



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Вања В. Костовски

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

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Крагујевац, 2020. године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
MEDICAL FACULTY

Vanja V. Kostovski

**Analysis intra and postoperative clinical
outcomes after thymus tumor stage I and II
surgery depending upon surgical
approach**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2020

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Вања В. Костовски
Датум и место рођења: 15.10.1975. Власотинци
Садашње запослење: Специјалиста грудне хирургије у Клиници за грудну и кардиохирургију, Војномедицинска академија, Београд
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа
Број страница: 74
Број слика: 9
Број библиографских података: 95
Установа и место где је рад израђен: Клиника за грудну и кардиохирургију, Војномедицинска академија, Београд
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: Проф. др Слободан Милисављевић, Редован професор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 06.12.2018.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-483/14 од 14.06.2019
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none">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.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: <ol style="list-style-type: none">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.
Датум одбране дисертације:

DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE IN ENGLISH

<i>I Author</i>
Name and surname: Vanja V. Kostovski
Date and place of birth: 15.10.1975. Vlasotinci
Current employment: thoracic surgeon in Clinic for thoracic and cardiac surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
<i>II Doctoral Dissertation</i>
Title: Analysis intra and postoperative clinical outcomes after thymus tumor stage I and II surgery depending upon surgical approach
No. of pages: 73
No. of images: 9
No. of bibliographic data: 95
Institution and place of work: Clinic for thoracic and cardiac surgery, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: Full Professor, Slobodan Milisavljević, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
<i>III Grade and Dissertation Defence</i>
Topic Application Date: December 6 th 2018
Decision number and date of acceptance of the doctoral dissertation topic: IV-03-483/14 14.06.2019
Commission for evaluation of scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Full Professor, Berislav Vekić, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Chairman; 2. Full Professor, Dragče Radovanović, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Member; 3. Ass. Professor, Boško Milev, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Defence, Member
Commission for evaluation and defense of doctoral dissertation: 1. Full Professor, Berislav Vekić, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Chairman; 2. Full Professor, Dragče Radovanović, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Member; 3. Ass. Professor, Boško Milev, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, University of Defence, Member
Date of Dissertation Defense:

САЖЕТАК

Увод: Ресекција/ операција је први и најважнији модалитет лечења тумора тимуса; могућност спровођења комплетне ресекције је најзначајнији параметар који дефинише дугорочну прогнозу. 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 реферише отворена хирургија као терапијски приступ.

Метод: Студија је обухватила 148 пацијената са примарним тумора тимуса лечених у Клиници за грудну и кардиохирургију ВМА у периоду између маја 2006. и фебруара 2018. године. Од укупног броја оперисаних, 116 пацијената је имало патохистолошки верификован стадијум I–II тимома по Масаока класификацији. Користећи пропензити скор базиран на 6 базалних збуњујућих варијабли (пол, старост, индекс телесне масе, присуство мијастеније, величина тумора, стадијум по Масаока-Кога класификацији) сваки пацијент у групи лечених ВАТС-ом је „мечован“ са пацијентом у групи лечених стандардном тимектомијом са истим пропензити скором. Онколошки и периоперативни исходи (интраоперативни и постоперативни) који утичу на ефикасност и безбедност хируршке технике су анализирани и упоређени између две групе.

Резултати: Од 116 пацијената са Масаока-Кога стадијумом I–II тимома, 100 пацијената (86.2%) је мечовано. Од 50 пацијената оперисаних ВАТС-ом, у 34 пацијента (68%) је примењен унипортални приступ, у 13 пацијената (26%) бипортални, а у 3 пацијента (6%) трипортални приступ. ВАТС операција је значајно краће трајала ($p < 0.001$), као и торакална дренажа и хоспитализација пацијената оперисаних ВАТС-ом ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Лечени ВАТС-ом су се касније јављали на контролу ($p < 0.001$). Није било разлике у погледу ВАС скор за бол, као ни у погледу времена настанка рецидива између испитиваних група ($p = 0.305$, $p = 0.268$).

Закључак: Наше истраживање је резултирало клинички значајним подацима о ВАТС торакоскопији као доминатном оперативном путу у поређењу са стандардном тимектомијом, који су потврдили већу безбедност и већу ефикасности ВАТС-а, као и мању учесталост постоперативних компликација и бржи опоравак. У односу на стандардну стернотомију, ВАТС тимектомија је подједнако ефикасна и значајно безбеднија метода са минималном стопом интра и постоперативних компликација.

Кључне речи: тимом, видео асистирана торакоскопија, отворена тимектомија

SUMMARY

Introduction: Complete resection is the first and the most important modality of treatment of thymus tumors; the radicality of the resection defines long-term prognosis. There are some controversies considering the indication for surgery, surgical approach, surgical methods and the extensiveness of resection. Minimally invasive method is recommended in stage I–II thymoma, but for stage III there are no data considering long-term survival, so the referred surgical approach is standard thymectomy.

Method: The study included 148 patients with primary thymus tumor, treated between May 2006 and February 2018 in Clinic for cardiothoracic surgery MMA. 116 treated patients had pathohistologically verified Masaoka-Koga stage I and II thymoma. By using propensity score analysis (based on 6 variables: sex, age, body mass index, myasthenia, tumor size, Masaoka classification stage) every patient treated with VATS was matched with the patient treated with standard thymectomy with the same propensity score. Oncological (direct post-operative survival, recurrence) and perioperative outcomes (intra and postoperative complications, length of hospitalization) that affect the efficacy and safety of surgical techniques have been analyzed and compared between the two groups.

Results: From the total number of 116 patients with Masaoka-Koga stage I-II thymoma, 100 patients (86.2%) were matched. Among 50 patients operated by VATS, 34 patients (68%) were treated by uniportal approach, 13 (26%) by biportal and 3 (6%) by threeportal approach. The VATS intervention had shorter intervention time, duration of chest tube placement and post-operative hospital stay ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). There was a significant difference in terms of late control, VATS treated patients came later ($p < 0.001$). There was no significant difference between the groups regarding visual analog scale score, as well as in terms of the time of recurrence ($p = 0.305$, $p = 0.268$).

Conclusion: Our study resulted in clinically relevant data considering VATS thoracoscopy as the dominant surgical approach compared to standard thymectomy, supporting previous knowledge considering safety and effectiveness of VATS technic, as well as less incidence of postoperative complications and shorter recovery. Compared to standard sternotomy, VATS thymectomy is an equally effective and significantly safer method with a minimum rate of intra and postoperative complications.

Keywords: thymoma, video assisted thoracoscopy, open thymectomy

САДРЖАЈ:

1. УВОД

1.1.	Анатомија грудног коша.....	1
1.2.	Анатомски (четворопросторни) модел поделе медијастинума.....	1
1.3.	Тропросторни модел поделе медијастинума и модификације.....	1
1.4.	Анатомија и локализација грудне жлезде (тимуса).....	3
1.5.	Артеријска и венска васкуларизација грудне жлезде.....	5
1.6.	Ембриолошко порекло и развој грудне жлезде.....	5
1.7.	Хистолошка грађа грудне жлезде.....	6
1.8.	Физиологија грудне жлезде.....	9
1.9.	Тимус и друга обољења.....	9
1.10.	Стечена аутоимуна мијастенија гравис.....	10
1.11.	Тумори тимуса.....	13
1.12.	Клиничка слика и дијагноза тумора тимуса.....	14
1.13.	Тумори тимуса и мијастенија гравис.....	14
1.14.	Лечење тумора тимуса.....	14
1.15.	Медикаментозна терапија тимома.....	15
1.16.	Оперативно лечење тумора тимуса.....	16
1.16.1	T1 – Трансцервикална тимектомија по Куперу.....	21
1.16.2.	T2 – Видеоасистирана тимектомија.....	22
1.16.3.	T3 - Транстернална тимектомија.....	22
1.17.	Ресекција/ операција је први и најважнији модалитет лечења тумора тимуса.....	22
2.	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	23
3.	ХИПОТЕЗА	23
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	23
А	ВРСТА СТУДИЈЕ.....	23
Б	ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ.....	25
В	УЗОРКОВАЊЕ.....	25
Г	ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ.....	25
Д	СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА.....	25
Ђ	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА.....	26
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	27
6.	ДИСКУСИЈА.....	53
7.	ЗАКЉУЧЦИ.....	58
8.	ЛИТЕРАТУРА.....	59

1. УВОД

1.1. Анатомија грудног коша

Медијастинум се дефинише као грудни простор између две плеуралне шупљине. Он се проксимално пружа до горње торакалне апертуре, дистално га ограничава горња површина дијафрагме. Са предње стране се налази унутрашња страна грудне кости, а позади торакални део кичменог стуба. Поред тимуса, од важнијих структура у медијастинуму су смештени срце са великим крвним судовима, душник са главним бронхима, једњак, лимфни судови. Постоји неколико међународно договорених подела самог медијастинума. Уопштено, медијастинум се може поделити на три или четири простора, у зависности да ли се у оквиру поделе горњи медијастинум разматра као засебна целина или не (1-4).

1.2. Анатомски (четворопросторни) модел поделе медијастинума

Овај модел поделе медијастинума се још назива и анатомска подела и описиван је у Грејовој анатомији. По овом моделу, медијастинум је подељен на горњи, предњи, средњи и задњи (Табела 1) (1-4).

Табела 1 Анатомски (четворопросторни) модел поделе медијастинума

Медијастинални простор	Структуре грудног коша смештене у медијастинални простор
Горњи медијастинум	горњи део тимуса, аорта, велики крвни судови, душник, кранијална 1/3 једњака, нервне структуре (вагус, френикус, лимфатично ткиво са дуктусом торакикусом)
Предњи медијастинум	горња површина дијафрагме, напред унутрашња страна тела грудне кости, позади предња страна перикарда
Средњи медијастинум	перикард са садржајем, делове главних бронха са рачвом душника и припадајуће лимфне структуре
Задњи медијастинум	једњак, десцедентни део грудне аорте, вена азигос, симпатички ланац, лимфно ткиво, симпатички ланац, дуктус торакикус

1.3. Тропросторни модел поделе медијастинума и модификације

Код традиционалног тропросторног модела постоје предњи, средњи и задњи медијастинум. Разлика у односу на претходну класификацију је што горњи медијастинум не постоји као засебан ентитет, већ се припаја предњем медијастинуму (3). *Shields*-овом класификацијом из 1972. године је модификована оригинална подела у оквиру тропросторног модела са променом граница тих простора (Табела 2).

Табела 2 Shields-ова модификација тропросторног модела поделе медијастинума

Медијастинални простор	Границе простора	Структуре грудног коша смештене у медијастинални простор
Предњи медијастинум	грудна кост, завршни делови брахицефаличних вена, позади до великих крвних судова и перикарда	тимус, мамарни крвни судови, лимфни чворови и масно ткиво, евентуално ектопична штитаста и параштитасте жлезде
Средњи (висцерални) медијастинум	задња страна горњег дела стернума горња торакална апертура, грудна кичма и паравертебрални сулкуси	перикард, срце, велики крвни судови, велике висцералне структуре, душник, проксимални делови главних бронха и једњак, нервне структуре (<i>n. vagus</i> , <i>n. phrenicus</i> , супра и парааортна тела, мултипле нервне плексусе и влакна), <i>d. thoracicus</i> , лимфне судове и лимфне чворове, завршне делове азигосног венског система, везивно и масно ткиво
Задњи медијастинум (паравертебрални сулкуси)	простор са обе стране кичменог стуба, испред припадајућих делова ребара која се узглобљавају са кичменим стубом	интеркосталне артерије, вене и нерви, грудни спинали ганглиони, симпатички ланац са својим главним гранама, везивно и лимфно ткиво и већи део азигосног венског система

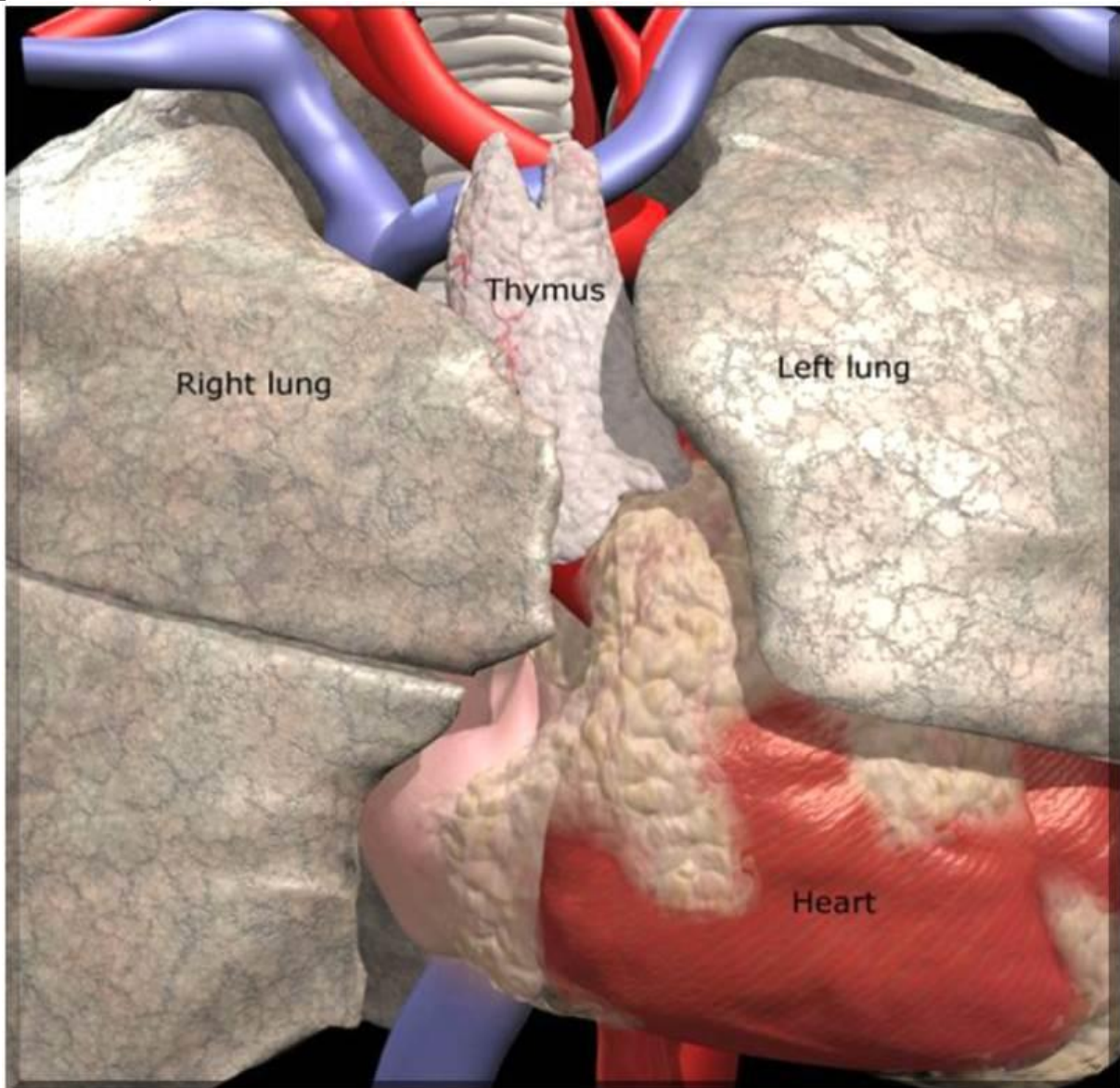
Интернационална група за тимусне малигнитете је предложила класификацију која је модификација претходно предложеног модела Јапанске асоцијације за истраживање тимуса (JAPT), базираног на скенерској подели (Табела 3) (5).

Табела 3 Модификација поделе медијастинума предложена од стране ИТМИГ-а

Медијастинални простор	Границе простора	Структуре грудног коша смештене у медијастинални простор
Предњи медијастинум	грудна кост, позади до перикарда	тимус, масно ткиво, лева брахицефалична вена која обгрљује срце и перикард
Средњи медијастинум	од перикарда до линије која спаја тачке које су лоциране на 1 цм постериорно од вентралне површине грудних пршљенова	срце и васкуларне структуре срца, горњу шупљу вену, асцендентну аорту и лук, десцендентна грудна аорта, интраперикардијални део плућних артерија, <i>d. thoracicus</i> душник, рачва душника, једњак
Задњи медијастинум	позади дуж постериорне површине теча грудних пршљенова и латералног аспекта трансферзалних наставака пршљенских тела	торакална кичма, паравертебрално меко ткиво

1.4. Анатомија и локализација грудне жлезде (тимуса)

Тимус је непарни орган лимфатичне грађе, смештен својим већим делом у предњем и горњем медијастинуму и мањим делом у врату. Већ код новорођенчета је добро развијен, са тежином која достиже до 15 г. Његова највећа активност је око треће године и прогресивно се повећава до пубертета, када достиже максималну величину али не и функцију. У овом периоду је просечних димензија 5,5cm x 3,7cm x 1cm, са тежином око 35-40 г. После пубертета креће у инволуцију, специфично ткиво се замењује масним, да би код одраслих маса грудне жлезде била између 5 и 25 г. Ретко, специфично ткиво остаје и у каснијем животном добу, када говоримо о „*thymus persistens*“ (1-8) (Слика 1).



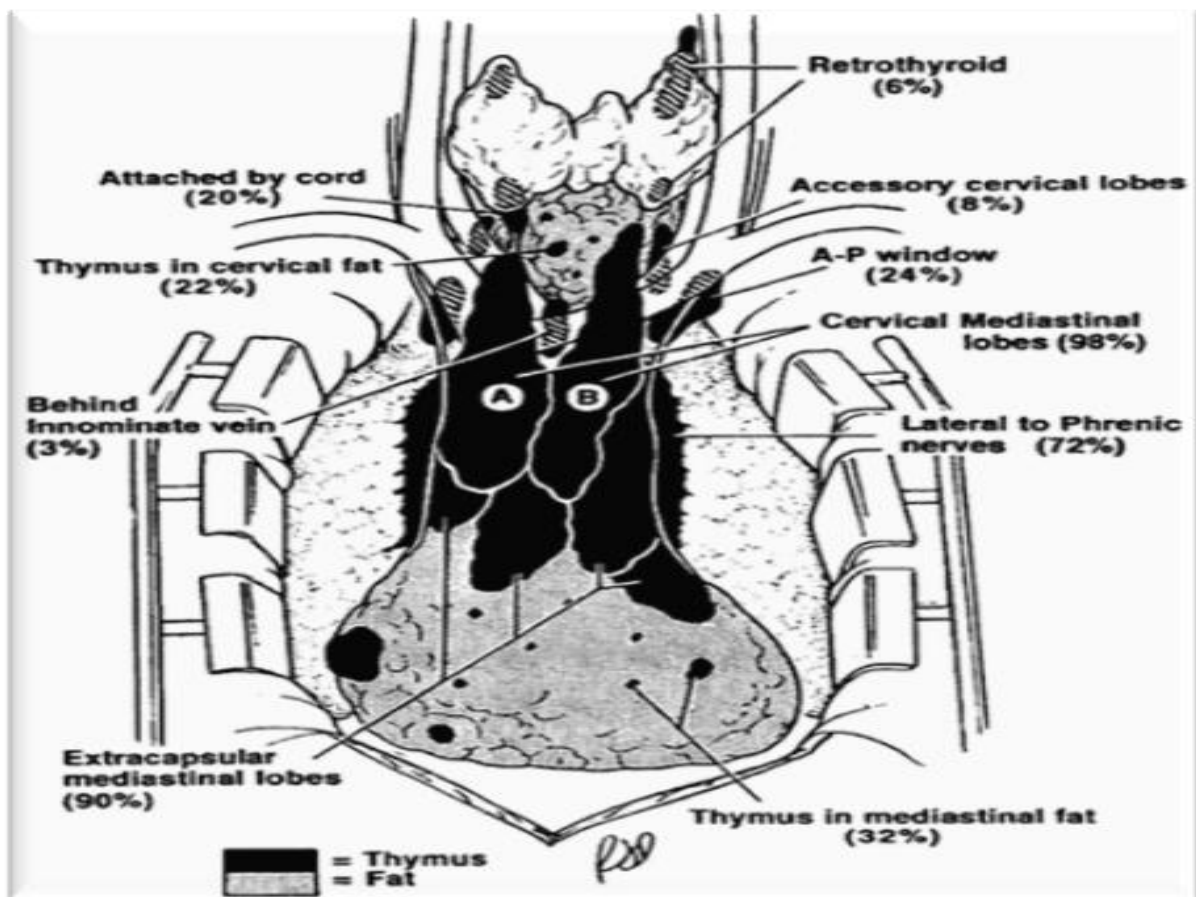
Слика 1. Локализација и анатомски односи тимуса и околних структура (Доц др Н. Марић и сар.)

Облика је лептира или слова „Н“. Овакав облик му дају два режња спојена мостом ткива у средини, тако да тимус има два горња и два доња рога. Мањој асиметрији доприноси десни режањ који је нешто волуминознији. Варијације облика су ретке,

међу њима најчешћа је у виду моста који спаја доње рокове и жлезди даје изглед слова „V“. Топографски се може поделити на вратни и грудни део. Вратни део тимуса је мањи, и досеже својим проксималним делом до тироидне жлезде са којим је у вези преко тиреотимичног лигамента. Смештен је између површног и претрахеалног листа вратне фасције. Испред њега су потхиоидни мишићи а иза душник са суседним предњим вратним дубоким лимфним нодусима. Грудни део тимуса досеже до нивоа IV ребарне вратне хрскавице, налажући посредством везивног омотача директно на задњу страну манубријума грудне кости. Испод нивоа II ребарне хрскавице, између тимуса и тела грудне кости се увлачи костомедијастинални рецес плеуре. Позади тимус налаже на перикард и велике васкуларне структуре и то с десна улево: горњу шупљу вену, десну брахиоцефаличну вену, леву брахиоцефаличну вену са којом остварује најблискији контакт и сасвим лево заједничку каротидну артерију и леву поткључну артерију. Иза и бочно од тимуса пролазе оба френична нерва и вагуси (1-8).

Међу варијацијама раста и позиције тимуса су:

1. делимичан или потпуни недостатак спуштања једног или оба лобуса;
2. екстракапсуларна локализација тимусног ткива (у врату због делимичне миграције у току ембрионалног развоја, унутра плућног паренхима, у медијастиналном масном ткиву, у масном ткиву иза рачве душника, у кардиофреничном углу и врату, као и у регији френичних нерава, иза леве брахицефаличне вене, у АП прозору и аортокавалном жлебу) (Слика 2) (1-8).



Слика 2 Варијације у локализацији тимуисног ткива(Доц др Н. Марић и сар.)

Подаци из студије која је укључила серију од 50 оперисаних пацијената са мијастенијом гравис указују на врло велику учесталости постојања екстрагландуларног ткива тимуса, чије је постојање у цервикалном простору доказано у скоро 1/3

оперисаних, док су у скоро свих (98%) оперисаних нађене колекције у медијастинуму (9).

Велика мета-анализа *Li*-а и сар. обухватила је и студију која указује на постојање колекција тимусног ткива у врату, такође у нешто више од трећине оперисаних, са спорадичном трансформацијом у епителијални тимусни карцином или тимичне цисте (10).

Са клиничког аспекта, ове варијације су битне, јер дефинишу радикалност оперативног приступа; код радикалне тимектомије, уз тимус се уклања сво медијастинално масно ткиво, као и околно ткиво од дијафрагме до горње торакалне апертуре, као и латерално од френичних нерава (1-4).

1.5. Артеријска и венска васкуларизација грудне жлезде

Артеријска васкуларизација тимуса у грудном делу се обезбеђује из гр. *thymici* који настају од а. *thoracicae interne* и мањим делом од а. *pericardiophrenicae*, док у вратном делу ове гране настају из а. *thyroideae inferior* (1-4).

Венска дренажа тимуса се одвија мањим делом венским судовима који одговарају побројаним артеријама, а главна дренажа је кроз вентрални венски трункус- *Keynessov*-а велика вена. Венски трункус формирају венски судови сваког лобуса који се спајају на задњој површини тимуса. Ова вена се као засебан суд улива у леву брахиоцефаличну вену. Од анатомских варијација, среће се постојање више појединачних мањих вена које се уливају у околне вене већег калибра, што се виђа код увећаног тимуса (1-4).

1.6. Ембриолошко порекло и развој грудне жлезде

Развој тимуса код људи почиње у 6. недељи гестације, од вентралних израстака трећих фарингеалних шпагова. Комплетан фарингелни (ждрелни) апарат се развија од 21. дана зачећа. Евагинацијом ендодерма се формирају ждрелни шпагови (*lat. saccus pharyngealis, eng. pharyngeal pouch*). Истовремено са формирањем шпагова, развијају се усеци (*lat. sulcus pharyngealis, engl. pharyngeal cleft*) у које ураста мезенхим и приближава се дну одговарајућег шпага. Сукцесивно се на тај начин се у кранио-каудалном правцу развија 5 шпагова и 4 усека. Ткивна задебљања између усека и шпагова која представљају међусобно паралелне ваљкасте личне наборе са бочних и предњих страна ждрелне шупљине називају се шкржни или ждрелни лукови (*lat. arcus pharyngealis s. branchialis, engl. pharyngeal arch*). Фарингеални лукови су настали растом ћелија мезодерма и миграцијом ћелија са нервног гребена (набор, креста). Миграцију започиње и контролише ендодерм који је евагинацијом формирао шпагове. Миграција ћелија нервног гребена је сигнал за иницијацију развоја тимуса. Фарингеалних лукова има 6, 5. је рудиментиран, а 6. слабо развијен. Према све заступљенијем становишту, за настанак епитела тимуса су битни 3. и 4. фарингеални шпаг. За иницијацију развоја тимуса потребна је интеракција ових шпагова са мезенхимом који потиче из неуралног гребена у фази 10 сомита (23. дан). Од ектодермалних ћелија ће настати епителне ћелије кортекса, док ендодермалне ћелије постају извор за развој медуларног епитела (6-7).

У седмој недељи долази до елонгације примордија тимуса (вентралних израстака 3. фарингеалног шпага) који задржавају везу са дорзалним израстком 3. фарингеалног шпага. Десна и лева ткива тимичних примордија се померају према средњој линији каудално од примордијума штитњаче и до 8. недеље успостављају контакт са њом али се не фузионишу. Приликом миграције и спуштања комплетног трећег фарингеалног лука, 3. паротидне жлезде се одвајају од вентралног израстка, на тај начин формирајући ипсилатерални тимусни пупољак. Даља миграција и спуштање тимусних пупољака напредује испред великих крвних судова у медијастинуму до вентралног аспекта перикардијума (6-7).

Два тимусна пупољка се устичу вентрално према врећици аорте а потом им се придружује везивно ткиво. Ћелије тимуса формирају збијену епителну масу којој се касније смањује компактност стварајући на тај начин епителијалну мрежу (циторетикулум) у коју мигрирају лимфоидне стем ћелије из костне сржи. Диференцијација тимуса на кору и срж се одвија у ембриону величине 4 цм. Срж настаје у централном делу и дубљим деловима лобулуса хипертрофијом циторетикулума, која је праћена миграцијом или дегенерацијом тимоцита. Касније се Хасалова телашца појављују као инволутивни кластери циторетикулума (6-7).

Тимусне епителне ћелије (ТЕЋ) су подељене у кортикалне ТЕЋ (к ТЕЋ) које се налазе у спољњем кортексу регије и медуларне ТЕЋ (м ТЕЋ) смештене у унутрашњем делу медуле. Ове две групе ТЕЋ-а играју различите улоге у позитивној и негативној селекцији током сазревања тимоцита. Путем имунохистохемије и проточне цитометрије, ове епителне ћелије тимусног кортекса и тимусне медуле се могу разликовати на основу карактеристичних површинских антигена. Локализација ТЕЋ-а у тимусу новорођенчета одражава различит фенотип епителних ћелија у кортексу и медули. Клиничка важност разликовања фенотипа се огледа у чињеници да се имунохистохемијске и морфолошке карактеристике кортикалних и медуларних епителних ћелија користе за класификацију епителних тумора тимуса (тимома), од којих је већина са преминацијом кортикалних епителних ћелија. Од 10. недеље, више од 95% ћелија припада Т-линији са неколико еритробласти и Б лимфоцита. Ћелије макрофага продиру у срж у 14. недељи. Тимус је потпуно диференциран у 17. недељи, након чега ће се главни тип тимоцита (ТДТ +) производити до краја живота (1-4, 6-7).

1.7. Хистолошка грађа грудне жлезде

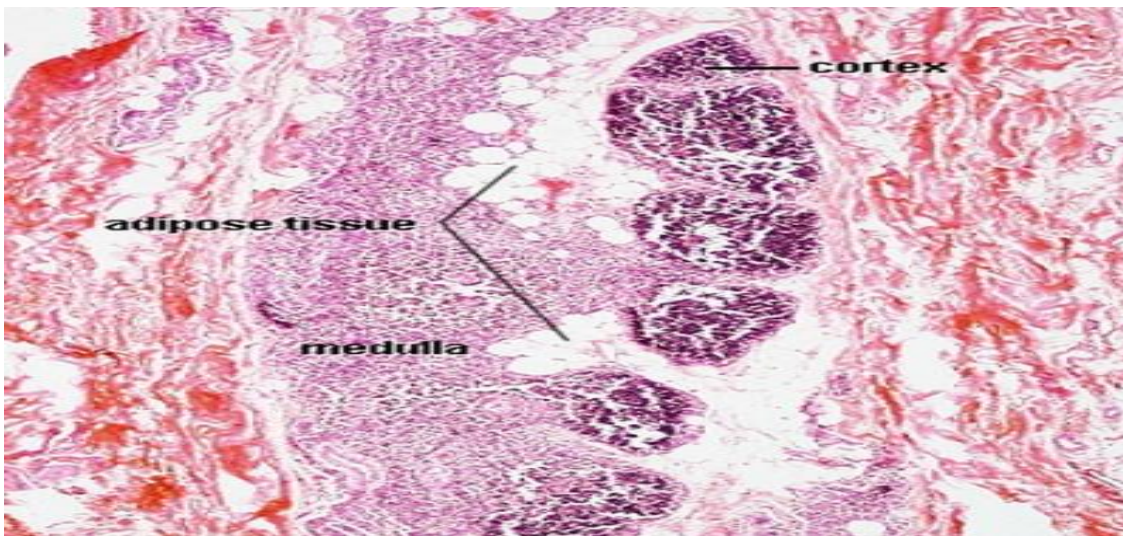
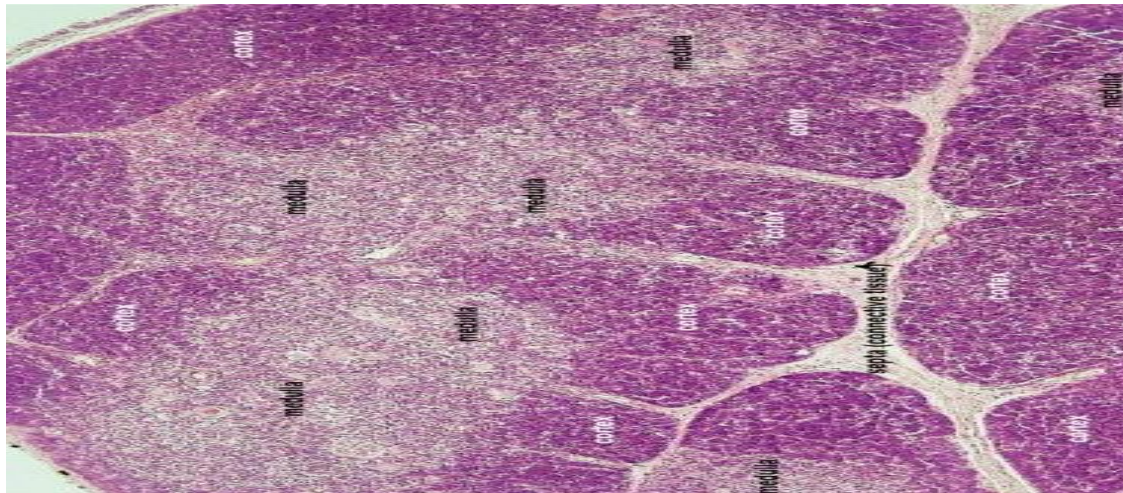
Сваки режањ тимуса је прекривен фиброзном капсулом која се у виду септи везивног ткиван продужава у паренхим. Септе деле жлезду на лобулусе дијаметра до 0.5 до 2 мм. Лобулус се састоји од кортекса и медуле, а медуларни део једног лобулуса се простире у околне медуларне просторе. Кортекс граде тимоцити и мешавина епителних и мезенхималних ћелија. Тимусне епителне ћелије (ТЕЋ) се могу поделити на кортикалне ТЕЋ и медуларне ТЕЋ. Ови резервоари ћелија потичу од прекурсорских бипотентних ТЕЋ, које се могу диференцирати у било коју од ове две групе. Медуларне ћелије изгледају електронски гушће од периферних (кортикални) ћелија епитела. Сличне тамно обојене ћелије епитела такође се могу видети у унутрашњем кортексу. Типови ћелија у ове две области су хетерогени, што се огледа у различитим антигенским детерминантама нађеним и у другим ћелијама тимуса (6-7).

Имунохистохемијска испитивања показују функционалну хетерогеност ТЕЋ-а, показујући различит имунохистохемијски фенотип у свакој од ових зона: субкортикалним, унутрашњем кортексу медуларним областима, укључујући и оне из Хасалових телашаца. Субкапсуларне епителне ћелије и медуларне ћелије епитела имају сличну али не и идентичну експресију антигена. Обе врсте ћелија имају сличну али не и идентичну експресију антигена. Обе врсте ћелија имају секреторну функцију, али су различити хормони тимуса имунохистохемијски идентификовани унутар цитоплазме ових ћелија: тимопоетин, тимосин алфа, тимулин, тимосин бета (6-7, 11-13). Унутрашње кортикалне ћелије имају различите антигене и несекреторне су. У медуларном делу жлезде се налазе велике епителне ћелије са масом тонофиламената и добро развијеним и присутним гранулираним ендоплазматским ретикулумом и бројним цитоплазматским везикулама. Ове ћелије су често смештене у кератинизираним структурама познатим као Хасалова телашца. У медуларном делу жлезде се налазе велике епителне ћелије са масом тонофиламената и добро развијеним и присутним гранулираним ендоплазматским ретикулумом и бројним цитоплазматским везикулама. Ове ћелије често су смештене у кератинизираним структурама познатим као Хасалова

телашца. Ове сложене цевасте структуре састављене су од накупина зрелих ћелија медуларног епитела које формирају концентричне слојеве са различитим степеном централне кератинизације, калцификације или обоје. Повремено ове структуре могу постати цистичне. Хасалова телашца снажно реагују на тешки високомолекуларни кератин- карактеристика зрелих ћелија епитела. Лимфоцити (тимоцити) доминирају у хистолошкој слици жлезде. Ембриолошки, у 10. недељи протимоцити синтетисани у јетру до 7. недеље гестације колонизују тимус. Од 22. недеље надаље главну улогу у продукцији тимоцита преузима коштана срж. У почетку ћелије мигрирају према спољашњем кортексу и кортикомедуларном споју. У тренутку уласка у тимус, протимоцити су незрели, троструко негативни Т лимфоцити (ЦД3, ЦД4, ЦД8). ЦД број се односи на степен диференцијације свих површинских маркера који су природно негативни код незрелих ћелија, али матурацијом – доласком у контакт постају позитивне (имунокомпетентне) на разна моноклонална антитела (6-7, 11-13).

Селекција тимоцита се одвија помоћу тзв. Афинитетног модела, процеса који јарактерише интеракција између Т –ћелијских рецептора и сопствених пептида МХЦ комплекса. (Слика 8). Снажне интеракције између рецептора и пептида воде овакав тимоцит у програмирану ћелијску смрт- апоптозу, што представља негативну селекцију. Насупрот томе, слабе интеракције штите тимоцит од покретања апоптозе тако што занемарују овакву интеракцију сматрајући је неугрожавајућом за свој имуни систем и натај начин се промовише позитивна селекција. Овај процес сазревања осигурава толеранцију сопствених антигена и омогућава препознавање и елиминацију страног антигена који уђе у организам. Процес сазревања је такође неопходан за селекцију Т лимфоцита који не препознају сопствене антигене (Слика 8). Током овог процеса, тимоцити постану троструко позитивни (ЦД3, ЦД4, ЦД8). Како се сазревање ближи завршетку, Т лимфоцити постају било ЦД3, ЦД 4 двоопозитивне ћелије „*inducer cells*“ + или ЦД3 +, ЦД8 + двоопозитивне. Овај сложен процес сазревања је регулисан цитокинима, молекулима ћелијске адхезије, тимусним полипептидним хормонима, и *self- antigen* презентујућим ћелијама. Крај матурације доводи до губитка ЦД3+ и стварања ЦД4 + Т лимфоцита који постају помоћничке Т ћелије (чешће) или ЦД8+ тј. цитотоксичне супресорске ћелије. Помоћничке Т ћелије такође промовишу стварање антитела помоћу Б лимфоцита. У зрелости, тимоцити смештени субкапсуларно чине 0,5% до 5% укупних Т лимфоцита, кортикално смештени тимоцити 60% до 80%, а медуларно лоцирани тимоцити 15% до 20%. Већина лимфоцита тимуса умире у кортексу томуса процесом апоптозе (програмиране ћелијске смрти), а само око 10 % зрелих тимоцита доспева у крвоток (6-7, 11-13).

Са старењем, инволутивни тимус показује смањење лимфоцита, Хасалових телашаца и других хистолошких елемената. Макрофаги и масне ћелије оптерећене липидима повећавају се у броју, али нормално тимусно ткиво, иако атрофично, постоји током целог живот. Епително стромално ткиво, нарочито кортекс, замењено је мастима. Одељак Т ћелија показује смањење ЦД 4 + ћелија а старији тимус је ослабљен у својој способности да реопулира Т ћелије када је то неопходно (Слика 3) (6-7, 11-13).



Слика 3 Хистолошка слика тимуса у младе особе (горе) и хистолошка слика инволутивног тимуса у старије особе (Зарић и сар.)

Сем горе наведених врста ћелија у тимусу се могу наћи и друге врсте ћелија (Табела 4).

Табела 4 Врсте ћелија тимуса

Врсте ћелија	Подврста ћелија	Локализација и организација у тимусу
лимфоцити	б лимфоцити, незрели б лимфоцити, <i>natural killer</i> ћелије	групе лимфоидних фоликула или као појединачни унутар тимуса
мононуклеарне ћелије	мононуклерани макрофази	фагоцитоза тимоцита у фази диференцијације
неуроендокрине ћелије	карциноидни тумори	калцитонин позитиван медуларни тумор
миоидне ћелије	мијастенија гравис	ацидофилна цитоплазма, укрштени филаменти који реагују са антисерумом дајући актин и миозин, као и са тропонинским и ацетихолинским рецепторима
меланоцити	ћелије невуса	С100 позитивни, ниска реактивност на Ки67
ћелије паратириоидеје	ектопично ткиво	заједнички ембрионални развој, у или поред тимичног ткива

1.8. Физиологија грудне жлезде

Тимус је важан орган за развој ћелијског имунитета. Порекло тимусних лимфоцита је из костне срж још од феталног развоја. Ови протимоцити улазе у тимус, пролиферишу, добијају своју ћелијску имунокомпетентност и сазревају у Т лимфоците, већином двопозитивне ћелије, будуће помоћничке ћелије (ЦД 3 +, ЦД 4 +) и мањи део резервоара који одговара будућим цитотоксичним супресорским ћелијама (ЦД 3 +, ЦД 8 +) (8,11-13).

Правилна функција имуног система зависи од нормалног развоја како целуларног, тако и хуморалног имунитета. Тимус зависни систем као доминантно задужен за ћелијски имунитет се састоји од циеркулишућег резервоара Т лимфоцита. Ови лимфоцити су способни за разликовање сопствених од страних антигена и задужени су за имунолошке реакције ћелијски посредоване (одложене реакције преосетљивости, одбацивање алогофта). Хуморални имунитет је одговоран за производњу имуноглобулина (*IgA*, *IgG* и *IgM*) и специфичних антитела. Ова стимулација трансформације Б лимфоцита у имуноглобулин секретујући плазмоцит се одвија на начин завистан од *IL-4*. Било каква сметња у развоју било целуларног, било хуморалног имунитета може довести до једног од различитих синдрома имунолошког дефицита који су повезани са неоплазмама тимуса као и са урођеном хипоплазијом и агенезијом тимуса. Тимус производи најмање 30 различитих полипептида- тимусних хормона, чија је функција углавном посвећена сазревању имуног система. Тимозин је фамилија билошких активних пептида чија је маса између 1.000 и 15.000 Далтона. Тимозин –алфа -1 и тимозин –алфа -4 стимулиши односно супримирају имуни одговор, регулишу ћелијску активност, учествују у ремоделацији и ангиогенези крвних судова у повређеном ткиву и утичу на диференцијацију стем ћелија. Тимулин је неуроендокрини хормон са имунорегулаторном активношћу, у литератури познат као, *serum thymic factor* “–серумски тимични фактор. Он је важан у диференцијацији Т лимфоцита, а приписује му се значајна улога у метабилизму цинка. Посредује у инфламаторним реакцијама. Тимопоетин, у литератури познат као TP-5 (*thymic fraction V*), има улогу у имунорегулацији и задужен је за диференцијацију и сазревање Т ћелија. Тимични хуморални фактор - γ 2 (*thymic humoral factor -THF*) утиче на умножавања Т лимфоцита, стимулише њихову функцију, стимулише продукцију IL-2, потенцира терапијско дејство на малигне процесе, учествује у реакцији калем против домаћина. Тимични фактори и хормони утичу на друге ендокрине органе, и обратно, ендокрине жлезде путем излучених хормона утичу на развој структура тимуса као и на његову функцију (6-8,11-13).

1.9. Тимус и друга обољења

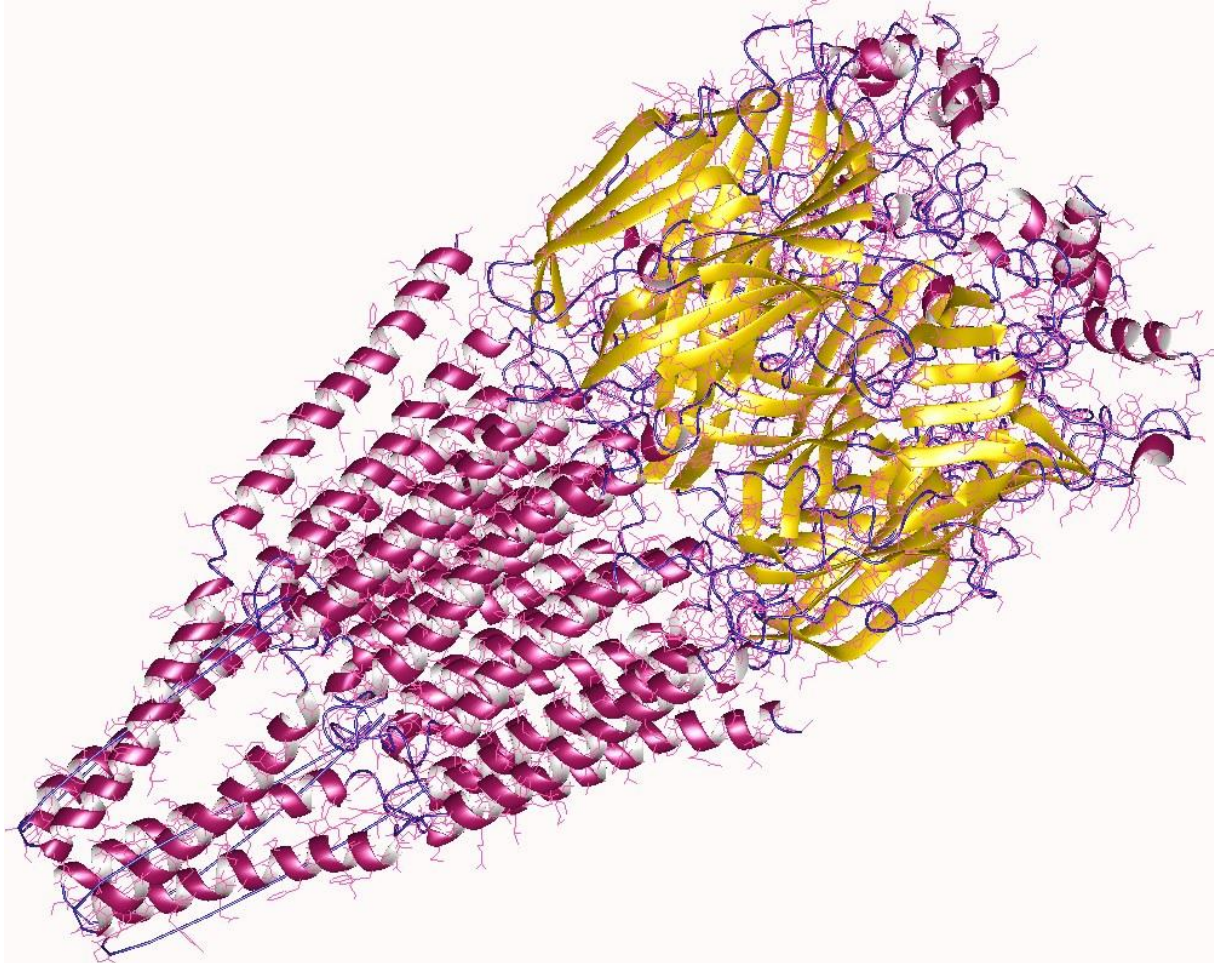
Поред претходно описаних интеракција, тимус је такође укључен у одређена аутоимуна, ендокринолошка, хематолошка, колагена и неуромускуларна оштећења (8, 14-19). Посебно су занимљиве имунолошке последице хируршки одстрањеног тимуса, јер је екстирпација најчешће коришћена операција када је у питању хирургија тимуса (20-22). Иако је тимектомија у одређеним случајевима, нарочито тимектомија код неонатуса, често повезана са значајним променама у имунитету, овај однос није примећен ни код одраслих, ни код педијатријских пацијената, те се може рећи да хируршка тимектомија, чак и у детињству, не резултира значајном дисфункцијом имуног система (21-22). Иако се број лимфоцита и тестови имунолошког капацитета могу умањити тимектомијом код људи, није нађена корелација ових лабораторијских података са неким од клиничких стања, тј. симптома имунодефицијенције. С изузетком емпиријског лечења мијастеније гравис и лечења тимусних неоплазми, нема јасних индикација за нека друга стања која би се потенцијално могла лечити тимектомијом (22).

1.10. Стечена аутоимуна мијастенија гравис

Стечена аутоимуна мијастенија гравис (МГ) је орган специфична аутоимуна болест коју карактеришу скелетно-мишићна заморљивост и/или слабост, успорен моторни одговор на понављану електричну стимулацију, симптоматско побољшање на примену лекова који их бирају ензиме који разграђују ацетилхолин (ацетилхолин-естераза) и често присуство антитела против никотинских ацетилхолинских рецептора (нАЦхР) који последично воде постсинаптичком блоку неуромишићне трансмисије. Може бити:

1. серопозитивна мијастенија гравис;
2. серонегативна мијастенија гравис;
3. комплетно (двоструко) серонегативна мијастенија гравис (17-18, 23).

Код око 10-20% болесника са МГ у серуму се не налазе антитела (Ат) према никотинском ацетилхолин рецептору (серонегативна МГ) (Слика 4).



Слика 4 Ацетилхолински рецептор (никотински) хетеропентамер, *Torpedo marmorata*.
Deposition authors: Unwin, N.; visualization author: User: Astrojan
<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2bg9>

Остали болесници који немају ни једна ни друга антитела се сврставају у групу комплетно (дупло) серонегативне МГ. Мањи број ових болесника има у свом серуму антитела усмерена према ЛРП4 (*low density lipoprotein receptor related protein 4*) (17, 23-26).

АЦхР су уствари ацетилхолин зависни јонски канал који се састоје из 5 субјединица од којих 2 чине алфа протеинске субјединице, затим бета, гама и делта. Аминокиселине у секвенци од 66 до 76 алфа субјединице су критични аутогени регион за развој аутоантитела на АЦхР (27).

Оштећење постсинаптичке мембране постигнуто активацијом комплемента (Ц5б – 9) води редукцији броја расположивих рецептора и то представља основни механизам којим се оштећује неуромишићна трансмисија. Наиме, серум пацијената који болују од МГ узрокује 2-3 пута већу деградацију рецептора; ендцитоза АЦхР је такође убрзана. Код око 10 - 20% болесника се РИА методом не могу открити циркулишућа анти-нАЦхР- Ат (серонегативна МГ). Клиничка слика ових болесника може бити са блажим симптомима али је одговор на тепапију идентичан као и код серпозитивне МГ (27-28). *HLA-DQ* хаплотип указује на 30 пута већи ризик од развоја МГ него у општој популацији што указује на генетску предиспозицију за развој овог обољења. Сем генетске предиспозиције окидачи могу бити и различити фактори из спољне средине (стрес, вирус) (27-28).

Хипотезу да је тимус одговоран за настанак МГ је први предложио *Weigert* још 1901.г (29). Тимус садржи све елементе који су теоретски неопходни за активацију АЦхР специфичних Т-ћелија. Ти елементи су: имуногени пептид АЦхР или пептид који би могао да „имитира“ рецептор, локалне антиген презентујуће ћелије (АП ћелије) односно у овом случају миодне ћелије које експримирају фрагменте пептида на површини у присуству антиген специфичних Т ћелија (АЦхР специфичних Т ћелија) и Б ћелије. У периферној крви се налази знатан број ових ауто реактивних Т ћелија које су способне да мобилишу Б ћелије одговорне за продукцију анти – АЦхР – Ат (17, 23-29).

Хиперплазија тимуса постоји код око 60-80% пацијената. Управо је у хиперплазији повећан број АП-ћелија тј миодних ћелија, а нарочито АЦхР специфичних Т ћелија (17, 23-29).

Код 5-15% пацијената са МГ је нађено да имају тимом, а чак 30-50% тимомом је удружено са клиничком сликом МГ. Примећено је да се клиничка слика МГ развије након откривања тимомом, и то после ресекције. Из овог разлога је неопходно да се учини комплетна тимектомија код свих антериорних медијастиналних маса. Сви пацијенти са суспектним тимомом треба да се пажљиво испитају о мишићној слабости, односно замору мускулатуре било да је булбарна, фарингеална, респираторна или мускулатура екстремитета/трупа (17, 23-29).

Просечна годишња стопа инциденце је од 2-4 на милион становника. Преваленца варира од 85 – 125 на 1.000.000 становника. Стопе морталитета се крећу од 0,2 – 1,7 особа на 1.000.000 становника (17-19, 23-29).

Табела 5 Осерманова и Генкинсова класификација Мијастеније гравис, модификована од стране MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) Преузето и модификовано из: *Toyka KV, Gold R. Treatment of myasthenia gravis. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2007;158:309–21.*

Тип	Клиничка форма	Симптоми
IB / MGFA I	Окуларна форма	Птоза, диплопија
IIa / MGFA II	Средње генерализована форма	Средња генерализована слабост
IIb / MGFA IIb	Фасциофарингеална форма	Средња генерализована слабост + булбарна слабост
III	Тешка акутна генерализована форма	Акутна тешка генерализована слабост + булбарна + респираторна инсуфицијенција
MGFA III	Средње тешка генерализована форма	Средња генерализована слабост са:

MGFA IIIa		Обухваћена мускулатура екстремитета / трупa > фасциофарингеалне мускулатуре
MGFA IIIb		Фасциофарингална/респираторна мускулатура > мускулатура екстремитета/трупa
IV	Тешка хронична генерализована форма	Тешка, често прегресивна општа слабост
MGFA IV	Тешка генерализована форма	
MGFA IVa		Обухваћена мускулатура екстремитета / трупa > фасциофарингеалне мускулатуре
MGFA IVb		Фасциофарингална/респираторна мускулатура > мускулатура екстремитета/трупa
V	Мијастенија са тешким резидуалним дефицитом	Озбиљна хронична форма са мишићном атрофијом
MGFA V	Тешка МГ са захтевањем интубације	

У клиничкој слици, манифестације заморљивости мишића се огледају у спуштању капака – појави двослика - окуларна форма, затим булбарна слабост која укључује уњкав говор или носни говор, отежано гутање, све до загрцнућа тј регургитације течности на нос, отежан изговор због заморљивости мишића језика, слабост вратних мишића са отежаним одржавањем главе (пацијенти се жале на „тешку главу”), респираторну слабост- отежано дисање у миру и слабост /заморљивост мукулатуре трупa/екстремитета са отежаним обављањем уобичајених дневних активности. У односу на клиничку слику одређује се и клиничка форма болести тј. тип и у односу на њу и терапија (Табела 5) (28).

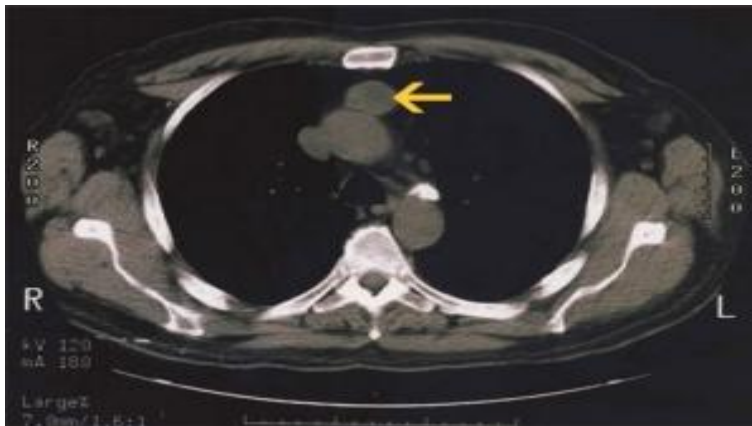
За дијагнозу је често довољна клиничка слика и неуролошки преглед, али за потврду се користе фармаколошки тестови тенсилонски и простигмински тест, као и електрофизиолошко тестирање. Међу имунолошким тестовима највећу вредност има тест откривања анти АЦхР антитела радиоимуноесеј (РИА) методом имунопреципитације хуманог АЦхР. Сензитивност теста је 90% код генерализоване форме и 50% код окуларне форме болести (30).

Тенсилонски тест се изводи убризгавањем едрoфонијум хлорида са постизањем побољшања код око 86% болесника са очном формом и код око 95% болесника са геенерализованом формом МГ (30-31). Простигмински тест у комбинацији са атропином је позитиван код око 75% болесника (28, 30).

Електрофизиолошким тестирањем (ЕМГ) верификује се типичан декремент амлитуде збирног евоцирног потенцијала мишића после супрамаксималне репетитивне стимулације нерва нискофреквентне струје од 2 – 3 Hz. Пад амлитуде петог евоцираног потенцијала за више од 10-12% се сматра позитивним налазом (17-19, 28, 30).

ЕМГ појединачног влакна (*SFEMG – single fiber EMG*) региструје потенцијале појединачних влакана и њихово кашњење (jitter – интервал између акционих потенцијала) између влакана исте моторне јединице. Карактеристичан налаз је продужење овог интервала, тј. кашњење са новим акционим потецијалом и блока импулса који уствари представља немогућност стварања новог акционог потенцијала када заостатак буде довољно велики да уђе у период када је окидање овог потецијала „закључано“ (31).

Радиолошка дијагностика има за циљ да открије промене у тимусу где мултидимензиона томографија поред других има највећу употребну вредност (Слика 5).



Слика 5 МСЦТ грудног коша којим се верификује тумор тимуса (Др Костовски и сар.)

У терапији се користи симптоматско и каузално лечење. Симптоматско лечење не делује на сам узрок болести већ на њену последицу тј слабост и заморљивост мишића. Користе се антихолинестеразна терапија (инхибиција разградње ацетилхолина) са последицом накупљања ацетилхолина у сувишку на нивоу постсинаптичке мембране и његовим везивањем за рецепторе и следственом ексцитацијом и контракцијом. Неуспех ове терапије настаје због смањења броја рецептора, које је у основи патогенезе и на шта ови лекови не утичу (32).

Каузална терапија укључује хируршко – отклањање тимуса, тимома и/или нехируршко лечење кортикостероидима (преднизон, метил преднизолон итд.), цитостатицима (имуран, циклофоафамид итд.). Циљ је смањење продукције аутоантитела и успорење деградације рецептора и увођење у комплетну стабилну ремисију пацијента (32).

У терапији се користе и привремени терапијски поступци: интравенски имуноглобулини и терапијске измене плазме којима се одстрањују како аутоантитела тако и проинфламаторни цитокини. Индикације су рефрактарна мијастенија, тешке хроничне форме, мијстенична криза, теже форме мијастеније пред планирану тимектомију и постоперативна погоршања (32-34).

Мијастеничка криза као засебан ентитет је компликација различитих форми мијастеније и по живот опасно стање које се дефинише као погоршање мишићне слабости која прогредира у респираторну инсуфицијенцију и захтева интубацију или неинвазивну вентилацију. Ово стање има и хируршки значај јер може да настане након тимектомије (32-34).

Стадијуми IIb, IIIb, IV по Осерману, тимоми и велике постоперативне компликације су независни предиктори постоперативне мијастеничне кризе код пацијената са МГ који су подвргнути тимектомији (34).

Око 16% свих пацијената има бар једну мијастеничну кризу. Кризи најчешће претходе прогресивна слабост, орофарингелни симптоми, рефракторност на антихолинестеразну терапију и инфекција. Уз респираторну потпору и примену антихолинестеразне терапије и кортикостероида, користе се измене плазме (35).

1.11. Тумори тимуса

Сви тумори порекла тимусних ћелија се могу поделити на:

1. тимоме (бенигни тумори са потенцијалом за малигну алтерацију и масс ефектом),
2. карциноме (солидне малигне неоплазме порекла тимичног епитела),
3. тимичне лимфоме (порекла прекурсора Т-АЛЛ и лимфома) и
4. малформације типа цервикалних циста и ектопичног цервикалног тимуса (1).

Тимусни карциноми спадају у групу епителних тумора тимуса, углавном лоцираних у предњем медијастинуму (1). Убрајају се у групу ретких и инвазивних малигнитета и чине до 1.5% свих малигних тумора, а само 0.06% свих тумора тимуса уопште (1, 36). 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 предилекције према полу (36-37).

1.12. Клиничка слика и дијагноза тумора тимуса

Имајући у виду да је у болесника са АЦхР позитивном МГ јасно доказана улога тимуса у етиопатогенези болести, може се очекивати преклапање клиничке слике МГ и масс ефекта тимуса. Са друге стране, тимусне промене нису регистроване у болесника са серонегативном МГ (али *MuSK* позитивном) те се сматра да тимус нема улогу у настанку и еволуцији ове форме МГ. Претходно речено потврдјено је патохистолошким налазом Т и Б лимфоцита у лимфоидним инфилтратима, уз интактну епителну границу и узрастено –зависну морфологију тимусних периваскуларних простора. Такође, у серији од 7 тимектомисаних болесника са *MuSK* позитивном МГ у већини је случајева патохистолошки верификовано нормално тимусно ткиво (38-39).

Четри од десет пацијената са тимомом нема симптоме када се открије тумор, који је у највећем броју случајева инцидентално регистрован на рендгенском снимку или ЦТ-у грудног коша. Већина тумора тимуса се открију у фази када почињу да дају симптоме. Симптоми могу да буду последица масс ефекта или део испољавања системских ефеката тумора. Обухватају отежано дисање, кашаљ са искашљављњем (често сукрвичавог садржаја), болове у грудима, отежано гутање, губитак апетита и телесне масе, синдром горње шупље вене, паранеопластичне синдроме (МГ, аплазија црвене крвне лозе, хипогамаглобулинемија) (17-19).

Дијагностички алгоритам, сем анамнезе и физикалног налаза, обухвата и рендгенски снимак срца и плућа, ЦТ грудног коша (пожељно са контрастним снимањем), а у посебним индикацијама, када постоји сумња на дисеминацију, позитронска емисиона томографија, магнетна резонанца, као и дијагностичка биопсија (17-19).

1.13. Тумори тимуса и мијастенија гравис

Тимектомија је обавезна у протоколу за лечење мијастеније гравис, јер је доказано да 6-12 месеци након након одстрањења радиолошки потврђеног тумора предњег медијастинума долази до знатног клиничког побољшања. Шта више, свим болесницима млађим од 60 година с генерализованим обликом мијастеније гравис без радиолошки потврђеног тумора предњег медијастинума, треба понудити опцију хируршке тимектомије. Препоруке иду даље, те се тимектомија сугерише чак и пацијентима са изолованим окуларним обликом због велике могућности прогресије болести (40). Студија која је трајала 12 година и пратила дугорочну ефикасност ВАТС тимектомије у склопу лечења нетимоматозне мијастеније гравис наводи побољшање у 91.6 % оперисаних и стабилну ремисију у 22.2% (41). Иранска студија која је трајала 20 месеци и укључила 31. пацијента коме је учињена ВАТС тимектомија десностраним приступом, наводи клиничко побољшање у 87% оперисаних и комплетну ремисију у 35% (42).

1.14. Лечење тумора тимуса

Лечењу тумора тимус се приступа мултидисциплинарно. Постоји неколико модалитета лечења, који се примењују сукцесивно или комбиновано, у зависности од локорегионалног ширења тумора:

1. хируршка екстирапација тумора;
2. хемиотерапија (неoadјувантна и адјувантна);
3. радиотерапија (телерадиотерапија, терапија усмереним снопом зрачења, интензивирани модулисана радиотерапија, стереотаксична аблативна радиотерапија);

4. хормонска терапија (употреба октреотида у комбинацији са преднизоном је довела до терапијског одговора, али дозирање и протокол нису још увек јасно дефинисани) 5. циљана (таргет) терапија;

6. имунотерапија (тестира се у клиничким студијама) (17-19, 43).

Хируршко лечење представља главни модалитет лечења тумора тимуса. У I стадијуму по Масаока-Кога класификацији хируршка ресекција представља довољан модалитет лечења, док је у II стадијуму комплетна ресекција праћена са 30-60 Gy (греја) постоперативне радиотерапије усмереним снопом зрачења. Стадијуми III-IV подразумевају обавезну неoadјувантну хемиотерапију праћену радикалном хирургијом. Хемиотерапија се аплицира као неoadјувантна (пре операције, да се редукује маса тумора и он учини ресектабилним) и адјувантна (после операције) (17-19, 43-44). Студија на 56 пацијената је потврдила да мултимодални третман тимома (III и IVA стадијум по Масаока-Кога класификацији) укључујући неoadјувантну терапију (3 циклуса комбинације цисплатин, епидоксорубин, етопозид) повећава вероватноћу комплетне ресекције тумора и дугорочно преживљавање (44).

Честа комбинације је цисплатин, доксорубин и циклофосфамид. Савремена имунотерапија малигних тумора обухвата примени антитуморских антитела и аутологих Т ћелија које уништавају ћелије тумора (пасивна имунотерапија) и појачање слабог антитуморског имунског одговора домаћина (активна имунотерапија) вакцинацијом и применом антитела која блокирају инхибиторне рецепторе (контролне тачке) Т лимфоцита. У тимичним туморима забележена је прекомерна експресија различитих фактора раста, регулаторних пептида и њихових рецептора. Они стимулишу аутокриним и паракриним раст. Онкогени који се са значајном учесталошћу јављају у тимичним туморима припадају фамилији тзв. *erythroblastic leukemia viral oncogen* (ERBB онкогени), *рецептори епидермалног фактора раста* (EGFR), *hairy-related 2 genes* (HER2 онкогени), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene* (KRAS онкогени) и протоонкогени тирозин- протеин киназе (с-KIT онкогени) (43-45).

1.15. Медикаментозна терапија тимом

Када је у питању комедикација пацијената са тимомом, битно је нагласити да око 40% пацијената има системску аутоимуноу болест. Од паранеопластичних синдрома најчешће се јавља миастенија гравис (30 до 50% болесника), аутоимуна аплазија еритроцита (5 до 10%) и хипогамаглобулинемија (0.2%–6% тимома) (46-52). Спорадично се јављају системски лупус еритематозус, реуматоидни артритис, нетимични карциноми (46-49).

Каузална терапија паранеопластичних синдрома удружених са тимомом укључује хируршко – отклањање тимуса, тимома и нехируршко лечење кортикостероидима (преднизон, метил преднизолон итд.), цитостатицима (азатиоприн, циклофосфамид итд.), имуноглобулинима и другом супортивном терапијом. Циљ је смањење продукције аутоантитела на различити структуре (ацетилхолински рецептор, еритробласте, еритропоетин), успорење деградације ацетилхолинских рецептора (у случају миастеније гравис) и увођење у комплетну стабилну ремисију пацијента (46-49).

Када је у питању изолована аплазија цревене лозе, сем тимектомије, која доводи до ремисије хематолошких абнормалности у 30% случајева, одржавање ремисије може захтевати и друге медикаменте као што су кортикостероиди, циклоспорин, циклофосфамид, уз обазривост због њихових нежељених дејстава (нефротоксичност, имуносупресија) (48).

Најређе се јавља тзв. *Good* –ов синдром (до 6% тимома) и подразумева адултни почетак хипогамаглобулинемије у пацијента са тимомом. Терапија укључује, поред интравенских имуноглобулина као имунотерапије у смислу нормализације

концентрације имуноглобулина и превенције инфективних компликација, и факторе раста код леукоцитних деранжмана (филграстим-рекомбинантни, непегировани, аналог фактора који стимулише раст гранулоцитних колонија (*G-CSF*)), плазмаферезу, и у посебним случајевима, спленектомију. Пацијенти са перзистентним инфекцијама заслужују дугорочну антибиотски терапију (49-52).

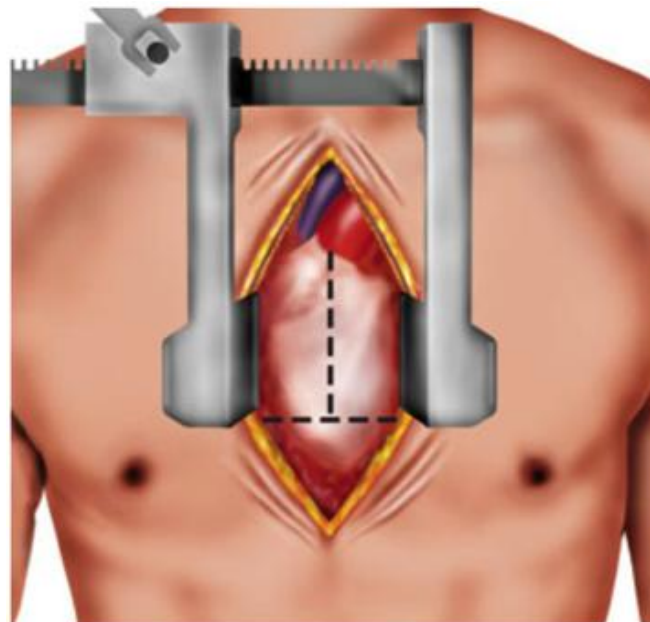
1.16. Оперативно лечење тумора тимуса

Тимектомија се најчешће примењује у пацијената са карциномом тимуса, мада је тимом следећа по учесталости индикација за оперативно лечење (3, 18, 22). Уобичајена индикација је и тимектомија у склопу корекције конгениталних срчаних мана у неонатуса (3).

Постоји неколико врста ресекција тумора тимуса:

1. екстирпација тумора;
2. екстирпација тумора са систематском дисекцијом лимфних чворова;
3. радикална хируршка ресекција тумора (подразумева постизање негативних маргина-потпуна ресекција, систематску дисекцију чворова, без екстракапсуларног нодалног ширења тумора, уз доказ о негативности "највишег" медијастиналног лимфног чвора); Потпуна ресекција (R₀) означава одсуство туморског ткива на ресекционим површинама.
4. непотпуна хируршка ресекција тумора (маргине „позитивне“, постоји екстракапсуларно нодално ширење, неодстрањени позитивни лимфни чворови или позитивни плеурални и/или перикардни изливи) (3, 18, 22).

Код непотпуне ресекције микроскопски присутно туморско ткиво као “позитивна” ресекциона површина се обележава R₁, а макроскопски заостали туморски раст као R₂. Најчешти хируршки приступ при извођењу конвенционалне тимектомије јест трансстернални или трансцервикални (Слика 6) (3,18, 22).



Слика 6 Медијална стернотомија као увод у трансстернали приступ (Доц др Н Марић и сар.)

Док се трансстернални приступ са својим модификацијама користио за лечење болесника са мијастенијом и претходно доказаним тумором тимуса, трансцервикални приступ је био резервисан за болеснике у којих није доказан тимом. Недостатак последњег била је лоша визуализација и релативно лош козметски ефекат (3, 18, 22).

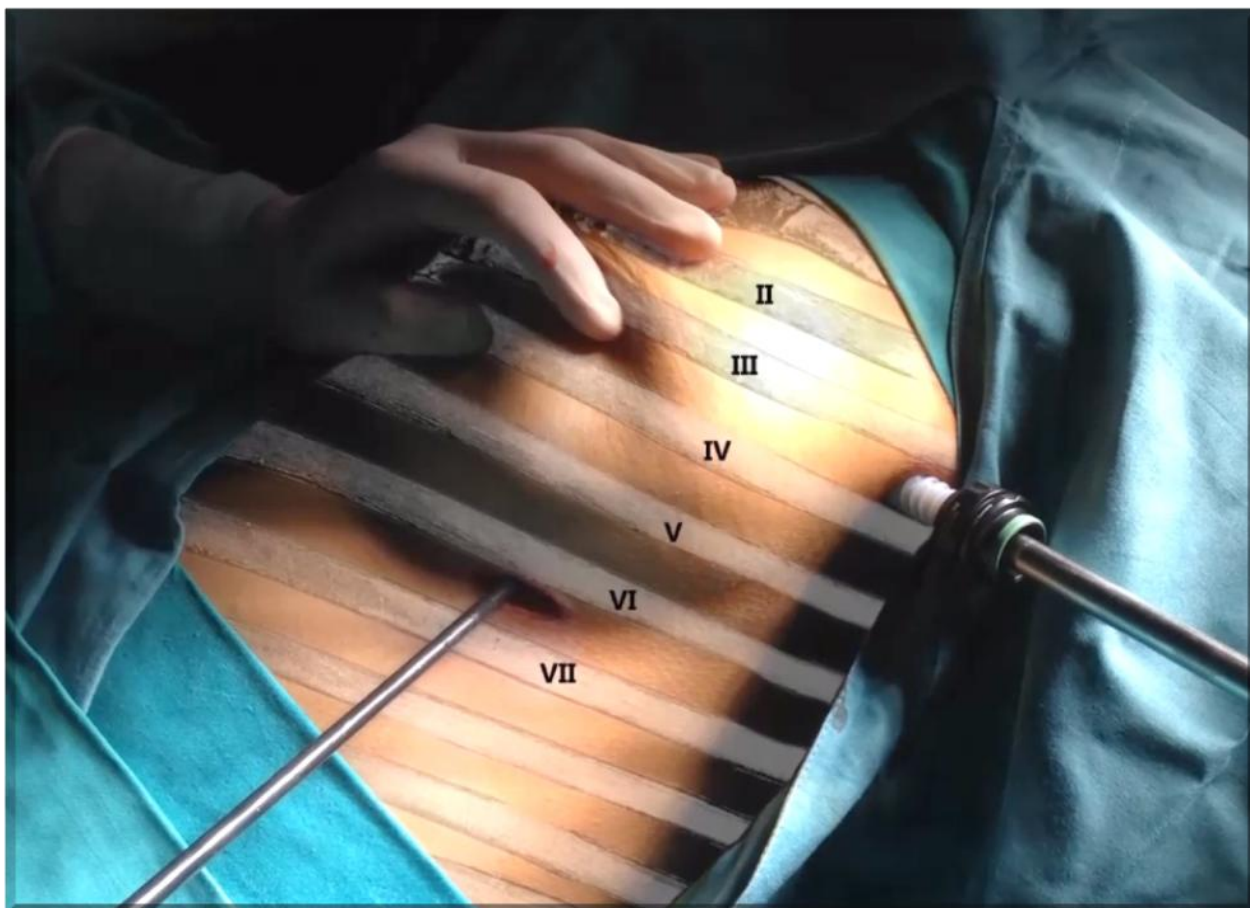
Развојем минимално инвазивне хирургије, VATS се намеће се као изврсна алтернатива стернотомијским поступцима (53-54). Бројне студије потврђују једнаку ефикасност VATS тимектомије у поређењу са стандардним стернотомијским приступом уз бољи козметски ефекат, мањи интензитет постоперативних болова, скраћено време хоспитализације, мањи рани и касни постоперативни морбидитет (41-42, 54 -58). Најчешће коришћене варијације у торакоскопском лечењу биле су унилатерални трипортални приступ или билатерални торакоскопски приступ уз цервикалну инцизију (Слике 7 а и б, 8 а и б).



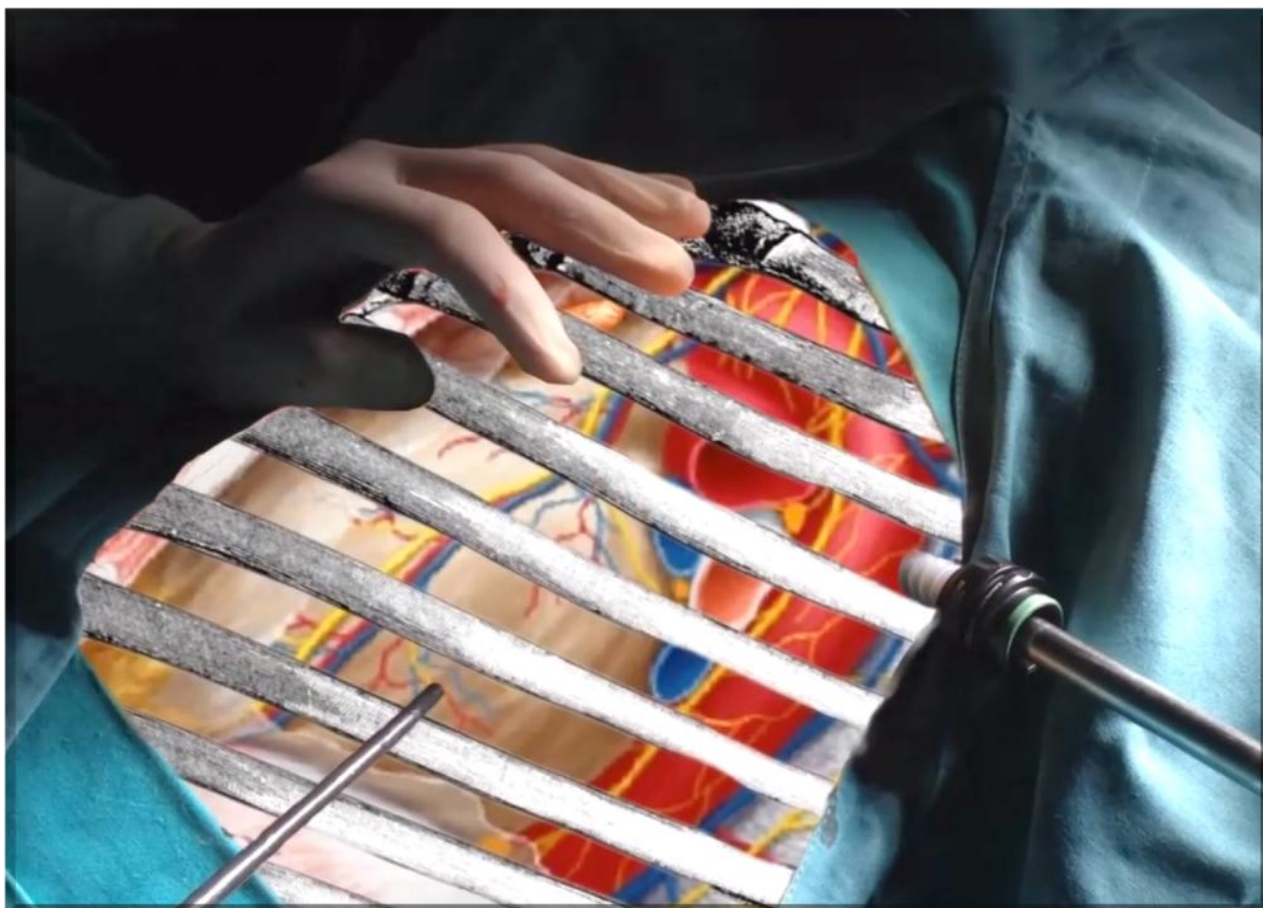
Слика 7а Унилатерални трипортални приступ (деснострана VATS тимектомија)



Слика 76 Унилатерални трипортални приступ (левострана ВАТС тимектомија)



Слика 8а Унилатерални трипортални приступ (левострана ВАТС тимектомија)-
пласирање порта



Слика 86 Унилатерални трипортални приступ (левострана ВАТС тимектомија)-
пласирање порта

Са усавршавањем хируршке технике, ВАТС унипортални приступ постаје стандардан и
доминантан у Клиници за грудну хирургију Војномедицинске академије (Слика 9).



Слика 9 Козметски ефекти торакотомиског у поређењу са торакоскопским хируршким лечењем

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 (3, 18, 22).

У хирургији се уобичајено користи систем стажирања тумора који се зове Масаока – Кога стејдинг систем, и представља најважнију детерминанту дугорочне прогнозе након хируршке ресекције. I стадијум је микро и макроскопски потпуно инкапсулиран тумор, IIa микроскопска транскапсуларна инвазија, IIb макроскопска инвазија у тимус и перитимично масно ткиво, III макроскопска инвазија у околне органе (перикард, велики крвни судови, плеура), IVa плеуралне / перикардијалне метастазе, IVb лимфогене/ хематогене метастазе (59).

Према Америчком удружењу за мијастенију гравис (Myasthenia Gravis Foundation of America - MGFA), тимектомије су класификоване у четири основне групе.

1. T1 – Трансцервикална тимектомија
 - Базична
 - Проширена
2. T2 – Видеоасистирана тимектомија
 - Класична
 - Проширена ВАТС са цервикалним приступом
 - Роботска
3. T3 - Транстернална тимектомија
 - Стандардна
 - Проширена
4. T4 – Трансцервикална и транстернална тимектомија (1-4, 32, 60-63).

1.16.1 T1 – Трансцервикална тимектомија по Куперу.

Пацијент лежи на леђима са врећом за надувавање постављеном позади лопатица и вратом у хиперекстензији. Рез је у ширини од 4 цм и достиже растојање од 2 цм изнад инцизура југуларис када је врат у хиперекстензији. Доњи субплатизмални флап од ивице реза се одигне подржним шавом према инцизури југуларис како би се обезбедила боља видљивост. Инсерције лигамената два стерноклеидомастоидна мишића се пресеку електрокаутером да би се омогућила боља изложеност. Горњи субплатизмални флап се одигне подржним шавом до визуализације доње границе штитњаче. Дисекција иде пут средње линије на споју мишића (стернохиодног) који се по раздвајању повуку ретрактором. Горњи рогови тимусне жлезде се налазе са задње стране стернотиroidног мишића и испред доњих тиреоидних вена. Када се идентификују рогови ослободе се латерално и медијално и дисекција заврши ослобађењем са горње стране. Подржним лигатурама горњи рогови се повуку надолу и овим маневром и напредовањем дисекције ка медијастинуму се откривају тимичне вене које се након подвезивања одвоје од вене анониме. При маневру треба пазити да се не учини авулзија тимичних вена од вене анониме јер је због мањег оперативног поља теже исконтролисати крварење. У 3 -5% случајева је тимусно ткиво иза вене анониме, и о овој варијацији треба водити рачуна. Тупом дисекцијом штилом непосредно ретростернално се направи простор за позицију Куперовог ретрактора који је потребан у даљој процедури, како би се обезбедила боља видљивост предњег медијастинума кроз цервикалну инцизију. Врећу испод лопатица треба издувати (помаже у визуализацији). Куперов ретрактор се подвлачи под стернум одиже га. Тупом дисекцијом штилом између жлезде и стернума се мобилише жлезда са предње стране. Тада дисекција штилом уз понекад потребу за оштром препаратацијом иде иза жлезде а испред перикарда све до доњих рогова. Пратећи овај маневар се тимус

потпуно одвоји и екстирпира у целости. Контрола хемостазе, потом одвајање Куперовог ретрактора и шав цервикалног оперативног поља по анатомским слојевима уз постављање Пенроузовог дрена (1-4, 32, 60-62).

Проширена трансцервикална тимектомија укључује најчешће коришћење видео асистираних процедуре имитирајући видеоасистирану медијастиналну лимфаденектомију и/или са стерналном елевацијом као и комбинацију са субксифоидним видеотораскопским приступом (1-4, 32, 60-62).

1.16.2. T2 – Видеоасистирана тимектомија

Пацијент у општој анестезији са сепаратном вентилацијом плућа позициониран парцијалном левом декубитусу (када је приступ са десне стране) са компресама испод десне стране тако да буде уздигнут за 30 степени у односу на раван оперативног стола и са руком у абдукцији и флектираном у зглобу лакта и тако повезаном за рам. Операциони сто се подеси тако да се пацијентов торзо и абдомен буду 45 степени флектирани у односу на ноге. Један порт у дужини од 3, 5-4 цм се пласира у предњој аксиларној линији III међуребарног простора.

Десни френични нерв се идентификује и настоји да се не повреди. Мобилизација тимуса креће инцизијом медијастиналне плеуре испред френичног нерва хук електрокаутером. Дисекција тимусне жлезде и околног масног ткива креће од ближег десног доњег рога од нивоа дијафрагме напредујући навише одизањем ткива од перикарда. Тимус се медијално потпуно ослободи нагоре претећи дужину унутрашње мамарне артерије и вене. Дисекција се наставља навише до вене анониме од које се ослобађањем. Венске гране анониме већег калибра се збрину ендоклипсевима.

Нежно повлачење жлезде, омогућава визуализацију ових грана. Оба горња рога тимуса се испрепаришу и пресеку након визуализације. Излагање горњих рогова се најбоље постиже лаганим повлачењем тимуса дијафрагмално и навише. Артеријске гране овог региона из унутрашње мамарне артерије се збрину електрокаутером, а услучају већих грана ендоклипсом. Затим се тимус повуче према десној страни и навише и дисекција се заврши након приказивања левог доњег рога и његовог (1-4, 32, 60-61, 63).

1.16.3. T3 - Транстернална тимектомија

Код тимектомије због мијастеније гравис се користи се парцијална стернотомија са резом на 2цм испод од инцизуре југуларис и до 3.-4. међуребарног простора електричном тестером водећи рачуна о средњој линији (Слика 6). Мањим ретрактором се полако развоји стернум и збрине се крварење из периоста. Пресече се везивно ткиво изнад тимусне жлезде од средине перикарда до врата. Надаље се билатералном тупом дисекцијом тимус одвоји од перикарда. Тада се мали стернални ретрактор замени стандардним. Код тимома, уради се стандардна стернотомија. Тимектомија почиње са дисекцијом од средине десног доњег рога од перикарда. Инфериорни рог се прво мобилише према дијафрагми до перикардне масне подлоге од које се одвоји, након ослобађања са рајтанглом који је још увек на доњем рогу и причвршћеном перикардијалном машћу, десни режањ тимуса се одвоја тупом препарацијом од перикарда у смеру ка врату.

Оба рога на десној страни су мобилисана. Рајтангловима се мобилисани рогови се повуку на леву страну стављајући средишњи део жлезде под тензијом. Ова тракција омогућава визуализацију френичног нерва док се мале артеријске гране унутрашње мамарне артерије пресеку. Са термокаутеризацијом у овој регији треба бити обазрив због могућег оштећења френичног нерва те је боље користити тупу дисекцију. Када се ослободи средишњи део, леви горњи и доњи се збрину на исти начин. Повлачењем сва четири рога наниже прикаже се венска дренажа у анониму и те вене се лигирају и пресеку те се тимусно ткиво екстирпира (1-4, 32, 60-61, 64).

1.17. Ресекција/ операција је први и најважнији модалитет лечења тумора тимуса

Ресекција/ операција је први и најважнији модалитет лечења тумора тимуса; могућност спровођења комплетне ресекције је најзначајнији параметар који дефинише дугорочну прогнозу (65-66). Стопа рецидива се креће од 1-5% за неинвазивне до 20% за инвазивне комплетно ресецирани туморе (67-68). Постоје контроверзни ставови када је у питању индикација за операцију, хируршки приступ, место торакоскопских метода као и екстензивност ресекције (14). 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 *zastupa* отворена хириргија као терапијски приступ (54, 65, 69-70). Развојем минимално инвазивне хирургије, видео-асистирана торакоскопска хирургија (ВАТС) се намеће се као изврсна алтернатива стернотомијским поступцима (3,54,71). Најчешће коришћене варијације у торакоскопском лечењу биле су унилатерални трипортални приступ или билатерални торакоскопски приступ уз цервикалну инцизију (1-4, 32, 60-64). Са усавршавањем хируршке технике, ВАТС унипортални приступ постаје стандардан и доминантан у Клиници за грудну хирургију Војномедицинске академије. 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 (3). 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 (41, 54-58, 71-79). 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% (41). Процењујући ефикасност кроз масу одстрањеног ткива, Lee и сар. (55) наводе да нема разлике између ВАТС-а и отворене хирургије у погледу радикалности захвата. Компарабилне онколошке исходе реферишу и Ye и сар (72). Wang и сар. извештавају да нема разлике у погледу петогодишњег преживљавања између пацијента подвргнутим ВАТС и отвореној хирургији у склопу лечења тимома (56). Исти закључци произилазе из студија Chao и сар. као и Manoly и сар. (73-74). Захид и сар. 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 (57). Ashleigh и сар. у метаанализи износе резултате конзистентне са претходно цитираним (58). Такође рецидиви се јављају са учесталошћу између 0 и 6.7%, што је компарабилно са отвореном тимектомијом (68, 75-76). 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 (77). 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 горе поменути анализу обухватила релативно мали број пацијената. Наша студија која је укључила 148 оперисаних болесника је респектабилан допринос даљој субанализи предности ВАТС-а у односу на отворен приступ у лечењу I-II стадијума тумора тимуса и очекујемо да резултира клинички значајним подацима о ВАТС торакоскопији као доминантном оперативном путу у поређењу са стандардним тимектомијом.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

а) Главни циљ:

Анализирати клинички значајне податке о ВАТС тимектомији као доминантном оперативном путу у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом.

б) Специфични циљеви

-Анализа и компарација онколошких исхода (непосредно послеоперативно преживљавање, рецидиви) у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса лечених применом видеоасистираних торакоскопске хирургије и стандарних стернотомиских процедура.

-Анализа и компарација врсте и учесталости периоперативних исхода (интра и постоперативних компликација, дужина хоспитализације) ВАТС тимектомије и стандарних стернотомиских процедура у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса.

3. ХИПОТЕЗА

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

2. У лечењу пацијената са са I-II стадијумом тумора тимуса ВАТС тимектомија је безбеднија метода у односу на стандардну стернотомију.

3. ВАТС тимектомија има мањи степен јављања интра и постоперативних компликација у односу на стандардни приступ.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Урађена је ретроспективна кохортна студија која је укључила 148 пацијената са примарним тумором тимуса. Од укупног броја оперисаних, 116 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 Масаока класификацији. Користећи пропензити скор базиран на 6 базалних збуњујућих варијабли (пол, старост, индекс телесне масе, присуство мијастеније, величина тумора, стадијум по Масаока-Кога 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 25.10.2018.). Све операције су изведене постављањем пацијента у полуседећи положај под углом од 45⁰ 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 су анализирани и упоређени између две групе.

Параметри који су 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 су праћени у процени **безбедности** техника су: интраоперативне компликације, ране постоперативне компликације (интестинет 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 контактирани месец дана од операције 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.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Студија је укључила све пацијенте са примарним тумором тимуса који су лечени у Клиници за грудну и кардиохирургију ВМА у периоду између маја 2006. и фебруара 2018. године. Критеријуми за укључивање у студију су били: пацијенти оба пола, свих животних доба, са тимомом стадијума I-II по Масаока класификацији, оперисани ВАТС-ом и класичном отвореном операцијом. 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.

В. УЗОРКОВАЊЕ

Испитаници су узастопно укључивани у студију сходно критеријумима за укључивање/искључивање и након потписивања сагласности за операцију. Истраживање је дизајнирано као кохортна студија са две групе испитаника: група пацијената лечених ВАТС-ом и група пацијената лечених стандарном тимектомијом са истим пропензити скором током унапред задатог временског периода.

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

1. Независне

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 је почињала стернотомијом.

2.Збуњујуће

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

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

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

Постоперативне варијабле од интереса су биле 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.

Д. 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:

- нивоа статистичке значајности (величине грешке типа 1) од 5% ($\alpha=0,05$);
- снаге студије од 80% (тј. величине грешке типа 2 од 0,2);
- 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% (14).

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 било потребно 100 испитаника.

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

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Комплетна статистичка анализа података је извршена помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 19.0. Мечовање пацијената је урађено propensity скором по методи 1:1 са “*greedy, nearest neighbor matching without replacement*” и калипером 0,33.

Атрибутивне варијабле представљене су у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија тестирана је χ^2 тестом, док је код таблица контигенције 2x2 коришћена Јетсова корекција континуитета. Ако су очекиване учесталости биле мање од 5 у више од 25% случајева, онда је рађен Фишеров тест стварних вероватноћа.

Нормалност расподеле је проверена на основу Колмогоров-Смирнов теста. Континуиране варијабле представљене су у облику медијане и интерквartilног распона (ИКР) - 25-75 перцентил (уз распон варирања, минимална-максимална вредност), јер подаци нису испунили услове за нормалну дистрибуцију.

Mann-Whitney тест за независне узорке коришћен је за интергрупно поређење континуираних варијабли пошто се радило о непараметарским подацима. Све анализе су процењене на нивоу статистичке значајности $p < 0,05$.

Повезаност између одређених променљивих тестирана је уз помоћ *Spearman's rho* корелације, обзиром да се радило о непараметарски расподељеним подацима.

Такође је за процену ризика од појаве нежељених догађаја током лечења урађено израчунавање апсолутног смањења ризика, релативног ризика (вредност релативног ризика са 95% интервалом поверења) и *number need to treat* (1 / апсолутно смањење ризика). Апсолутни ризик представља апсолутно смањење ризика. Процењује колико ће нека интервенција у експерименталној групи смањити ризик од развоја нежељеног исхода. Израчунава се као разлика ризика у експерименталној и у контролној групи. То значи да ако се примени одређена интервенције, за одређен број % је мањи ризик од појаве нежељеног исхода. *Number needed to treat* је број пацијената које је потребно третирати одређеним третманом како би се превенирао један нежељени исход. Израчунава се као реципрочна вредност апсолутног ризика. Релативни ризик показује колико је пута мањи ризик од развоја нежељеног исхода у групи где је примењена терапија према групи без терапије. Израчунава се као однос ризика у експерименталној и у контролној групи. То значи да је одређен број пута мања вероватноћа да ће доћи до штетног исхода у групи где је примењена терапија него ли у контролној групи.

Након статистичке обраде података, резултати су представљени у табелама и графиконима. У циљу графичке презентације примењивани су box-plot графикони.

5.РЕЗУЛТАТИ

Од укупно 116 оперисаних пацијената са малигним тумором тимуса I и II стадијума у студију је укључено 100 пацијената (86,2%) користећи пропензити скор заснован на 6 базалних збуњујућих варијабли (пол, старост, индекс телесне масе, присуство мијастеније, величину тумора, стадијум по *Masaoka-Koga* класификацији) тако да је сваки пацијент у групи лечених VATC методом „мечован“ са пацијентом у групи лечених стандарном тимектомијом методом торакотомије са истим пропензити скором (*propensity* скор, од 0,35 до 0,62; минимална и мааксимална вредност), што је резултирало формирањем две истобројне групе (по 50 пацијената у групи) сличних социодемографских и клиничких карактеристика (*propensity* скор, од 0,41 до 0,62 у VATS групи; *propensity* скор, од 0,35 до 0,62 у групи са торакотомијом). Пол, старост и индекс телесне масе смо одабрали као најчешће коришћене потенцијалне збуњујуће факторе, а мијастенију, величину тумора и стадијум по *Masaoka-Koga* класификацији као збуњујуће варијабле које између осталог, дефинишу и оперативни приступ.

У групи мечованих, али и немечованих пацијената, нису уочене статистички значајне разлике у односу на пол, старост, индекс телесне масе, присуство мијастеније, величину тумора и стадијум болести по *Masaoka-Koga* класификацији између пацијената оперисаних торакотомијом и VATC методом (Табела 6).

У Табели 7 је приказана и упоредна анализа 16 пацијената који нису ушли у анализу након мечовања и 100 пацијената који су ушли у анализу након мечовања. Значајна разлика нађена је само код учесталости појединих категорија стадијума тумора између ове две групе пацијената, док између осталих варијабли клинички значајне разлике нису опсервиране, што оправдава искључивање ових 16 пацијената из коначне анализе.

Табела 6. Мечовање пацијената помоћу пропензити скорa. Подаци су представљени као број (процент) или медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност)

Варијабла	Немечовани (n=116)			Мечовани (n=100)		
	Торакотомија N=58	VATS N=58	р вредност	Торакотомија N=50	VATS N=50	р вредност
Пол						
мушки	21 (36,0)	29 (50,0)	Continuity Correction = 1,722 Contingency Coefficient = 0,138 p = 0,189*	20 (40,0)	26 (52,0)	Continuity Correction = 1,006 Contingency Coefficient = 0,120 p = 0,316*
женски	37 (64,0)	29 (50,0)		30 (60,0)	24 (48,0)	
Старост	41,50 (33,75- 55,75) (12-82)	41,50 (29,75- 60,25) (12- 74)	U = 1622,00 Z = -0,331 p = 0,740**	39,50 (33,00- 55,75) (12-74)	39,50 (27,00- 59,25) (12- 74)	U = 1171,50 Z = -0,541 p = 0,588**
Индекс телесне масе	24,19 (22,87- 26,08) (21,10- 33,80)	24,10 (22,50- 26,60) (19,70- 33,80)	U = 1663,00 Z = -0,105 p = 0,916**	24,21 (22,72- 26,81) (20,10-33,80)	23,90 (22,50- 26,24) (19,70- 33,70)	U = 1134,00 Z = -0,800 p = 0,424**
Мијастенија						
да	25 (43,0)	20 (35,0)	Continuity Correction = 0,581 Contingency Coefficient = 0,088 p = 0,446*	18 (36,0)	17 (34,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,021 p = 0,834*
не	33 (57,0)	38 (65,0)		32 (64,0)	33 (66,0)	
Величина тумора	60,00 (50,00- 80,00) (21- 230)	60,00 (50,00- 82,50) (10- 230)	U = 1677,50 Z = -0,025 p = 0,980**	60,00 (50,00- 95,00) (21- 230)	60,00 (50,00- 80,00) (10- 230)	U = 1167,00 Z = -0,574 p = 0,566**
Стадијум тумора						
<i>Masaoka- Koga I</i>	32 (55,0)	37 (64,0)	Pearson Chi-Square = 2,645 Cramer's V = 0,151 p = 0,267*	32 (64,0)	33 (66,0)	Pearson Chi-Square = 0,126 Cramer's V = 0,036 p = 0,939*
<i>Masaoka- Koga II</i>	11 (19,0)	5 (9,0)		5 (10,0)	4 (8,0)	
<i>Masaoka- Koga III</i>	15 (26,0)	16 (27,0)		13 (26,0)	13 (26,0)	

*- Chi-square test; **- Mann-Whitney U test

Табела 7. Упоредна анализа мечованих и немечованих пацијената. Подаци су представљени као медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност) или број (процент)

Варијабла	Немечовани (n=16)	Мечовани (n=100)	р вредност
Пол			
мушки	12 (75,0)	54 (54,0)	Continuity Correction = 1,698 Contingency Coefficient = 0,145 p = 0,193*
женски	4 (25,0)	46 (46,0)	
Старост	46,00 (36,50-65,25) (28-82)	39,50 (30,50-57,25) (12-74)	U = 597,00 Z = -1,626 p = 0,104**
Индекс телесне масе	24,79 (23,10-27,48) (22,30-33,80)	24,10 (22,50-26,24) (19,70-33,80)	U = 689,00 Z = -0,889 p = 0,374**
Мијастенија			
да	10 (63,0)	35 (35,0)	Continuity Correction = 3,311 Contingency Coefficient = 0,191 p = 0,069*
не	6 (37,0)	65 (65,0)	
Величина тумора	60,00 (31,75-95,00) (28-200)	60,00 (50,00-80,00) (10-230)	U = 772,00 Z = -0,225 p = 0,822**
Стадијум тумора			
I <i>Masaoka-Koga</i>	4 (25,0)	65 (65,0)	Pearson Chi-Square = 15,928 Cramer's V = 0,371 p < 0,001*
IIА <i>Masaoka-Koga</i>	7 (44,0)	9 (9,0)	
IIВ <i>Masaoka-Koga</i>	5 (31,0)	26 (26,0)	

*- Chi-square test; **- Mann-Whitney U test

Табела 8. Коморбидитети пацијената. Подаци су представљени као медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност) или број (процент)

	ВАТС	Торакотомија	р вредност
--	------	--------------	------------

Коморбидитети: не / да	40 (80,0) / 10 (20,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,025 p = 0,799	p = 1,000**
Број коморбидитета	0,00 (0,00-0,00) (0-2)	0,00 (0,00-0,00) (0-2)	U = 1216,50 Z = -0,339	p = 0,735*
<i>Charlson comorbidity index</i>	0,00 (0,00-0,00) (0-5)	0,00 (0,00-0,00) (0-5)	U = 1228,50 Z = -0,217	p = 0,828*
Хипертензија: не / да	42 (84,0) / 8 (16,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,027 p = 0,790	p = 1,000**
Анемија: не / да	50 (100) / -	49 (98,0) / 1 (2,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,100 p = 0,315	p = 1,000**
Дијабетес: не / да	48 (98,0) / 2 (4,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,510 Contingency Coefficient = 0,141 p = 0,153	p = 0,495**
Исхемијска болест мозга: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,100 p = 0,315	p = 1,000**
ХОБП: не / да	48 (98,0) / 2 (4,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,510 Contingency Coefficient = 0,141 p = 0,153	p = 0,495**
Бубрежна слабост: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,100	p = 1,000**

			p = 0,315	
Бенигна простате	хипертрофија	49 (98,0) / 1 (2,0)	49 (98,0) / 1 (2,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,000 p = 1,000 p = 1,000**
Остало: не / да		47 (94,0) / 3 (6,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 1,375 Contingency Coefficient = 0,173 p = 0,079 p = 0,242**

*- Mann-Whitney U test; **- Chi-square test

У односу на клиничке карактеристике пацијената као што су коморбидитетна стања није нађена статистички значајна разлика између пацијената подељених према врсти оперативног приступа (Табела 8). Најчешћи коморбидитет у обе групе је била хипертензија (16% vs. 18%).

Табела 9. Психолошке карактеристике пацијената. Подаци су представљени као број (процент).

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Психолошки проблеми: не / да	47 (94,0) / 3 (6,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 2,367 Contingency Coefficient = 0,182 p = 0,065	p = 0,124*

Анксиозност: не / да	48 (98,0) / 1 (2,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 5,295 Contingency Coefficient = 0,256 p = 0,008	p = 0,021*
Напади панике: не / да	48 (98,0) / 1 (2,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 5,295 Contingency Coefficient = 0,256 p = 0,008	p = 0,021*
Депресивна реакција: не / да	48 (98,0) / 1 (2,0)	44 (88,0) / 6 (12,0)	Continuity Correction = 2,374 Contingency Coefficient = 0,191 p = 0,053	p = 0,112*
Конверзивне реакције психосоматизација: не / да	47 (97,9) / 1 (2,1)	46 (92,0) / 4 (8,0)	Continuity Correction = 0,760 Contingency Coefficient = 0,133 p = 0,183	p = 0,362*

*Chi-square test

У односу на психолошки статус пацијената нађена је значајна разлика између група (Табела 9). Торакотомисани пацијенти су имали чешће анксиозност, нападе панике и депресивну реакцију (9 њих или 18%), док су се ови поремећаји јавили свега код једног пацијента у ВАТС групи.

Табела 10. Клиничке карактеристике пацијената. Подаци су представљени као медијана (интерквартилни распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност) или број (процент)

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Породична анамнеза: не	50 (100)	50 (100)		-
WHO тип тумора 1 / 2 / 3 / 4	11 (22,0) / 1 (2,0) / 9 (18,0) / 29 (58,0)	10 (20,0) / 2 (4,0) / 10 (20,0) / 28 (56,0)	Pearson Chi-Square = 0,451 Cramer's V = 0,067 p = 0,929	p = 0,929**

Локализација тумора 1 / 2 / 3 / 4 / 5	9 (18,4) / 7 (14,3) / 1 (2,0) / 29 (59,2) / 3 (6,1)	5 (10,4) / - / 1 (2,1) / 29 (59,2) / 3 (6,1)	Pearson Chi-Square = 13,514 Cramer's V = 0,373 p = 0,009	p = 0,009**
Индукциона хемиотерапија	50 (100)	50 (100)		-
Адјувантна ХТ/РТ: не / да	34 (68,0) / 16 (32,0)	39 (78,0) / 11 (22,0)	Continuity Correction = 0,812 Contingency Coefficient = 0,112 p = 0,260	p = 0,368**

*- Mann-Whitney U test; **- Chi-square test; *WHO*- Светска здравствена организација; *WHO* тип тумора 1- кортикални тимом / 2- предоминантно кортикални / 3- мешовити тимом / 4- медуларни тимом; Локализација тумора 1- предњи медијастинум / 2- задњи медијастинум / 3- средњи медијастинум / 4- предњи горњи медијастинум / 5-задњи горњи медијастинум

У односу на патохистолошке карактеристике тумора, стадијум, тип и величину тумора, као и индукциону и адјувантну хемио и радиотерапију није нађена значајна разлика између анализираних група (Табела 10).

Од 50 пацијената оперисаних ВАТС-ом, у 34 пацијента (68%) је примењен унипортални приступ, у 13 пацијената (26%) бипортални, а у 3 пацијента (6%) трипортални приступ. У групи са ВАТС хируршком методом и класичном торакотомијом нађена је разлика у анатомској локализацији тумора (Табела 10). Иако је у обе групе пацијената најчешће тумор био локализован у предње горњем медијастинуму, код ВАТС рађених пацијената су честа локализација предњи и задњи медијастинум док код класичне торакотомије није било пацијената са тумором у задњем медијастинуму, док је у предњем било 8% мање пацијената него код ВАТС методе.

Између анализираних група пацијената није било статистички значајних разлика у фармаколошкој терапији пацијената. У обе групе је по око 50% пацијената имало неку комедикацију, што је детаљно представљено у табелама 11, 12, 13 и 14.

Табела 11. Лекови у терапији мијастеније. Подаци су представљени као број (процент) или медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност)

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Комедикација: не / да	26 (52,0) / 24 (48,0)	27 (54,0) / 23 (46,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,20 p = 0,841	p = 1,000**
Број лекова у терапији	0,00 (0,00-2,25) (0-7)	0,00 (0,00-2,00) (0-7)	U = 1194,50 Z = -0,418	p = 0,676*
Пиридостигмин-бромид: не / да	33 (66,0) / 17 (34,0)	34 (68,0) / 16 (32,0)	Continuity Correction = 0,000	p = 1,000**

			Contingency Coefficient = 0,021 p = 0,832	
Пиридостигмин-бромид (mg)	0,00 (0,00-20,00) (0-180)	0,00 (0,00-20,00) (0-180)	U = 1210,00 Z = -0,331	p = 0,597*

*- Mann-Whitney U test; **- Chi-square test

Табела 12. Имуносупресивна терапија у лечењу мијастеније. Подаци су представљени као број (процент) или медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност)

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Пронизон: не / да	34 (68,0) / 16 (32,0)	36 (72,0) / 14 (28,0)	Continuity Correction = 0,048 Contingency Coefficient = 0,044 p = 0,663	p = 0,827**
Пронизон (mg)	0,00 (0,00-20,00) (0-45)	0,00 (0,00-20,00) (0-45)	U = 1188,00 Z = -0,529	p = 0,597*
Имуран: не / да	42 (84,0) / 8 (16,0)	47 (94,0) / 3 (6,0)	Continuity Correction = 1,634 Contingency Coefficient = 0,158 p = 0,110	p = 0,201**
Имуран (mg)	0,00 (0,00-0,00) (0-100)	0,00 (0,00-0,00) (0-100)	U = 1124,50 Z = -1,594	p = 0,111*

*- Mann-Whitney U test; **- Chi-square test

Табела 13. Лекови у терапији нежељених ефеката терапије мијастеније. Подаци су представљени као број (процент) или медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност)

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Инхибитори протонске пумпе: не / да	33 (66,0) / 17 (34,0)	34 (68,0) / 16 (32,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,021 p = 0,832	p = 1,000**
Инхибитори протонске пумпе (mg)	0,00 (0,00-40,00) (0-40)	0,00 (0,00-40,00) (0-40)	U = 1225,00 Z = -0,212	p = 0,832*
Алфа Д3: не / да	34 (68,0) / 16 (32,0)	36 (72,0) / 14 (28,0)	Continuity Correction = 0,048 Contingency Coefficient = 0,044 p = 0,663	p = 0,827**

Алфа Д3 (μg)	0,00 (0,00-50,00) (0-50)	0,00 (0,00-50,00) (0-50)	U = 1200,00 Z = -0,434	p = 0,664*
CaCO ₃ : не / да	34 (68,0) / 16 (32,0)	36 (72,0) / 14 (28,0)	Continuity Correction = 0,048 Contingency Coefficient = 0,044 p = 0,663	p = 0,827**
CaCO ₃ (mg)	0,00 (0,00-500,00) (0-500)	0,00 (0,00-500,00) (0-500)	U = 1200,00 Z = -0,434	p = 0,664*

*- Mann-Whitney U test; **- Chi-square test

Табела 14. Лекови у терапији коморбидитета. Подаци су представљени као број (процент)

	ВАТС	Торакотомија		p вредност
Антихипертензивни: не / да	42 (84,0) / 8 (16,0)	41 (82,0) / 9 (18,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,027 p = 0,790	p = 1,000*
Антидијабетици: не / да	48 (98,0) / 2 (4,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,510 Contingency Coefficient = 0,141 p = 0,153	p = 0,495*
Лекови за увећану простату: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	49 (98,0) / 1 (2,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,000	p = 1,000*

			p = 1,000	
Антиагрегациони лекови: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,100 p = 0,315	p = 1,000*
Лекови за ХОБП: не / да	48 (98,0) / 2 (4,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,510 Contingency Coefficient = 0,141 p = 0,153	p = 0,495*
Неуропсихијатријска терапија: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	50 (100) / -	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,100 p = 0,315	p = 1,000*

*- Chi-square test

Табела 15. Оперативне карактеристике пацијената. Подаци су представљени као медијана (интерквартални распон- 25-75. перцентил) (минимална-максимална вредност)

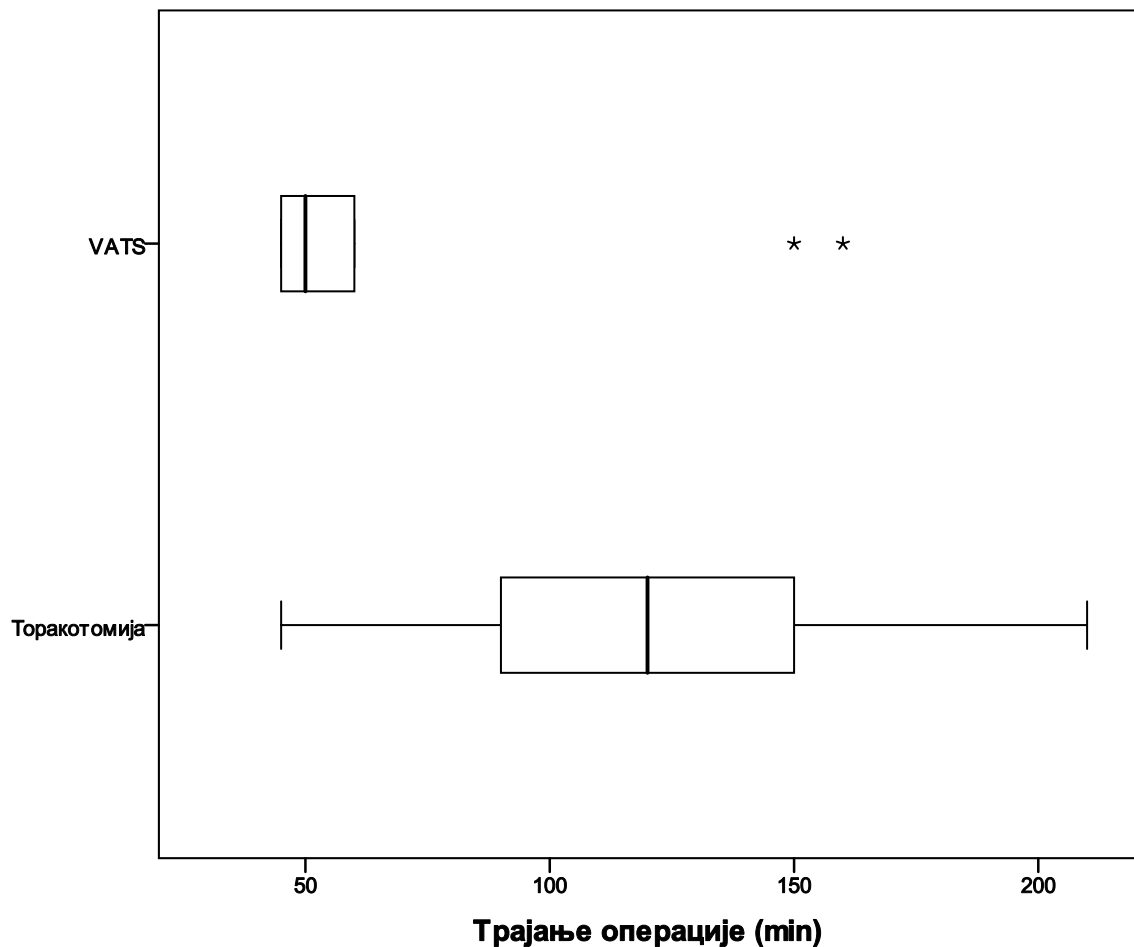
	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Број портова	1,00 (1,00-2,00) (1-3)	-	-	-
Трајање операције (минути)	50,00 (45,00-60,00) (45-160)	120,00 (90,00-150,00) (45-210)	U = 152,50 Z = -7,673	p < 0,001*
Трајање хоспитализације (дани)	4,00 (3,00-6,00) (2-9)	9,00 (7,00-10,25) (3-20)	U = 224,50 Z = -7,125	p < 0,001*
Дужина ношења дрена	2,00 (0,00-3,00) (0-5)	4,00 (3,00-5,00) (0-7)	U = 528,50 Z = -5,118	p < 0,001*
Касна контрола (месеци)	12,00 (12,00-12,00) (9-12)	11,00 (9,00-12,00) (8-12)	U = 579,50 Z = -5,654	p < 0,001*
Хронични постоперативни бол	2,00 (1,00-3,00) (0-4)	2,00 (2,00-3,00) (0-5)	U = 1107,50 Z = -1,025	p = 0,305*
Време настанка рецидива (месеци)	0,00 (0,00-0,00) (0-6)	0,00 (0,00-1,50) (0-6)	U = 1133,50 Z = -1,109	p = 0,268*

*- Mann-Whitney U test

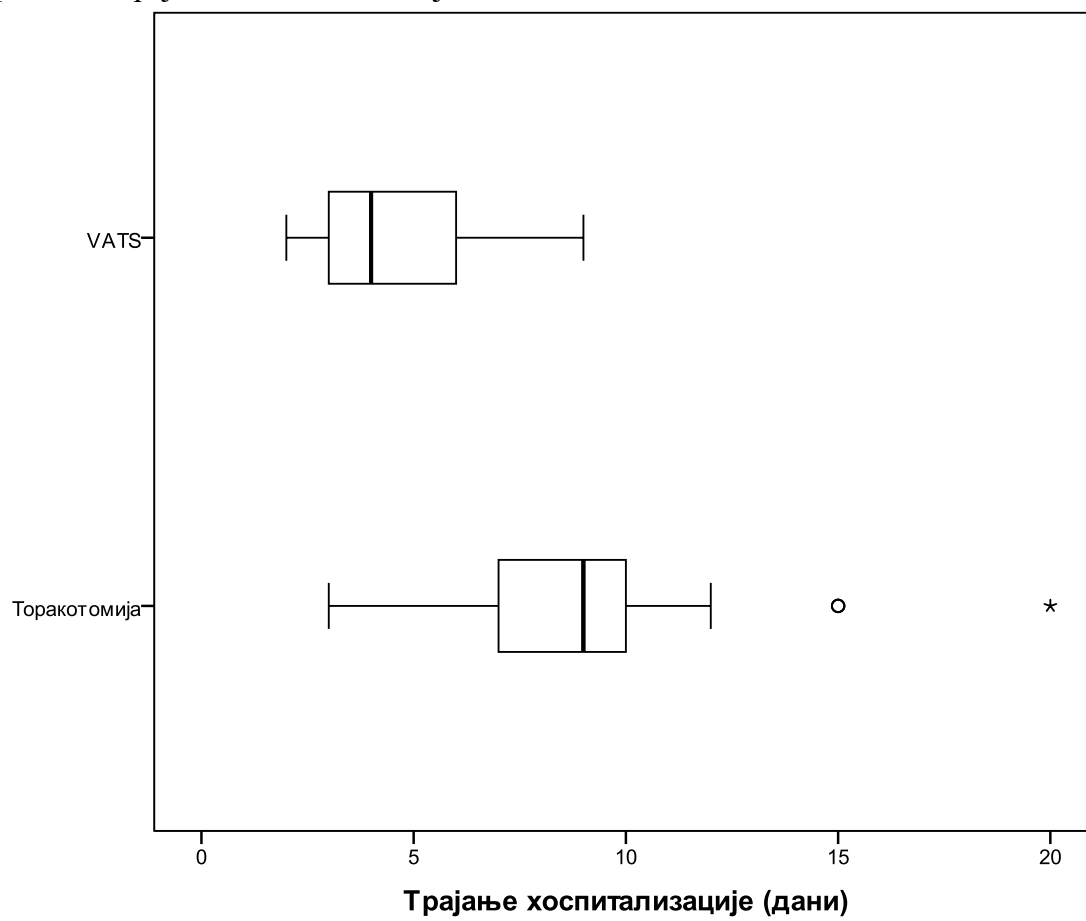
У групи са ВАТС хируршком методом трајање операције је било значајно краће у односу на класичну торакотомију (Табела 15). Медијана ВАТС хируршке интервенције је била 50 минута, док је торакотомија трајала 120 минута (Графикон 1). ВАТС оперисани пацијенти су имали и краћу хоспитализацију, медијана 4 дана, у односу на торакотомију где је медијана била 9 дана (Графикон 2). Након операције VATS

пацијенти су носили дрен свега 2 дана, док су торакотомисани носили 4 дана (Графикон 3). Касна контрола је била дужа код VATS пацијената, медијана 12 дана, у односу на торакотомију где су се пацијенти јављали месец дана раније од VATS пацијената (Графикон 4). У односу на хронични постоперативни бол није нађена статистички значајна разлика, медијане су биле исте у обе групе (Графикон 5), а слично је показано и код времена настанка рецидива (Графикон 6).

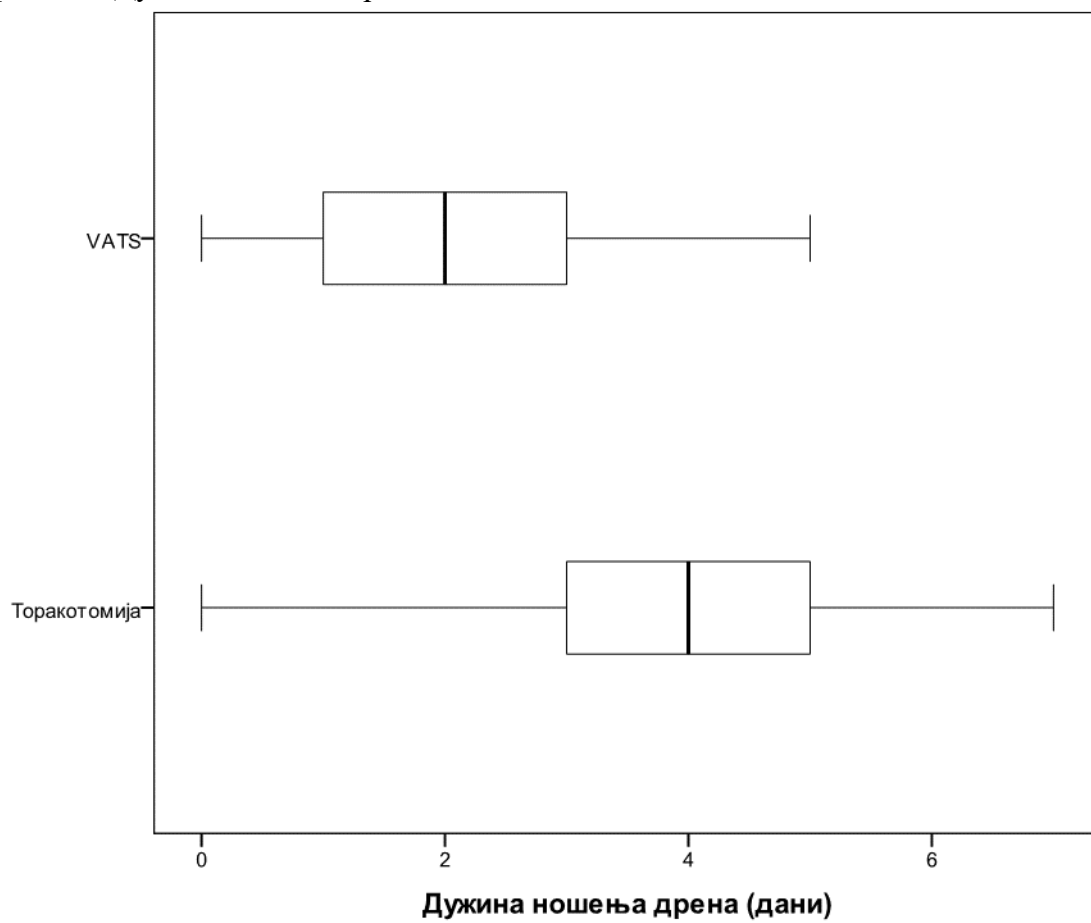
Графикон 1. Трајање операције



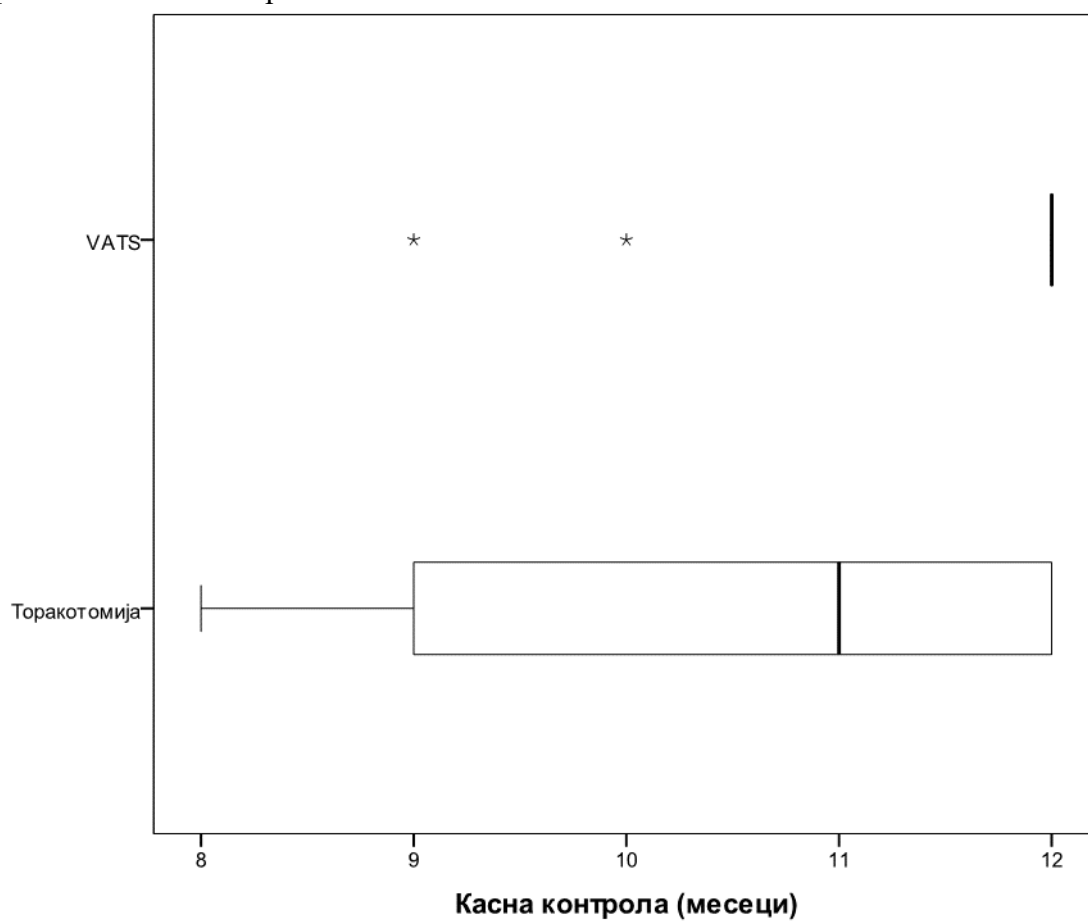
Графикон 2. Трајање хоспитализације



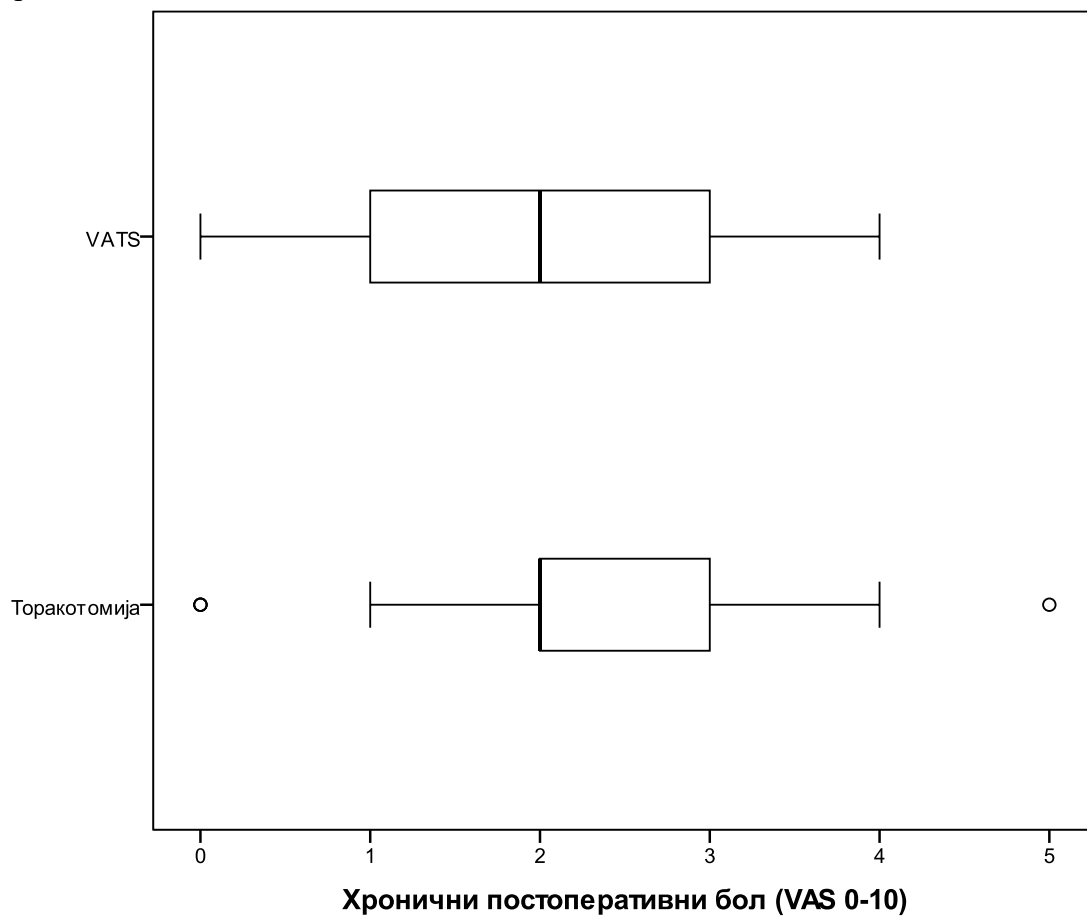
Графикон 3. Дужина ношења дрена



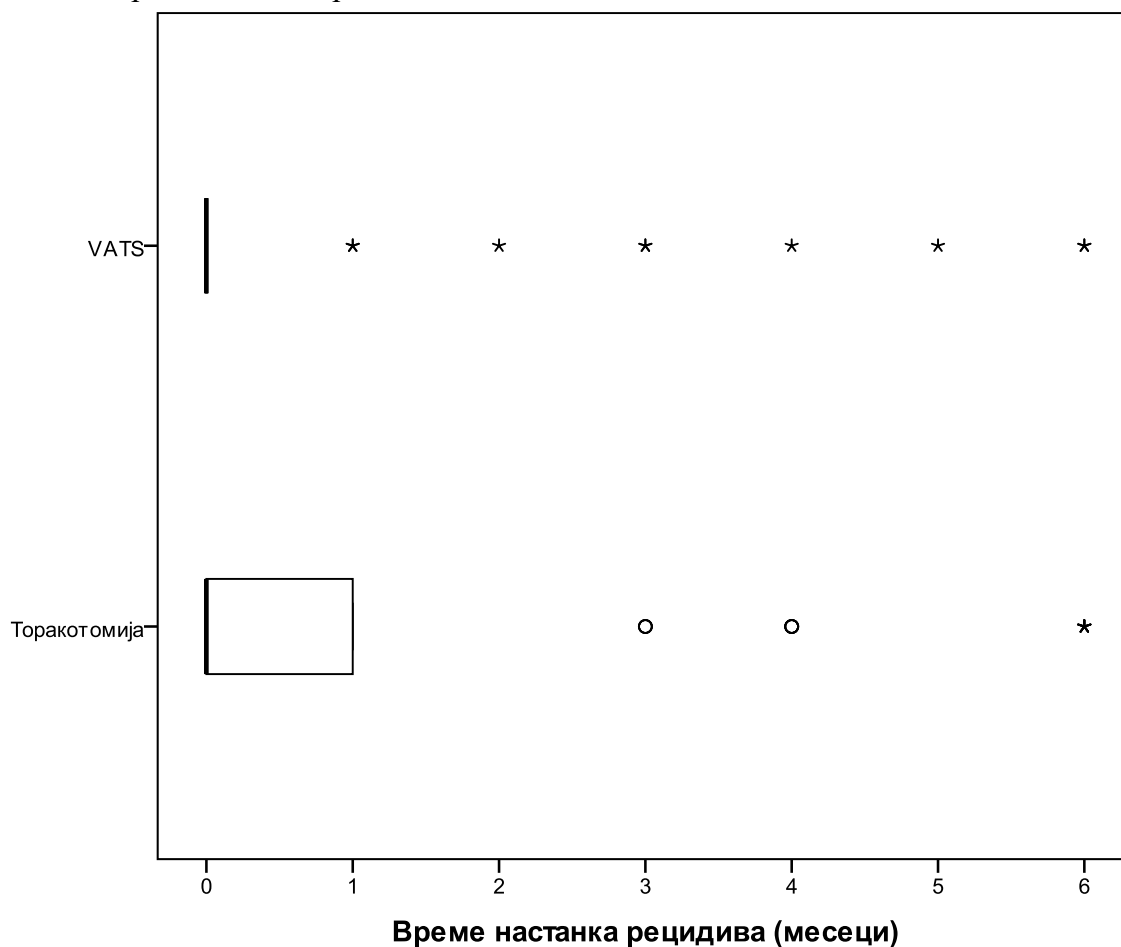
Графикон 4. Касна контрола



Графикон 5. Хронични постоперативни бол мерен визуелно аналогном скалом (VAS) и градиран од 0 до 10



Графикон 6. Време настанка рецидива



У односу на оперативне карактеристике пацијената није нађена значајна разлика између група (Табела 16). У VATS групи најчешће се радила R1 ресекција (66%), слично је и у торакотомисаних пацијената (62%). Комплетна клиничка ресекција је била у обе групе у око 70% пацијената (VATS 70% vs. торакотомија 66%).

Табела 16. Оперативне карактеристике пацијената. Подаци су представљени као број (процент).

	VATS	Торакотомија	р вредност
--	------	--------------	------------

Унилатерални приступ: да	50 (100,0)	-	НП	НП
Билатерални приступ: не	48 (100,0)	-	НП	НП
Деснострани: не / да	18 (36,0) / 32 (64,0)	19 (38,0) / 31 (62,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,021 p = 0,836	p = 1,000*
Левострани: не / да	32 (64,0) / 18 (36,0)	31 (62,0) / 19 (38,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,021 p = 0,836	p = 1,000*
Ресекција: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Екстрипација тумора R1: да	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Екстрипација тумора са дисекцијом лимфних чворова R2: не / да	30 (60,0) / 20 (40,0)	28 (56,0) / 22 (44,0)	Continuity Correction = 0,041 Contingency Coefficient = 0,040 p = 0,685	p = 0,839*
Радикална хируршка ресекција тумора R3: не / да	3 (6,0) / 47 (94,0)	4 (8,0) / 46 (92,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,039 p = 0,695	p = 1,000*
Непотпуна хируршка ресекција тумора: не / да	44 (88,0) / 6 (12,0)	45 (90,0) / 5 (10,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,032 p = 0,749	p = 1,000*
Резидуална болест: 1 / 2 / 3	33 (66,0) / 3 (6,0) / 14 (28,0)	32 (64,0) / 5 (10,0) / 13 (26,0)	Pearson Chi-Square = 0,552 Contingency Coefficient = 0,074 p = 0,759	p = 0,759*
Анатомски варијетети локализације тумора: нема / има	50 (100,0) / -	46 (92,0) / 4 (8,0)	Continuity Correction = 2,344 Contingency Coefficient = 0,200	p = 0,117*

			p = 0,041	
Комплетна клиничка ресекција: не / да	15 (30,0) / 35 (70,0)	17 (34,0) / 33 (66,0)	Continuity Correction = 0,046 Contingency Coefficient = 0,043 p = 0,668	p = 0,830*
Радикалност ресекције: R1 / R2 / R3	33 (66,0) / 4 (8,0) / 13 (26,0)	31 (62,0) / 6 (12,0) / 13 (26,0)	Pearson Chi- Square = 0,463 Contingency Coefficient = 0,068 p = 0,794	p = 0,794*

*Chi-square test; Резидуална болест: 1- нема / 2- r1 микроскопски резидуална болест / 3- r2 макроскопски резидуална болест

У односу на рани постоперативни период и варијабле од интереса такође није нађена значајна разлика између група (Табела 17). Значајна разлика је показана у односу на реинтервенције торакотомијским приступом која је била значајно чешћа у групи торакотомисаних пацијената. Код обе групе није било пацијената са неадекватном позицијом дрена, редренажом, репозицијом дрена, додавањем новог дрена или одстрањивањем дрена. Интензиван бол у грудима се јављаочешће код торакотомисаних пацијената (38%), односно 10% више него код ВАТС групе.

Табела 17. Рани постоперативни период пацијената. Подаци су представљени као број (процент).

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Непосредно постоперативно преживљавање: да	50 (100,0)	50 (100,0)	-	
Реинтервенција торакотомијским приступом: не / да	47 (94,0) / 3 (6,0)	37 (74,0) / 13 (26,0)	Continuity Correction = 6,027 Contingency	p = 0,014*

			Coefficient = 0,263 p = 0,006	
Рани постоперативни исход 1 месец: нема / има	48 (96,0) / 2 (4,0)	47 (94,0) / 3 (6,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,046 p = 0,646	p = 1,000*
Неадекватна позиција дрена: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Редренажа: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Репозиција дрена: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Додавање дрена: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Одстрањивање дрена: не	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Интензиван бол у грудном кошу: не / да	36 (72,0) / 14 (28,0)	31 (62,0) / 19 (38,0)	Continuity Correction = 0,724 Contingency Coefficient = 0,106 p = 0,288	p = 0,395*

*Chi-square test

У односу на компликације током постоперативног периода није нађена значајна разлика између група (Табела 18). У ВАТС групи најчешће компликације су биле бол због чега је чак 78% користило неки аналгетик, а на другом месту су парестезије, код 12% пацијената (Графикон 7). Код торакотомије, аналгетици су коришћени чак код 98% пацијената односно само један пацијент није користио аналгетике, а парестезије су се јавиле код 20% пацијената (Графикон 8). Лезија *n. phrenicusa* се јавила код два пацијента оперисаних ВАТС методом, до ове компликације није било код торакотомисаних.

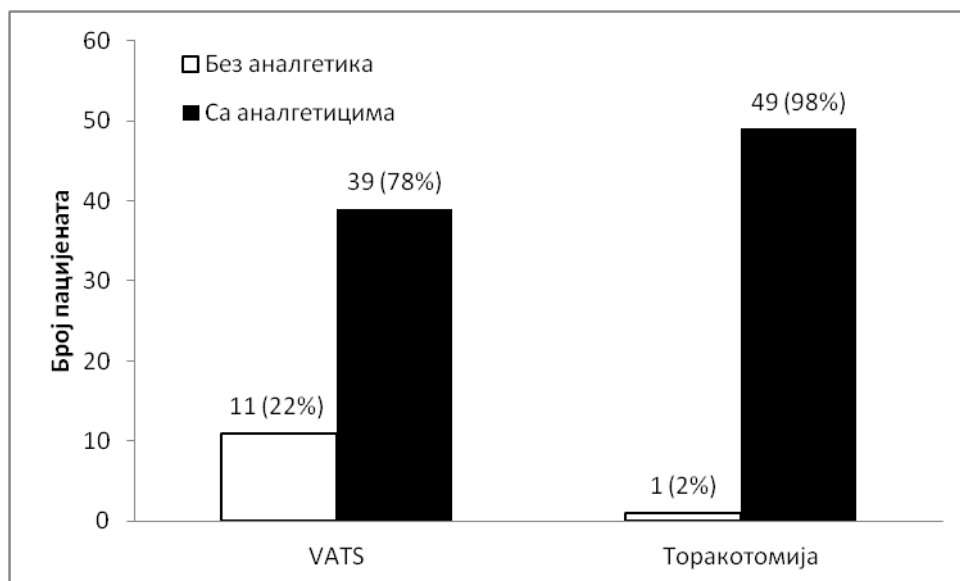
Табела 18. Компликације током постоперативног периода. Подаци су представљени као број (процент).

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Аналгетици А: не / да	11 (22,0) / 39 (78,0)	1 (2,0) / 49 (98,0)	Continuity Correction = 7,670 Contingency Coefficient = 0,294 p = 0,002	p = 0,006*
Неопиоидни аналгетици: не / да	11 (22,0) / 39 (78,0)	1 (2,0) / 49 (98,0)	Continuity Correction =	p = 0,006*

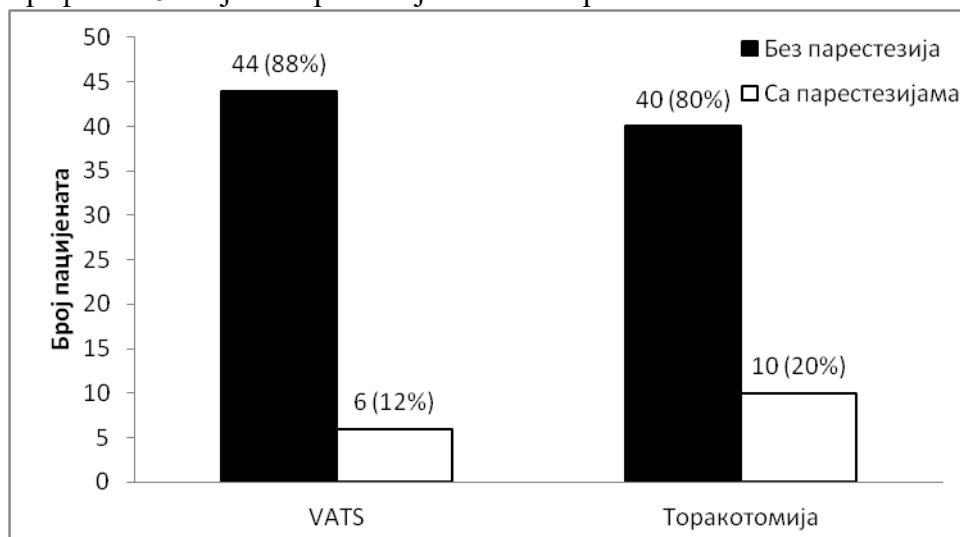
			7,670 Continuity Correction = 0,294 p = 0,002	
Опиоидни аналгетици: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	47 (94,0) / 3 (6,0)	Continuity Correction = 0,260 Contingency Coefficient = 0,102 p = 0,307	p = 0,617*
Парестезије: не / да	44 (88,0) / 6 (12,0)	40 (80,0) / 10 (20,0)	Continuity Correction = 0,670 Contingency Coefficient = 0,108 p = 0,275	p = 0,413*
Инфекција ране: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	48 (96,0) / 2 (4,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,059 p = 0,558	p = 1,000*
Пнеумоније: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	49 (98,0) / 1 (2,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,000 p = 1,000	p = 1,000*
Крварење: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	49 (98,0) / 1 (2,0)	Continuity Correction = 0,000 Contingency Coefficient = 0,000 p = 1,000	p = 1,000*
Лезија <i>n. phrenicusa</i>	48 (96,0) / 2 (4,0)	50 (100,0) / -	Continuity Correction = 0,510 Contingency Coefficient = 0,141 p = 0,153	p = 0,495*

*Chi-square test

Графикон 7. Примена аналгетика након оперативног приступа



Графикон 8. Појава парестезија након оперативног захвата



У односу на компликације током касног постоперативног периода нађена је значајна разлика између група (Табела 19) у козметском ефекту. У групи са VATS методом чак 78% пацијената је имала задовољавајући ефекат, док је у групи са торакотомијом свега 54% пацијената имало задовољавајући козметски ефекат (Графикон 9). Статистички незначајна разлика је показана и у односу на парестезије на месту ожиљка, 22% торакотомисаних и само 8% са VATS методом ($p = 0,093$). Сви пацијенти су преживели дуже од годину дана, а код 18% пацијената са VATS се јавио рецидив током прве године од операције, док је тај удео био значајно већи код торакотомисаних пацијената, 26%, али разлика није била статистички значајна. Нађена је разлика и у начину лечења рецидива болести. Код пацијената са VATS методом оперисаних чешће је коришћена класична торакотомија за лечење рецидива болести, док је код торакотомисаних чешће коришћен VATS за лечење рецидива.

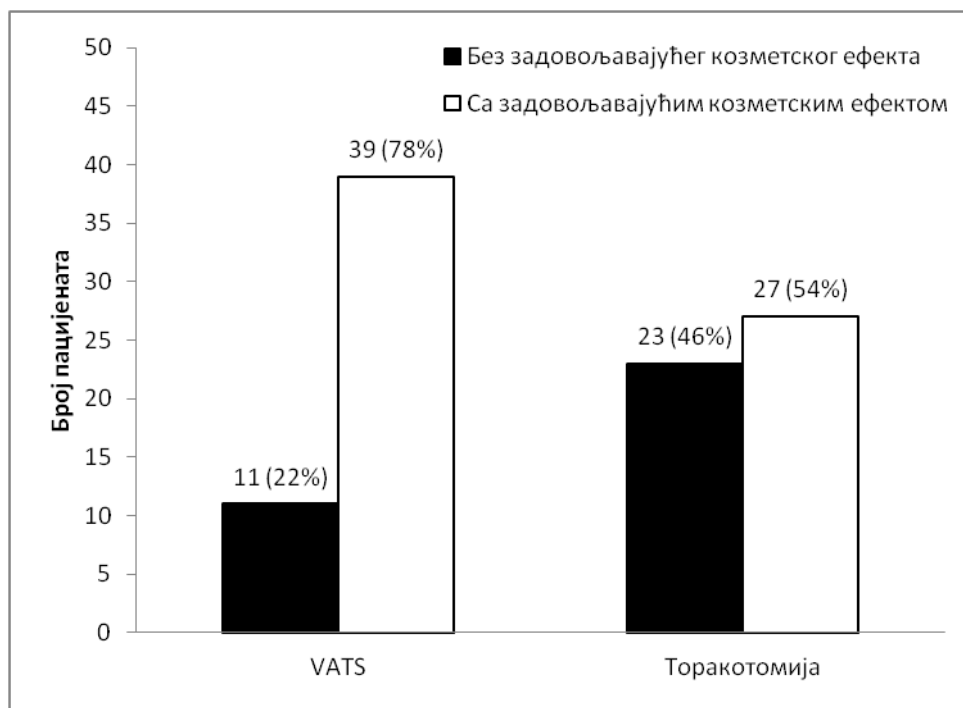
Табела 19. Касни постоперативни период пацијената. Подаци су представљени као број (процент).

	ВАТС	Торакотомија		р вредност
Касни постоперативни исход након 12 месеци: не / да	39 (78,0) / 11 (22,0)	31 (62,0) / 19 (38,0)	Continuity Correction = 2,333 Contingency Coefficient = 0,172 p = 0,081	p = 0,127*
Задовољавајући козметски ефекат: не / да	11 (22,0) / 39 (78,0)	23 (46,0) / 27 (54,0)	Continuity Correction = 5,392 Contingency Coefficient = 0,246 p = 0,011	p = 0,020*
Параестезије на месту ожилјка: не / да	46 (92,0) / 4 (8,0)	39 (78,0) / 11 (22,0)	Continuity Correction =	p = 0,093*

			2,824 Contingency Coefficient = 0,192 p = 0,050	
Аналгетици Б: не / да	26 (52,0) / 24 (48,0)	30 (60,0) / 20 (40,0)	Continuity Correction = 0,365 Contingency Coefficient = 0,080 p = 0,420	p = 0,546*
Интеркостална блокада: не / да	49 (98,0) / 1 (2,0)	47 (94,0) / 3 (6,0)	Continuity Correction = 0,260 Contingency Coefficient = 0,102 p = 0,307	p = 0,617*
Онколошки исходи: 1 / 2 / 3	13 (26,0) / 3 (6,0) / 34 (68,0)	13 (26,0) / 5 (10,0) / 32 (64,0)	Pearson Chi- Square = 0,561 Phi-Cramer's V = 0,072 p = 0,756	p = 0,756*
Дужина преживљавања дуже од 12 месеци: да	50 (100,0)	50 (100,0)	-	-
Рецидиви у току прве године од операције: не / да	41 (82,0) / 9 (18,0)	37 (74,0) / 13 (26,0)	Continuity Correction = 0,524 Contingency Coefficient = 0,096 p = 0,334	p = 0,469*
Лечење рецидива: торакотомијом / ВАТС	11 (84,6) / 2 (15,4)	1 (7,7) / 12 (92,3)	Continuity Correction = 12,536 Contingency Coefficient = 0,611 p = 0,000	p < 0,001*

*Chi-square test; Онколошки исходи: 1- макроскопски резидуална болест / 2- микроскопски резидуална болест / 3- радикална ресекција без рецидива

Графикон 9. Козметски ефекат операције



Табела 20. Релативни ризик од појаве нежељених исхода пацијената током хируршке интервенције. Подаци су представљени као број (процент).

	Апсолутно смањење ризика	Релативни ризик (value (95% CI))	NNT
Радикална ресекција тумора приступ R3: не / да		ns.	
Анатомски варијетети локализације тумора: не / да		ns.	
Комплетна клиничка ремисија: не / да		ns.	
Реинтервенција торакотомијским приступом: не / да	20%	4,333 (1,315-14,281)	5
Рани постоперативни исход 1 месец: нема / има	2%	ns.	50
Аналгетици А: не / да	20%	1,256 (1,079-1,463)	5
Неопиоидни аналгетици: не / да	20%	1,256 (1,079-1,463)	5
Опиоидни аналгетици: не / да	4%	ns.	25
Парестезије: не / да	8%	ns.	12,5

Инфекција ране: не / да	2%	ns.	50
Пнеумоније: не / да		ns.	
Крварење: не / да		ns.	
Лезија <i>n. phrenicusa</i>		ns.	
Касни постоперативни исход након 12 месеци: не / да	16%	ns.	6,25
Задовољавајући козметски ефекат: не / да	24%	0,692 (0,515-0,930)	4,17
Параестезије на месту ожилка: не / да	14%	ns.	7,14
Аналгетици Б: не / да		ns.	
Интеркостална блокада: не / да	4%	ns.	25
Рецидиви у току прве године од операције: не / да	8%	ns.	12,5
Интензиван бол у грудном кошу: не / да		ns.	
Лечење рецидива: торакотомијом / VATS		6,000 (1,661-21,676)	

ns. - није значајно статистички; NNT- number needed to treat; value (95% CI)- број (95% интервал поверења)

У табели 20 је представљен релативни ризик за развој нежељених догађаја током хируршких интервенција. Између ова два анализирана хируршка приступа није нађена значајна разлика у већини варијабли. Разлика је показана у учесталости реинтервенције торакотомијским приступом, где је релативни ризик био 4,33 пута већи за реинтервенцију торакотомијским приступом након торакотомије у односу на VATS методу. Слично је и са потребом за примену аналгетика, релативни ризик је био 1,256 пута већи за примену код торакотомије него ли код VATS методе (98% vs. 78%). Нађен је значајан релативни ризик и код задовољавајућег козметског ефекта, где је 78% VATS оперисаних пацијената имало задовољавајући ефекат, док је тај проценат у групи торакотомисаних био 54%, односно за око 30% (или 0,692) је ризик био мањи да пацијенти са VATS методом имају незадовољавајући ефекат након хирургије. Слично је и код избора терапијске опције за лечење рецидива болести, тако да торакотомисани пацијенти имали 6 пута већи ризик да буду лечени VATS методом (92,3%), док су VATS лечени пацијенти имали већу шансу да буду лечени торакотомијском методом (84,6%).

Апсолутно смањење ризика од реинтервенције торакотомијским приступом је 20% код VATS методе у односу на торакотомију (Табела 20). Исто смањење ризика је показано и код употребе аналгетика, а још веће смањење код задовољавајућег козметског ефекта (24%). Парестезије су показале апсолутно смањење ризика од 14% код VATS методе у односу на торакотомију.

Такође је израчунат и симплификовани (упрошћени) *number needed to treat* током раног постоперативног периода од годину дана и показано да се на 5 пацијената код којих се уради VATS метода превенира једна реинтервенција торакотомијским приступом и употреба антибиотика код једног пацијента (Табела 20). Такође је показано да се на сваких 13 пацијената са VATS методом превенира настанак парестезија у једног пацијента, односно на сваких 5 пацијената са VATS методом превенира незадовољавајући козметски ефекат у једног пацијента.

Између хируршког типа и одређених варијабли нађена је значајна повезаност (Табела 21). Између оперативног приступа и трајања операције, трајања хоспитализације и дужине ношења дрена нађена је значајна јака негативна корелација, односно код VATS

методе ови показатељи су трајали краће у односу на торакотомисане пацијенте где су они трајали значајно дуже. Такође је нађена и јака позитивна корелација са касном контролом у месецима, тако да су се лечени ВАТС-ом касније јављали на касну контролу, док су се торакотомисани раније јављали .

Табела 21. Повезаност варијабли од интереса.

		Spearman's rho корелација
Оперативни приступ: торакотомијом (0) / ВАТС (1):	Трајање операције	r = -0,771 p < 0,001
	Трајање хоспитализације	r = -0,716 p < 0,001
	Дужина ношења дрена	r = -0,514 p < 0,001
	Касна контрола	r = 0,568 p < 0,001
	Хронични постоперативни бол	r = -0,103 p = 0,308
	Време настанка рецидива	r = -0,111 p = 0,270

6.ДИСКУСИЈА

Наша студија која је укључила серију од 148 пацијената подвргнутих ресекцији због тумора тимуса представља једну од највећих до сада публикованих компаративних анализа техника хируршког лечења тимома, која подржава претходно објављене податке који се тичу ефикасности и безбедности ВАТС хирургије у лечењу раних стадијума тимома. Добијени резултати 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.

У групи мечованих пацијената није било разлике у односу на пол и старост између испитиваних група, иако се тимом, према литературним подацима, најчешће јавља између 35. и 70. године живота, незнатно чешће у старијих жена (80).

Чињеница да у односу на коморбидитетна стања није регистрована разлика између пацијената према врсти оперативног приступа, говори у прилог објективности наше анализе, имајући у виду да је на тај начин искључен *confounding* ефекат *Charlson comorbidity index* скорa на повезаност карактеристика оперативног приступа (трајање операције и хоспитализације, дужина ношења дрена, касна контрола, хронични постоперативни бол, време настанка рецидива) и хируршког модалитета. Наши резултати су конзистентни са резултатима студије *Pennathur*-а и сарадника, са већим медијанама скорa у њиховој студијској популацији (81).

Најчешћи коморбидитет у обе групе је била хипертензија, што је у складу са већ регистрованом високом преваленцом хипертензије у општој популацији у Србији (82). Од раније је познато да се у пацијената са МГ који се подвргавају тимектомији често јављају депресија и анксиозност, те су у циљу свеобухватне евалуације сем соматских, праћени и упоређивани и психолошки ефекти оперативног лечења (83). Скоро једна петина торакотомисаних пацијената је имала психолошке тегобе (анксиозност, нападе панике и депресивну реакцију), док су се ови поремећаји јавили свега код једног пацијента у ВАТС групи. Између осталог, практично одсуство непожељних психолошких реакција у лечених ВАТС-ом се може приписати краћем трајању операције, ношењу дрена и трајању хоспитализације, каснијој контроли, мањим парестезијама и бољем козметском ефекту. Све претходно наведено је веома битно, имајући у виду да је преоперативна анксиозност независтан фактор ризика за постоперативну мијастеничну кризу, а при том врло честа (чак до 46,3%) у пацијената са МГ (83-84).

У односу индукциону и адјувантну хемио и радиотерапију није нађена значајна разлика између анализираних група, што је у складу са раније публикованим подацима. Са тим у вези треба поновити да за тимоме I стадијума по Масаока-Кога класификацији лечење

завршава хируршком ресекцијом, док је мултимодални приступ резервисан за одмакле стадијуме тумора (нарочито III и IV стадијум) (59, 81, 85).

Иако у нашој анализи нисмо доказали значајну разлику између испитиваних група у погледу клиничких карактеристика тумора, стадијума, типа и величине тумора, резултати раније објављених истраживања су прилично контроверзни. Док *Pennathur* и сарадници саопштавају да су оперисани ВАТС-ом имали значајно мање екстирпираних тимоме, дотле *Sakamaki* и сарадници ту разлику између испитиваних група у својој анализи интерпретирају само као тренд – тенденцију да пацијенти подвргнути ВАТС тимектомији имају мање туморе са већом вероватноћом I стадијума тумора (81, 85). Мада већина аутора подвлачи да је ВАТС тимектомија технички изводљива за тимоме димензија до 5 цм, овде је важно нагласити да су наши критеријуми за селекцију за ВАТС тимектомију префенцијално базирани на могућој локалној инвазији великих венских крвних судова и перикарда (односно одсуству исте) него на величини тимома *per se* (63, 85-86).

Од иницијалног трипорталног приступа (2012. година, почетак ВАТС хирургије у Војномедицинској академији), који је технички најмање захтеван, напредовали смо сталним радом и усавршавањем до унипорталног приступа као доминатног у нашој Клиници, па с тим у вези не изненађује његова процентуална заступљеност у групи пацијената оперисаних ВАТС-ом (68%). Ово је веома важно, обзиром да су забележени рецидиви тумора на месту креирања порта. Оператор треба да се потруди да избегне контакт између површине тумора и путање порта кроз који се пласирањем стаплера збрињава тумор, да би превенирао имплантацију туморских ћелија. Мањи број портова смањује вероватноћу да се то деси. Поред тога, унипортални приступ је најмање болан јер је оперативно поље најмање, са једним резом па је и козметски ефекат одличан (17-18, 87).

Иако је, у складу са раније дефинисаном локализацијом тимуса и претходно публикованим анализама, у обе групе пацијената најчешће тумор био локализован у предње-горњем медијастинуму, код ВАТС оперисаних су честа локализација предњи и задњи медијастинум док код класичне торакотомије није било пацијената са тумором у задњем медијастинуму, док је у предњем било 8% мање пацијената него код VATS методе. Претходно наведено би се могло објаснити у контексту модификације поделе медијастинума предложене од стране ИТМИГ-а, чињеницом да, уколико је тумор смештен у очекиваном предњем медијастинуму (садржи сем тумора, перитимично масно ткиво, леву брахиоцефаличну вену и перикард), или кроз позади у задњем медијастинуму (паравертебрално масно ткиво) он је доступан ВАТС –у (нарочито задњи медијастинум), и не садржи велики број органа и крвних судова подложних повредама, што такође подржава ВАТС тимектомију са свим другим њеним предностима (5, 66). Ретко, у око 4% случајева, се јавља ектопична локализација тимома (цервикална локализација) (1-4, 66). Резултати добијени на серији од 50 оперисаних пацијената са мијастенијом гравис указују на врло велику учесталости постојања екстрагландуларног ткива тимуса (у скоро 1/3 оперисаних у цервикалном простору, у 98% оперисаних у медијастинуму) (9). Запажено је постојање колекција тимусног ткива у врату са спорадичном трансформацијом у епителијални тимусни карцином или тимичне цисте (10). Са клиничког аспекта, ове варијације су битне, јер дефинишу радикалност оперативног приступа а комплетност ресекције представља најзначајнији прогностички фактор. Важно је нагласити да је скорашња студија на 1430 пацијената показала да је одабир хируршког приступа и екстензивност ресекције тимома I и II стадијума по Масаока – Кога класификацији условљена и географским регионом, али да ове различитости имају мали утицај на исход лечења (88). За разлику од Азије, где се у око 35% тимектомија примењивала минимално инвазивна хирургија (ВАТС), у Европи и Северној Америци, транстернална тимектомија је задржала примат

(око 75% интервенција) обзиром да омогућава добар приступ предњем медијастинуму и контролу великих васкуларних структура (88).

Између анализираних група пацијената није било статистички значајних разлика у фармаколошкој терапији пацијената. Целокупну фармаколошку терапију пацијената у обо групе можемо груписати у лекове за лечење мијастеније, лекове за лечење нежељених ефеката фармаколошке терапије мијастеније и лекове за лечење коморбидитета. Није било разлике у погледу фармаколошке терапије између група, у обе групе је по 50% испитаника узимало лекове. Иако је у подацима из литературе забележен виши *Charlson comorbidity index* скор у оперисаних ВАТС-ом, наши испитаници се нису разликовали по вредности скорa (81, 89). Објашњење би могло бити да су се оператори одлучивали за ВАТС у комплекснијих болесника обзиром да та метода доказано безбеднија, удружена са краћим трајањем хоспитализације, што је веома битно имајући у виду њихову фрагилност (81). Такође, студија *Meyer-a* и сарадника је реферисала једнак степен регресије мијастеничних тегоба у пацијента са МГ након тимектомије, независно од хируршког приступа (89).

Иако велика мета-анализа која је обухватила 11 студија са укупно 1222 оперисаних болесника није нашла разлику у погледу трајања операције између ова два хируршка приступа, у наших болесника је ВАТС хируршка интервенција трајала више него двоструко краће у поређењу са стандардном торакотомијом (15). *Токер и сар.* подвлаче чињеницу да трајање ВАТС тимектомије корелира са бројем учињених интервенција, што имплицира да се тзв. оперативно време разликује између институција (90). Шта више, иако су општи хируршки алгоритми и принципи идентични, вештине оператора имају тенденцију да варирају између институција. У том смислу се може објаснити дискрепанца између публикованих резултата. Субанализа претходно реферисане метаанализе је пронашла разлику према географској дистрибуцији у погледу трајања интервенција; ВАТС и стандардна тимектомија трају идентично у Јапану, док су резултати кинеских хирурга кохерентни са нашим у погледу трајања интервенције (15). ВАТС-ом лечени пацијенти у нашој студији су двоструко краће носили дренаж и више него двоструко краће били хоспитализовани. Самим тим, трошкови лечења су били мањи. Наши резултати су конзистентни са највећим бројем публикованих анализа, мада се хетерогеност објављених података иако са очуваним трендом тумачи различитим индикацијама за хоспитално лечење између установа (70, 72-73, 91-92).

У прилог дефинитивног карактера оперативног лечења ВАТС-ом са спорадичним јављањем компликација говори и податак да су се наши испитаници оперисани стандардном торакотомским приступом јављали на контролни преглед месец дана раније у поређењу са пацијентима леченим ВАТС-ом. Није регистрована значајна разлика ни у погледу времена јављања рецидива. Сви пацијенти су преживели дуже од годину дана, а код петине пацијената лечених ВАТС-ом се јавио рецидив током прве године од операције, док је тај удео био значајно већи код торакотомисаних пацијената, четвртина оперисаних. Конзистентни са нашим резултатима су подаци *Wang-a* и сар. потврђују да нема разлике у погледу петогодишњег преживљавања између пацијента подвргнутих ВАТС и отвореној хирургији у склопу лечења тимома (56). *Захид и сар.* истичу еквивалентан постоперативни морталитет и постизање стабилне ремисије ВАТС-а у поређењу са отвореном хирургијом (57). Студијски подаци *Pennathur-a* и сар. такође подржавају компарабилне онколошке исходе између ВАТС и стандардне тимектомије али у току интермедијерног периода праћења (3 године) (81). Аутори подвлаче индолентни карактер тимома и, самим тим, потребу за дугорочним праћењем да би се дефинитивно евалуирали и упоредили онколошки исходи (57, 69, 81).

Код пацијената лечених VATS методом чешће је коришћена класична торакотомија за лечење рецидива болести, док је код торакотомисаних чешће коришћен VATS за лечење рецидива. Када бисмо, на основу наших резултата, евалуирали безбедност ВАТС методе у поређењу са стандардном тимектомијом, могли бисмо рећи да је код

описаних стандардном методом 4,33 пута већи ризик за развој нежељених догађаја који би резултирали реторакотомијом, односно да се током раног постоперативног периода од годину дана на 5 пацијената код којих се уради VATS интервенција превенира једна реинтервенција торакотомијским приступом и употреба антибиотика код једног пацијента. Значајна разлика је показана у односу на реинтервенције торакотомијским приступом која је била значајно чешћа у групи торакотомисаних пацијената. То се чини логичним имајући у виду да су се код њих чешће јављали рецидиви, а обзиром да су се након прве интервенције створиле прираслице као реакција ткива на трауму, не изненађује да су се оператори чешће одређивали за отворену хирургију која обезбеђује оптималнији приступ и јаснију визуализацију оперативног поља.

Студијски резултати Wang-a и сар., као и мета-анализа Ashleigh-a и сар. истичу супериорност VATC-а у погледу не само трајања хоспитализације, крвављења и трошкова операције, већ и интензитета бола, као и козметског ефекта (56, 58). Интензиван бол у грудима се јављао чешће код торакотомисаних пацијената као последица стернотомије и масивне деструкције ткива, у поређењу са минималном траумом на местима креирања портова. Како унипортални приступ приликом VATC тимектомије постаје доминантан у нашој Клиници, тако се и траума приликом интервенције минимализује. За разлику од јављања хроничног постоперативног бола где није нађена значајна разлика између наших група испитаника, разлика у козметском ефекту је била респектибилна, са трендом конзистентним са претходни цитираним студијама, а у корист VATC методе (50, 66). Мања трума ткива у току VATC интервенције резултира мањим ожиљком па су тако парестезије на месту ожиљка иако не статистички оно свакако клинички значајније биле ређе у лечених VATC-ом (VATC 8%, торакотомисани 22%).

У односу на оперативне карактеристике пацијената није нађена значајна разлика између група. У обе групе се најчешће радила R1 ресекција (екстирпација тумора). То је у складу са Масаока- Кога стадијумом наших пацијената (17-18, 59). Аргументи у корист рутинске трансстерналне тимектомије чак и у пацијената са раним стадијумом тимома (стадијум I и II) су утемељени на потреби да се обезбеде широке ресекционе маргине (радикалност ресекције), са екстирпацијом максимално доступне количине ектопичног ткива тимуса у пацијената са мијастенијом гравис(МГ) , као и на минимализацији потенцијалног ризика за развој секундарног примарног тимома у резидуалном ткиву жлезде (17, 18, 59, 88).

Крајњи циљ тимектомије је комплетно одстрањивање тимуса и ткива предњег медијастинума без оштећења нерава (93).

Комплетна клиничка ресекција је била у обе групе у око 70% пацијената (VATC 70% vs. торакотомија 66%). Процењујући ефикасност кроз масу одстрањеног ткива, Lee и сар. наводе да нема разлике између VATC-а и отворене хирургије у погледу радикалности захвата, што је конзистентно са резултатима наше анализе (55).

Jurado и сар. описују сличну учесталост компликација, без разлике између група према оперативном приступу (94).

Ми смо имали спорадичне компликације које се тичу лезије *n. phrenicus* (два пацијента) код описаних VATS методом, док ове компликације није било код торакотомисаних. Ради се о два болесника у којих је приликом екстирпације перитимичног масног ткива начињена лезија френичног живца. Са све већом заступљеношћу билатералне конкомитантне VATC тимектомије са контралатералним увођењем камере као доминантне хируршке модификације метода, и у нашем центру и према студијским подацима из других центара, ова компликације се готово потпуно елиминисала (93).

Иако студијски подаци подвлаче значајну предност VATC методе када је у питању дужина ношења дрена и трајање торакалне дренаже, у обе групе наших пацијената није

било компликација везаних за ношење дрена, што говори о искуству и вештини оператора (72,89).

У оперисаних VATS-ом најчешће компликације су биле бол због чега је чак 78% користило неки аналгетик, а на другом месту су парестезије, код 12% пацијената. Код торакотомије, аналгетици су коришћени чак код 98% пацијената односно само један пацијент није користио аналгетике, а парестезије су се јавиле код 20% пацијената. Узевши у обзир претходно изнете податке, када се анализира потреба за применом аналгетика, може се рећи да је релативни ризик је био 1,256 пута већи за примену код торакотомије него код VATS методе (98% vs. 78%). У поређењу са стандардном тимектомијом, чак и трипортални приступ у оперисаних VATC-ом захтева мале инцизије, са минималном деструкцијом ткива и последичним стварањем прираслица и ожиљака јер нема вишечасовног контакта металних страних тела са ткивом и реакције ткива. Минимализација оштећења ткива резултира у смањењу интензитета постоперативног бола и редукцији парестезија јер је мање оштећење локалних нервних путева и блажа реакција ткива на трауму, па је и коришћење аналгетика ређе. Конзистентни са нашим су резултати анализе Zuo и сар који се односе на мањи постоперативни бол и бржи опоравак лечених VATC-ом у поређењу са стандардном методом уз компарабилне средње и дугорочне онколошке исходе (95). Пацијенти из ове студије лечени VATC-ом нису користили аналгетике, иако је био у питању трипортални приступ, док је више од 3/4 наших пацијената оперисаних истом методом већином унипорталним приступом (дакле, са мањом деструкцијом ткива) добијало аналгетике. Претходно наведена разлика се може објаснити мањом серијом болесника лечених VATC-ом у наведеној студији, различитим алгоритмима лечења и доступношћу аналгетика али и културолошким разликама између Кинеза и наше популације у погледу прага и толеранције бола.

Ограничења наше студије се односе на потенцијалне склоности приликом интервјуисања болесника (питање веродостојности података), што је покушано да се превазиђе прикупљањем података од стране учесника у студији (истраживачи). Такође, није се могла потпуно искључити могућност тзв. *recall bias-a*, тј. могућност да се испитаници нису добро сећали свих детаља у вези са постављеним питањима. Обзиром да је студија спроводена на испитаницима у једном центру, у једно од ограничења може се убројити и могућност уопштавања (генерализације) добијених резултата на ширу популацију.

7. ЗАКЉУЧЦИ

1. VATC тимектомија је далеко мање инвазивна и представља једнако ефикасно решење у поређењу са стандардном стернотомијом. Постоперативно је бол слабог интензитета, ожиљак мали, много мања рестрикција плућне функције уз ефикаснију експекторацију и вентилацију, те веће могућности за дијагностичке и тераспијске интервенције. Такође, сама интервенција се може се добро приказати и документовати. Дрен се одстрањује раније и опоравак је знатно краћи, те су и трошкови лечења мањи. Дужина кућног лечења и одсуство са посла је такође знатно краће у пацијената лечених VATC-ом. Могуће компликације VATC тимектомије попут крварења, интеркосталне неуралгије, пнеумоније, једнаке су онима у алтернативним методама тимектомије али са мањом учесталашћу.

2. Када смо израчунали релативни ризик за развој нежељених догађаја током хируршких интервенција, између ова два хируршка приступа забележена је разлика у учесталости реинтервенције торакотомијским приступом, где је ризик био 4,33 пута већи за реинтервенцију торакотомијским приступом након торакотомије у односу на VATS методу. Слично је и са потребом за примену аналгетика, релативни ризик је био 1,256 пута већи за примену код торакотомије него ли код VATS методе (98% vs. 78%). Нађен је значајан релативни ризик и код задовољавајућег козметског ефекта, где је 78% VATS оперисаних пацијената имало задовољавајући ефекат, док је тај проценат у групи

торакотомисаних био 54%, односно за око 30% (или 0,692) је ризик био мањи да пацијенти са VATS методом имају незадовољавајући ефекат након хирургије.

3. При анализи терапијских опција за лечење рецидива болести, запажено је да су торакотомисани пацијенти имали 6 пута већи ризик да буду лечени VATS методом (92,3%), док су VATS лечени пацијенти имали већу шансу да буду лечени торакотомиском методом (84,6%).

4. Апсолутно смањење ризика од реинтервенције торакотомиским приступом је 20% код VATS методе у односу на торакотомију. Исто смањење ризика је показано и код употребе аналетика, а још веће смањење код задовољавајућег козметског ефекта (24%). Парестезије су показале апсолутно смањење ризика од 14% код VATS методе у односу на торакотомију.

5. Израчунат је симплификовани (упрошћени) *number needed to treat* током раног постоперативног периода од годину дана и показано да се на 5 пацијената код којих се уради VATS метода превенира једна реинтервенција торакотомиским приступом и употреба антибиотика код једног пацијента. Такође је показано да се на сваких 13 пацијената са VATS методом превенира настанак парестезија у једног пацијента, односно на сваких 5 пацијената са VATS методом превенира незадовољавајући козметски ефекат у једног пацијента.

6. Резултати добијени у овој студији указују на на предност VATS торакоскопије у односи на стандардну тимектомију, која се огледа у већој безбедности и једнакој или већој ефикасности VATS-а, као и у мањој учесталости постоперативних компликација и бржем опоравку.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Јаковић Р. Анатомија и клиничко радиолошка подела медијастинума. У: Јаковић Р: Тумори плућа- дијагностика и хируршко лечење, Југословенска књига, Београд, 2000. с: 541-6.
2. Јаковић Р. Примарне цисте и тумори медијастинума. У: Јаковић Р: Тумори плућа- дијагностика и хируршко лечење, Југословенска књига, Београд, 2000. с: 547-564.
3. LoCicero J, Feins RH, Colson YL, Rocco G. The Mediastinum. In: Shields' General Thoracic Surgery. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2018 (2): 2032 – 2058.
4. Bogdanović D. Anatomija grudnog koša (*Torax*). Savremena administracija, Beograd, 2000.c:167-9.
5. Fujimoto K, Hara M, Tomiyama N, Kusumoto M, Sakai F, Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese Association for Research on the Thymus (JART) General Rules for the Study of Mediastinal Tumors. *Oncol Rep.* 2014;31(2):565-572.
6. Palumbo C. Embriology and anatomy of the thymus gland. In: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R: Thymus Gland Pathology: Clinical, Diagnostic and Therapeutic Features, Springer-Verlag, Italia, Milan 2008. p:1-13.
7. Sadler T W, Langman, J. Head and Neck. In: Sadler T W, Langman, J. Langman's medical embryology, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.p:260-287.
8. Anastasijadis K, Ratnatunga C. Physiology. In: Anastasijadis K. Ratnatunga C. The Thymus Gland. Diagnosis and surgical management, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2007. p:13-7.
9. Jaretzki A, 3rd, Wolff M. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:711-6.
10. Li F, Tao Y, Bauer G, Elsner A, Li Z, Swierzy M, et al. Unraveling the role of ectopic thymic tissue in patients undergoing thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Dis.* 2019 Sep;11(9):4039-4048.

11. Schulof RS. Thymic peptide hormones: basic properties and clinical applications in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1985;3(4):309-376.
12. Li J, Liu CH, Wang FS. Thymosin alpha 1: biological activities, applications and genetic engineering production. *Peptides*. 2010;31(11):2151-2158.
13. Martin-Du-Pan RC. Thymic hormones. Neuroendocrine interactions and clinical use in congenital and acquired immune deficiencies. *Ann Endocrinol (Paris)*. 1984;45(6):355-368.
14. Odaka M, Tsukamoto Y, Shibasaki T, Mori S, Asano H, Yamashita M, et al. Surgical and oncological outcomes of thoracoscopic thymectomy for thymoma. *J Vis Surg*. 2017; 3:54.
15. Rusidanmu A, Feng M, Xu J, Wang L, He C, Hu J. Trans-sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for early-stage thymoma patients: a meta-analysis. *Gland Surg*. 2020; 9(2) :342-351.
16. Kondo K, Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul; 28(1):22-5.
17. Martić V, Marić N, Cvijanović V. The neurological outcome of patients with myasthenia gravis underwent thymectomy via sternotomy and video assisted thoracoscopic surgery (VATS). *Vojnosanit Pregl*. 2020; doi: 10.2298/VSP190715133M.
18. Kostovski V, Pandrc M, Ristanović A, Stojković D, Marić N, Cvijanović V et al. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and standard surgical approach in treatment malignant thymus tumor stage I and II – propensity score analysis. *Srp Arh Celok Lek* 2020 Online First June 19, 2020.
19. Samardžić NV. (2018). Analiza kliničkih manifestacija i prognostičkih faktora (doktorska disertacija). Doktorska disertacija, Beograd: Medicinski fakultet.
20. Miller JF. The discovery of thymus function and of thymus-derived Lymphocytes. *Immunol Rev*. 2009; 185 (1): 7–14.
21. Schwarz BA, Bhandoola A. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis. *Immunol Rev*. 2006; 209:47-57.
22. Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Br J Surg* 1946; 33:201–14.
23. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012; 259(3):427-435.
24. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 13. izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 80 – 86.
25. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R. et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of antiLRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014; 52: 139–45.
26. Ponseti JM, Caritg N, Gamez J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. A comparison of long-term post-thymectomy outcome of anti-AChR-positive, anti-AChR-negative and anti-MuSK-positive patients with non-thymomatous myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2009; 9(1):1-8.
27. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(8):1099-1102.
28. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology*. 2006; 67(3):505-507.
29. Weigert C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erbschen Krankheit. *Arch Psychiat Nervenker* 1901; 34:1063-81.
30. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014; 48-49:143-148.
31. Selvan VA. Single-fiber EMG: A review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(1):64-67.
32. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016; 87(4):419-425.

33. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011; 1(1):16-22.
34. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, Chiappetta M, Dall'armi V, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45(4): e76-e88.
35. Chu XY, Xue ZQ, Wang RW, Tan QY. Predictors of postoperative myasthenic crisis in patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Chin Med J (Engl)*. 2011; 124(8):1246-1250.
36. Chung DA. Thymic carcinoma—analysis of nineteen clinicopathological studies. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2000; 48: 114-119.
37. Suster S. Thymic carcinoma: update of current diagnostic criteria and histologic types. *Semin Diagn Pathol*. 2005; 22: 198-212.
38. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology*. 2005; 64(3):536-538.
39. Nikolić A. (2014). Kliničke, elektrofiziološke, patogenetske i imunološke specifičnosti stečene autoimune miastenije gravis udružene sa antitelima prema mišić-specifičnoj tirozin kinazi. Doktorska disertacija, Beograd: Medicinski fakultet.
40. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IJ, Minisman G, Kuo HC, Marx A et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, 2016; 375 (6): 511-522.
41. Manlulu A, Lee TW, Wan I, Law TY, Chang C, Garzon JC et al. Video-assisted thoracic surgery thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Chest* 2005; 128:3454-60.
42. Toolabi K, Aminian A, Javid MJ, Harirchian MH, Rabani A, Darabnia J. Mid-term results of thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. *Neurol India* 2009; 57:402-5.
43. Kurup A, Loehrer PJ Sr. Thymoma and thymic carcinoma: therapeutic approaches. *Clin Lung Cancer*. 2004; 6(1):28-32.
44. Lucchi M, Ambrogi MC, Duranti L, Basolo F, Fontanini G, Angeletti CA, et al. Advanced stage thymomas and thymic carcinomas: results of multimodality treatments. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79(6):1840-1844.
45. Van Kolen K, Pierrache L, Heyman S, Pauwels P, Van Schil P. Prognostic factors and genetic markers in thymoma. *Thorac Cancer*. 2010; 1(4):133-140.
46. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43(5-6):413-427.
47. Di Crescenzo VG, Napolitano F, Panico C, Di Crescenzo RM, Zeppa P, Vatrella A, et al. Surgical approach in thymectomy: Our experience and review of the literature. *Int J Surg*. 2017; 39:19-24.
48. Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol*. 2008; 142:505–14.
49. Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol*. 2010; 135: 347-363.
50. Ohuchi M, Inoue S, Hanaoka J, Igarashi T, Tezuka N, Ozaki Y, et al. Good syndrome coexisting with leukopenia. *Ann Thorac Surg*. 2007; 84(6):2095-2097.
51. Kikuchi R, Mino N, Okamoto T, Matsukura T, Hirai T. A case of Good's syndrome: a rare acquired immunodeficiency associated with thymoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 17(1):74-76.
52. Malphettes M, Gérard L, Galicier L, Boutboul D, Asli B, Szalat R, et al. Good syndrome: an adult-onset immunodeficiency remarkable for its high incidence of invasive infections and autoimmune complications. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(2): e13-e19. *Case Rep*. 2017; 39:19-24.
53. Shields T W, LoCicero J, Reed CE, Feins RH. *General thoracic surgery* 2009.7(1): 2059-2068.
54. Okumura M, Shintani Y, Ohta M, Kadota Y, Inoue M, Shiono H. Minimally invasive surgical procedures for thymic disease in Asia. *J Vis Surg*. 2017; 27(3) :96.

55. Lee CY, Kim DJ, Lee JG, Park IK, Bae MK, Chung KJ. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy has a surgical extent similar to that of transsternal extended thymectomy with more favorable early surgical outcomes for myasthenia gravis patients. *Surg Endosc* 2011; 25:849-54.
56. Wang H, Gu Z, Ding J, Tan L, Fu J, Shen Y et al. Perioperative outcomes and long-term survival in clinically early-stage thymic malignancies: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus open approaches. *J Thorac Dis* 2016; 8:673-9.
57. Zahid I, Sharif S, Routledge T, Scarci M. Video-assisted thoracoscopic surgery or transsternal thymectomy in the treatment of myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12:40–6.
58. Ashleigh Xie, Richard T, Kevin P, Tristan DY. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2015; 4: 495–508.
59. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *J Thorac Oncol.* 2011 Jul; 6(7 Suppl 3): S1710-6.
60. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Pennet AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23.
61. Kaiser LR, Thompson SK, Jamieson GG. *Operative Thoracic Surgery.* New York: Taylor & Francis Group, 2017(5): 53-58.
62. Meyers BF. Transcervical Thymectomy. In: *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2001; 6(4): 201-208.
63. Whitson BA, Andrade RS, Mitiek MO, D’Cunha J, Maddaus MA. Thoracoscopic thymectomy: technical pearls to a 21st century approach. *J Thorac Dis* 2013;5(2):129-134.
64. 'Cunha J, Andrade RS, Maddaus MA. Thoracoscopic Thymectomy. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2010; 15 (2): 102-113.
65. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 (Suppl 5): v40-55.
66. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, Dulmet E, de Montpreville V, Levi JF et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 112:376-84.
67. Okumura M, Shiono H, Inoue M, Tanaka H, Yoon HE, Nakagawa K, et al. Outcome of surgical treatment for recurrent thymic epithelial tumors with reference to world health organization histologic classification system. *J Surg Oncol.* 2007; 95:40-4.
68. Lucchi M, Davini F, Ricciardi R, Duranti L, Boldrini L, Palmiero G et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1185-9.
69. Marulli G, Rea F, Melfi F, Schmid TA, Ismail M, Fanucchi O, et al. Robot-aided thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma: a multicenter European study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144: 1125-1132.
70. Liu TJ, Lin MW, Hsieh MS, Kao MW, Chen KC, Chang CC et al. Video-assisted thoracoscopic surgical thymectomy to treat early thymoma: a comparison with the conventional transsternal approach. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(1):322-328.
71. Tagawa T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Miyazaki T, Morino S, Akamine S, et al. Thoracoscopic versus transsternal resection for early stage thymoma: long-term outcomes. *Surg Today* 2014; 44:2275-80.
72. Ye B, Tantai JC, Ge XX, Li W, Feng J, Cheng M, et al. Surgical techniques for early-stage thymoma: video-assisted thoracoscopic thymectomy versus transsternal thymectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 147:1599-1603.

73. Chao YK, Liu YH, Hsieh MJ, Wu YC, Chen TP, Lu MS, et al. Long-term outcomes after thoracoscopic resection of stage I and II thymoma: a propensity-matched study. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(4):1371-6.
74. Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, et al. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 45(6):e187-93.
75. Kondo K. Therapy for thymic epithelial tumors. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug; 62(8):468-74.23.
76. Fiorelli A, Mazzella A, Cascone R, Caronia FP, Arrigo E, Santini M. Bilateral thoracoscopic extended thymectomy versus sternotomy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016; 24 (6): 555-61.
77. Qi K, Wang B, Wang B, Zhang YB, Chu XY. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. *Acta Chir Belg.* 2016 Oct; 116(5): 282-288.
78. Mineo TC, Ambrogi V. Video-assisted thoracoscopic thymectomy surgery: Tor Vegata experience. *Thorac Cardiovasc Surg.*2015; 63:187-193.
79. Muhammad MI. Thymectomy by video-assisted thoracoscopy versus open surgical techniques. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014; 22: 442-447.
80. Detterbeck F.C. Evaluation and treatment of stage I and II thymoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5:318–322.
81. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: Feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2011; 141(3): 694-701.
82. Šipetić Grujičić S, Miljuš D, Soldatović I, Nikolić A, Vujčić I. Prehypertension and hypertension prevalence and risk factors among adult population in Republic of Serbia: A cross-sectional study. *Vojnosanitetski preglad 2020 OnLine-First Issue 00, Pages: 114-114.*
83. Ybarra MI, Kummer A, Frota ER, Oliveira JT, Gomez RS, Teixeira AL. Psychiatric disorders in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011; 69(2A):176-179.
84. Zou J, Su C, Lun X, Liu W, Yang W, Zhong B, et al. Preoperative Anxiety in Patients With Myasthenia Gravis and Risk for Myasthenic Crisis After Extended Transsternal Thymectomy: A CONSORT Study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(10): e2828.
85. Sakamaki Y, Oda T, Kanazawa G, Shimokawa T, Kido T, Shiono H. Intermediate-term oncologic outcomes after video-assisted thoracoscopic thymectomy for early-stage thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 148(4):1230-1237.
86. Takeo S, Tsukamoto S, Kawano N, Katsura M. Outcome of an original video-assisted thoracoscopic extended thymectomy for thymoma. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92: 2000-2006.
87. Ishibashi H, Takasaki C, Okubo K. Port-site recurrence after complete resection of stage I thymoma by video-assisted thoracoscopic surgery: report of a case. *Surg Today.* 2015; 45(2):232-234.
88. Fang W, Yao X, Antonicelli A, Gu Z, Detterbeck F, Vallières E, A, et al. Comparison of surgical approach and extent of resection for Masaoka-Koga Stage I and II thymic tumours in Europe, North America and Asia: an International Thymic Malignancy Interest Group retrospective database analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(1):26-32.
89. Meyer DM, Herbert MA, Sobhani NC, Tavakolian P, Duncan A, Bruns M, et al. Comparative clinical outcomes of thymectomy for myasthenia gravis performed by extended transsternal and minimally invasive approaches. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(2):385-90; discussion 390-1.
90. Toker A, Erus S, Ozkan B, Ziyade S, Tanju S. Does a relationship exist between the number of thoracoscopic thymectomies performed and the learning curve for thoracoscopic resection of thymoma in patients with myasthenia gravis?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):152-15.

91. Odaka M, Akiba T, Yabe M, Hiramatsu M, Matsudaira X, Hirano J, et al. Unilateral thoracoscopic subtotal thymectomy for the treatment of stage I and II thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):824-826.
92. Gu ZT, Mao T, Chen WH, Fang W. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and median sternotomy approaches for thymic tumor resections at a single institution. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015;25(1):47-51.
93. Nesher N, Pevni D, Aviram G, Kramer A, Mohr R, Uretzky G, et al. Video-assisted thymectomy with contralateral surveillance camera: a means to minimize the risk of contralateral phrenic nerve injury. *Innovations (Phila)*. 2012;7(4):266-269.
94. Jurado J, Javidfar J, Newmark A, Lavelle M, Bacchetta M, Gorenstein L, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(3):974-982.
95. Zuo JD, Chen ZG, Liu WB, Tan M. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and transsternal extended thymectomy for treatment of myasthenia gravis: a case-control study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29(4):794-797.

БИОГРАФИЈА СА БИБЛИОГРАФИЈОМ

ОСНОВНИ БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

Вања Костовски је рођен 14.10.1975. у Власотинцу. Завршио је општу гимназију у Лесковцу, а затим и Медицински факултет у Крагујевцу. Након положеног државног испита, успешно је похађао школу резервних официра, чиме стиче чин санитетског мајора. 2016. је завршио специјализацију из грудне хирургије у року са одличном оценом. 2014/2015. уписује докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу. Каријеру је започео у Центру војномедицинских установа Београд (2005-2011). Од 2011. стално запослен у Клиници за грудну и кардијалну, Војномедицинске академије. Говори руски и енглески језик.

СТРУЧНО УСАВРШАВАЊЕ

2016. Универзитетски клинички центар у Будимпешти, едукација из области видео-потпомогнуте торакоскопске хирургије
2018. едукација у Клиничком центру Љубљана, Клиника за торакалну хирургију, у области видео-потпомогнуте торакоскопске хирургије једњака и плућа, као и трансплантације.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вања Костовски, изјављујем да докторска

дисертација под насловом:

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

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,

да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу, 2020.године,

потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вања Костовски

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

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

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 2020.године,

потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>