В анализа на Abu-Rustum и сътр. е 84 грама (в интервала 54–220 грама) [8], а в този на Barlin и кол. 155.8 грама (в интервала 15–1960 грама) [27]. Размерът на матката е важен показател, понеже влияе на много фактори, особено що се отнася да минимално инвазивна хирургия и онкологични заболявания. Такива показатели са оперативното време, кръвозагубата, болничният престой и усложненията. В проведения от нас анализ беше проучена връзката между размера на матката и кръвозагубата. Ние установихме, че средната кръвозагуба е $38,88 \pm 22,99$ мл в интервала между 10 и 150 мл. Подобни резултати показват Casarin и сътр. – средна кръвозагуба 50 мл, като авторите я сравняват с кръвозагубата при група пациенти, при които е извършена системна ТЛД ($p < 0.001$) [56]. Ние извършихме корелационен анализ между теглото на матката и кръвозагубата, като резултатите отхвърлиха наличие на статистически достоверна зависимост между двата показателя.

Анализът на общата преживяемост е от изключително значение при оценката на различните онкологични заболявания, тъй като осигурява обективно отчитане на ефективността на проведеното лечение, като същевременно отразява комбинирания ефект на фактори като туморна биология, стадий на заболяването и специфични характеристики от страна на пациента. При пациентите с ЕК един много важен фактор, който оказва влияние, е хирургичното лечение. В нашия анализ средната преживяемост на пациентките, при условие че се отчитат всички починали, е 1234,20 дни при 95% CI (1185,73-1282,67) или в години – 3,38 при 95% CI (3,25-3,51). В научния труд на Kulhan и кол. съобщената средна обща преживяемост е сходна на получената в нашето проучване – 36.7 ± 13.4 месеца, което съответства приблизително на 3.1 ± 1.1 години [161]. Azam и сътр. описват по-продължителна средна обща преживяемост – 65.6 месеца, поради по-дългия период на проследяване на пациентите [22]. В литературата

информацията за този показател е ограничена, понеже в проучванията за роботизирана СЛБ с ICG преживяемостта по-често се представя като 3-годишна или 5-годишна обща преживяемост, а не като средна обща преживяемост. Togami и кол. представят 3-годишна обща преживяемост 98.9% [310], в проучването на Zammarrelli и сътр. е описана по-ниска 3-годишна обща преживяемост – 72.1% [343], а данните от анализа на Nasioudis и сътр. представят междинни резултати – 82.2% [222]. По-голямата част от данните в литературата представят 5-годишната обща преживяемост, като авторите често правят сравнение между групата със СЛБ и тази със системната ЛД. Такова е проучването на Ignatov и кол., които представят 5-годишна обща преживяемост 80.7% в групата на СЛБ и 77.0% в групата на системната дисекция, без да успеят да докажат статистическа значимост [133]. Такава не успяват да докажат и Garzon и сътр., в чийто анализ 5-годишната обща преживяемост в първата група е 90.9%, а във втората – 81.9% [106]. От казаното дотук става ясно, че оценката на общата преживяемост остава от съществено значение при оценяването на хирургичното лечение на ЕК, понеже тя отразява крайната онкологична безопасност на избрания терапевтичен подход. Въпреки че роботизираната хирургия и СЛБ предлагат ясни периоперативни предимства като намалена хирургична травма, по-малка кръвозагуба, по-кратък болничен престой и по-бързо възстановяване, тези предимства имат значение само ако се постигат без компрометиране на дългосрочната преживяемост. Литературните данни и получените от нас резултати са категорични, че този подход на лечение е онкологично безопасен, като същевременно не прави компромис с качеството на стадиране на заболяването.

5. Проучване и дефиниране на анатомо-топографското разпределение на сентинелните лимфни възли и честотата на метастатичното им ангажиране след приложение на флуоресцентното багрило Indocyanine green

5.1 Резултати

На Таблица 30 и 31 е показано честотното разпределение на пациентите според визуализацията на СЛВ. Прави впечатление, че успеваемостта на методиката за идентифициране на СЛВ е висока и е сходна в двете половини на таза (вдясно 92,5%, вляво – 91,3%). Двустранната визуализация на СЛВ също е с висок относителен дял – 90%. При 6,3 % от пациентите не бяха идентифицирани СЛВ двустранно, а при 3,8 % от тях се откриха само в едната половина на таза.

Таблица 30. Честотно разпределение на пациентките по визуализацията на сентинелните лимфни възли вдясно и вляво

Визуализация	Сентинелни лимфни възли вдясно			Сентинелни лимфни възли вляво		
	n	%	Sp	n	%	Sp
Не	6	7,5	2,9	7	8,8	3,2
Да	74	92,5	2,9	73	91,3	3,2
Общо	80	100,0		80	100,0	

Таблица 31. Честотно разпределение на пациентите по визуализацията на сентинелните лимфни възли двустранно

Визуализация	Сентинелни лимфни възли двустранно		
	n	%	Sp
Без визуализация двустранно	5	6,3	2,7
Едностранны визуализация	3	3,8	2,1
Двустранна визуализация	72	90,0	3,4
Общо	80	100,0	

Анализирахме локализацията на откритите СЛВ за всяка от двете половини на таза. **СЛВ вдясно** са идентифицирани най-често между *a. et v. iliaca externa* (45,0%). На второ място по честота са подвенозните ЛВ (21,3%), следвани от тези по хода на *a. iliaca externa* (20,0%). Най-нисък процент е отчетен в групата на пресакралните ЛВ – едва 1,3%. При **СЛВ вляво** с най-

висок относителен дял (53,8%) отново е локализацията между *a. et v. iliaca externa*, следвана от подвенозни ЛВ (20,0%) и ЛВ по хода на *a. iliaca externa* с 15,0%. Най-рядко СЛВ е визуализиран в групата на общо илиачните ЛВ – 2,5 % (табл. 32).

Таблица 32. Честотно разпределение на сентинелните лимфни възли по нива в малкия таз

Локализация на сентинелните лимфни възли	Вдясно			Вляво		
	n	%	Sp	n	%	Sp
Лимфни възли по хода на <i>a. iliaca externa</i>	16	20,0	4,5	12	15,0	4,0
Лимфни възли между <i>a. et v. iliaca externa</i>	36	45,0	5,6	43	53,8	5,6
Подвенозни лимфни възли	17	21,3	4,6	16	20,0	4,5
Лимфни възли по хода на <i>a. iliaca interna</i> и във <i>fossa obturatoria</i>	3	3,8	2,1	1	1,3	1,2
Общи илиачни	2	2,5	1,7	1	1,3	1,2
Пресакрални	1	1,3	1,2	0	0,0	

При СЛВ вдясно, идентифицирани между *a. et v. iliaca externa*, статистически значимо по-голям относителен дял имат муцинозният аденокарцином и недиференцираният карцином спрямо смесения ендометроиден и серозен карцином, но не и спрямо останалите варианти, които не се различават статистически помежду си.

При СЛВ вдясно, визуализирани в групата на общите илиачни ЛВ, сигнификантно по-висок относителен дял има муцинозният аденокарцином спрямо ендометроидния аденокарцином, серозния аденокарцином и смесения ендометроиден и серозен карцином, но не и спрямо останалите варианти, които не се различават статистически помежду си.

При останалите СЛВ вдясно и всички СЛВ вляво разликата между относителните дялове на постоперативните хистологични варианти на тумора е статистически нищожна.

Проведеният статистически анализ не установи наличие на сигнификантна зависимост между хистологичния вариант на тумора и нивото на метастазиране в малкия таз.

Не беше установена и сигнификантна зависимост между локализацията на тумора и локализацията на СЛВ.

Средният брой на отстранените ЛВ вдясно е $0,49 \pm 1,76$, вляво е $0,40 \pm 1,26$ и двустранно е $3,99 \pm 3,07$ (табл. 33).

Таблица 33. Среден брой отстранени лимфни възли вдясно, вляво и двустранно

Локализация	Брой лимфни възли		
	n	$\bar{X}$	SD
Дясно	80	0,49	1,76
Ляво	80	0,40	1,26
Двустранно	80	3,99	3,07

Средният брой на отстранените СЛВ вдясно е $1,56 \pm 1,19$, вляво е $1,54 \pm 0,98$ и двустранно е $3,10 \pm 1,77$ (табл. 34).

Таблица 34. Среден брой сентинелни лимфни възли вдясно, вляво и двустранно

Локализация	Брой лимфни възли		
	n	$\bar{X}$	SD
Дясно	80	1,56	1,19
Ляво	80	1,54	0,98
Двустранно	80	3,10	1,77

На Таблица 35 е показано честотното разпределение на пациентите спрямо наличието на метастази във всички отстранени ЛВ, както и в

отстранените СЛВ. Прави впечатление, че и в двете групи позитивни ЛВ са били установени при 6 (7,5%) пациента.

Таблица 35. Разпределение на пациентките спрямо наличието на метастази в лимфните възли

Показатели	n	%	Sp
Метастази в лимфните възли			
Не	74	92,5	2,9
Да	6	7,5	2,9
Метастази в сентинелните лимфни възли			
Не	71	88,8	3,5
Да	6	7,5	2,9
Едностранно визуализирани сентинелни лимфни възли	3	3,8	2,1

В Таблица 36 са представени характеристиките на пациентите, при които са установени позитивни СЛВ. При три от тях хистологичният вариант на тумора е високо диференциран ендометриоиден аденокарцином, а в останалите три пациенти карциномът е бил серозен – high grade, светлоклетъчен и смесен ендометриоиден и серозен. Само в един от случаите миометралната инвазия е била над 50%, а ангажиране на лимфоваскуларното пространство е доказано в два от тях. Метастатичните ЛВ са били установени в лявата половина на таза при три пациента, а в дясната – при два от тях. Фалшиво негативни ЛВ са установени само при един от случаите.

Таблица 36. Характеристика на пациентите с метастатични сентинелни лимфни възли

Хистологичен вариант на тумора	Миометрална инвазия	LVSI	Метастатични лимфни възли вляво	Метастатични лимфни възли вдясно	Фалшиво негативни лимфни възли
1. Ендометриоиден аденокарцином G1	< 50 %	-	-	-	+
2. Ендометриоиден аденокарцином G1	< 50 %	+	+	-	-
3. Ендометриоиден аденокарцином G1	< 50 %	+	+	-	-
4. Серозен карцином – high grade	> 50 %	-	+	-	-
5. Светлоклетъчен карцином G3	< 50 %	-	-	+	-
6. Смесен ендометриоиден и серозен карцином G2	< 50 %	-	-	+	-

5.2 Дискусия

В нашето проучване успеваемостта в детекцията на СЛВ след цервикално инжектиране на ICG е 97%. В дясната половина на тази СЛВ са визуализирани при 92,5% от случаите, а в лявата половина при 91,3% от тях, поради това двустранната успеваемост на методиката в нашия анализ е 90%. Сходни резултати получават и Papadia и кол. Те докладват обща успеваемост в детекцията на СЛВ 96% и 88% двустранна успеваемост [237]. В друго тяхно проучване, включващо 342 пациенти с ранен ЕК от 5 центъра, флуоресцентната методика е сравнена с комбинирания подход с ^{99m}Tc-белязани колоиди и синьо багрило. Двойната методика демонстрира сравнително сходна с ICG обща успеваемост от 97,3% спрямо 96,6%, но значително по-ниска двустранна такава – 73,5% спрямо 84,1% [238]. Plante и кол. също изследват способността на ICG и флуоресцентната методика за

детекция за СЛВ, като описват обща успеваемост от 96% и двустранна от 88% [249]. Lee и кол. докладват сходни резултати след аплициране на ICG при 100 пациенти с ЕК – двустранно идентифициране на СЛВ в 83%, в дясната половина на таза – 91 %, а в лявата – 90% [170]. В друго проучване Cusimano и кол. установяват обща успеваемост 97,4 % (95 % CI 93,6 % – 99,3 %), двустранна успеваемост 77,6 % (95 % CI 70,2 % – 83,8 %) и едностранна успеваемост 87,5% (95 % CI 83,3 % – 91,0 %) [72]. Eriksson и кол. включват в свое проучване 472 пациенти с ЕК и сравняват успеваемостта в картографирането на СЛВ след инжектиране на ICG и синьо багрило. СЛВ са визуализирани при 95% от пациентите, при които е приложен ICG и при 81% от пациентите, при които е използван колориметричният метод. ICG е демонстрирал двустранна успеваемост в 86% от случаите срещу едва 54% [94]. В систематичен преглед и метаанализ Bodurtha и кол. включват 4915 пациенти с ЕК от 55 проучвания. Те установяват сходни резултати по отношение на двустранната идентификация на СЛВ, сравнявайки ICG със син оцветител (75% срещу 51%) [39]. В друго проспективно кохортно проучване Holloway и кол. сравняват двустранната успеваемост на комбинацията от Isosulfan blue с ICG и самостоятелното приложение на Isosulfan blue. Резултатите показват 83,9% откриване на СЛВ от двойната методика срещу едва 40 %, когато е инжектирано само синьо багрило. Комбинацията от багрила е установила положителни ЛВ в 21,1%, а при единичното използване на Isosulfan blue метастатични ЛВ са установени при 13,5% [126].

В нашето проучване изследвахме локализацията на СЛВ. Получените резултати са идентични за двете половини на таза. Най-честата локализация е между *a. et v. iliaca externa* (вдясно 45%, вляво 53,8%), следвана от подвенозните ЛВ (вдясно 21,3%, вляво 20%) и ЛВ по хода на *a. iliaca externa* (вдясно – 20 %, вляво – 15%). Тези резултати се потвърждават и от Plante и кол. Те докладват като най-честа локализация групата на външно илиачните

ЛВ (обикновено върху или под v.iliaca externa в близост до бифуркацията) в 71,3 % от случаите, следвани от обтураторните ЛВ – 17,8% и общо илиачните ЛВ – 5,7%. В тяхното проучване най-рядко СЛВ е установен в групата на параметралните ЛВ – 0,6% [249]. Идентични резултати получават и Holloway и кол. в своето проучване, в което сравняват комбинирания метод с Isosulfan blue и ICG със самостоятелно приложение на Isosulfan blue. Отново най-честа локализация е групата на външно илиачните ЛВ с 52,4%, на второ място по честота са обтураторните ЛВ с 39,7% и на трето място по честота са вътрешно илиачните ЛВ – 4,9 %. Най-рядко СЛВ е бил идентифициран в групата на параметралните ЛВ – 0,2 % [126]. В проучването на Lee и кол. като най-честа локализация е докладвана групата на обтураторните ЛВ с 46,1 %, втората по честота е външно илиачната област с 38,7 % и на трето място са вътрешно илиачните ЛВ с 7,4 %. Отново параметралните ЛВ са най-рядката локализация с 1,4 %. Подобно на нашето проучване авторите също не установяват различия в локализацията на СЛВ между двете половини на таза [170]. В друго проучване Bizzarri и кол. докладват, че най-честа установена локализация на СЛВ е външно илиачната група с 57,3, следвани от обтураторните ЛВ в 30,1%, и вътрешно илиачните ЛВ в 6,3%. При 6 пациенти (1,1%) са установени парааортални СЛВ, като при един от тях (0,2 %) това са били единствените картографирани ЛВ. Те сравняват картографирането на СЛВ след апликация на ICG при извършване на лапароскопска оперативна интервенция и роботизирана такава и не установяват различие нито в двустранната успеваемост, нито в локализацията на идентифицираните СЛВ [36]. В многоцентровото проспективно, кохортно проучване FIRES е извършена СЛВ след интрацервикално аплициране на ICG при 385 пациенти. При 293 (86%) от тях е картографиран поне един СЛВ. Най-често те са идентифицирани във външно илиачната група (38%), следвани от обтураторните ЛВ (25%), инфрамезентериалните парааортални ЛВ (14%),

вътрешно илиачните ЛВ (10%), общо илиачните ЛВ (8%), пресакралните ЛВ (3%), инфрареналните парааортални ЛВ (1%) и параметралните ЛВ (под 1 %) [266].

В нашето проучване средният брой отстранени СЛВ вдясно е $1,56 \pm 1,19$, вляво е $1,54 \pm 0,98$ и двустранно е $3,10 \pm 1,77$. Близки до нашите резултати получават и Lee и кол., като докладват, че в тяхното проучване средният брой на премахнатите СЛВ вдясно е 1,31, вляво е 1,20 и средно за всеки пациент той е бил около 2,54 [170]. Plante и кол. посочват, че средно на всеки случай са отстранени по 3 СЛВ [249]. В друго едноцентрово проспективно проучване Ruiz и кол. включват 278 пациенти с ЕК. ICG е бил инжектиран не само в маточната шийка, но и в маточния фундус. Общо са визуализирани и отстранени 1131 СЛВ, като 712 от тях са тазови ЛВ, а останалите 419 са открити в парааорталната област [267]. В систематичен преглед и метаанализ Bodurtha и кол., анализирайки 55 проучвания, установяват, че средният брой на картографираните и премахнати СЛВ за един пациент е бил 2,9 (95% CI 2,5-3,3) [39].

Ние установихме позитивни ЛВ при 6 пациенти (7,5 %). При 3 от тях метастатичният ЛВ беше установен вляво, при 2 от тях беше идентифициран вдясно и при една пациентка резултатът беше фалшиво негативен. В проучване на Plante и кол. пациентите с метастатични ЛВ са 22%. Те установяват също фалшиво негативен резултат само при една пациентка [249]. Ruiz и кол. изследват детекцията на СЛВ с двойно инжектиране на ICG в маточния фундус и в маточната шийка. Установените случаи с метастатични ЛВ са 16,2 %. При 9,4 % метастазите са били в ТЛВ, при 4,0 % – в ПАЛВ и при 2,9 % са открити както в ТЛВ, така и в ПАЛВ. Фалшиво негативен резултат е докладван само при един пациент [267]. В друго проучване Holloway и кол. извършват сравнителен анализ на две групи пациенти с ранен ЕК. При едната група е извършено картографиране на СЛВ с комбинация от Isosulfan blue и ICG, а при втората група

лимфаденектомията е осъществена без визуализация на СЛВ. При тези пациенти, при които е използвано багрило, са доказани значително повече метастази (30,3 % срещу 14,7 %). СЛВ е бил единственият метастатичен възел в 50 % от случаите. Както и в нашето проучване, фалшиво негативен резултат е докладван при 1 пациент. Авторите установяват, че картографирането на СЛВ значително благоприятства откриването на метастази в тях ($OR=3,29$, $p<0,0001$) [127].

6. Оценка на валидността на флуоресцентния метод в количествен аспект чрез следните критерии: чувствителност, специфичност, отрицателна и положителна предиктивна стойност

6.1 Резултати

Поради липса на информация от златния стандарт (предоперативно образно изследване) за статуса на регионалните ЛВ, 3 пациентки отпаднаха от тази част на проучването.

На Таблица 37 се вижда, че според наличните данни за 77 пациентки прилагането на флуоресцентния метод за откриване на метастази в СЛВ при златен стандарт предоперативно образно изследване (компютърна томография или ЯМР) има както отлични стойности (над 90%) на три от критериите за валидизация – специфичност, отрицателна предиктивна стойност и прецизност, така и много добри (над 80%) чувствителност и положителна предиктивна стойност. Фалшиво отрицателните случаи са само един (16,7%), а фалшиво положителните – 1,4%. Истински положителните са 83,3%, а истински отрицателните – 98,6% (табл. 38).

Таблица 37. Стойности на критериите за валидизация на флуоресцентния метод като способ за откриване на метастази в сентинелните ЛВ при златен стандарт предоперативно образно изследване (компютърна томография или ЯМР)

Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
83	99	83	99	97

Таблица 38. Честотно разпределение на наличието на метастази в лимфните възли според флуоресцентния метод и предоперативното образно изследване

Метастази в лимфните възли според флуоресцентния метод	Метастази в лимфните възли според предоперативното образно изследване					
	Общо					
	Не		Да			
	n	%	N	%	n	%
Не	70	98,6	1	16,7	71	92,2
Да	1	1,4	5	83,3	6	7,8
Общо	71	100,0	6	100,0	77	100,0

6.2 Дискусия

При оценката на диагностичен, скринингов или класификационен метод е от съществено значение не само да се докаже общата точност на метода, но и да се анализира как методиката се проявява в различни клинично или аналитично значими категории грешки. Общата точност може да бъде подвеждаща, особено в случаите с фалшиво позитивни или

негативни резултати. Поради това чувствителността, специфичността, положителната прогностична стойност и отрицателната прогностична стойност често се използват като допълващи показатели за ефективност, които осигуряват по-цялостна оценка на валидността на метода. Взети заедно, тези показатели позволяват по-подробна интерпретация на диагностичния метод, като разграничават способността за откриване, способността за изключване и практическата надеждност на положителните и отрицателните резултати от теста. Комбинираното им използване е особено важно при определяне дали даден метод е подходящ за приложение в научни изследвания или клинична практика. За оценката на инжектирането на ICG в маточната шийка с цел картографиране на СЛВ е необходимо да се използват показателите за диагностична ефективност (чувствителност, специфичност, положителна прогностична стойност и отрицателна прогностична стойност), понеже клиничната стойност на тази техника зависи не само от това, дали СЛВ могат да бъдат визуализирани, но и от това дали идентифицираните възли ще са първите, в които ще метастазира туморът. Картографирането на СЛВ има за цел да предостави надеждна информация за лимфното разпространение, като същевременно намали необходимостта от извършване на системна ЛД и свързаната с нея заболяемост. Поради тази причина единствено информацията за успеваемостта на методиката е недостатъчна, за да се определи дали техниката е онкологично безопасна и клинично приложима. Чувствителността отразява способността на ICG-насоченото картографиране на СЛВ, правилно да идентифицира пациентки с метастази. Метод с висока чувствителност намалява риска от фалшиво отрицателни резултати, което е от критично значение, понеже неоткрит метастатичен ЛВ може да доведе до неточно стадиране, недостатъчно лечение и неблагоприятна прогноза. Отрицателната прогностична стойност показва вероятността, пациентка с отрицателен сентинелен лимфен възел

действително да няма метастази. Високата отрицателна прогностична стойност ни позволява да не извършим системна ТЛД, когато СЛВ са негативни. Специфичността отразява способността на метода да открива пациенти без метастази, докато положителната прогностична стойност показва каква е вероятността, регионалните ЛВ да бъдат позитивни, ако СЛВ е метастатичен. Тези показатели позволяват, методът да бъде оценен не само като техника за визуализация на лимфните пътища и възли, а като диагностичен инструмент за стадиране с важна роля в планирането на лечението при тези пациенти.

Rossi и кол. съобщават резултатите от проучването FIRES. В този проспективен анализ, картографиране на СЛВ, последвано от златния стандарт — тазова лимфаденектомия, е извършено при 340 пациентки. Метастазите в ЛВ са правилно идентифицирани в СЛВ при 35 от 36 пациентки, което дава чувствителност за откриване на заболяване с положителни ЛВ от 97,2% (95% CI 85–100) и отрицателна прогностична стойност от 99,6% (97,9–100) [266]. Тъй като на пациентите в нашето проучване не е извършена системна ТЛД, като златен стандарт ние приложихме предоперативно образно изследване. Нашите резултати показват по-ниска чувствителност 83%, но доста сходна отрицателна прогностична стойност – 99%.

Много близки на нашите резултати по отношение на сензитивността (88.2%) и отрицателната предиктивна стойност (97.3%) са получили Wang и кол. [334]. В систематичния обзор с метаанализи на Burg и сътр., включващ 2117 пациенти, авторите доказват, че диагностичната стойност на картографирането на СЛВ при пациентки с ЕК с нисък и междинен риск е отлична, с отрицателна прогностична стойност от 100% (95% CI=98.8%–100%) и 99.2% (95% CI=97.9%–99.9%) в проучвания, които включват и ниско диференцираните ендометриоидни тумори [52], резултати също много съпоставими с описаните от нас. Малко по-добри, но също подобни

са данните, доказани в анализа на Lee и кол. – чувствителност 100% (95% CI:59.04–100.00), специфичност 99,52% (95% CI: 97.38–99.99), отрицателна прогностична стойност 100,00% и точност 99,54% [170]. Две други често цитирани проучвания са тези на Plante и сътр. и на Holloway и кол. В проучването на Plante и кол. чувствителността, специфичността и отрицателната прогностична стойност са 93,3%, 100% и 98,7% [249], а в това на Holloway и сътр. са съответно 90%, 100% и 96% [128]. Bjørnholt и кол. доказват чувствителност на методиката 86% и негативна предиктивна стойност 96% [38]. Ruiz и сътр. инжектират багрилото освен в маточната шийка и във фундуса на матката и описват по-добра чувствителност от представената от нас – 94,44%, но сходни специфичност 100% и отрицателна прогностична стойност 97,83% [268]. По-висока чувствителност на метода е описана и от други автори – Persson и кол. 98% [247], Cusimano и сътр. – 96% (95% CI, 81%-100%) [72]. Както се вижда от изложеното дотук, много от изследванията не докладват положителната предиктивна стойност. Причината за това е методологична: когато СЛВ е положителен, това обикновено се приема за лимфна метастаза, поради което фалшиво положителните резултати са редки или липсват и много често авторите не ги съобщават [207].

В заключение можем да кажем, че използването на тези диагностични показатели предоставя една по-обобщена оценка на методиката, а не само измерване точността на детекцията, тъй като тя отразява единствено техническия успех на метода. Добавеното изследване на чувствителността, специфичността, положителната прогностична стойност и отрицателната прогностична стойност определят дали техниката е диагностично надеждна и клинично значима. Високите и съпоставими с описаните в литературата стойности, които сме получили при анализа, показват, че инжектирането на ICG в маточната шийка с цел детекция на СЛВ при пациенти с ЕК е

стадиращ подход, който може безопасно да насърчи прилагането на по-малко инвазивни и персонализирани терапевтични стратегии.

V. Изводи и приноси

Изводи:

1. Възрастта се потвърждава като един от основните некоригируеми рискови фактори за развитие на ендометриален карцином, като най-висок относителен дял на засегнатите пациентки се установява във възрастовата група над 60 години, следвана от групата на 50–59-годишните.
2. Получените данни потвърждават значимата връзка между затлъстяването и ендометриалния карцином.
3. Повече от половината пациентки с ендометриален карцином са с установена артериална хипертония, което потвърждава честото съчетаване на двете състояния.
4. Съществува сигнификантна зависимост между размера на тумора и наличието на лимфоваскуларна инвазия, като при всички пациенти с ангажиране на лимфоваскуларното пространство размерът на лезията е над 2 см.
5. Наличието на метастази в лимфните възли е статистически значимо по-често при пациентите със светлоклетъчен карцином и статистически значимо по-рядко при пациентите с ендометриоиден карцином.
6. Хистероскопията показва по-висока диагностична точност и надеждност при установяване на ендометриален карцином и хистологичното доказване на цервикална инвазия в сравнение с пробното абразео и сепарираното пробно абразео.

7. Робот-асистираната хистеректомия, комбинирана с биопсия на сентинелни лимфни възли и приложение на ICG като флуоресцентен маркер, се характеризира с благоприятен интраоперативен профил, изразяващ се в сравнително кратка оперативна продължителност и минимална интраоперативна кръвозагуба.
8. Робот-асистираният хирургичен подход в комбинация с биопсия на сентинелни лимфни възли се очертава като онкологично безопасна методика за лечение, без компрометиране на качеството, прецизността и надеждността на стадирането на заболяването.
9. Цервикалното инжектиране на ICG осигурява висока обща успеваемост при детекцията на сентинелни лимфни възли.
10. Най-честата локализация на сентинелните лимфни възли е между a. et v. iliaca externa, следвана от подвенозните и лимфните възли по хода на a. iliaca externa.
11. Сентинелните лимфни възли се визуализират най-рядко в групата на общите илиачни лимфни възли и на пресакралните лимфни възли.
12. Флуоресцентният метод за детекция на метастази в сентинелните лимфни възли показва висока диагностична стойност, с отлични показатели за специфичност — 99%, отрицателна предиктивна стойност — 99% и прецизност — 97%, както и много добри стойности за чувствителност и положителна предиктивна стойност — съответно 83% и 83%.

Приноси:

1. Научно-теоретични

- 1.1. За първи път в България е изследвана ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния лимфен басейн при пациенти с ендометриален карцином.

2. Научнопрактически

- 2.1. Проведено бе клинико-епидемиологично проучване, включващо 80 жени с ендометриален карцином, лекувани в Клиниката по акушерство и гинекология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Плевен за периода от 06.2020 г. до 09.2023 г.
- 2.2. Определени са честотата и разпределението на рисковите фактори при пациенти с ендометриален карцином.
- 2.3. Установени са прогностичните фактори и влиянието им върху метастазите в ЛВ.
- 2.4. Определен е най-подходящият метод за диагностика на ендометриален карцином.
- 2.5. Анализирани са периперативните и онкологичните резултати при пациенти с ендометриален карцином и бяха установени предимствата на роботизирана хирургия и сентинелна лимфна биопсия.
- 2.6. Определена е успеваемостта на картографиране на сентинелните лимфни след инжектиране на ICG в маточната шийка.
- 2.7. Анализирана е локализацията на откритите СЛВ за всяка от двете половини на таза.
- 2.8. Оценена е валидността на флуоресцентния метод в количествен аспект чрез следните критерии – чувствителност, специфичност, отрицателна и положителна предиктивна стойност.

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 университет – Плевен и УМБАЛ „Света Марина – Плевен“. Резултатите, обсъжданията и изводите не са заимствани от други източници без цитиране.

Декларатор: д-р Димитър Георгиев Димитров

VI. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ:

1. **Dimitrov D**, Hinkova N, Semova T, Gorcheva Z, Vasileva M, Petkova E (2024) Modern methods of diagnosis of endometrial carcinoma. Journal of Biomedical and Clinical Research 17(2): 197-204. <https://doi.org/10.3897/jbcr.e138140>
2. Hinkova N, Tsvetanova K, Totev T, Nikolova M, Semova T, **Dimitrov D**, Petkova E (2025) The diagnostic value of endometrial cytology in diagnosing endometrial pathology. Journal of Biomedical and Clinical Research 18: 1-8. <https://doi.org/10.3897/jbcr.e145118>
3. Vasileva M, Prandzhev G, **Dimitrov D**, Gorcheva Z (2024) Current state of application of Artificial Intelligence in preoperative MRI assessment of endometrial cancer – a mini review. Series on Biomechanics 38(4): 127-132.
DOI: [10.7546/SB.17.04.2024](https://doi.org/10.7546/SB.17.04.2024)

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ:

В ЧУЖБИНА:

1. Robotic sentinel lymph node detection with ICG in endometrial cancer patients - 17th SERGS Annual meeting, 05-07.06.2025, Pisa, Italy

В БЪЛГАРИЯ:

1. Ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния лимфен басейн при пациентки с карцином на ендометриума – XXV Национална конференция по онкогинекология, 19-22.10.2023 г., гр. Разлог
2. Диагностичната стойност на pipelle аспирационната биопсия в диагностиката на ендометриалната патология - XXV Национална конференция по онкогинекология, 19-22.10.2023 г., гр. Разлог
3. Ендометриална цитология – има ли място в скрининга на ендометриалната патология - XXV Национална конференция по онкогинекология, 19-22.10.2023 г., гр. Разлог
4. Ролята на Indocyanine green за оценката на регионалния лимфен басейн при пациентки с карцином на ендометриума - Първа Национална Конференция на Българската Асоциация по Минимално Инвазивна и Роботизирана Хирургия (БАМИРХ), гр. Плевен, 2024 г.
5. Ендометриална патология – рискови фактори за развитие – Обществено здраве: поглед към бъдещето, 27-28.09.2024 г., гр. Пловдив
6. Ролята на Indocyanine green за оценката на регионалния лимфен басейн при пациентки с карцином на ендометриума – XXVI Национална конференция по онкогинекология, 17-20.10.2024 г., гр. Разлог

7. Robotic sentinel lymph node detection with ICG in endometrial cancer patients - INTERNATIONAL SCIENTIFIC WORKSHOP ON SURFACE ENGINEERING FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS – 17-21.03.2026г., к.к. Боровец

УЧАСТИЯ В НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ:

1. Участие в изследователски проект №16/2023 на тема "Роля и място на ендометриалната цитология съчетана със сонография на женската полова система при ранната диагностика на предракови и ракови заболявания на ендометриума".