

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 17.02.2010 број 01-1047 3-5 именовани смо у Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под насловом

**" ИЗБОР РЕКОНСТРУКТИВНИХ ПРОЦЕДУРА У ХИРУРШКОЈ ТЕРАПИЈИ
КАРЦИНОМА ДОЈКЕ "**

кандидата др Азањац Горана.

На основу увида у приложену документацију, Комисија у саставу:

- 1. Проф.др Слободан Арсенијевић председник комисије**
редовни професор Мед. факултета у Крагујевцу, ужа научна област гинекологија
- 2. Проф.др Љубиша Аћимовић члан**
банредни професор Мед. факултета у Крагујевцу, ужа научна област хирургија
- 3. Др сц.мед Љиљана Вучковић-Декић члан**
научни саветник Института за онкологију и радиологију КЦС, ужа научна област етика науке и имунологија
- 4. Проф.др Славица Ђукић-Дејановић члан**
редовни професор Мед. Факултета у Крагујевцу, ужа научна област психијатрија
- 5. Проф.др Драган Миловановић члан**
ванредни професор Мед. факултета у Крагујевцу, ужа научна област фармакологија са токсикологијом

подноси Изборном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Горан Азањац мр.сц. испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57 и 100), Статутом Факултета (члан 22) и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације, за израду докторске дисертације.

I Биографски подаци

A) Лични подаци

Др Горан Азањац, рођен је 1964. године у Крагујевцу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Београду одељење у Крагујевцу, уписује 1983. године и исти завршава је 1989. године, у предвиђеном року. По обављању лекарског стажа и полагања стручног испита, заснива радни однос у Здравственом центру Др Михајло Илић на пословима лекара опште праксе. Волонтерску специјализацију из Пластичне и реконструктивне хирургије, уписује 1996. године на Медицинском факултету у Београду, а наредне године заснива и стални радни однос у КБЦ Крагујевац. Специјалистички стаж обавља на Клиници за опекотине, пластичну и реконструктивну хирургију Клиничког центра Србије, Одсеку за пластичну хирургију Института за ортопедске болести Бањица, и Клиници за пластичну хирургију Универзитетске дечје болнице у Тиршовој. Специјалистички испит полаже 2001. године са одличним успехом.

Постдипломске студије уписује на Медицинском факултету у Београду и исте завршава са оценом десет. Магистарску тезу под насловом "Абдоминопластика са реконструкцијом лигаментарног апарата у новом концепту оперативног збрињавања спада материце и вагине" одбранио је 2000-те године на Медицинском факултету у Крагујевцу код ментора Проф. Др Зорана Тачевића.

Докторске академске студије завршава на Медицинском факултету у Крагујевцу где припрема и одбрану докторске дисертације.

Члан је више домаћих и међународних удужења: СЛД-а, СРБППРАС, Удружења онколошких хирурга Србије, Европског удружења пластичних, реконструктивних и естетских хирурга, EUPRAS, Интернационалне конфедерације пластичних, реконструктивних и естетских хирурга, IPRAS, Интернационалног удружења за дермоскопију. Завршио је међународни курс за липопластику и реконструкцију дојки, као и неколико постспецијалистичких семинара. Објавио више радова на домаћим и међународним скуповима као и у националним и интернационалним стручним часописима. Отац је седамнаестогодишње девојчице. Говори српски и енглески језик.

Др Горан Азањац, специјалиста пластичне, реконструктивне и естетске хирургије, магистар медицинских наука, запослен је у Центру за Пластичну хирургију Клиничког центра у Крагујевцу.

Б) Научно-истраживачки рад

У оквиру стручног усавршавања др Горан Азањац учествовао је на многобројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству, на којима је излагао радове. Током специјалистичких студија бави се проучавањем реконструктивних захвата у хирургији. Под руководством проф. др Зорана Тачевића, интензивно проучава и примењује стандардне и модификоване реконструктивне процедуре. У магистарској тези под насловом "Абдоминопластика са реконструкцијом лигаментарног апарата у новом концепту оперативног збрињавања спада материце и вагине" даје значајан допринос у сагледавању проблематике поремећене статике и топографије абдоминалних структура. Током клиничког рада учествује у истраживањима везаним за морфологију, дијагностику и лечење тумора коже, посебно се осврћући на малигне меланоме. Последњих неколико година бави се истраживањима везаним за хирушко лечење карцинома дојки укључујући и реконструктивне процедуре. Ангажован је и као сарадник у извођењу практичне наставе из предмета хирургија.

В) Публиковани радови

Кандидат је као аутор и коаутор, објавио 16 (шеснаест) радова у домаћим и међународним часописима.

Магистарска теза:

1. **Azanjac Goran:** "Abdominoplastika sa rekonstrukcijom ligamentarnog aparata u novom konceptu operativnog zbrinjavanja spada materice i vagine". Magistarska teza, Medicinski fakultet u Kragujevcu, 2000. [M72; 3 boda](#)

Радови публиковани у целини у националним часописима:

1. **Azanjac G,** Radovanović D, Marić I. Mitrović S. Akralni amelanotični melanom kao dijagnostički problem. PONS Med J 2009;6(18);24-27.
2. Mihajlović Z, **Azanjac G,** Protrka Z, Radovanović D, Stanković V. and Mitrović S. Adenomyoepithelioma of the breast as a diagnostic problem. Ser J Exp Clin Res (*in press*) [M52; 1,5 bodova](#)
3. Vulović D, **Azanjac G,** Vukosavljević S. Inicijalni tretman kod ekstenzivnih opekotina. ABC, časopis urgentne medicine, 2003;3(2):61-2 [M53; 1bod](#)
4. Arsenijević S, Таћевић Z, **Azanjac G,** Živanović A. A new concept of surgical treatment of uterine and vaginal prolapse. Acta Chir Yugosl 2000; 47(3); 91-9. [M52; 1,5 bodova](#)

Презентације са националних конгреса публиковане у целини

1. Todorović SM, Mitrović S, **Azanjac G,** Matejić S, Savić S. Illicit drugs users and acute lung injury: histopathological findings in 48 forensic autopsies with toxicologic correlation. 3rd Serbian Congress for Microscopy, Belgrade, Serbia, 25-28 September 2007.:257-258. [M63; 0,5 bodova](#)

Презентације са међународних конгреса штампане као абстракти:

1. Stanković V, Mitrović S, Milisavljević S, Mrvić S, **Azanjac G.** Multilocular cystic thymoma: A case report. *Virchows Archiv* 2008; 452(1):238. **M34; 0,5 bodova**
2. Mitrović S, Stanković V, **Azanjac G**, Ninković S. Analysis of estrogen receptor positive (ER+), progesteron receptor negative (PR-) phenotype and HER2 status in breast cancer (BC) patients. *Virchows Archiv* 2007; 451(2):299. **M34; 0,5 bodova**
3. Mitrović S, Todorović M, **Azanjac G**, Matejić S. Acute lung injury and histopathological findings in illicit drugs users with toxicologic correlation. *Virchows Archiv* 2008; 452(1):237-8. **M34; 0,5 bodova**
4. Mitrović S, Protrka Z, Mihajlović Z, **Azanjac G.** Ectopic breast tissue- Fibroadenoma of the vulva. 1st Congress of pathologists in B&H. *Acta Med Sal* 2008; 37(Suppl.1):77. **M34; 0,5 bodova**
5. Mitrović S, **Azanjac G**, Ninković S, Mihajlović Z. Adenomyoepithelioma of the breast. 1st Congress of pathologists in B&H. *Acta Med Sal* 2008; 37(Suppl.1):79. **M34; 0,5 bodova**
6. Mitrović S, **Azanjac G**, Nedović J, Ninković S, Milosavljević M. Multiple primary malignant tumors: A case report. 45rd Annual Meeting of Section for Oncology, Belgrade, Serbia, 13-15 November 2008 *Archive of Oncology* 2008; 16 Suppl 1:18. **M34; 0,5 bodova**
7. Mitrović S, Đoković D, Mihajlović Z, Knežević M, **Azanjac G.** Dysplasia epiphysealis hemimelica: a case report. *Materia medica* 2006; 2, vol. 22, (sup.1), 86. **M34; 0,5 bodova**
8. Arsenijević S, Tačević Z, **Azanjac G**, Živanović A.. Descensus of anterior and posterior vault, original approach of corection. *Book of abstracts XVI Figo World Congress, Washington D.C. 2000; vol. 70, (supl.1):45. M34; 0,5 bodova*
9. Vulović D, **Azanjac G**, Vukosavljević S, Vulović T, Pavlović A. Fascioadipose cross finger flap. 1st congress with international participation of association of plastic, reconstructive and maxillofacial surgery of Bosnia and Hercegovina, Sarajevo, septembar 24th-27, 2003. **M34; 0,5 bodova**

Презентације са националних конгреса публиковане као абстракти

1. Mitrović S, Milosavljević M, **Azanjac G**, Ninković S. Karakteristike karcinoma dojke sa luminalnim fenotipom XXXIII Oktobarski zdravstveni dani. *Medicinski časopis* 2008; 42(1) supl.1:45, **M64; 0,2 boda**
2. **Azanjac G**, Sretenović Ž, Mitrović S, Tačević Z. Subdermalna bilateralna mastektomija kod duktalnog in situ karcinoma. XXX Oktobarski zdravstveni dani, Kragujevac 2005, *Medicinski časopis* god. 39; supl.1:15, **M64; 0,2 boda**

Квантификацијом објављених радова, према члану 181 Статута медицинског факултета у Крагујевцу, кандидат др Горан Азањац је као аутор и коаутор радова објављених у међународним и домаћим часописима показао да се његов досадашњи научно-истраживачки рад може вредновати са 12,4 бода (према критеријумима Правилника о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача, "Сл. гласник РС", бр. 38/2008).

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области онколошке хирургије односно реконструктивне хирургије, након хирушког третмана карцинома дојки, и за циљ има да утврди специфичност процедура као и факторе који опредељују избор методе и начин лечења.

A) Предмет рада

Карцином дојке представља најраспрострањенији малигни тумор код жена, одговоран за 20% смртних исхода у онкологији, по чему је у популацији између 30-те и 55-те године, на првом месту. Због немогућности спречавања иницијације и карциогенезе, акценат се ставља на секундарну превенцију и лечење, које подразумева рану дијагностику, хирушки третман и адјувантну терапију. Модерна хирургија дојке, аблативна или конзервативна, изводи се уз примену реконструктивних процедура са циљем корекције физичких и естетских деформитета, побољшања психо-социјалног статуса и личне сатисфакције пацијената. Избор технике којом се ретстаурира волумен дојке и реконструише кожа, зависи од типа, величине и локализације тумора, положаја и величине природних груди, година старости, општег здравственог стања и медицинских ризика, као и од врсте ађувантне терапије.

Непосредне реконструкције се изводе применом силиконских имплантата, аутологног ткива и комбинацијом обе технике, код онколошких градуса T1 и T2, односно код операбилних тумора. Одложене реконструкције, се обављају у било које време након мастектомије и примене адјувантне терапије. Традиционални став који преферира примену аблативне хирургије односно модификоване радикалне мастектомије, има све мање оправдања. Истраживања показују да више од две трећине пацијенткиња захтева конзервативну процедуру са непосредном реконструкцијом.

Операције на дојкама су ниског постоперативног морбидитета што је доказано у многим студијама и мета анализама. Поред стадијума болести и општег стања, многи фактори утичу на појаву компликација: хирушка техника, шавни материјал, сукциона дренажа, врста инцизије, електрокаутеризација, дужина захвата, губитак крви, биопсије. Хетерогени резултати се добијају анализом, интензитета компликација код непосредне и одложене реконструкције, као и поређењем постоперативних компликација код изолованих мастектомија и мастектомија са реконструкцијом. Узрок овој чињеници је разноликост група са више подгрупа у испитиваном узорку. Многобројна су поређења интензитета, појаве и трајања компликација код непосредних реконструкција дојки са имплантатима, и реконструкција коришћењем аутологног ткива. И ако не постоји сагласност у литератури, подаци говоре да је значајно нижи ниво компликација код процедура са уградњом имплантата. Ниво компликација је у просеку приближан нивоу компликација које се бележе код имплантације у нехомогеној групи која обухвата уградњу имплантата код профилактичке мастектомије, и естетске аугментације. Компликације које се јављају у раном постоперативном периоду или касније, могу утицати на опште лично задовољство и психосоцијални статус пацијенткиња.

На основу резултата и података добивених анкетом према *Lowery Scaling System* прорачуну, 35,8% пацијенткиња је са одличним резултатом, 56,8% са добрим, 7,3% са коректним. Искусвени је закључак да употреба имплантата представља једноставнију и краћу процедуру, са мањим губитком крви и коректнијом надокнадом волумена дојке уз изразите позитивне психосоцијалне и емоционалне ефекте. На основу бројних резултата и многих студија, може се закључити да, постоји потпуна оправданост непосредне реконструкције са имплантатима, као методе избора за реконструкције дојки код операбилних тумора.

Б) Циљеви студије

Основни циљ предложене студије је одређивање најприхватљивије методе у хирушкој терапији карцинома дојке, са локалном контролом болести и позитивним ефектима за пацијента. Полазећи од радних хипотеза студије, да је постоперативни морбидитет код реконструкција дојки низак и да нема разлика у односу на изоловане мастектомије, да ниво компликација није виши код непосредних у односу на одложене реконструкције, да су појава и интензитет компликација знатно нижи код употребе имплантата него код трансфера аутологног ткива, као и да су психо-социјални ефекти и лична сатисфакција израженији код пацијенткиња са учињеном непосредном реконструкцијом дојке, постављени су и конкретни циљеви. са идејом да се дефинишу ризици и компликације, као и да се формира алгоритам за избор најидеалније реконструктивне процедуре у хирушкој терапији карцинома дојке, као и да се докаже да онкопластичне процедуре са непосредном реконструкцијом дојке, уз примену имплантата, представљају методу избора у лечењу операбилних тумора дојке.

У складу са основним циљем постављени су конкретни циљеви:

1. Клиничко поређење постоперативних компликација, код изолованих мастектомија и непосредних реконструкција дојке након мастектомије
2. Одређивање интензитета и врсте хируршких компликација код непосредне и одложене реконструкције дојке и њихово поређење
3. Утврђивање предности и недостатака непосредне реконструкције дојке
4. Утврђивање односа нивоа компликација код реконструктивних процедура и естетског увећања дојки имплантатима
5. Анализа и стадирање психосоцијалних ефеката и задовољства пацијената

В) Испитаници и метод

Студија ће бити клиничка, проспективно-ретроспективног типа. Истраживањем ће бити обухваћено 110 пацијенткиња, којима је учињена мастектомија због постојања патохистолошки утврђеног карцинома и одговарајућа реконструкција дојке, старости између 20 и 65 година. Све пацијенткиње су хоспитализоване и лечене у КЦ Крагујевац, у Центру за пластичну и реконструктивну хирургију и Одсеку за хирургију дојке Хируршке клинике, након одлуке Конзилијума за дојку.

Не постоје специфични критеријуми избора пацијенткиња за извођење мастектомија. Овом интервенцијом су обухваћене пацијенткиње свих старосних група са хистолошки потврђеном дијагнозом тумора дојке и конзилијарном одлуком.

При избору кандидаткиња за извођење реконструктивних захвата на дојци, узети су у обзир следећи параметри:

- старосна група од 20-те до 65-те године живота
- градус тумора Т1 и Т2 као и Т3 након спроведене адјувантне терапије
- изостанак системских манифестација (дисеминације) болести
- задовољавајуће опште психо-физичко стање
- временски интервал након хемио и радио терапије

Све пацијенткиње сврстане су у две групе:

- 1 - контролна група (изведена изолована мастектомија)
- 2 - експериментална група (изведена мастектомија са реконструкцијом)

У оквиру експерименталне групе, формиране су подгрупе:

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| А - непосредне реконструкције | Б - одложене реконструкције |
| а) аутологним ткивом | а) после изоловане мастектомије |
| б) имплантатима | б) после уградње ткивних експандера |
| ц) комбинацијом ткива и имплантата | |

Истраживање у преоперативном периоду подразумева анализу дијагностичких параметара као што су ехо-сонографски налаз, мамографски снимак дојке, хистопатолошки налаз претходно учињене мастектомије или *core* биопсије. У току постоперативног периода, прате се витални параметри, опште стање и локални статус. Током хоспитализације, евидентирају се евентуалне компликације које се могу јавити (инфекција ране, сером, хематом, целулитис, некроза коже, дехисценција ране, бол и екструзија имплантата). Прате се релевантни параметри као што су време настанка, дужина трајања, интезитет, врста изазивача за инфекцију, количина у мл, изглед, боја и густина, за сером и хематом. Истраживање подразумева детаљан опис предузетих мера у циљу лечења и сузбијања насталих компликација (ординирање аналгетика, антибиотика, евакуација течности, тоалета и дебридман ране, хирушке реинтервенције). Током кућног лечења и периода рехабилитације обављају се редовне контроле при којима се прате одложене компликације као што су хронични бол, перзистирајуће стварање серома, асиметрија протезе, дефлација, капсуларна контрактура, стварање хипертрофичног ожилка, парестезије.

Поред објективних параметара који се анализирају, спроведена је и анкета код пацијенткиња у обе групе (контролној и експерименталној), којом се прикупљају подаци од оперисаних жена везани за задовољство изгледом дојке, расположење, психосоцијални статус, естетски доживљај себе, своје женствености и сексуалности и квалитет живота. На основу постављених критеријума и података из анкете, задовољство пацијенткиња и исход реконструкције, ће се дефинисати као одличан, (оцене 8,9,10), врло добар (оцене 6,7), задовољавајући, прихватљив (оцене 3,4,5) и лош, незадовољавајући (оцене 1,2).

Истраживање ће обрадити, поред медицинских параметара, и податке везане за економску оправданост интервенција, као и свеукупно учешће хирушког третмана у целокупном лечењу карцинома дојке. Узеће се у обзир важећи нумерички параметри за анестезију, оперативни захват, уградни материјал, медикаменте, болничке дане и дужину боловања.

Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.9 та Т-тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму *G*Power3* (Faul 2007). Снага студије је повећана на преко 90% (0.9) с обзиром да студијска хипотеза предпоставља да поредбена метода није лошија од конвенционалног лечења ("студија еквиваленте") када се препоручују оштрији критеријуми. Као додатни фактор сигурности претпостављено је и да вредности примарне варијабиле неће бити дистрибуиране према нормалној расподели, када се користе непараметријски тестови попут *Mann-Whitney U testa*, па је добијен прорачун узорка коригован дељењем са фактором 0.846 тј увећањем узорка за тзв "најгори сценарио" теоријског одступања од нормалне расподеле, а према описаној методологији.

Статистичка обрада података вршиће се применом метода дескриптивне и интерфицијалне статистике. Од дескриптивних метода користиће се графичко и табеларно приказивање, аритметичка средина и медијана и стандардна девијација као мера варијабилитета. За поређење учесталости анализираних параметара између посматраних група као и за поређење разлика у учесталости унутар једне групе, користиће се Хи квадрат тест. Т-тест ће се користити за нумеричке податке који се анализирају између две групе, а једнофакторска анализа варијансе када упоређујено нумеричке вредности посматраних параметара између више група. За нумеричка обележја која се понашају по типу расподеле различите од нормале користиће се *Mann-Whitney U test* за поређење између две групе, односно *Kruskal-Wallis* ов тест за поређење између три и више група.

Г) Очекивани резултати

Непосредна реконструкција дојке након мастектомије је праћена постоперативним компликацијама које су најчешће пролазног карактера и ничим не угрожавају безбедност пацијенткиња. Од ове студије се очекује да покаже да су појава и интензитет компликација код непосредне реконструкције нижи него код изоловане мастектомије. Очекивани резултати након поређења постоперативних компликација код непосредне и одложене реконструкције би требало да покажу да нема статистички значајне разлике. На основу спроведеног истраживања, очекује се да резултати покажу да је ниво компликација код непосредне реконструкције дојки најнижи уколико се она обавља применом имплантата.

Значај студије се огледа у намери да се покаже оправданост непосредне реконструкције након мастектомије код операбилних карцинома дојке уз примену силиконских имплантата, чиме се не угрожава статус пацијенткиња а постижу значајни психо-социјални ефекти и лична сатисфакција код оперисаних жена.

III Закључак и предлог Комисије

На основу података презентованих у тачкама I и II извештаја, Комисија доноси следећи:

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Горан Азањац испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ формирања алгорита примене и избора реконструкције дојки након мастектомија, а на основу анализе компликација код ових хируршких процедура и формирања оригиналне поен-листе везане за коначан изглед и сатисфакцију код пацијенткиња.
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Горана Азањаца под називом "**Избор реконструктивних захвата у хируршкој терапији карцинома дојке**", утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

Чланови Комисије:

Проф. др Слободан Арсенијевић, редовни професор
Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: гинекологија, медицинска генетика

Проф. др Љубиша Аћимовић, ванредни професор
Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: хирургија

Проф. др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор
Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: психијатрија

Проф. др Драган Миловановић, ванредни професор
Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: фармакологија са токсикологијом

Др сц.мед Љиљана Вучковић-Декић, научни саветник
Института за онкологију и радиологију КЦ Србије,
ужа научна област: етика науке и имунологија
