

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 : „ Ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния лимфен басейн при пациенти с карцином на ендометриума” от д-р Димитър Георгиев Димитров за присъждане на ОНС “Доктор”, област на Висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1 Медицина, Докторска програма „Акушерство и гинекология”, съгласно Заповед № 2376/ 28.07.2026 год. на Ректора на МУ – Плевен

I.КАРИЕРЕН ПРОФИЛ НА КАНДИДАТА

Д-р Димитър Г.Димитров е роден през 1992 год. в гр. Сливен. Възпитаник е на Софийски университет „Св.Климент Охридски”, където завършва „Медицина” през 2017 год. През същата година започва специализация в Клиника по акушерство и гинекология на УМБАЛ „Света Марина“- Плевен, където работи и понастоящем. От 2018 год. е асистент към едноименната Катедра на Медицински университет- Плевен. Придобива специалност „Акушерство и гинекология” през 2022 год.

Научните интереси на кандидата са в няколко направления: диагностика и лечение на гинекологични и онкогинекологични заболявания, хистероскопска, лапароскопска и роботизирана гинекологична хирургия.

Д-р Димитров удостоверява проведени редица курсове за допълнителна следдипломна квалификация в България и чужбина: хистероскопия, лапароскопия, колпоскопия, УЗ в акушерството и гинекологията, курсове по роботизирана хирургия в престижни центрове в Белгия и Германия..

Кандидатът участва в процедурата с достатъчен брой публикации и научни изяви, свързани с дисертационния труд. Удостоверява и участие в научно-изследователски проект.

Членува в БЛС, БДАГ, БАМИРХ, SERGS.

II. АКТУАЛНОСТ НА ПРОБЛЕМА

Ендометриалният карцином заема шесто място от неоплазмите при жените и второ място от злокачествените гинекологични заболявания. Всяка година се диагностицират около 420 000 нови случая. През последните години честотата му нараства заради липсата на точен метод за скрининг и повишаващата се честота на рисковите фактори като затлъстяване, захарен диабет и артериална хипертония. Тази патология обхваща най-често възрастта 65-75 години, но се наблюдава тенденция за намаляване средната възраст на пациентките.

Оценката на регионалните лимфни възли е от съществено значение както за стадирането, така и за прогнозата при ендометриалния карцином. Едновременно с това терапевтичният ефект на лимфната дисекция и нейният обем са дискутабилни, ЯМР и ПЕТ са недостатъчно точни по отношение детекцията на метастатичните лимфни възли при рака на ендометриума. Ето защо прицелната биопсия би могла да има преимущества пред системната лимфна дисекция. Именно концепцията за сентинелните лимфни възли осигурява по-прецизна диагностика и стадиране, а същевременно - и редуциране на интра- и постоперативните усложнения.

Налице е непрекъснато нарастващ брой научни съобщения по въпроса дали СЛБ ще се приеме като стандартен подход в лечението на ендометриалния карцином.

Предвид горепосоченото определям избраната тема на дисертационния труд като изключително актуална и важна за гинекологичната практика.

Целта на изследването е 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.

Формулирани са 6 задачи:

1. Да се определят честотата и разпределението на рисковите фактори, асоциирани с развитието на 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 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 ICG;
6. Да се оцени валидността на флуоресцентния метод в количествен аспект чрез следните критерии: чувствителност, специфичност, отрицателна и положителна предиктивна стойност.

III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд е написан на 199 стандартни страници и има класическа структура. Съотношението между отделните раздели е спазено. Онагледен е с 45 таблици и 12 фигури. Библиографската справка включва 350 литературни източника, от които 4 на Кирилица и 346 на Латиница .

Литературният обзор е изключително обстоен и съвременен. Отлично впечатление прави формулирането на изводи в края му.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ: проучването обхваща 80 пациентки с карцином на ендометриума, лекувани в Клиника по акушерство и гинекология на УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен в периода юни 2020 год.- септември 2023 год. и има проспективен характер. При всички жени диагнозата е доказана хистологично след пробно абразио, сепарирано пробно абразио и хистероскопия. Средната възраст на обхванатия контингент е 58,04±10,46, в интервала 28-78.

При всички пациентки идентифицирането на СЛВ е извършено чрез интрацервикално инжектиране на флуоресцентното багрило ICG и е извършена оперативна интервенция върху матката и лимфните възли в различен обем чрез роботизираната система da Vinci X.

Използвани са разнообразни групи методи: клинични, физикални, лабораторни, образни, статистически (дескриптивен анализ, вариационен, графичен, корелационен анализ, Fisher test, непараметрични тестове и др.). Данните са обработени със статистически пакети IBM SPSS Statistics 25.0 и MedCalc Version 19.6.3. Статистическа значимост е приета при $p < 0.05$.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ: дисертантът анализира задълбочено получените резултати, по съществени от които са: потвърждава се силното влияние на затлъстяването като рисков фактор за развитието на рак на ендометриума; установен е сигнификантно по-висок процент метастази в лимфните възли при светлоклетъчния карцином, докато при ендометроидния аденокарцином е по-голям относителния дял на нямащите метастази; не е установена сигнификантна зависимост между наличието на метастази, миоетралната и лимфоваскуларната инвазия; установена е сигнификантна зависимост между размера на тумора и наличието на лимфоваскуларна инвазия, като в тези случаи размерът на лезията е над 2 см. ; хистероскопията е показала по-висока диагностична точност и надеждност при установяване на ендометриален карцином; робот-асистираната хистеректомия в комбинация с биопсия на сентинелни лимфни възли и приложение на ICG като флуоресцентен маркер се представя с благоприятен интраоперативен профил, като е налице сравнително кратка оперативна продължителност и минимална интраоперативна кръвозагуба; робот-асистираният хирургичен подход в съчетание с биопсия на сентинелни лимфни възли се очертава като онкологично безопасна методика за лечение, без компрометиране качеството, прецизността и надеждността на стадирането на заболяването; цервикалното инжектиране на ICG осигурява висока обща успеваемост при детекцията на сентинелните лимфни възли; най-честата локализация на последните е между a. et v.iliaca externa; сентинелните лимфни възли се визуализират най-рядко в групата на общите илиачни лимфни възли и на пресакралните такива; флуоресцентният метод за детекция на метастази в сентинелните лимфни възли показва висока диагностична стойност, отлична специфичност- 99%, отрицателна предиктивна стойност- 99%, прецизност- 97% и много добри стойности за чувствителност и положителна предиктивна стойност. Адмирирам избора от дисертанта подход за оформление на дискусия след получените резултати по всяка от задачите.

Изводите са 12 и са ясно формулирани.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: налице са такива с оригинален и потвърдителен характер. За първи път в България е изследвана ролята на Indocyanine green при оценката на регионалния лимфен басейн за пациентки с ендометриален карцином. Установени са прогностичните фактори и влиянието им върху метастазите в лимфните възли. Определен е най-подходящият метод за диагностика, установени са предимствата на роботизираната хирургия и сентинелната лимфна биопсия, определена е успеваемостта на картографиране на сентинелните лимфни възли след инжектиране на ICG в маточната шийка, анализирана е локализацията на откритите такива за всяка от двете половини на таза и т.н.

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Димитров доразвива и обогатява съществуващите знания по тема с нарастваща значимост. Отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и съответния Правилник на МУ- Плевен .

Предвид всичко гореизложено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват утвърдително за присъждане ОНС „Доктор“ на д-р Димитър Георгиев Димитров.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

20.08. 2026 г.

гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Елена Димитракова, д.м./

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, St. George

University Hospital – Plovdiv

Regarding: dissertation entitled “The Role of Indocyanine Green in the Assessment of the Regional Lymphatic Basin in Patients with Endometrial Cancer” by Dr. Dimitar Georgiev Dimitrov for the award of the educational and scientific degree “Doctor”, field of higher education 7. Health Care and Sports, professional field 7.1 Medicine, doctoral programme “Obstetrics and Gynecology”, pursuant to Order No. 2376/28.07.2026 of the Rector of Medical University – Pleven

I. CAREER PROFILE OF THE CANDIDATE

Dr. Dimitar G. Dimitrov was born in 1992 in the city of Sliven. He is a graduate of Sofia University “St. Kliment Ohridski”, where he completed his degree in Medicine in 2017. In the same year, he began his specialization at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, St. Marina University Hospital – Pleven, where he continues to work at present. Since 2018, he has been an Assistant Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology at Medical University – Pleven. He acquired the specialty of Obstetrics and Gynecology in 2022.

The candidate’s scientific interests cover several areas: diagnosis and treatment of gynecological and gynecologic oncological diseases, as well as hysteroscopic, laparoscopic, and robotic gynecological surgery.

Dr. Dimitrov documents the completion of a number of courses for additional postgraduate qualification in Bulgaria and abroad, including hysteroscopy, laparoscopy, colposcopy, ultrasonography in obstetrics and gynecology, and courses in robotic surgery at prestigious centers in Belgium and Germany.

The candidate participates in the procedure with a sufficient number of publications and scientific presentations related to the dissertation. He also documents participation in a research project.

He is a member of BLS, BDAG, BAMIRH, and SERGS.

II. RELEVANCE OF THE PROBLEM

Endometrial cancer ranks sixth among neoplasms in women and second among malignant gynecological diseases. Approximately 420,000 new cases are diagnosed each year. In recent years, its incidence has been increasing due to the lack of an accurate screening method and the rising prevalence of risk factors such as obesity, diabetes mellitus, and arterial hypertension. This disease most commonly affects women aged 65–75 years; however, there is a trend toward a decrease in the mean age of affected patients.

Assessment of the regional lymph nodes is essential both for staging and for prognosis in endometrial cancer. At the same time, the therapeutic effect of lymph node dissection and the extent of the procedure remain debatable, while MRI and PET are insufficiently accurate for detecting metastatic lymph nodes in endometrial cancer. Therefore, targeted biopsy could offer advantages over systematic lymph node dissection. The sentinel lymph node concept provides more precise diagnosis and staging while simultaneously reducing intraoperative and postoperative complications.

There is a continuously growing body of scientific reports addressing whether sentinel lymph node biopsy (SLNB) will be adopted as a standard approach in the treatment of endometrial cancer.

In view of the above, I consider the selected dissertation topic to be highly relevant and important for gynecological practice.

The aim of the study is to investigate the feasibility and effectiveness of sentinel lymph node detection using the fluorescence method with Indocyanine Green in patients with histologically verified endometrial cancer.

Six objectives have been formulated:

1. To determine the frequency and distribution of risk factors associated with the development of endometrial cancer;
2. To identify prognostic factors associated with the presence of lymph node metastases detected by sentinel lymph node biopsy after administration of ICG;
3. To perform a comparative analysis of the diagnostic methods used in endometrial cancer in order to determine their effectiveness, informativeness, safety, and practical applicability;
4. To analyze the perioperative and oncological outcomes in patients with endometrial cancer who underwent robotic surgery;
5. To investigate and define the anatomical and topographic distribution of sentinel lymph nodes, as well as the frequency of their metastatic involvement after administration of ICG;
6. To assess the validity of the fluorescence method quantitatively according to the following criteria: sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value.

III. STRUCTURE OF THE DISSERTATION

The dissertation is presented on 199 standard pages and follows a classical structure. The proportions between the individual sections are appropriately maintained. It is illustrated with 45 tables and 12 figures. The bibliography includes 350 references, of which 4 are in Cyrillic and 346 are in Latin script.

The literature review is exceptionally comprehensive and up to date. The conclusions formulated at its end make an excellent impression.

MATERIALS AND METHODS: The study includes 80 patients with endometrial cancer treated at the Clinic of Obstetrics and Gynecology, St. Marina University Hospital – Pleven, during the period from June 2020 to September 2023, and is prospective in nature. In all women, the diagnosis was histologically confirmed following diagnostic curettage, fractional curettage, and hysteroscopy. The mean age of the study population was 58.04 ± 10.46 years, with a range of 28–78 years.

In all patients, sentinel lymph nodes (SLNs) were identified after intracervical injection of the fluorescent dye ICG, and surgical intervention on the uterus and lymph nodes of varying extent was performed using the da Vinci X robotic system.

A variety of method groups were used: clinical, physical, laboratory, imaging, and statistical methods (descriptive analysis, variation analysis, graphical and correlation analyses, Fisher's exact test, non-parametric tests, etc.). The data were processed using IBM SPSS Statistics 25.0 and MedCalc Version 19.6.3. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION: The doctoral candidate provides an in-depth analysis of the results obtained, the more important of which are as follows: the strong influence of obesity as a risk factor for the development of endometrial cancer is confirmed; a significantly higher proportion of lymph node metastases is found in

clear-cell carcinoma, whereas among patients with endometrioid adenocarcinoma the relative proportion without metastases is higher; no significant association is established between the presence of metastases and myometrial or lymphovascular invasion; a significant association is established between tumor size and the presence of lymphovascular invasion, with lesion size exceeding 2 cm in these cases; hysteroscopy demonstrates higher diagnostic accuracy and reliability in establishing endometrial cancer; robot-assisted hysterectomy combined with sentinel lymph node biopsy and the use of ICG as a fluorescent marker demonstrates a favorable intraoperative profile, with a relatively short operative time and minimal intraoperative blood loss; the robot-assisted surgical approach combined with sentinel lymph node biopsy emerges as an oncologically safe treatment method without compromising the quality, precision, and reliability of disease staging; cervical injection of ICG provides a high overall success rate for sentinel lymph node detection; the most frequent location of the latter is between a. et v. iliaca externa; sentinel lymph nodes are visualized least frequently in the common iliac and presacral lymph node groups; the fluorescence method for detecting metastases in sentinel lymph nodes demonstrates high diagnostic value, excellent specificity of 99%, negative predictive value of 99%, accuracy of 97%, and very good values for sensitivity and positive predictive value.

I commend the approach chosen by the doctoral candidate of presenting the discussion following the results obtained for each individual objective.

The conclusions are 12 in number and are clearly formulated.

CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION: The dissertation contains contributions of both original and confirmatory character. For the first time in Bulgaria, the role of Indocyanine Green in the assessment of the regional lymphatic basin in patients with endometrial cancer has been investigated. Prognostic factors and their influence on lymph node metastases have been established. The most

appropriate diagnostic method has been determined; the advantages of robotic surgery and sentinel lymph node biopsy have been identified; the success rate of sentinel lymph node mapping after cervical injection of ICG has been determined; and the location of the detected sentinel lymph nodes in each half of the pelvis has been analyzed, etc.

IV. CONCLUSION

Dr. Dimitrov's dissertation further develops and enriches the existing knowledge on a topic of growing importance. It meets 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 relevant Regulations of Medical University – Pleven.

In view of all the above, I give my positive assessment and recommend that the esteemed members of the Scientific Jury vote in favor of awarding the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Dimitar Georgiev Dimitrov.

20.08.2026

Plovdiv

Review prepared by:

/Prof. Elena Dimitrakova, MD, PhD/

На основание чл.59 от ЗЗЛД