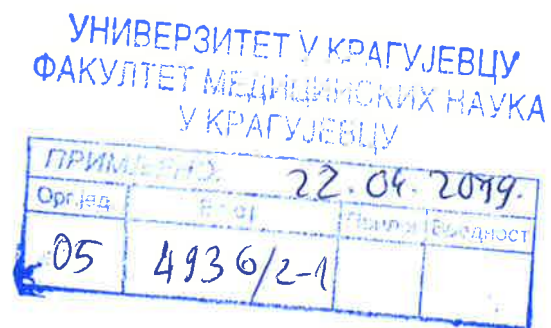


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-106/27 на седници одржаној 19.02.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Вање Костовски** под називом:

**“Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Берислав Векић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Доц. др Бошко Милев**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Вања Костовски** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Вања Костовски је рођен 14.10.1975. године у Власотинцима, Србија. Гимназију је завршио у Лесковцу, а Медицински факултет у Крагујевцу. Завршио је школу резервних официра, чин санитетског мајора. Специјализацију из грудне хирургије је уписао 2011. године и успешно завршио у року са одличном оценом. Уписао докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу школске 2014/2015. Радио је у Центру Војномедицинских установа Београд од 2005. до 2011. године, а од 2011. године ради на Клиници за грудну и кардиохирургију Војномедицинске академије. Говори руски језик, почетни ниво и енглески језик, почетни ниво. Аутор је више научних радова у домаћим и међународним часописима.

Стручна усавршавања: Клинички центар у Љубљани 2018. године, Клиника за грудну хирургију, едукација из области видеоасистираних торакоскопских хирургија једњака и плућа, као и трансплантације, и Универзитетски Клинички центар у Будимпешти 2016. године, едукација из области видеоасистираних торакоскопских хирургија

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“

Предмет: Анализа ВАТС тимектомије као доминантан оперативни пут у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом.

Хипотезе:

- У лечењу пацијената са са I-II стадијумом тумора тимуса ВАТС тимектомија је једнако ефикасна метода у односу на стандардну стернотомију;

- У лечењу пацијената са са I-II стадијумом тумора тимуса VATC тимектомија је безбеднија метода у односу на стандардну стернотомију;
- VATC тимектомија има мањи степен јављања интра и постоперативних компликација у односу на стандардни приступ.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Вања Костовски, је објавио рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

- **Kostovski V, Ristanović A, Marić N, Vešović N, Đenić Lj. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. Srp Arh Celok Lek 2018;146(3-4):203-6. M23**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Тимусни карциноми спадају у групу епителних тумора тимуса, углавном лоцираних у предњем медијастинуму. Убрајају се у групу ретких и инвазивних малигнитета и чине до 1.5% свих малигних тумора, а само 0.06% свих тумора тимуса уопште. Најчешће се се јављају између 30. и 60. године живота, али се исто тако могу јавити и у раном детињству и старијем животном добу, без значајане прецизије према полу. У хирургији се уобичајено користи систем стажирања тумора који се зове *Masaoka-Koga* стејдинг систем, и представља најважнију детерминанту дугорочне прогнозе након хируршке ресекције. Ресекција/ операција је први и најважнији модалитет лечења тумора тимуса; могућност спровођења комплетне ресекције је најзначајнији параметар који дефинише дугорочну прогнозу. Стопа рецидива се креће од 1-5% за неинвазивне до 20% за инвазивне комплетно ресециране туморе. Постоје контроверзни ставови када је у питању индикација за операцију, хируршки приступ, место торакоскопских метода као и екстензивност ресекције. Минимално инвазивни приступ је препоручена опција у I-II стадијуму тумора, док за III стадијум не постоје подаци о дугорочном преживљавању оперисаних, тако да се заступа отворена хирургија као терапијски приступ.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Значај истраживања се огледа у испитивању и поређењу исхода различитих оперативних приступа у лечењу тумора тимуса, VATC тимектомије и стандардне тимектомије. На основу добијених резултата формираће се јаснија слика очекиваних исхода лечења.

### **а) Главни циљ истраживања:**

Анализа клинички значајних података о VATC тимектомији као доминантном оперативном путу у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом.

### **б) Специфични циљеви:**

1. Анализа и компарација онколошких исхода (непосредно послеоперативно преживљавање, рецидиви) у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса лечених применом видеоасистираних торакоскопске хирургије и стандардних стернотомиских процедура;
2. Анализа и компарација врсте и учесталости периоперативних исхода (интра и постоперативних компликација, дужина хоспитализације) VATC тимектомије и стандардних стернотомиских процедура у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Развојем минимално инвазивне хирургије, видео-асистираних торакоскопских хирургичких процедура (VATC) се намеће се као изврсна алтернатива стернотомиским поступцима. Најчешће коришћене варијације у торакоскопском лечењу биле су унилатерални трипортални приступ или билатерални торакоскопски приступ уз цервикалну инцизију. Са усавршавањем хируршке технике, VATC унипортални приступ постаје стандардан и доминантан у Клиници за грудну хирургију Војномедицинске академије у лечењу I-II стадијума тумора. Иако не постоји консензус о оптималном хируршком приступу код торакоскопске тимектомије, неки аутори наглашавају предности десностраног приступа

ради једноставније и сигурније визуализације васкуларних структура медијастинума. Бројне студије потврђују једнаку ефикасност ВАТС тимектомије у поређењу са стандардним стернотомијским приступом, компарабилну радикалност и дугорочно преживљавање, уз бољи козметски ефекат, мањи интензитет постоперативних болова и губитак крви, скраћено време хоспитализације, мањи рани и касни постоперативни морбидитет. Студија која је трајала 12 година и пратила дугорочну ефикасност ВАТС тимектомије у склопу лечења нетимоматозне мијастеније гравис наводи побољшање у 91.6 % оперисаних случајева и стабилну ремисију у 22.2%. Процењујући ефикасност кроз масу одстрањеног ткива, Lee и сарадници, наводе да нема разлике између ВАТС-а и отворене хирургије у погледу радикалности захвата. Компарабилне онколошке исходе реферишу и Ye и сарадници, а резултати истраживања које су спровели Wang и сарадници показују да нема разлике у погледу петогодишњег преживљавања између пацијента подвргнутим ВАТС и отвореној хирургији у склопу лечења тимомом. Исти закључци произилазе из студија Chao и сарадника, као и Manoly и сарадника.

Други аутори истичу еквивалентан постоперативни морталитет и постизање стабилне ремисије ВАТС-а у поређењу са отвореном хирургијом. Такође, њихови студијски резултати истичу супериорност ВАТС-а у погледу трајања хоспитализације, крвављења, трошкова операције, интензитета бола, као и козметског ефекта. Ashleigh и сарадници у метаанализи износе резултате конзистентне са претходно цитираним. Такође рецидиви се јављају са учесталошћу између 0 и 6.7%, што је компарабилно са отвореном тимектомијом. Недавно публикована метаанализа која је укључила око 1200 оперисаних болесника истиче да је ВАТС супериорнији у погледу безбедности (нижа учесталост компликација и мијастеничних криза ) у односу на отворену хирургију и једнако ефикасан у погледу постизања комплетне стабилне ремисије. Међутим, безбедност ВАТС-а и постизање комплетне стабилне ремисије као мере ефикасности и евалуационог критеријума у процени радикалности ресекције, остају недовољно испитани, обзиром да је већина претходно цитираних студија, као и студија укључених у горепоменућу анализу обухватила релативно мали број пацијената. Наша студија са укључивањем око 150 оперисаних болесника представља респектабилан допринос даљој субанализи предности ВАТС-а у односу на отворен приступ у лечењу I-II стадијума тумора тимуса, при чему

очекујемо да резултира клинички значајним доказима о ВАТС торакоскопији као доминантном оперативном путу у поређењу са стандардном тимектомијом.

## 2.7. Методе истраживања

Студија ће укључити 148 пацијената са примарним тумором тимуса, оперисаних у Клиници за грудну и кардиохирургију у периоду од 2006.-2018. Од укупног броја оперисаних 108 пацијената је имало патохистолошки верификован стадијум I-II тимома по Масаока класификацији. Осталих 40 пацијента је или преминуло или имало стадијум III-IV тимома по *Masaoka* класификацији. Користећи пропензити скор базиран на 4 варијабле (старост, присуство мијастеније, величина тумора, стадијум по *Masaoka* класификацији) сваки пацијент у групи лечених ВАТС-ом је „мечован“ са пацијентом у групи лечених стандардном тимектомијом са истим пропензити скором, што је резултирало формирањем две истобројне групе сличних социодемографских и клиничких карактеристика. Сви пацијенти лечени ВАТС-ом били су упознати са методом техником извођења, потенцијалним ризицима и компликацијама, а потписали су стандардизован пристанак за извођење оперативних процедура на Војномедицинској академији. Добијена је сагласност Етичког комитета Војномедицинске академије (разматрано на седници од 25.20.2018.). Све операције су изведене постављањем пацијента у полуседећи положај под углом од 45° са одрученим рукама уз употребу опште анестезије са једностраном плућном вентилацијом, коришћењем дволуменског тубуса. Приступна инцизија за унипортални приступ је вршена кроз трећи међуребарни простор у пројекцији предње аксиларне линије. Онколошки и периоперативни исходи (интраоперативни и постоперативни) који утичу на ефикасност и безбедност хируршке технике биће анализирани и упоређени између две групе.

Параметри који ће бити праћени у процени **ефикасности** техника су: дужина операције, дужина ношења дрена, клиничко побољшање, комплетна ремисија, радикалност захвата, непосредно послеоперативно преживљавање, конверзија у отворену хирургију.

Параметри који ће бити праћени у процени **безбедности** техника су: интраоперативне компликације, ране постоперативне компликације (интезитет бола, појава парестезија, крварења, инфекције и зарастање ране, лезија н.френикуса), као и касне постоперативне компликације (појава хроничног бола, козметски ефекат).

Компликације је процењивао независтан стручњак на слепо, не знајући који је хируршки приступ коришћен (тамо где је то било могуће да не зна: бол, парестезије, инфекције, итд.).

По отпуштању пацијената из болнице подаци су прикупљани путем телефонског интервјуа, попуњавањем неструктурисаног упитника од стране истраживача. Пацијенти су већ контактирани месец дана од операције (с обзиром на ретроспективни правац истраживања) у циљу прикупљања раних постоперативних резултата (појава и интензитет бола, појава парестезија, инфекције, зарастање ране) и поново након 12 месеци од операције у циљу прикупљања касних постоперативних резултата (појава хроничног бола, парестезије, зарастање ране и козметски ефекат), при чему је хроничан постоперативни бол мерен 10-остепеном визуелно-аналогном скалом (ВАС). Скорови су ранжирани од 0 (нема бола) до 10 (интолерабилни бол). Пацијенти који су оперисани пре више од месец дана, односно од годину дана, такође су интервјуисани и давали су одговоре на основу сећања.

### **2.7.1. Врста студије**

Ретроспективна кохортна студија.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Студија ће обухватити 148 пацијената са примарним тумора тимуса лечених у Клиници за грудну и кардиохирургију ВМА у периоду између маја 2006. и фебруара 2018. године. Критеријуми за искључивање из студије су били: непотпуна медицинска документација, коморбидитети који нису дозвољавали увођење у анестезију, одмакла малигна болест, коагулопатије, алкохолизам и коришћење психоактивних супстанци.

### **2.7.3. Узорковање**

Истраживање је дизајнирано као кохортна студија са две групе испитаника. Испитаници су узастопно укључивани у студију сходно критеријумима за укључивање и након потписивања сагласности за операцију. Да бисмо избегли ефекат збуњујућих варијабли, користили смо пропензити скор базиран на 4 варијабле ( старост, присуство мијастеније, величина тумора, стадијум по Масаока класификацији ) тако да је сваки пацијент у групи

лечених ВАТС-ом мечован са са пацијентом у групи лечених стандарном тимектомијом са истим пропензити скором. На тај начин смо добили две истобројне групе сличних социодемографских и клиничких карактеристика. Сви пацијенти су информисани о ризицима које носи операција након чега су потписали писану сагласност за извођење оперативне процедуре .

#### **2.7.4. Варијабле**

##### **1. Независне варијабле**

ВАТС тимектомија или класична, отворена операција. Анатомска локализација приступне инцизије је за унипортални приступ у ВАТС-у увек у трећем међуребарном простору у предњој аксиларној линији .Увек је коришћена угаона камера од 30 степени док су портови били петомилиметарски. Класична тимектомија увек почиње стернотомијом.

##### **2. Збуњујуће варијабле**

Пол, старост, индекс телесне масе (БМИ) , величина и стадијум тумора, индукциона или адјувантна хемио или зрачна терапија, коморбидитети, медикација и комедикација , психолошки проблеми (анксиозне реакције, напади панике и конверзивне реакције, депресивне епизоде).

##### **3. Зависне варијабле**

Онколошке варијабле од интереса су дужина преживљавања и јављање рецидива у току прве године после операције.

Интраоперативне варијабле од интереса су време трајања операције, анатомски варијетети локализације тумора.

Постоперативне варијабле од интереса су појава парестезија, интензивног бола у грудном кошу, крвављења, лезија н. френикуса, пнеумоније, дужина операције, дужина ношења дрена, клиничко побољшање, комплетна ремисија, радикалност захвата, непосредно послеоперативно преживљавање, конверзија у отворену хирургију.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

На основу базе података Клинике за грудну и кардиохирургију ВМА као и из доступне литературе може се очекивати да ће петогодишње преживљавање у групи болесника



лечених ВАТС хирургијом бити за 13 % веће у односу на групу лечену отвореном хирургијом, уз исти или бољи клинички ефекат и мању учесталост компликација. Величину узорка а priori смо одредили на основу следећих полазних параметара: 1) нивоа статистичке значајности (величине грешке типа 1) од 5 % ( $\alpha=0,05$ ); 2) снаге студије од 80% (тј. величине грешке типа 2 од 0,2); 3) величине ефекта од 13.3%, која представља клинички значајну разлику у петогодишњем преживљавању оперисаних ВАТС-ом у односу на стандардну стернотомију, при чему је петогодишње преживљавање у групи болесника код којих је примењен ВАТС процењено на 96%.

Полазећи од ових полазних претпоставки, коришћењем z-теста за поређење две независне пропорције у квантитативно једнаким групама, израчуната је минимална величина узорка потребна за ову студију од 50 испитаника по групи, односно укупно је потребно 100 испитаника.

Прорачун величине узорка је извршена је уз помоћу комерцијално доступног програма GPower 3.1.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Комплетна статистичка анализа података биће извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statisticks 18.

У случају континуираних варијабли, подаци ће бити приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (СД). Провера нормалности дистрибуције података вршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. У зависности од резултата овог теста, статистичка значајност између група биће проверавана применом t-теста за независне групе или алтернативно Mann-Whitney testom.

Поједине варијабле биће представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија) а статистичка значајност утврдиће се применом  $\chi^2$  теста.

Јачина повезаности (корелације) појединих параметара биће утврђена употребом Pearsonove или Spearmanove корелационе анализе. Као примарни параметри праћења значајности разлика у ефектима примењених хируршких метода утврдиће се релативни ризик са припадајућим 95% интервалом поверења, као однос инциденце наведених компликација лечења у упоређиваним групама испитаника. Значајна разлика постоји ако 95% интервал поверења за релативни ризик не обухвата вредност 1.

Статистички значајна разлика процењивана је на минималном нивоу  $p < 0,05$ .

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да резултати добијени у овој студији укажу на предност ВАТС торакоскопије у односи на стандардну тимектомију, која би се огледала у већој безбедности и једнакој или већој ефикасности ВАТС-а, као и у мањој учесталости постоперативних компликација и бржем опоравку.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

ВАТС тимектомија је далеко мање инвазивна и представља једнако ефикасно решење у поређењу са стандардном стернотомијом. Постоперативно је бол слабог интензитета, ожиљак мали. Такође, сама интервенција се може се добро приказати и документовати. Опоравак је знатно краћи, те су и трошкови лечења мањи. Дужина кућног лечења и одсуство са посла је такође знатно краће у пацијената лечених ВАТС-ом. Могуће компликације ВАТС тимектомије попут крварења, интеркосталне неуралгије, пнеумоније, једнаке су онима у алтернативним методама тимектомије али са мањом учесталашћу. У односу на стандардну стернотомију, ВАТС тимектомија је подједнако ефикасна и значајно безбеднија метода са минималном стопом интра и постоперативних компликација.

## **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже проф. др Слободана Милисављевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Проф. др Слободан Милисављевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама

### 3.1 КОМПЕТЕНТНОСТ МЕНТОРА

1. Milošević B, **Milisavljević S**, Dončić N, Arsenijević M, Mrvić S, Stojković D, Marić N, Spasić M. Flail Chest in a Polytraumatized patient: Management and Treatment–Case report. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(8):786-90.
2. Spasić M, Arsenijević M, Dončić N, Mrvić S, Stojković D, Milošević B, **Milisavljević S**. A Rare Case of Traumatic Chylothorax after Blunt Thoracic Trauma: Case Report. *Srp Arh Celok Lek.* 2017;145(1-2):73-76.
3. Stepanovic ZL, **Milisavljevic SS**, Prodanovic NS, Stahel PF; With expert commentary by. Open scapulothoracic dissociation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4):698-700.
4. Jeremic B, Filipovic N, Milicic B, **Milisavljevic S**. Radiation therapy (RT) and chemotherapy (CHT) in stage II non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical entity neglected by radiation oncologists? *Lung Cancer* 2015; 90(3):622-3.
5. Marić N, Stanić V, Ristanović A, Cvijanović V, **Milisavljević S**. A single incision transaxillary thoracoscopic sympathectomy. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(5):432-7.
6. Jeremić B, Miličić B, **Milisavljević S**. Radiotherapy alone vs. radiochemotherapy in patients with favorable prognosis of clinical stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013; 14(2):172-180.
7. **Milisavljevic S**, Grujovic NN, Mrvic S, Stojkovic D, Arsenijevic M, Jeremic B. Sternum resection and chest wall reconstruction with metaacrilate implant in tuberculosis. *Indian J Surg* 2013; 75(Suppl 1):257-260.
8. Jeremić B, Miličić B, **Milisavljević S**. Radiotherapy alone versus radiochemotherapy in patients with stage IIIA adenocarcinoma (ADC) of the lung. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(9):747-753.
9. Arsenijevic M, Mitrovic S, Milosavljevic M, Petrovic M, Djurdjevic P, **Milisavljevic S**. A rare case of coexistent intralobar and extralobar pulmonary sequestration. *Cent Eur J Med* 2013; 8(1):103-106.
10. Jeremić B, Miličić B, **Milisavljevic S**. Concurrent hyperfractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced (Stage III) non-small-cell lung cancer: single institution experience with 600 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(3):1157-1163

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Берислав Векић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Хирургија*, председник;
2. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Доц. др Бошко Милев**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

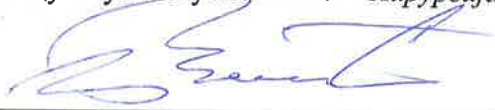
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Вања Костовски, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

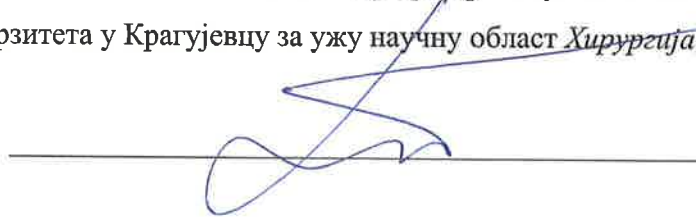
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Вање Костовског, под називом „Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигних тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступ“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Берислав Векић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Хирургија*, председник



**Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан



**Доц. др Бошко Милев**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије  
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан



У Крагујевцу, 21.03.2019. године