

**УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



**ИЗВЈЕШТАЈ**

*о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе*

**ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

На основу члана 149. Закона о високом образовању („Службени гласник Републике Српске“ број: 73/10, 104/11, 84/12 и 108/13), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно–научно веће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на VII редовној седници одржаној 15.09.2015. године под бројем 18/3.684/2015, утврдило је предлог Одлуке о именовању Комисије за оцену подобности теме за израду докторске тезе под насловом *„Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике“* и кандидата мр сц. др Александра Гузијана, у саставу:

1. Др Вељко Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Источном Сарајеву, председник.
2. Др Јован Ћулум, ванредни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.
3. Др Радослав Гајанин, редовни професор, ужа научна област Патологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

## 1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

### Основни подаци

Име и презиме: Александар (Момир) Гузијан

Датум рођења: 21. јун 1970.

Место рођења: Призрен, Србија

Адреса:

Раде Врађешевих 4/63, 78.000 Бања Лука, Р. Српска, БиХ

☎ +387 65 568 989

✉ [guzijan@hotmail.com](mailto:guzijan@hotmail.com)

### Образовање

#### *Основне студије*

Назив институције: Медицински факултет Универзитета у Приштини

Звање: Доктор медицине

Место и година завршетка: Приштина, 1998.

Просечна оцена из целог студија: 8,02

#### *Специјалистичке студије*

Назив институције: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Звање: специјалиста опште хирургије

Место и година завршетка: Бања Лука, 2005.

#### *Постдипломске студије (магистарски студиј):*

Назив институције: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Звање: Магистар медицинских наука

Место и година завршетка: Бања Лука, 2014.

Наслов завршног рада: „Избор оптималне методе обележавања сентинел лимфног чвора у дијагностици метастаза код инвазивног карцинома дојке“

Просечна оцена на студију: 9,27

### Радно искуство

- ЈЗУ Дом здравља Бања Лука, Служба хитне медицинске помоћи, 12/1999-12/2001
- Клинички центар Бања Лука, Клиника за општу и абдоминалну хирургију, 12/2001-05/2008

- Универзитетски клинички центар Бања Лука, Центар за дојку, 06/2008-и сада
- Одлуком Сената Универзитета у Бањој Луци (09/2008) биран у звање асистента, ужа научна област Хирургија, 2008-2012.

#### **Стручно усавршавање**

- Едукативни тренинг из области лапароскопске хирургије, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, октобар 2007.
- Едукативни тренинг из области онколошке хирургије дојке, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд, мај-јун 2008.
- Сертификован стручни састанак „Секундарни лимфедем руке код малигнух тумора дојке – превенција и терапија“, Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, 4.04.2009.
- Други међуконференцијски састанак о карциному дојке (2nd IBCM), Сарајево, БиХ, 23-25.04.2009.
- Едукативни тренинг из области онколошке хирургије дојке, Европски онколошки институт (IEO, Istituto Europeo di Oncologia), Милано, Италија, фебруар-мај 2010.
- Европска конференција о карциному дојке (8th EBCC), Беч, Аустрија, 21-24.03.2012.
- Миланска конференција о карциному дојке (14th MBCC), Милано, Италија, 20-22.06.2012.
- Миланска конференција о карциному дојке (15th MBCC), Милано, Италија, 20-21.06.2013.
- Европска конференција о карциному дојке (9th EBCC), Глазгов, В. Британија, 19-21.03.2014.
- Дизелдорфска конференција о карциному дојке (10th DBCC), Дизелдорф, Немачка, 12-14.06.2014.
- Едукативни тренинг из области онкопластичне хирургије дојке, Европски онколошки институт (IEO), Милано, Италија, 23-25.06.2014.
- Конференција о карциному дојке, Истанбул, Турска, 30.09.-2.10.2014.
- Едукативни тренинг из реконструктивне хирургије дојке (IREBS), Истанбул, Турска, 8-9.05.2015.

#### **Признања, друштвене активности и остало**

- Захвалница Савеза жена оболелих од карцинома дојке „Искра“ из Бањалуке, за

посебан допринос у борби против рака дојке, 24.10.2013.

- Едукативно предавање о примарној реконструкцији дојке код жена оболелих од карцинома дојке, Плава сала Фонда здравственог осигурања Р. Српске, 29.05.2015.
- Признање „Marcia Presky Legacy Award“ додељено од стране Организације за оснаживање здравља жена (Women Health Empowerment Program, WHEP) из Сарајева, октобар 2015.
- Пуноправни члан Европског удружења онколошких хирурга (European Society of Surgical Oncology - ESSO)
- Пуноправни члан Европског удружења мастолога (European Society of Mastology - EUSOMA)
- Члан Удружења хирурга Републике Српске (УХРС)

#### **Познавање страних језика**

Енглески језик, ниво знања Б2

Грчки језик, ниво знања А

#### **Библиографија**

##### *Научни рад на скупу националног значаја, штампан у зборнику извода радова*

1. Марић З, Станишић М, Ћулум Ј, Кордић О, Костић Д, Гузијан А. Петогодишњи резултати лијечења крвављења из горњих партија дигестивног тракта. Трећи стручни састанак удружења хирурга Федерације БиХ. Зборник сажетака. Мостар; 24-25.09.2004.
2. Тркуља Н, Станишић М, Марић З, Аћимовац П, Ћулум Ј, Кордић О, Симатовић М, Алексић З, Кривокућа Б, Регода М, Гузијан С, Кековић В. Избор оперативне методе у лијечењу препонских кила одраслих. Први конгрес херниолога Србије и Црне Горе. Нишка Бања; Септембар 2005.
3. Марић З, Станишић М, Кордић О, Костић Д, Гузијан А. Термичке аблације и клинасте ресекције мултиплих и билобарних метастатских тумора јетре. Зборник радова првог конгреса хирурга Федерације БиХ са међународним учешћем. Сарајево; 12-15.04.2006.

4. Костић Д, Кордић О, **Гузијан А**. Малигне неоплазме цријева и ретроперитонеума. *Scripta Medica* 2007; 1 (1 Suppl), Први конгрес доктора медицине Републике Српске са међународним учешћем. Теслић; 2007.
5. **Гузијан А**, Топић Б, Поповић Б, Граховац Д. Поређење хистопатолошког налаза иглене и отворене хируршке биопсије код инвазивног карцинома дојке. Књига апстракта. Други конгрес доктора медицине Републике Српске. Теслић. 26-29.05.2011.
6. **Гузијан А**, Бабић Б, Гајанин Р, Јованић Б, Топић Б. Хеморагијски инфаркт дојке са некрозом коже као последица антикоагулантне терапије. Зборник сажетака. Други конгрес патолога Босне и Херцеговине са међународним учешћем. Бања Лука. 10-12-05.2012.
7. Гојковић З, Дашић П, Кезић Љ, **Гузијан А**, Гајанин Р. Приказ случаја: Нон Ходкин лимфом – примарна локализација у дојци. Зборник сажетака. Други конгрес патолога Босне и Херцеговине са међународним учешћем. Бања Лука. 10-12-05.2012.

**Оригинални научни рад у часопису националног значаја**

1. Гојковић З, Алексић З, Топић Б, Ракита И, Дашић П, Вижин М, **Гузијан А**, Вјештица М, Граховац Д. Повећана израженост рецептора васкуларног ендотелијалног фактора раста у рецидиву карцинома дојке. *Биомедицинска истраживања* 2013;4(2):1-7
2. **Гузијан А**, Бабић Б, Гојковић З, Гајанин Р, Ћулум Ј, Граховац Д. Сентинел биопсија лимфног чвора код карцинома дојке: Валидациона студија и компарација метода обележавања сентинел чвора. *Scr Med* 2014;45:56-61
3. Ћулум Ј, Голић Д, **Гузијан А**, Јовић Д, Јаковљевић Б, Јаковљевић А, Граховац Д. Анеуризма доње панкреатикодуоденалне артерије удружена са опструкцијом целијачног стабла и карциномом главе панкреаса. *Scr Med* 2015;46:73-75

**Уводно предавање по позиву на научном скупу националног значаја, штампано у целини**

1. Гојковић З, Ракита И, Врањеш Ж, Николић П, Марић Г, Гајанин Р, Дашић П,

Вјештица М, Топић Б, **Гузијан А**, Максимовић С. Циљана терапија – Мјесто моноклоналних антитјела у терапији рака дојке. Научни скуп: Савремени приступ у третману карцинома дојке. Зборник радова. Сарајево. 23.11.2012.

*Научни рад на научном скупу националног значаја, штампано у целини*

1. Гојковић З, Дашић П, Гајанин Р, Топић Б, Опрић Д, Цвијетић Ж, Ракита И, Јаковљевић Б, **Гузијан А**, Вјештица М. Корелација диференцираности тумора са микроваскуларном густоћом и изражајношћу рецептора за ВЕГФ код обољелих од карцинома дојке. Зборник сажетака. Други конгрес патолога Босне и Херцеговине са међународним учешћем. Бања Лука. 10-12-05.2012.
2. Ракита И, Вјештица М, Јунгић С, Гојковић З, **Гузијан А**, Рапета Р. Лијечење хормонски овисног карцинома простате. Седми међународни конгрес „Екологија, здравље, рад, спорт“. Бања Лука; 21.-23.05.2015.

*Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова*

1. **Guzijan A**, Babić B, Baroš N, Topić B, Gajanin R, Gojković Z, et al. Sentinel lymph node in breast cancer patients: A comparative study from a single institution trial in Bosnia and Herzegovina. 15<sup>th</sup> Milan Breast Cancer Conference. Milano. 26-28.06.2013.
2. Babić B, **Guzijan A**. Robinson's cytological grading and correlation with Bloom Richardson histological grading on touch imprint cytology from core needle biopsy. Virchows Archiv. The European Journal of Pathology. September 2013:152.
3. **Guzijan A**, Babić B, Gojković Z, Gajanin R, Topić B, Rakita I. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Single institution validation study and comparison between radiotracer and blue dye lymphatic mapping technique. European Journal of Cancer. Volume 50, Supp. 2, March 2014.
4. **Guzijan A**, Gojković Z, Babić B, Rakita I, Jakovljević B, Jovanić B. Predictive values for non sentinel lymph nodes in breast cancer with metastatic sentinel lymph node.

***Уређивање међународног научног часописа***

Члан уређивачког одбора часописа „Breast Case“, званичног часописа турског сенолошког друштва (SENATURK), часопис је рецензиран, излази 1-2 пута годишње. Доступан је само у електронској форми.  
<http://www.breastcase.com/index.php/BC/about/editorialTeam>

***Научна књига националног значаја***

Уџбеник „Основе клиничке онкологије са радиотерапијом“.

Аутор поглавља „Тумори јетре и билијарног тракта“

Jakovljević B, **Guzijan A.** Tumori jetre i bilijarnog trakta. U: Jakovljević B, urednik. Osnove kliničke onkologije sa radioterapijom. Banja Luka: CGM design; 2015. p. 215-229

***Реализован научни међународни пројекат у својству сарадника на пројекту***

1. Сарадник у клиничкој студији „A Phase III Randomised, Double – Blind, Parallel Group, Multicentre Study to Compare the efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity between SB3 (proposed trastuzumab biosimilar) and Herceptin in women with newly diagnosed HER2 positive early or locally advanced breast cancer in neoadjuvant setting“. 2014/2015.
2. Сарадник у клиничкој студији „Study 15-01: Sentinel lymph node biopsy audit SEBA“ у организацији MMOF Breast Surgery Working Group, 2015.

## **2. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА**

**Значај истраживања**

Предложена тема за оцену подобности под називом „Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике“ је стручно актуелна, нова и неистражена на просторима Републике Српске и Босне и Херцеговине. Резултатима овог истраживања стручна јавност у региону по први пут

имаће веродостојне податке о утицају молекуларних подтипова карцинома дојке на стопу локалних и локорегионалних рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања, код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке третираних различитим оперативним техникама.

Карциноми дојке се разликују по својој природи као и по одговору на примењену терапију. Почетком двадесетог века, захваљујући генетским истраживањима др Чарлса Перуа (Charles, Perou) и сарадника на Универзитету Стенфорд у Калифорнији, добијамо нова сазнања везана за молекуларни профил карцинома дојке. Методом комплементарних ДНК микронизова гена 8 и 102, карцином дојке класификован је у четири молекуларна подтипа: луминални (Luminal-like), базални (Basal-like), HER2 позитивни и нормални (Normal-like) подтип. Новија истраживања др Перуа, карцином дојке класификују у пет молекуларних подтипова.

Троструко негативни карциноми дојке по својим имунохистохемијским карактеристикама одговарају базалном (Basal-like) подтипу карцинома дојке. У просеку 71% - 91% троструко негативних карцинома дојке има биолошки фенотип базал-лајк карцинома, а 77% базал-лајк карцинома су троструко негативни карциноми дојке.

Молекуларна класификација карцинома дојке, и издвајање типова карцинома са HER2 позитивним и троструко негативним типом као два подтипа са лошим прогностичким параметрима, поставила је нова питања везана за адекватан хируршки третман. Пред хируршку онколошку стручну јавност поставило се питање и дилема, да ли је код ових подтипова карцинома дојке сврсисходније и безбедније радити мастектомију а не поштедну хирургију дојке. У том циљу урађено је више студија које су анализирале стопу локорегионалних рецидива болести, удаљених метастаза и период преживљавања пацијената оболелих од карцинома дојке. Троструко негативни карцином дојке је чешће верификован код млађих жена, већих тумора и хистолошког градуса 3.

У зависности од молекуларног подтипа карцинома дојке зависи прогноза болести, као и одабир протокола системског и локалног лечења. Карциноми луминал подтипа (Luminal-like) имају тенденцију најдужег преживљавања пацијената у односу на остале типове, те их самим тим сврставамо у групу бољих прогностичких тумора. Троструко негативни карциноми дојке (Basal-like) и HER2+ имају карактеристику да су осетљиви на хемотерапију и специфичну биолошку терапију (HER+) али



истовремено су и молекуларни подтипови са најлошијим прогностичким параметрима у укупном преживљавању. У групу са најлошијим прогностичким параметрима данас сврставамо Basal-like молекуларни подтип карцинома дојке, тип карцинома који је хормонски резистентан са одсуством естроген (EP) и прогестерон (PP) рецептора и без верификоване експресије HER2 гена.

### **Преглед истраживања**

У уводном делу пријаве теме докторске дисертације, јасно су и логичким следом представљени подаци из литературе који су везани за тематику која се истражује. Кандидат је детаљно изложио структуру истраживања, дефиниције и значај појава које се истражују.

Описан је хронолошким редом третман карцинома дојке, са посебним освртом на примењену локалну терапију. Утицај локалне терапије на преживљавање пацијената оболелих од карцинома дојке предмет је дискусије стручне јавности деценијама уназад. Различити ставови о утицају локалне терапије посебно добијају на значају увођењем системског лечења цитостатским лековима, као и увођењем радиотерапије у третман лечења карцинома дојке средином прошлог века. Описане су данас актуелне три хипотезе које покушавају да сагледају биологију карцинома дојке. Прва хипотеза (Халстедова теорија), настала почетком XX века, је стајалишта да је карцином дојке локална болест која временом даје удаљене метастазе. Друга хипотеза (ФишEROVA теорија), настала у другој половини XX века, заступа став да је карцином дојке од самог почетка, дакле и пре клиничке манифестације болести, системска болест са присутним удаљеним метастазама које су клинички неманифестне. Трећа хипотеза (Спектар теорија) базира свој став на томе да је истина о биологији карцинома дојке негде између, сматрајући да постоји више карцинома дојке који бивајући неоткривени временом стичу способност да метастазирају. Свакако да сва ова три гледишта имају различити утицај на одлуку о укључивању адекватне терапије у лечењу карцинома дојке.

Јасним и прегледним стилем је приказано увођење имунохистохемијске анализе, као методе која открива нове појединости везане за биологију карцинома дојке. Молекуларна типизација карцинома дојке постаје незаобилазна у правилном одређивању терапијског приступа. Молекуларна класификација карцинома дојке базирана на хормонској (естроген, прогестерон) сензитивности и на експресији

хуманог епидермалног фактора раста (HER2 – Human epidermal growth factor receptor 2), разликује пет типа генске експресије: луминал А (Luminal A), Луминал Б (Luminal B), Луминал Б HER2 позитиван, троструко негативни карцином дојке (Basal-like) и HER2 позитиван. Луминал А подтип карактерише хормонска позитивност и HER2 негативност и индекс пролиферације Ki67 мањи од 14%. Луминал Б подтип карактерише хормонска позитивност, HER2 негативност и Ki67 већи од 14%. У овом подтипу разликујемо и подтип Луминал Б са експресијом HER2 гена, поједини аутори овај молекуларни подтип издавају као посебан пети тип. HER2 позитиван подтип карактерише хормонска негативност на естроген и прогестерон рецепторе и експресија HER2 гена. Троструко негативни карцином дојке карактерише хормонска и HER2 негативност. Природа карцинома дојке варира у зависности од статуса хормонских рецептора. Примећено је да је захваћеност лимфних чворова метастатским депозитима чешћа код хормонски позитивних карцинома у односу на негативне хормонске рецепторе. Такође, код HER2 позитивног подтипа примећена је чешћа присутност мултифокалног и мултицентричног тумора, као и екстензивнија интрадуктална компонента тумора. У већини студија, резултати су указали на повећан ризик од локорегионалног рецидива болести код троструко негативних карцинома дојке, независно од тога да ли је примењен поштедни оперативни захват или мастектомија. Закључак је да екстензивнија хирургија не може савладати лошу биологију тумора.

Истраживање у сврху израде докторске дисертације базира се управо на овој групи лоших прогностичких тумора, троструко негативног карцинома дојке (Basal-like subtype) и HER2 позитивном а хормонски негативног карциному дојке (HER2+ subtype). Упоредиће се примењена оперативна техника, поштедни оперативни захвати (туморектомије, сегментектомије и квадрантектомије) и екстензивни оперативни захвати (проста мастектомија и супкутана мастектомија), код овог типа карцинома дојке у односу на остале молекуларне подтипове. Примењена оперативна техника би била упоређена са контролном групом на основу стопе локалног и регионалног рецидива као и укупног преживљавања пацијената (OS – overall survival) у петогодишњем периоду праћења.

Цитирана литература је адекватна и савремена. У пријави је наведено 25 референци, од којих је 16 објављено после 2010. године.

## Радна хипотеза са циљем истраживања

Након систематичног прегледа досадашњег истраживања, прегледа публикација, дефинисања проблема и правца предложеног истраживања, кандидат је логично, јасно и примерено поставио хипотезу истраживања:

„Примењена оперативна техника у хируршком лечењу карцинома дојке, код различитих молекуларних подтипова, не утиче на појаву рецидива болести, удаљених метастаза и укупног преживљавања болесница.“

Ради доказивања радне хипотезе, кандидат је јасно поставио циљеве истраживања који су достижни предложеним истраживањем. Циљеви истраживања су разврстани на главни циљ и на подциљеве.

### Главни циљ

Утврдити да ли биолошки тип хистолошки верификованог карцинома дојке има значаја приликом доношења адекватне одлуке о типу планираног оперативног захвата.

### Подциљеви

1. Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива болести, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са троструко негативним молекуларним подтипом карцинома дојке (Basal-like subtype),
2. Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са молекуларним подтипом карцинома дојке којег одређују негативни хормонски ЕР и ПР рецептори и експресија HER2 гена (HER2 positive subtype),
3. Утврдити стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и период укупног преживљавања код пацијенткиња са осталим молекуларним подтиповима карцинома дојке (Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+),
4. Извршити статистичко поређење молекуларних подтипова карцинома дојке у односу на стопу локалних и регионалних рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања,
5. Извршити статистичко поређење молекуларних подтипова карцинома дојке и примењеног хируршког захвата у односу на стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања,
6. Извршити статистичко поређење типа примењене оперативне технике у односу

на стопу локалног и регионалног рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања.

### **Материјал и метод рада**

Дизајн студије, место истраживања, методологија, узорак, компаративне групе, инструменти истраживања и статистичка обрада података су јасно описани, адекватни и одабрани у складу са циљевима истраживања и важећим стандардима.

Истраживање, које је по свом карактеру примењено клиничко истраживање, базира се на ретроспективној бази података и проспективним праћењем испитаница. Прелиминарни пројекат истраживања је предочен Генералном директору и Етичком одбору Клиничког центра Бањалука и од истих одобрен. Анализираће се пацијенткиње оболеле од хистолошки верификованог примарног инвазивног карцинома дојке. Код свих испитаница примењена је примарна хируршка терапија у третману карцинома дојке. Све пацијенткиње су хируршки третиране у Клиничком центру Бања Лука у периоду од 2009. године и закључно са 2013. годином, у општој ендотрахеалној анестезији. Код пацијенткиња су на основу клиничког налаза, стадијума болести и психо-социјалних околности примењене различите оперативне технике:

- модификована радикална мастектомија, представља ампутацију ткива дојке заједно са припадајућом кожом, ареоломамиларним комплексом и радикалном лимфаденектомијом припадајућих пазушних лимфних чворова,
- супкутана мастектомија са примарном реконструкцијом, подразумева хируршко одстрањивање ткива дојке (са или без одстрањивања ареоломамиларног комплекса), са чувањем коже и имплантацијом силиконске ендопротезе у субпекторални простор великог грудног мишића,
- поштедне оперативне технике у виду туморектомије, сегментектомије и квадрантектомије за основу имају чување односно презервацију ткива дојке код хируршког одстрањивања туморског чвора. Туморектомија подразумева слободне ресекционе рубове препарата до 1цм, сегментектомија 1-2цм и квадрантектомија више од 2цм слободних ресекционих рубова. Карактеристику поштедних оперативних техника представља и обавезна постоперативна радиотерапија остатка дојке,
- процедура сентинел биопсије лимфног чвора у аксилу примењена је код

одређеног броја пацијенткиња код којих је клинички стадијум болести индиковао ову методу.

Просечна постоперативна хоспитализација износи 4-5 дана.

Пацијенткиње су рандомизирани у две испитиване групе на основу хистопатолошког извештаја Завода за патологију Клиничког центра у Бањој Луци. Основни критеријум за рандомизирање испитаница у две испитиване групе, заснива се на биолошком фенотипу односно молекуларном подтипу карцинома дојке. Молекуларни подтип карцинома дојке одређен је на основу хормонских естроген и прогестерон рецептора, експресије HER2 гена и индекса пролиферације Ki67. На основу урађене имунохистохемијске анализе и наведених биолошких маркера испитанице су класификоване у пет молекуларних подтипова карцинома дојке: Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2 +, HER2 + и Basal-like подтип. Све пацијенткиње су након добијања хистопатолошког извештаја и урађене метастатске обраде (РТГ плућа, УЗ абдомена, скинтиграфија или РТГ аксијалног скелета) презентоване онколошком конзилијуму за дојку ради одређивања адјувантног модалитета лечења. Након одређивања постоперативног модалитета лечења на основу одлуке онколошког конзилијума, пацијенткиње су праћене и контролисане од стране медицинског онколога. У првој години након оперативног захвата рађен је тромесечни онколошки контролни преглед. Од друге до пете године рађен је редовни шестомесечни контролни преглед, а након пете године редовни онколошки контролни преглед једном годишње.

За основну и посматрану групу изабране су испитанице са карциномом дојке код којих је имунохистохемијском анализом верификована хормонска естроген и прогестерон резистентност и одсуство амплификације HER2 гена. Ради се о пацијенткињама са такозваним троструко негативним карциномом дојке (Basal-like type). У овој групи анализирани су и пацијенткиње са негативним хормонским статусом и експресијом HER2 гена (HER2 positive type). Ова два молекуларна подтипа се сматрају лошим прогностичким типовима карцинома дојке. Минимални планирани број испитаница у овој групи износиће 40 жена.

За контролну и упоредну групу одабране су пацијенткиње са осталим молекуларним подтиповима карцинома дојке (Luminal A, Luminal B, Luminal B HER2+) код којих је имунохистохемијском методом утврђена присутност естрогенских и прогестеронских рецептора и/или присуство амплификације HER2 гена. Планирани

минимални број испитаница у контролној групи износиће 40 жена.

Планирано постоперативно праћење испитаница износи 5 година.

Анализирани подаци биће разврстани према клиничким карактеристикама испитаница, хистопатолошкој анализи туморског ткива и имунохистохемијској анализи.

У групи клиничких карактеристика испитаница анализираће се старосна доб, локализација тумора у дојци, примењени тип оперативне технике, преоперативни клинички стадијум болести, постоперативни период праћења у циљу утврђивања локалних, регионалних и удаљених метастаза, период без болести и укупно преживљавање. У хистопатолошкој анализи обрадиће се: величина тумора, хистолошки тип тумора, хистолошки градус тумора, ресекционе маргине, лимфна, васкуларна и перинеурална инвазија и статус аксиларних лимфатика. У имунохистохемијској анализи одредиће се статус естрогенских и прогестеронских рецептора, експресија HER2 гена, E-cadherin и индекс пролиферације Ki67. У обради хистопатолошких и имунохистохемијских анализа користиће се база података у виду хистопатолошких налаза Завода за патологију УБ КЦ Бања Лука.

Добијени резултати у истраживању биће обрађени стандардним статистичким методама и презентовани графичким и табеларним приказом. У одређивању значајне статистичке разлике примењиваће се непараметријски и параметријски тестови а подаци обрађени статистичким алатом SPSS.

За учествовање у истраживању биће коришћени укључујући и искључујући критеријуми.

Укључујући критеријуми:

- испитанице женског пола,
- хистолошки верификован примарни инвазивни карцином дојке,
- спроведена радиотерапија остатка дојке код поштедних захвата,
- старосна доб испитаница 30 – 80 година,
- стадијум болести I и II према AJCC (American Joint Committee on Cancer, 7th ed.),
- слободне ресекционе маргине (стадијум ресекције P0)
- урађена имунохистохемијска анализа туморског ткива
- доступна медицинска документација о постоперативним контролним прегледима

Искључујући критеријуми:

- спроведена неoadјувантна хемотерапија,

- гравидитет,
- спроведена радиотерапија пекторалне регије након мастектомије.

### **Научни допринос истраживања**

Студија базирана на поређењу примењене оперативне технике у односу на молекуларни подтип карцинома дојке, и утицај примењене оперативне технике на стопу локорегионалних рецидива, удаљених метастаза и укупног преживљавања, први пут се реализује на територији Републике Српске и Босне и Херцеговине и представља прву националну студију. Обзиром да је појам и откриће молекуларне типизације карцинома дојке актуелан у задњих 10-15 година, истраживање је актуелно и у међународним оквирима.

Резултати истраживања би требали показати значај молекуларног подтипа карцинома дојке приликом одабира хируршке технике, и представљаће значајан допринос у доношењу адекватне одлуке у хируршком приступу лечења карцинома дојке.

Резултати би требали потврдити лоше прогностичке параметре троструко негативних карцинома дојке (Basal-like subtype) као и молекуларног подтипа карцинома дојке са присутном експресијом HER2 гена и негативним хормонским рецепторима на естроген и прогестерон (HER2+ subtype). Истовремено студија би требала показати и утицај осталих параметара карцинома дојке (хистолошки градус тумора, величина тумора, лимфна и васкуларна инвазија итд.), и њихову повезаност и предиктивну вредност са стопама рецидива и укупног преживљавања код пацијенткиња.

### 3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

#### **Кратка оцјена о научним и стручним квалификацијама кандидата тј. о његовим способностима да приступи изради дисертације**

Кандидат задовољава формалне услове за пријаву докторске дисертације, у складу са Законом о Универзитету и Статутом Универзитета у Бањој Луци, а његов професионални ангажман упућује на то да располаже са довољно стручних знања и вештина за реализацију овог истраживања. Кандидат је показао способност да јасно дефинише актуелни проблем и циљеве научног истраживања, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада, те Комисија сматра кандидата квалификованим за израду докторске тезе.

#### **Научна или практична оправданост предложених истраживања и резултати који се могу очекивати**

Предложена тема је актуелна и неистражена на нашем подручју. Поред теоријског има и практичан значај, који се огледа у могућностима да се резултати истраживања користе у планирању адекватних оперативних техника код различитих молекуларних подтипова карцинома дојке. Свеобухватност и ширина испитиваних варијабли допринеће да се разреше неке дилеме које су присутне када је у питању процена примене адекватне хируршке технике у хируршком лечењу карцинома дојке.

#### **Мишљење о предложеној методи истраживања**

Истраживање је планирано уз примену етичких, законских и научно-истраживачких начела. Дизајн студије, инструменти истраживања, методологија и статистичка обрада података су адекватни и одабрани у складу са циљевима истраживања и важећим стандардима. Изабране технике су доступне и омогућавају успешно реализовање свих постављених циљева и добијање значајних и поузданих резултата.

#### **Приједлог са образложеном оцјеном о подобности теме и кандидата**

Предлог теме докторске дисертације кандидата мр сц. др Александра Гузијана под називом „Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике“ задовољава све критеријуме и подобна је за пријаву теме докторске дисертације. На основу увида у рад кандидата и приложени

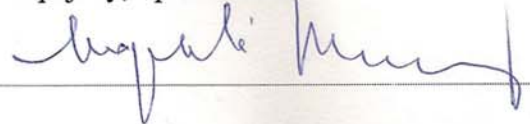


документацију Комисија је закључила да мр сц. др Александар Гузијан испуњава све услове за израду докторске дисертације, да располаже са довољно стручних знања и вештина, да је подобан и квалификован за стручни и научни рад и за реализацију овог рада.


На основу детаљне анализе пријаве докторске дисертације чланови Комисије упућују позитивну оцену Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци и са задовољством предлажу да се позитивна оцена прихвати и одобри тема под насловом: „Значај биолошког типа карцинома дојке у процени одабира оптималне хируршке технике“, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације мр сц. др Александра Гузијана.

#### ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

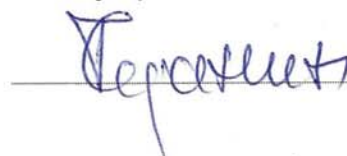
- Др Вељко Марић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Источном Сарајеву, председник
- 1.



- Др Јован Ђулум, ванредни професор, ужа научна област Хирургија,
2. Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан



- Др Радослав Гајанин, редовни професор, ужа научна област Патологија,
3. Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан



ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.