

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-620/32 од 29.08.2018. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Мирјане Попадић**, под називом:

“Испитивање дермоскопских карактеристика базоцелуларног карцинома коже”

Чланови Комисије су:

1. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;
2. **Проф. др Зоран Милосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
3. **Доц. др Мирјана Гајић-Вељић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан.

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Мирјана Попадић је рођена 07.04.1972. године у Гњилану. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је школске 1990/91. године а завршила 1997. године са просечном оценом 9,14. Последипломске студије из уже научне

области Хумана репродукција, уписала је школске 1998/99. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду а завршила 2001. године, одбраном магистарске тезе под називом “Ектопични гравидитет после примене метода асистираних репродукције”. Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2017/18. године, изборно подручје Онкологија. Специјализацију из дерматовенерологије је уписала школске 2000/01. године на Институту за дерматовенерологију Клиничког центра Србије, а завршила 2003. године положивши специјалистички испит са одличном оценом. Субспецијализацију из онкологије уписала је школске 2017/18. године на Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду. Министарство здравља Републике Србије у јуну 2013. године додељује јој звање Примаријус. Обавила је лекарски стаж по добијеном распореду у Клиничком центру Србије и положила стручни испит 1998. у Министарству здравља Републике Србије у Београду. Радила је током 2000. год. као лекар опште медицине у Хитној помоћи у Београду. Од октобра 2000. године је стално запослена на Клиници за дерматовенерологију, прво као лекар на специјализацији, а од 2003. као лекар специјалиста. Од јануара 2015. године запослена је на Медицинском факултету Универзитета у Београду, као клинички асистент на Катедри за дерматовенерологију.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: “Испитивање дермоскопских карактеристика базоцелуларног карцинома коже”

Предмет: Утврдити утицај дебљине, величине и локализације базоцелуларног карцинома (БЦК) коже на присуство дермоскопских карактеристика и дермоскопски налаз у целини.

Хипотезе:

1. Учесталост одређеног пола и старости пацијената са БЦК-ом који учествују у овом испитивању је у сагласности са до сада спроведеним студијама у свету.
2. Локализација и број малигних промена је у корелацији са подтипом базоцелуларног карцинома.
3. Дермоскопски критеријуми за БЦК (пигментне и васкуларне дермоскопске карактеристике, сјајне беле структуре и улцерације) варијабилно су присутни у различитим формама БЦК-а.
4. Између БЦК-а различите дебљине, величине и локализације постоје специфични маркери значајни за рано откривање и диференцијалну дијагнозу БЦК-а.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор публиковала један рад у целини у часопису са рецензијом категорије M21, чиме је испуњен услов за пријаву теме докторске дисертације.

Popadić M, Sinz C, Kittler H. The significance of blue color in dermatoscopy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15(3):302-7. **M21**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Базоцелуларни карцином као најчесталији, чини 80% свих малигнитета коже. И поред бројних превентивних кампања које указују на опасност и позитивну корелацију излагања сунцу и настанку малигнитета коже, инциденција БЦК-а наставља да аларманто расте годишњом стопом од 3-10%. Научници указују на значајан пораст инциденце у млађој женској популацији и предвиђају да ће ускоро преваленца БЦК-а бити једнака преваленци свих осталих карцинома заједно. Доживотни ризик развоја БЦК-а износи 30% који носи и увећани ризик развоја новог примарног БЦК-а, али и других малигнитета коже, првенствено меланома.

Упркос ниској стопи морталитета услед веома ретког метастазирања, БЦК-и својим инфилтративним, перзистентним растом доводе до деструкције околних ткива па је неопходно њихово хируршко уклањање у што ранијој фази развоја. Због тога рана дијагностика БЦК-а има пресудан значај у редукацији морбидитета насталог директном екстензијом тумора у околна ткива.

Због различите диференцијације (фоликуларна, себацеална, кератотична/инфудибулоцистична, апокрина/екрина,) и бројних комбинација микроскопских форми, клиничка дијагностика БЦК-а је веома слаба и износи 60%. У новије време као додатак клиничком испитивању примењује се дермоскопија, која омогућава преглед дубљих структура суспектних лезија коже обезбеђујући клиничару додатне информације значајне за дијагнозу. Бројне студије приказују повећање дијагностичке сензитивности БЦК-а до 98.6% уз дијагностичку вероватноћу од 99%, применом дермоскопије.

Пигментни БЦК-и, упркос ниској инциденцији (~7%), представљају најчешће евалуирану морфолошку варијанту, због изворне примене дермоскопије у раној дијагностици и диференцијацији пигментних лезија коже, првенствено меланома. С обзиром да су БЦК-и генерално не-пигментне лезије, доста пажње је посвећено васкуларизацији лезија и другим дермоскопским карактеристикама (осим пигментних) које би допринеле раној и прецизнијој дијагностици БЦК-а. У новије време проучаване су дермоскопске карактеристике специфичних хистолошких подтипова БЦК-а, првенствено суперфицијалних. Поједине студије су испитивале дермоскопски налаз агресивних БЦК-а са покушајем

идентификације специфичних карактеристика које би указивале на агресивнију биолошку природу БЦК-а. Анализом бројних публикација на тему БЦК и дермоскопија, запажено је да за присуство дермоскопских карактеристика као и за дермоскопски налаз у целини значајан утицај може имати величина, локализација, као и дебљина БЦК-а а не хистолошки подтип, што би и био предмет испитивања ове студије.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања: Резултати ове докторске студије допринеће бољем разумевању односа величине, дебљине и локализације БЦК-а са дермоскопским карактеристикама овог тумора. Иако постоје у научним круговима опште прихваћени дермоскопски критеријуми за БЦК, то је и даље дијагностички отворен проблем са обзиром да се из дана у дан трага за новим дермоскопским маркерима који би у клиничкој пракси омогућили дијагнозу тумора у најранијим фазама његовог развоја, што је од круцијалног значаја у лечењу и редукцији морбидитета насталог инфилтративним растом БЦК-а.

Циљеви истраживања: основни циљ истраживања је испитивање дермоскопских карактеристика и њихове зависности у односу на величину, дебљину и локализацију БЦК-а.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци истраживања:

1. Анализирати демографске карактеристике (пол, старост) пацијената са БЦК-ом
2. Анализирати локализацију, дебљину, величину, клиничку форму и број малигних промена у испитиваној групи
3. Анализирати дигиталне дермоскопске фотографије на присуство дермоскопских критеријума карактеристичних за БЦК, и то: пигментне и васкуларне дермоскопске карактеристике, утврђивање присуства сјајних белих структура и улцерација
4. Поделити туморе на основу дебљине у групу танких тумора (у нивоу коже) и у групу дебљих тумора (изнад нивоа коже)
5. Поделити туморе према локализацији на следеће регије: глава, врат, предња страна трупа, леђа, горњи екстремитети и доњи екстремитети
6. Поделити туморе на основу величине у групу мањих (< 1цм) и већих тумора (> 1цм)
7. Упоредити дермоскопске критеријуме између група и утврдити разлике
8. Анализирати дигиталне, дермоскопске фотографије и наћи специфичне дермоскопске маркере у зависности од дебљине, величине и локализације БЦК-а

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

И поред великог броја објављених студија које се баве дермоскопском дијагностиком БЦК-а, резултати појединих студија су контрадикторни. Појединачне студије указују на значај хистолошког подтипа на презентацију дермоскопских карактеристика, док налази других студија указују на значај морфологије тј. дебљине и величине БЦК-а, а не хистолошког подтипа на дермоскопски налаз. Утицај локализације БЦК-а на дермоскопски налаз још увек није прецизно дефинисан због малог броја публикованих студија које су се бавиле овом проблематиком. Добијени резултати овог истраживања могу допринети бољем разумевању односа између дермоскопских карактеристика и дебљине, величине и локализације БЦК-а. Од посебног значаја је утврђивање дермоскопских карактеристика зависних од величине БЦК-а, које би могле да допринесу ранијој дијагностици и терапији овог тумора.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

У складу са циљевима истраживања спровела би се клиничко-опсервациона, ретроспективна студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Комплетно испитивање било би спроведено у Клиници за дерматовенерологију, Клиничког центра Србије у Београду. Планирано је испитивање 54 пацијената са једним или мултиплим БЦК-има. Истраживање је одобрено одлуком Етичког комитета Клиничког центра Србије.

2.7.3. Узорковање

У истраживање ће бити укључени сви пацијенати са хистопатолошки верификованим БЦК-ом током петогодишњег периода, од 2012. до 2017. године.

Критеријуми за укључивање у студију:

1. пацијенти старости изнад 18 година са дијагностикованим БЦК-ом
2. доступност клиничких и дермоскопских фотографија
3. урађена биопсија или ексцизија промене са хистопатолошком верификацијом

Критеријуми за искључивање из студије:

1. рецидивантни БЦК
2. лош квалитет дермоскопских фотографија

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле студије (узроци) су: пол и старост испитаника; величина, дебљина, локализација, број и клиничка форма БЦК-а.

Зависне варијабле (исход) представљаће вредности дермоскопске анализе која подразумева бодовање дигиталних, дермоскопских фотографија БЦК-а за присуство:

- пигментних дермоскопских карактеристика
 1. велика плаво-сива овоидна гнезда
 2. мултипле плаво-сиве глобуле
 3. пигментације налик паоку точка
 4. пигментације налик листу јавора
 5. плаво-сиве тачке у фокусу
 6. концентрични кругови
- васкуларних карактеристика
 1. арборизујући крвни судови
 2. кратке fine телангиектазије
 3. млечно-црвена позадина
- сјајних белих структура
 1. беле, сјајне линије
 2. беле, сјајне површине
- улцерације
 1. већа улцерација
 2. мултипле мале ерозије

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је помоћу *G*Power 3.1.5 (FranzFaul, Universitat Kiel, Germany)* програма, за $\alpha = 0,05$ и снагу студије = 0,8 за X^2 тест. Задовољавајућа величина узорка у студији, по задатим критеријумима била би $n=44$. Међутим, планира се испитивање 54 пацијента који су имали од 1-6 БЦК-а.

2.7.6. Статистичка анализа

Комплетна статистичка анализа података биће урађена у статистичком, софтверском пакету *SPSS 20.0 (IMB корпорација)*. Све атрибутивне варијабле биће представљене у облику фреквенција појединих категорија, а статистичка значајност између појединих категорија ће бити тестирана X^2 тестом или Fisher-овим тестом тачне вероватноће. Све континуиране варијабле ће бити представљене у облику средње вредности \pm стандардне девијације. Просечне разлике у вредностима континуираних варијабли тестираће се помоћу Student-овог *t* теста, или Mann-Whitney-јевог теста за независне узорке, односно T теста за везане узорке или Wilkoxon-овог теста, у зависности од нормалности расподеле која ће бити испитана Kolmogorov-Smirnov-им тестом. Корелација између варијабли од интереса биће урађена уз помоћ Spearman-ове или Pearson-ове корелације. Све анализе ће бити

процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$. Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Планирана истраживања ће нам показати учесталост појединих дермоскопских карактеристика за које се очекује да је у различитој корелацији у зависности од дебљине, величине и локализације БЦК-а. Такође, очекујемо и да између БЦК-а различите дебљине, величине и локализације постоје специфични маркери који су значајни за раније откривање и диференцијалну дијагнозу БЦК-а.

2.9. Оквирни садржај дисертације

За одређивање дермоскопских карактеристика БЦК-а користиће се дерматоскоп *Delta 20 (Heine Optotechnik, Germany)* и *DermLite DL3N (3GEN, California, USA)*. Златни стандард студије представљаће хистопатолошки налаз. Хистопатолошка верификација суспектних лезија је обављена на Институту за патологију, Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Базоцелуларни карциноми биће класификовани у три основне групе према: дебљини (група танких тумора (у нивоу коже) и група дебљих тумора (изнад нивоа коже), локализацији (глава, врат, предња страна трупа, леђа, горњи екстремитети, доњи екстремитети) и величини (група тумора мањих од 1цм и група тумора већих од 1цм). Након поделе у групе, радиће се дермоскопска анализа обрасца која подразумева бодовање дермоскопских фотографија БЦК-а за присуство пигментних и васкуларних дермоскопских карактеристика, сјајних белих структура и улцерације. Присуство дермоскопске карактеристике, сматраће се позитивно за дијагнозу БЦК-а

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Ана Равић Николић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дерматовенерологија. Доц. др Ана Равић Николић испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Релевантне референце доц. др Ане Равић:

1. **Ravić-Nikolić A**, Djurdjević P, Mitrović S, Milicić V, Petrović D. Atrophoderma of Pasini and Pierini associated with extramedullary plasmacytoma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(7):837-9.
2. **Ravić-Nikolić A**, Mladenović V, Mitrović S, Miličić V, Djukić A, Jovović-Dagović B, Savčić G. Generalized eruptive xanthomas associated with diabetic dyslipidemia. *Eur J Dermatol*. 2014;24(3):394-5.
3. **Ravić-Nikolić A**, Miličić V, Ristić G, Jovović-Dagović B, Mitrović S. Actinic reticuloid presented as facies leonine. *Int J Dermatol*. 2012 Feb;51(2):234-6.
4. **Ravić-Nikolić A**, Radosavljević G, Jovanović I, Zdravković N, Mitrović S, Pavlović S, Arsenijević N. Systemic photochemotherapy decreases the expression of IFN- γ , IL-12p40 and IL-23p19 in psoriatic plaques. *Eur J Dermatol*. 2011;21(1):53-7.
5. **Ravić-Nikolić A**, Milicić V, Jovović-Dagović B, Ristić G. Gyrate erythema associated with metastatic tumor of gastrointestinal tract. *Dermatol Online J*. 2006;12(6):11.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Онкологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, председник;
2. **Проф. др Зоран Милосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
3. **Доц. др Мирјана Гајић-Вељић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Дерматовенерологија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

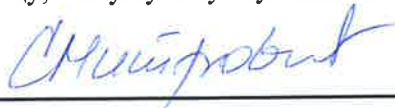
На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Мирјане Попадић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита зависност дермоскопских карактеристика у односу на величину, дебљину и локализацију БЦК-а.

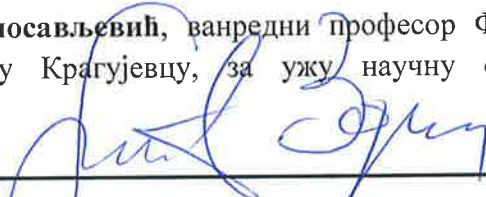
Међутим, у приложеној одлуци Етичког одбора Клиничког центра Србије број 850/11 од 22.11.2018. године наведено је, да се истраживање може спровести само у оквиру израде субспецијалистичког рада под називом „Евалуација корелације дермоскопског и хистопатолошког налаза базоцелуларног карцинома коже“ и стога се ово одобрење не може користити у друге сврхе. С обзиром на чињеницу, да кандидат не поседује адекватно, пратеће одобрење надлежног Етичког одбора, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да **не прихвати** пријаву теме докторске дисертације кандидата др Мирјане Попадић, под називом “Испитивање дермоскопских карактеристика базоцелуларног карцинома коже” и да **не одобри** њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, председник



Проф. др Зоран Милосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан



Доц. др Мирјана Гајић-Вељић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан.



У Крагујевцу, 11.12.2018. године