

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Број:	12.11.2020
05	10593

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-708/32, од 08.10.2020. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

„Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“ кандидата Вање Костовског у следећем саставу:

1. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *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 је прегледала и проучила докторску дисертацију Вање Костовског и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Вање Костовског под називом **„Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“**, урађена под менторством проф. др Слободана Милисављевића, редовног професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, представља оригиналну студију која се бави анализом клинички значајних података о ВАТС тимектомији као доминантном оперативном путу у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом, као и анализом и компарацијом онколошких исхода (непосредно послеоперативно преживљавање, рецидиви) и непосредних периоперативних исхода (интра и постоперативних компликација, дужина хоспитализације) у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса лечених применом видеоасистираних торакоскопске хирургије и стандарним стернотомијским

процедурама. 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. Увођењем VATC торакоскопије у лечење тумора тимуса I-II стадијума по Масаока-Кога класификацији се постиже значајно побољшање у лечењу и преживљавању тих болесника, те отуда огроман интерес за новим сазнањима која би подржала VATC као стандардни и доминантни приступ у оперативном третману ових пацијената. У односу на стандардну тимектомију, VATC метода је показала бројне предности које се огледају у већој безбедности и једнакој или већој ефикасности VATC-а, као и у мањој учесталости постоперативних компликација и бржем опоравку.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "PubMed", и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: („*thymoma*“, „*video assisted thoracoscopy*“, „*open thymectomy*“) нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Вање Костовског под називом „**Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума класификацији у зависности од врсте оперативног приступа**“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Кандидат 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. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија, уписао је школске 2014/2015. године. У току студија положио је све испите предвиђене планом и програмом. Каријеру је започео у Центру војномедицинских установа Београд (2005-2011). Од 2011. стално запослен у Клиници за грудну и кардијалну, Војномедицинске академије. 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. Говори руски и енглески језик.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Kostovski V**, Pandrc M, Ristanović A, Stojković D, Marić N, Cvijanović V, Djeniћ Lj, Nikolić A, Milisavljević S. 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; doi: 10.2298/SARH190716038K. **M23**
2. **Kostovski V**, Ristanović A, Marić N, Vešović N, Đenić Lj. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;146(3-4):203-206. **M23**
3. Pandrc MS, Ristić A, **Kostovski V**, Stanković M, Antić V, Milin-Lazović J, Ćirić J. The Effect of Early Substitution of Subclinical Hypothyroidism on Biochemical Blood Parameters and the Quality of Life. *J Med Biochem.* 2017;36(2):127-136. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања остали су у највећој мери идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација Вање Костовског написана је на 74 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљ рада, Хипотеза, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Референце.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио досадашња сазнања о ВАТС методи као хируршкој процедури у лечењу тумора тимуса I-II стадијума по Масаока-Кога класификацији. Посебна пажња посвећена је досадашњим сазнањима која се односе на бројне предности ВАТС тимектомије у односу на стандардну торакотомијску методу.

Јасно је изложен главни циљ, а то је анализа клинички значајних података о ВАТС тимектомији као доминантном оперативном путу у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

У наставку докторске дисертације, резултати истраживања систематично су приказани и адекватно и квалитетно документовани табелама и графиконима.

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. VATC операција је значајно краће трајала ($p < 0.001$), као и торакална дренажа и хоспитализација пацијената оперисаних VATC-ом ($p < 0.001$, $p < 0.001$). Лечени VATC-ом су се касније јављали на контролу ($p < 0.001$). Није било разлике у погледу ВАС скорa за бол, као ни у погледу времена настанка рецидива између испитиваних група ($p = 0.305$, $p = 0.268$).

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 95 библиографских јединица из стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- 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 терапијске 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.
- 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 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.

- 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 торакотомијском методом (84,6%).
- Апсолутно смањење ризика од реинтервенције торакотомијским приступом је 20% код VATS методе у односу на торакотомију. 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.
- 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 торакотомијским 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.
- 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.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Наша студија, која је укључила серију од 148 пацијената подвргнутих ресекцији због тумора тимуса, представља једну од највећих до сада публикованих компаративних анализа карактеристика техника хируршког лечења тимома, која подржава претходно објављене податке који се тичу ефикасности и безбедности VATS хирургије у лечењу раних стадијума тумора. Добијени резултати потврђују једнаку ефикасност VATS 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 односу на стандардну стернотомију, VATS тимектомија је подједнако ефикасна и значајно безбеднија метода са минималном стопом интра и постоперативних компликација. Добијени резултати представљају респектабилан допринос даљој субанализи предности VATS-а у односу на стандардну тимектомију, што подржава његову имплементацију у свакодневну хируршку праксу као доминантне хируршке технике .

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у међународном часопису категорије M23

- **Kostovski V**, Pandrc M, Ristanović A, Stojković D, Marić N, Cvijanović V, Djenić Lj, Nikolić A, Milisavljević S. 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; doi: 10.2298/SARH190716038K
M23

ЗАКЉУЧАК

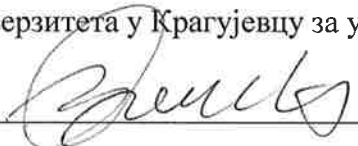
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Вање Костовског под називом „Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Вање Костовског, урађена под менторством проф. др Слободана Милисављевића, представља оригинални научни рад и има научни значај у анализи клинички значајних података о ВАТС тимектомији као доминантном оперативном путу у лечењу пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса у поређењу са стандардном тимектомијом, као и анализи и компарацији онколошких исхода (непосредно послеоперативно преживљавање, рецидиви) и непосредних периоперативних исхода (интра и постоперативних компликација, дужина хоспитализације) у пацијената са I-II стадијумом тумора тимуса лечених применом видеоасистираних торакоскопске хирургије и стандарним стернотомичким процедурама.

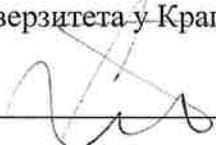
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Анализа непосредних клиничких исхода након операције малигнух тумора тимуса I и II стадијума у зависности од врсте оперативног приступа“, кандидата Вање Костовског буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *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.



У Крагујевцу, 21.10.2020. године