

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me



**FACULTY OF
MEDICINE**

Address: Kruševac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
www.ucg.ac.me/med
infomedf@ucg.ac.me

Broj: 490/14-1
Podgorica, 18.03.2025. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Milice Bojić.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 490/14
Podgorica, 13.03.2025. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 13.03.2025. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Milice Bojić broj: 172/1 od 27.01.2025. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože**“ kandidata dr med Milice Bojić.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i inovirani obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 172 od 27.01.2025. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Milica Bojić podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom „**Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože**“ dana 08.11.2024. godine (Broj prijave: 16/2).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 09.12.2024. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Milice Bojić u sastavu prof. dr Snežana Vujošević, prof. dr Dušan Škiljević, prof. dr Mileta Golubović, prof. dr Ljiljana Vučković i doc. dr Zoran Terzić.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 15.01.2025 godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni prijave doktorske disertacije broj: 172/1 od 27.01.2025. godine i predložila određene korekcije koje je kandidatkinja ispoštovala i dostavila novu Prijavu teme, broj: 172 od 27.01.2025. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 13.03.2025. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 172/1 od 27.01.2025. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Milica Bojić
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	4/19
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
Na engleskom jeziku	Analysis of the markers of Hedgehog and vitamin D signalling pathways in basal cell and squamous cell carcinoma of the skin
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	13.03.2025.
Naučna oblast doktorske disertacije	dermatovenerologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore u Podgorici	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva, očekivanih rezultata i istraživačkog plana doktorske disertacije na temu «Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože», održana je dana 15.01.2025. godine sa početkom u 12.00h u Sali za sastanke (Dekanat) Medicinskog fakulteta u Podgorici, pred Komisijom u sastavu: 1. Prof. dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik 2. Prof. dr Dušan Škiljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor-član 3. Prof. dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, komentor-član 4. Prof. dr Ljiljana Vučković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član 5. Doc. dr Zoran Terzić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član U dvadesetominutnom izlaganju kandidatkinja je detaljno obrazložila temu svoje doktorske disertacije, sa osvrtom na dosadašnja saznanja i istraživanja u svijetu na sličnu temu, definisala ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade rada. Kandidatkinja je Komisiju upoznala sa metodologijom kao i sa očekivanim naučnim doprinosom. Nakon izlaganja, članovi Komisije su dali svoje komentare i sugestije za nastavak rada, koje je kandidatkinja usvojila. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja Milica Bojić uspješno odbranila istraživački program doktorske disertacije.	

B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Bazocelularni (BCC) i skvamocelularni (SCC) karcinom kože pripadaju grupi nemelanomskih tumora kože (NMSC) i predstavljaju najčešće tumore ove grupe (oko 70% NMSC predstavlja BCC, dok oko 20% NMSC čini SCC). Zbog visoke prevalencije i velikog broja pacijenata koji se javljaju u poodmakloj fazi bolesti, troškovi liječenja predstavljaju ogroman ekonomski teret kako za pojedinca, tako i za cjelokupan zdravstveni sistem. Najveće poteškoće u liječenju nastaju u slučaju kada bolest uznapreduje i dođe do destrukcije okolnih tkiva, kod recidivantnih i metastatskih oblika. Nemelanomski tumori kože javljaju se kod svih rasa i etničkih grupa. Procjenjuje se da jedna od pet osoba u Americi razvije rak kože tokom života, pri čemu preko 95% slučajeva pripada NMSC. U posljednjoj deceniji, u Evropi, incidencija bazocelularnog karcinoma godišnje je rasla za 5%, a neke studije o skvamocelularnom karcinomu pokazuju da incidencija raste i teži da se približi incidenciji BCC-a. Prema novoj epidemiološkoj studiji procjenjuje se da će broj novooboljelih, kao i smrtnih slučajeva u periodu od 2020. do 2044. godine porasti za 1.5 puta. Češći su kod muškaraca nego kod žena i predstavljaju najčešće dijagnostikovane zloćudne tumore u Australiji/Novom Zelandu. Prema Globocanu, nakon Australije, NMSC imaju najveću prevalenciju u Sjevernoj Americi i Evropi, gdje spada i Crna Gora.

Analiza molekularnih puteva NMSC je važna za razumijevanje karcinogeneze, prognoze oboljenja i razvoj potencijalnih terapijskih ciljeva.

BCC i SCC dijele iste prekursorske ćelije – keratinocyte. Međutim metastatski potencijal im se nešto razlikuje. BCC ima stopu metastaziranja od samo 0.0028-0.5%. Za SCC stopa metastaziranja iznosi 2-6% i raste sa određenim faktorima visokog rizika (npr. pojava tumora na mukokutanim prelazima, na ožiljcima, hroničnim ranama ili mjestima izloženim dugotrajnoj iritaciji, na visokorizičnim lokalizacijama, veličina i debljina tumora).

Podaci o učestalosti lokalnih recidiva u literaturi su vrlo različiti, pa tako za BCC učestalost iznosi od 10% do 67%, dok za kutani skvamocelularni karcinom od 15 do 50%. Na lokoregionalnu recidivantnost utiču brojni faktori: imunosupresija, starija životna dob, lokalizacija, pozitivne margine, perineuralna invazija, dubina invazije, loša diferencijacija tumora, veličina tumora > 2cm.

Sa starenjem populacije sve je veći broj rekurentnih epitelnih tumora i tu se otvara polje za istraživanje o potencijalnim novim terapijskim metama za uznapredovale i rekurentne epitelne tumore, koji će imati više uspjeha u odnosu na postojeću terapiju.

Faktore rizika za razvoj BCC i SCC možemo podijeliti na konstitucionalne (Fitzpatrick fototip I i II, porodična anamneza, muški pol, starija životna dob, genetsko opterećenje) i faktore spoljašnje sredine (UV radijacija, izloženost određenim hemikalijama i dr.). Najčešći oblici liječenja su hirurški tretman, zračenje,

topikalna, fotodinamska terapija. Međutim, u slučajevima rezistentnim na navedene modalitete liječenja, tj. kod metastatskih, uznapredovalih i recidivantnih oblika razmatra se sistemska terapija.

Kada je u pitanju bazocelularni karcinom kože poznato je da Hedgehog (HH) signalni put ima ulogu u patogenezi i da prekomjerna aktivacija ovog puta predstavlja molekularni mehanizam za razvoj BCC-a. Danas postoje dva odobrena HH inhibitora za indikaciju metastatskog i lokalno uznapredovalog BCC-a koji su anti-SMO (engl. Smoothed) inhibitori: sonidegib i vismodegib. Veliki problem ovih lijekova jesu neželjena dejstva i razvoj rezistencije. Usljed toga teži se otkrivanju novih terapijskih meta, a prednost se daje direktnom blokiranju Glioma associated oncogene homolog-1 (GLI-1) molekula, tako da ciljanje GLI-1 molekule, kao eventualne mete čini se ključnom.

Kod skvamocelularnog karcinoma kože, značaj HH puta nije još uvijek dovoljno razjašnjen. Sve je veći broj istraživanja koja teže da ukažu na ulogu aktivacije HH puta. Ono što je za sada sigurno jeste da se SCC karakteriše prekomjernom ekspresijom receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR), pa danas postoje odobreni anti-EGFR lijekovi. Osim toga, SCC često prikazuju aktivaciju i drugih signalnih puteva kao što su mitogen-aktivirana proteinska kinaza (engl. MAPK), fosfatidilinozitol 3-kinaze/proteinske kinaze B (engl. PI3K/AKT) i mehanistička meta rapamicina (engl. mTOR). Smatra se da su ovi signalni putevi još jedan ključni nekanonski aktivator GLI-1, što je do sada dokazano samo kod karcinoma pankreasa. Pretražujući literaturu zaključuje se da su do sada studije pokazale normalnu ili umjereno povećanu ekspresiju GLI-1 kod SCC.

Uloga vitamina D u prevenciji raka kože je još uvijek predmet istraživanja, ali studije na životinjama tokom protekle decenije pokazale su izvjesne rezultate kada je u pitanju uloga receptora vitamina D (VDR) u prevenciji raka kože.

Smatra se da VDR ima protektivnu ulogu u karcinogenezi, tj. da djeluje kao tumor-supresor, a sam vitamin D se smatra inhibitorom HH signalnog puta. Vitamin D₃ inhibira ekspresiju svih molekula HH puta u normalnoj koži. Istraživanja na životinjama su pokazala da VDR-null miševi pokazuju povećanu ekspresiju molekula HH signalnog puta u epidermisu.

Teichert AE et al. su eksperimentalno pokazali da miševi sa nedostatkom VDR-a pokazuju hiperproliferativni odgovor u folikulu dlake i epidermisu, prekomjerno ekspimirajući elemente HH puta (Shh 2.02 puta, Patched-1 1.58 puta, SMO 3.54 puta, Gli-1 1.17 puta).

Većina tumora kože kod miševa kojima nedostaje VDR sadrži elemente folikula dlake i/ili su bazalnog porijekla, a to su zapravo tumori koje karakteriše prekomjerna ekspresija HH puta u keratinocitima. VDR se nalazi u spoljašnjem omotaču korijena i bazalnom sloju interfolikularnog epidermisa, pretpostavljenom izvoru za razvoj BCC.

Kada su u pitanju maligni tumori kože, nivo ekspresije VDR-a je najbolje istražen kod melanoma.

Uočene su značajne promjene u nivou intenziteta ekspresije VDR-a tokom progresije melanocitnih tumora, sa smanjenim nivoima nuklearnog i citoplazmatskog VDR u korelaciji sa progresijom tumora, tj. sa najvišim nivoima VDR-a u normalnoj koži i uobičajenim melanocitnim nevusima, i najnižim nivoima VDR u naprednim i metastatskim melanomima. Nizak nivo ili nedostatak ekspresije VDR-a, takođe, je pozitivno korelirao sa lošim prognostičkim markerima melanoma i lošijim ishodom bolesti.

Paolino G et al. (2017) su objavili studiju koja je istraživala ekspresiju VDR-a kod pacijenata oboljelih od melanoma u odnosu na fotoekspoziranost dijela tijela na kojem se javio primarni melanom. Zaključili su da VDR ekspresija opada idući od melanoma na nefotoekspoziranim djelovima tijela (tabani, gluteus, skrotum, palmarna strana šaka), preko povremeno fotoekspoziranih (trup, ekstremiteti) do melanoma na fotoekspoziranim djelovima tijela, odnosno djelovima tijela koji su najviše izloženi dejstvu sunčevih zraka (lice, skalp, vrat, dorzalne strane šaka).

Do sada je urađen manji broj studija kada je u pitanju ekspresija VDR u bazocelularnom, a još manji broj kada je u pitanju ekspresija ovog receptora u SCC. Ocanha-Xavier JP et al (2022) su objavili studiju u kojoj su pokazali jasan obrazac pozitivnosti VDR-a u kontrolnoj grupi (zdravi); 85,5% je bilo VDR-pozitivno, locirano prvenstveno u jedru i citoplazmi. U BCC grupi je 50,5% bilo VDR pozitivnih, prvenstveno u citoplazmi, a u grupi oboljelih od SCC 90,6% je bilo VDR-negativno.

Klasifikacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože

Svjetska zdravstvena organizacija je 2006. godine u Lionu predložila podjelu BCC-a na nisko-rizične i visoko-rizične u odnosu na obrazac rasta i agresivni potencijal. Predstavljani su brojni vodiči koji teže da postignu konsenzus u vrlo neuniformnoj klasifikaciji BCC-a. Međutim, prema vodiču iz 2022. godine objavljenom u *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, Fernandes-Figueras et al. su predložili sljedeću histopatološku podjelu koja je klinički relevantna: nodularni, superficijalni, infundibulocistični, fibroepitelni (Pinkus), bazoskvamozni, sarkomatoidni i infiltrativni (tri čisto infiltrativna oblika su ujedinjena u jednu grupu, a to su: infiltrativni, sklerozni i mikronodularni).

Kutani SCC možemo takođe podijeliti u odnosu na šanse za recidiv i metastaziranje na nisko-rizični i visoko-rizični. Diferentovanje skvamocelularnog karcinoma kože ogleda se u keratinizaciji. Iako stepen maligniteta zavisi od odnosa diferentovanih i nediferentovanih ćelija, važno je napomenuti da bitnu ulogu imaju i veličina i debljina tumora, invazija subkutisa, kao i perineuralna/limfovaskularna invazija.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi dokorskog istraživanja su:

1. Utvrditi imunohistohemijsku ekspresiju GLI-1 (Glioma-associated oncogene 1) u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
2. Utvrditi imunohistohemijsku ekspresiju VDR-a (vitamin D receptora) u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
3. Utvrditi korelaciju GLI-1 i VDR-a sa nezavisnim varijablama

Na osnovu navedenih ciljeva postavljene su hipoteze:

- H1: Smanjena IHH ekspresija VDR je više prisutna kod uznapredovalih BCC.
H2: Smanjena IHH ekspresija VDR je više prisutna kod uznapredovalih SCC.
H3: Povećana IHH ekspresija Gli-1 je više prisutna kod uznapredovalih BCC.
H4: Povećana IHH ekspresija Gli-1 je više prisutna kod uznapredovalih SCC.

B3. Metode i plan istraživanja

U ovo istraživanje prospektivno-restrospektivnog karaktera će biti uključeni pacijenti operisani od bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože u Kliničkom centru Crne Gore, a čija patohistološka verifikacija se radi u Centru za patologiju KCCG. Kontrolnu grupu činiće pacijenti koji nemaju rak kože (npr. biće uzeti uzorci kože bez promjena dobiveni od resekcijskih rubova ekscidiranih nevusa). Podaci koji su neophodni za sprovođenje studije dobiće se anamnestički od pacijenta, iz dostupne medicinske dokumentacije, onkoloških kartona i patohistoloških nalaza.

Kriterijumi za isključivanje iz studije će biti: nedostatak podataka u evidenciji, neadekvatan materijal, trudnice i žene u laktaciji, pacijenti sa malignim tumorima na drugim lokalizacijama, pacijenti sa nasljednim oblicima kožnih tumora.

Istraživanje će obuhvatiti kliničku i patohistološku korelaciju pacijenata sa BCC i SCC.

Nezavisne varijable će se dobiti anketiranjem pacijenata prilikom pregleda ili iz dostupne medicinske dokumentacije.

NEZAVISNE VARIJABLE:

- Starost
- Pol
- Pušački status / Konzumiranje alkohola
- Porodična anamneza za kožne tumore
- Prisustvo prethodnog/ih kožnog/ih tumora

Koji tip tumora

Kada (koje godine)

Koja lokalizacija

Terapijska metoda, liječenje

- Fitzpatrick fototip kože
- Lokalizacija tumora (glava, trup, ekstremiteti)/ Bliža lokalizacija tumora (nos, uho, čelo, kapilicijum, obraz, brada, usne, vrat, leđa, grudni koš, abdomen, ruka, noga)
- Fotoeksponirani/ne-fotoeksponirani dio tijela
- Imunosupresija (npr. upotreba imunosupresiva, biološke terapije za liječenje hroničnih dermatosa, reumatoloških obolenja, itd...)
- Podtip tumora
- Margine slobodne/zahvaćene
- Veličina tumora (horizontalna) u mm
- Debljina tumora u mm

ZAVISNE VARIJABLE:

- Ekspresija VDR markera
- Ekspresija GLI-1 markera

Patohistološka i imunohistohemijska procedura

Materijal će biti obrađen standardnom histološkom metodom koja podrazumijeva fiksaciju tkiva u formalinu, a potom uklopljen u parafinske blokove i sječen mikrotomom na isječke debljine 4 μ m. Bojenje će se vršiti kombinacijom hematoksilina i eozina. Potom će se vršiti imunohistohemijska obrada.

Za analizu biće korišćen EnVision FLEX Mini Kit, High pH. Inkubacija s navedenim antitijelima trajaće 40 minuta na temperaturi od 37 Celzijusovih stepeni. Nastali kompleks vizuelizovaće se pomoću hidrogen peroksida i DAB kromogena koji stvara smeđi precipitat vidljiv pod svjetlosnim mikroskopom. Prilikom imunohistohemijske analize sprovedeće se kontrola. Imunohistohemijski rezultati biće evaluirani po standardnoj proceduri.

Veličina uzorka, snaga istraživanja i statistička analiza

Na osnovu studije Köstner K. i saradnici (2012) u kojoj je ispitivana ekspresija VDR markera kod pacijenata sa BCC, SCC i zdravih ispitanika, a za grešku prvog tipa od 0.01, snagu studije od 80%, utvrđena je dovoljna veličina uzorka od minimum 39 ispitanika po grupi korišćenjem programa G Power ver. 3.1.9.4. za otkrivanje ekspresije ispitivanih markera. S obzirom na broj ispitivanih nezavisnih varijabli uzorak ćemo povećati na 100 ispitanika po grupi kako bismo obezbijedili dovoljan broj jedinica posmatranja za ispitivanje imunohistohemijskih faktora ekspresije. (25) Za deskripciju kategorijalnih podataka koristiće se apsolutni i relativni brojevi u formi n (%). Numerički podaci će biti opisani aritmetičkom sredinom sa standardnom

devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom, u zavisnosti od raspodjele podataka. Normalnost raspodjele će se evaluirati matematički (Shapiro-Willk test, Kolmogorov-Smirnov test, mjere simetričnosti (skewness) i spljoštenosti (kurtosis) i koeficijent varijacije i grafičkim (histogram i dijagram kutije) metodama. Za poređenje grupa (BCC, SCC i kontrole) prema kategorijalnim podacima će se koristiti hi-kvadrat test ili Fišerov test tačne vjerovatnoće ukoliko uslovi za primjenu prethodno navedenog nisu ispunjeni. Nezavisne grupe će se prema numeričkim podacima porediti jednofaktorskom ANOVAom sa Tuckey međugrupnim poređenjem ili Kruskal-Wallis testom sa Mann-Whitney U testom za međugrupno poređenje, u zavisnosti od raspodjele podataka. Za ispitivanje parametara koji su povezani sa ekspresijom VDR markera i ekspresijom GLI-1 markera kod nemelanomskih tipova karcinoma (BCC i SCC) koristiće se logistička regresiona analiza sa izvještavanjem unakrsnog odnosa (odds ratio - OR), 95% intervala povjerenja unakrsnog odnosa (95% CI OR) i p vrijednosti. Sve statističke metode će se smatrati značajnim na nivou od 0.05. Analiza će se izvesti u statističkom softveru IBM SPSS ver 26.

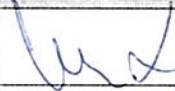
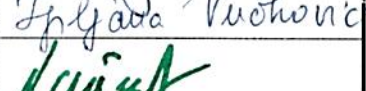
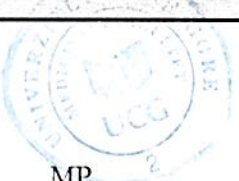
B4. Naučni doprinos

Ovom studijom će se utvrditi ekspresija markera GLI-1 i VDR u tri grupe pacijenata (bazocelularni karcinom, skvamocelularni karcinom i kontrolna grupa) i njihova korelacija sa nezavisnim varijablama. Navedena dva markera se aktivno ispituju brojnim molekularnim metodama kod većeg broja visceralnih maligniteta. Vitamin D receptor je za sada najviše ispitan kod melanocitnih lezija kože. Samo nekoliko studija je do sada sprovedeno kada je u pitanju ispitivanje ovih markera kod BCC i SCC, i to na uzorcima manjim od planiranog za izvođenje ove studije. Rezultati studije bi mogli razjasniti da li postoji opravdanost razmatranja ovih molekula kao prognostičkih faktora i potencijalnih terapijskih meta kada su u pitanju BCC i SCC.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanje će biti sprovedeno u Kliničkom centru Crne Gore u Podgorici. Patohistološki i imunohistohemijski dio istraživanja će biti sprovedeni u Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore, gdje je dostupna aparatura kandidatu na raspolaganju, a kandidat će troškove antitijela, eventualnih hemikalija i potrošnog materijala neophodnog za izvođenje laboratorijskog dijela istraživanja finansirati lično.

Mišljenje i prijedlog komisije
Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganje kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da: 1. Predložena tema doktorske disertacije odgovara nivou doktorskih studija; 2. Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani; 3. Plan istraživanja doktorske teze je dobro osmišljen, metodologija istraživanja je precizno objašnjena; 4. Tema doktorske disertacije ima prepoznatljiv naučni doprinos. Na osnovu gore navedenog, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre kandidatkinji nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.
Prijedlog izmjene naslova
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije.
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
/
Planirana odbrana doktorske disertacije
Do kraja studijske 2025/2026. godine
Izdvojeno mišljenje
Nije bilo izdvojenih mišljenja.

Napomena		
/		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Snežana Vujošević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, predsjednik		
Prof. dr Dušan Škiljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Srbija, mentor-član		
Prof. dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, komentor-član		
Prof. dr Ljiljana Vučković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
Doc. dr Zoran Terzić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora, član		
U Podgorici, 25.01.2025. godine	  DEKAN	
MP		

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Snežana Vujošević	Sugestije za korigovanje prijave teme: - Zamijeniti podatke o incidenci u obrazloženju teme novijim podacima - Signalne puteve koji se navode kod skvamocelularnog karcinoma kože prevesti i napisati punim nazivom - Skraćenice navesti punim nazivom - Korigovati pasus zaključka u okviru očekivanog naučnog doprinosa
Prof. dr Ljiljana Vučković	Koji sistem imunohistohemijskog bodovanja navedenih markera planirate da primijenite i da li postoji određeni <i>cut-off</i> ?
Doc. dr Zoran Terzić	Iako je hirurgija okosnica liječenja NMSC, gdje vidite mjesto sistemske terapije u liječenju uznapredovalih oblika ovih tumora?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med Milica (Đurović) Bojić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Doktorske studije – medicina - oblast dermatovenerologija
Broj indeksa	4/19
Ime i prezime roditelja	Miodrag Đurović
Datum i mjesto rođenja	19.01.1995. u Podgorici
Adresa prebivališta	Serdara Jola Piletića 31, 81000 Podgorica
Telefon	+38269186790
E-mail	bojicdrmilica@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	April 2022 - i dalje Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu Specijalističke studije iz dermatovenerologije Septembar 2013 - Jun 2019 Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore Odsjek - medicina stečena diploma - doktor medicine prosječna ocjena 9.41 Septembar 2009 - Maj 2013 Gimnazija <i>Slobodan Škerović</i> u Podgorici, diploma Luča (školska 2011./2012. godina razmjena u Mičigenu, SAD) Septembar 2001 - Maj 2009 Osnovna škola <i>Maksim Gorki</i> Niža muzička škola <i>Vasa Pavić</i> Učešće na kongresima, kursevi i usavršavanja: - CAE (Cambridge Certificate of Advanced English) - C1 Advanced. Diploma izdata od strane University of Cambridge, English Language Assessment; mart 2017. - Akadska 2018./2019. godina- stipendista fondacije <i>Konrad-Adenauer-Stiftung (KAS)</i> - EADV (European Academy of Dermatology and Venerology) Autumn School 2022 (kurs <i>Virology and the Skin</i>), 28.-30.11.2022. godine, Porto, Portugalija- stipendista Akademije za specijalizante - Kongres Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju (EADV), Oktobar 2023, Berlin, Njemačka - Radboud Summer School 2022 (kurs <i>Survey and Questionnaire Design</i>), University of Radboud, Nijmegen, the Netherlands

	• Kurs <i>Praktična dermoskopija melanocitnih lezija-napredni nivo</i>, 09.03.2024. godine, Beograd, Srbija • <i>Škola dermatologije</i>, u organizaciji Udruženja dermatovenerologa Srbije, 24-26.05.2024. godine, Stara planina, Srbija • EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) <i>Genetics and Mosaicism</i> kurs 4. -6. oktobar 2024. godine, Barselona, Španija - stipendista Akademije za specijalizante
Radno iskustvo	• April 2022- i dalje- Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Crne Gore, specijalizant dermatologije • Septembar 2021- Septembar 2022- Srednja medicinska škola Podgorica, predavač na predmetu Koža i bolesti kože • Septembar 2020- septembar 2021- Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, saradnik u nastavi • Maj 2020- April 2022- Klinika za dermatovenerologiju, Klinički centar Crne Gore- klinički ljekar • 01.07.2019.- 31.03.2020.- Pripravnički staž Dom zdravlja Podgorica
Popis radova	Radovi koji se citiraju u međunarodnim bazama podataka: • Raznatović Đurović M, Janković J, Đurović M, Spirić J, Janković S (2021) Adolescents' beliefs and perceptions of acne vulgaris: A cross-sectional study in Montenegrin schoolchildren. PLoS ONE 16(6): e0253421. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253421 IF: 3.752 • Raznatović Đurović M, Đurović M, Janković J, Janković S (2021) Quality of life in Montenegrin pupils with acne. PLoS ONE 16(4): e0250155. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250155 IF: 3.752 • Djurovic M, Andric B, Djurovic M, Bojic M. Skin manifestations in HIV/AIDS patients – our experience. Sanamed. 2021;16(1):77-83. doi:10.24125/sanamed.v16i1.500 • Đurović MR, Ljaljević A, Djurovic M, Bojic M. The Long Term Ability of Heliotherapy in Improving the Quality of Life and Alleviating Disease Activity in Patients With Psoriasis. International Journal of Scientific Research in Dental and Medical Sciences.2021;3(2):61-65. doi:10.30485/IJSRDMS.2021.278380.1140. • Terzić Z, Mikić M, Ljaljević A, Bojić MĐ, Bojić M. The long-term efficacy of heliotherapy in ameliorating disease severity and improving the quality of life in patients with atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2023

	Feb;40(1):159-164. doi: 10.5114/ada.2022.124681. IF 1.664 Radovi prezentovani na kongresima: • Popović A, Đurović M, Đurović Bojić M, Bojić M. Epidemiological characteristics of patients with melanoma and reasons for referral to dermoscopic examination. Sarajevo Dermatology Days. 22-24. Septembar 2023, Sarajevo, Bosna i Hercegovina. • Bojić M, Milčić D, Maširević-Mudrić I, Cakić J, Milošević A, Milinković-Srećković M. Atipična prezentacija Darier-ove bolesti. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija. • Cakić J, Maširević-Mudrić I, Milčić D, Bojić M, Milošević A, Milinković-Srećković M. TEN-like klinička prezentacija linearne IgA dermatoze indukovane vankomicinom. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija. • Perović M, Bojić M. Kutana metastaza kao prva manifestacija visceralnog maligniteta. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
Na engleskom jeziku	Analysis of the markers of Hedgehog and vitamin D signalling pathways in basal cell and squamous cell carcinoma of the skin
Obrazloženje teme	
Bazocelularni (BCC) i skvamocelularni (SCC) karcinom kože pripadaju grupi nemelanomskih tumora kože (NMSC) i predstavljaju najčešće tumore ove grupe (oko 70% NMSC predstavlja BCC, dok oko 20% NMSC čini SCC). Zbog visoke prevalencije i velikog broja pacijenata koji se javljaju u poodmakloj fazi bolesti, troškovi liječenja predstavljaju ogroman ekonomski teret kako za pojedinca, tako i za cjelokupan zdravstveni sistem. Najveće poteškoće u liječenju nastaju u slučaju kada bolest uznapreduje i dođe do destrukcije okolnih tkiva, kod recidivantnih i metastatskih oblika (1,2). Nemelanomski tumori kože javljaju se kod svih rasa i etničkih grupa. Procjenjuje se da jedna od pet osoba u Americi razvije rak kože tokom života, pri čemu preko 95% slučajeva pripada	

NMSC. U posljednjoj deceniji, u Evropi, incidencija bazocelularnog karcinoma godišnje je rasla za 5%, a neke studije o skvamocelularnom karcinomu pokazuju da incidencija raste i teži da se približi incidenciji BCC-a (3). Prema novoj epidemiološkoj studiji procjenjuje se da će broj novooboljelih, kao i smrtnih slučajeva u periodu od 2020. do 2044. godine porasti za 1.5 puta. Češći su kod muškaraca nego kod žena i predstavljaju najčešće dijagnostikovane zloćudne tumore u Australiji/Novom Zelandu. Prema Globocanu, nakon Australije, NMSC imaju najveću prevalenciju u Sjevernoj Americi i Evropi, gdje spada i Crna Gora (4).

Pregled istraživanja

Analiza molekularnih puteva NMSC je važna za razumijevanje karcinogeneze, prognoze oboljenja i razvoj potencijalnih terapijskih ciljeva.

BCC i SCC dijele iste prekursorske ćelije – keratinocite. Međutim metastatski potencijal im se nešto razlikuje. BCC ima stopu metastaziranja od samo 0.0028-0.5%. Za SCC stopa metastaziranja iznosi 2-6% i raste sa određenim faktorima visokog rizika (npr. pojava tumora na mukokutanom prelazima, na ožiljcima, hroničnim ranama ili mjestima izloženim dugotrajnoj iritaciji, na visokorizičnim lokalizacijama, veličina i debljina tumora).

Podaci o učestalosti lokalnih recidiva u literaturi su vrlo različiti, pa tako za BCC učestalost iznosi od 10% do 67%, dok za kutani skvamocelularni karcinom od 15 do 50%. Na lokoregionalnu recidivantnost utiču brojni faktori: imunosupresija, starija životna dob, lokalizacija, pozitivne margine, perineuralna invazija, dubina invazije, loša diferencijacija tumora, veličina tumora > 2cm (5, 6, 7).

Sa starenjem populacije sve je veći broj rekurentnih epitelnih tumora i tu se otvara polje za istraživanje o potencijalnim novim terapijskim metama za uznapredovale i rekurentne epitelne tumore, koji će imati više uspjeha u odnosu na postojeću terapiju.

Faktore rizika za razvoj BCC i SCC možemo podijeliti na konstitucionalne (Fitzpatrick fototip I i II, porodična anamneza, muški pol, starija životna dob, genetsko opterećenje) i faktore spoljašnje sredine (UV radijacija, izloženost određenim hemikalijama i dr.) (8).

Najčešći oblici liječenja su hirurški tretman, zračenje, topikalna, fotodinamska terapija. Međutim, u slučajevima rezistentnim na navedene modalitete liječenja, tj. kod metastatskih, uznapredovalih i recidivantnih oblika razmatra se sistemska terapija (9).

Kada je u pitanju bazocelularni karcinom kože poznato je da Hedgehog (HH) signalni put ima ulogu u patogenezi i da prekomjerna aktivacija ovog puta predstavlja molekularni mehanizam za razvoj BCC-a. Danas postoje dva odobrena HH inhibitora za indicaciju metastatskog i

lokalno uznapredovalog BCC-a koji su anti-SMO (engl. Smoothened) inhibitori: sonidegib i vismodegib. Veliki problem ovih lijekova jesu neželjena dejstva i razvoj rezistencije. Usljed toga teži se otkrivanju novih terapijskih meta, a prednost se daje direktnom blokiranju Glioma associated oncogene homolog-1 (GLI-1) molekula, tako da ciljanje GLI-1 molekule, kao eventualne mete čini se ključnom (10, 11).

Kod skvamocelularnog karcinoma kože, značaj HH puta nije još uvijek dovoljno razjašnjen. Sve je veći broj istraživanja koja teže da ukažu na ulogu aktivacije HH puta. Ono što je za sada sigurno jeste da se SCC karakteriše prekomjernom ekspresijom receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR), pa danas postoje odobreni anti-EGFR lijekovi (12, 13). Osim toga, SCC često prikazuju aktivaciju i drugih signalnih puteva kao što su mitogen-aktivirana proteinska kinaza (engl. MAPK), fosfatidilinozitol 3-kinaze/proteinske kinaze B (engl. PI3K/AKT) i mehanistička meta rapamicina (engl. mTOR). Smatra se da se da su ovi signalni putevi još jedan ključni nekanonski aktivator GLI-1, što je do sada dokazano samo kod karcinoma pankreasa (14). Pretražujući literaturu zaključuje se da su do sada studije pokazale normalnu ili umjereno povećanu ekspresiju GLI-1 kod SCC.

Uloga vitamina D u prevenciji raka kože je još uvijek predmet istraživanja, ali studije na životinjama tokom protekle decenije pokazale su izvjesne rezultate kada je u pitanju uloga receptora vitamina D (VDR) u prevenciji raka kože (15).

Smatra se da VDR ima protektivnu ulogu u karcinogenezi, tj. da djeluje kao tumor-supresor, a sam vitamin D se smatra inhibitorom HH signalnog puta. Vitamin D₃ inhibira ekspresiju svih molekula HH puta u normalnoj koži. Istraživanja na životinjama su pokazala da VDR-null miševi pokazuju povećanu ekspresiju molekula HH signalnog puta u epidermisu (16).

Teichert AE et al. su eksperimentalno pokazali da miševi sa nedostatkom VDR-a pokazuju hiperproliferativni odgovor u folikulu dlake i epidermisu, prekomjerno ekspimirajući elemente HH puta (Shh 2.02 puta, Patched-1 1.58 puta, SMO 3.54 puta, Gli-1 1.17 puta) (17).

Većina tumora kože kod miševa kojima nedostaje VDR sadrži elemente folikula dlake i/ili su bazalnog porijekla, a to su zapravo tumori koje karakteriše prekomjerna ekspresija HH puta u keratinocitima. VDR se nalazi u spoljašnjem omotaču korijena i bazalnom sloju interfolikularnog epidermisa, pretpostavljenom izvoru za razvoj BCC (17).

Kada su u pitanju maligni tumori kože, nivo ekspresije VDR-a je najbolje istražen kod melanoma. Uočene su značajne promjene u nivou intenziteta ekspresije VDR-a tokom

progresije melanocitnih tumora, sa smanjenim nivoima nuklearnog i citoplazmatskog VDR u korelaciji sa progresijom tumora, tj. sa najvišim nivoima VDR-a u normalnoj koži i uobičajenim melanocitnim nevusima, i najnižim nivoima VDR u naprednim i metastatskim melanomima. Nizak nivo ili nedostatak ekspresije VDR-a, takođe, je pozitivno korelirao sa lošim prognostičkim markerima melanoma i lošijim ishodom bolesti (18, 19).

Paolino G et al. (2017) su objavili studiju koja je istraživala ekspresiju VDR-a kod pacijenata oboljelih od melanoma u odnosu na fotoekspoziciju dijela tijela na kojem se javio primarni melanom. Zaključili su da VDR ekspresija opada idući od melanoma na nefotoekspoziranim dijelovima tijela (tabani, gluteus, skrotum, palmarna strana šaka), preko povremeno fotoekspoziranih (trup, ekstremiteti) do melanoma na fotoekspoziranim dijelovima tijela, odnosno dijelovima tijela koji su najviše izloženi dejstvu sunčevih zraka (lice, skalp, vrat, dorzalne strane šaka) (20).

Do sada je urađen manji broj studija kada je u pitanju ekspresija VDR u bazocelularnom, a još manji broj kada je u pitanju ekspresija ovog receptora u SCC. Ocanha-Xavier JP et al (2022) su objavili studiju u kojoj su pokazali jasan obrazac pozitivnosti VDR-a u kontrolnoj grupi (zdravi); 85,5% je bilo VDR-pozitivno, locirano prvenstveno u jedru i citoplazmi. U BCC grupi je 50,5% bilo VDR pozitivnih, prvenstveno u citoplazmi, a u grupi oboljelih od SCC 90,6% je bilo VDR-negativno (21).

Klasifikacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože

Svjetska zdravstvena organizacija je 2006. godine u Lionu predložila podjelu BCC-a na nisko-rizične i visoko-rizične u odnosu na obrazac rasta i agresivni potencijal. Predstavljani su brojni vodiči koji teže da postignu konsenzus u vrlo neuniformnoj klasifikaciji BCC-a. Međutim, prema vodiču iz 2022. godine objavljenom u *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*, Fernandes-Figueras et al. su predložili sljedeću histopatološku podjelu koja je klinički relevantna: nodularni, superficijalni, infundibulo-cistični, fibroepitelni (Pinkus), bazoskvamozni, sarkomatoidni i infiltrativni (tri čisto infiltrativna oblika su ujedinjena u jednu grupu, a to su: infiltrativni, sklerozni i mikronodularni)(23).

Skvamocelularni karcinom možemo podijeliti na in situ (aktinična keratoza i Morbus Bowen) i na invazivni SCC. Ovo istraživanje se bavi invazivnim oblicima SCC.

Kutani SCC možemo takođe podijeliti u odnosu na šanse za recidiv i metastaziranje na nisko-rizični i visoko-rizični. Diferentovanje skvamocelularnog karcinoma kože ogleda se u

keratinizaciji. Iako stepen maligniteta zavisi od odnosa diferentovanih i nediferentovanih ćelija, važno je napomenuti da bitnu ulogu ima i veličina i debljina tumora, invazija subkutisa, kao i perineuralna/limfovaskularna invazija (24).

Cilj i hipoteze

Ciljevi dokorskog istraživanja su:

1. Utvrditi imunohistohemijsku ekspresiju GLI-1 (Glioma-associated oncogene 1) u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
2. Utvrditi imunohistohemijsku ekspresiju VDR-a (vitamin D receptora) u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
3. Utvrditi korelaciju GLI-1 i VDR-a sa nezavisnim varijablama

Na osnovu navedenih ciljeva postavljene su hipoteze:

- H1: Smanjena IHH ekspresija VDR je više prisutna kod uznapredovalih BCC.
H2: Smanjena IHH ekspresija VDR je više prisutna kod uznapredovalih SCC.
H3: Povećana IHH ekspresija Gli-1 je više prisutna kod uznapredovalih BCC.
H4: Povećana IHH ekspresija Gli-1 je više prisutna kod uznapredovalih SCC.

Materijali, metode i plan istraživanja

U ovo istraživanje prospektivno-restrospektivnog karaktera će biti uključeni pacijenti operisani od bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože u Kliničkom centru Crne Gore, a čija patohistološka verifikacija se radi u Centru za patologiju KCCG. Kontrolnu grupu činiće pacijenti koji nemaju rak kože (npr. biće uzeti uzorci kože bez promjena dobiveni od resekcijskih rubova ekscidiranih nevusa). Podaci koji su neophodni za sprovođenje studije dobiće se anamnestički od pacijenta, iz dostupne medicinske dokumentacije, onkoloških kartona i patohistoloških nalaza.

Kriterijumi za isključivanje iz studije će biti: nedostatak podataka u evidenciji, neadekvatan materijal, trudnice i žene u laktaciji, pacijenti sa malignim tumorima na drugim lokalizacijama, pacijenti sa nasljednim oblicima kožnih tumora.

Istraživanje će obuhvatiti kliničku i patohistološku korelaciju pacijenata sa BCC i SCC.

Nezavisne varijable će se dobiti anketiranjem pacijenata prilikom pregleda ili iz dostupne

medicinske dokumentacije.

NEZAVISNE VARIJABLE:

- Starost
- Pol
- Pušački status / Konzumiranje alkohola
- Porodična anamneza za kožne tumore
- Prisustvo prethodnog/ih kožnog/ih tumora
- Koji tip tumora
- Kada (koje godine)
- Koja lokalizacija
- Terapijska metoda, liječenje
- Fitzpatrick fototip kože
- Lokalizacija tumora (glava, trup, ekstremiteti)/ Bliža lokalizacija tumora (nos, uho, čelo, kapilicijum, obraz, brada, usne, vrat, leđa, grudni koš, abdomen, ruka, noga)
- Fotoekspozirani/ne-fotoekspozirani dio tijela
- Imunosupresija (npr. upotreba imunosupresiva, biološke terapije za liječenje hroničnih dermatosa, reumatoloških obolenja, itd...)
- Podtip tumora
- Margine slobodne/zahvaćene
- Veličina tumora (horizontalna) u mm
- Debljina tumora u mm

ZAVISNE VARIJABLE:

- Ekspresija VDR markera
- Ekspresija GLI-1 markera

Patohistološka i imunohistohemijska procedura

Materijal će biti obrađen standardnom histološkom metodom koja podrazumijeva fiksaciju tkiva u formalinu, a potom uklopljen u parafinske blokove i sječen mikrotomom na isječke debljine 4 μ m. Bojenje će se vršiti kombinacijom hematoksilina i eozina. Potom će se vršiti imunohistohemijska obrada.

Za analizu biće korišćen EnVision FLEX Mini Kit, High pH. Inkubacija s navedenim antitijelima trajaće 40 minuta na temperaturi od 37 Celzijusovih stepeni. Nastali kompleks vizuelizovaće se pomoću hidrogen peroksida i DAB kromogena koji stvara smeđi precipitat vidljiv pod svjetlosnim mikroskopom. Prilikom imunohistohemijske analize sprovedeće se kontrola. Imunohistohemijski rezultati biće evaluirani po standardnoj proceduri.

Veličina uzorka, snaga istraživanja i statistička analiza

Na osnovu studije Köstner K. i saradnici (2012) u kojoj je ispitivana ekspresija VDR markera kod pacijenata sa BCC, SCC i zdravih ispitanika, a za grešku prvog tipa od 0.01, snagu studije od 80%, utvrđena je dovoljna veličina uzorka od minimum 39 ispitanika po grupi korišćenjem programa G Power ver. 3.1.9.4. za otkrivanje ekspresije ispitivanih markera. S obzirom na broj ispitivanih nezavisnih varijabli uzorak ćemo povećati na 100 ispitanika po grupi kako bismo obezbijedili dovoljan broj jedinica posmatranja za ispitivanje imunohistohemijskih faktora ekspresije. (25)

Za deskripciju kategorijalnih podataka koristiće se apsolutni i relativni brojevi u formi n (%). Numerički podaci će biti opisani aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom, u zavisnosti od raspodjele podataka. Normalnost raspodjele će se evaluirati matematički (Shapiro-Willk test, Kolmogorov-Smirnov test, mjere simetričnosti (skewness) i spljoštenosti (kurtosis) i koeficijent varijacije i grafičkim (histogram i dijagram kutije) metodama. Za poređenje grupa (BCC, SCC i kontrole) prema kategorijalnim podacima će se koristiti hi-kvadrat test ili Fišerov test tačne vjerovatnoće ukoliko uslovi za primjenu prethodno navedenog nisu ispunjeni. Nezavisne grupe će se prema numeričkim podacima porediti jednofaktorskom ANOVAom sa Tuckey međugrupnim poređenjem ili Kruskal-Wallis testom sa Mann-Whitney U testom za međugrupno poređenje, u zavisnosti od raspodjele podataka. Za ispitivanje parametara koji su povezani sa ekspresijom VDR markera i ekspresijom GLI-1 markera kod nemelanomskih tipova karcinoma (BCC i SCC) koristiće se logistička regresiona analiza sa izvještavanjem unakrsnog odnosa (odds ratio - OR), 95% intervala povjerenja unakrsnog odnosa (95% CI OR) i p vrijednosti. Sve statističke metode će se smatrati značajnim na nivou od 0.05. Analiza će se izvesti u statističkom softveru IBM SPSS ver 26.

Očekivani naučni doprinos

Ovom studijom će se utvrditi ekspresija markera GLI-1 i VDR u tri grupe pacijenata (bazocelularni karcinom, skvamocelularni karcinom i kontrolna grupa) i njihova korelacija sa nezavisnim varijablama.

Navedena dva markera se aktivno ispituju brojnim molekularnim metodama kod većeg broja visceralnih maligniteta. Vitamin D receptor je za sada najviše ispitan kod melanocitnih lezija kože. Samo nekoliko studija je do sada sprovedeno kada je u pitanju ispitivanje ovih markera kod BCC i SCC, i to na uzorcima manjim od planiranog za izvođenje ove studije. Rezultati studije bi mogli razjasniti da li postoji opravdanost razmatranja ovih molekula kao prognostičkih faktora i potencijalnih terapijskih meta kada su u pitanju BCC i SCC.

Spisak objavljenih radova kandidata

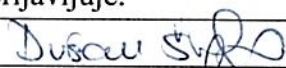
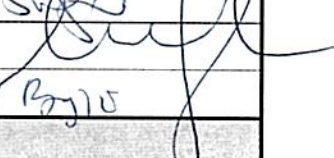
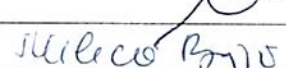
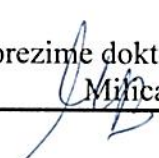
- Raznatović Đurović M, Janković J, **Đurović M**, Spirić J, Janković S (2021) Adolescents' beliefs and perceptions of acne vulgaris: A cross-sectional study in Montenegrin schoolchildren. PLoS ONE 16(6): e0253421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253421> IF: 3.752
- Raznatović Đurović M, **Đurović M**, Janković J, Janković S (2021) Quality of life in Montenegrin pupils with acne. PLoS ONE 16(4): e0250155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250155> IF: 3.752
- Djurovic M, Andric B, **Djurovic M**, Bojic M. Skin manifestations in HIV/AIDS patients – our experience. Sanamed. 2021;16(1):77-83. doi:10.24125/sanamed.v16i1.500
- Đurović MR, Ljaljević A, **Djurovic M**, Bojic M. The Long Term Ability of Heliotherapy in Improving the Quality of Life and Alleviating Disease Activity in Patients With Psoriasis. International Journal of Scientific Research in Dental and Medical Sciences.2021;3(2):61-65. doi:10.30485/IJSRDMS.2021.278380.1140.
- Terzić Z, Mikić M, Ljaljević A, **Bojić MĐ**, Bojić M. The long-term efficacy of heliotherapy in ameliorating disease severity and improving the quality of life in patients with atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2023 Feb;40(1):159-164. doi: 10.5114/ada.2022.124681. IF 1.664

Popis literature

1. Ciuciulete AR, Stepan AE, Andreiana BC, Simionescu CE. Non-Melanoma Skin Cancer: Statistical Associations between Clinical Parameters. Curr Health Sci J. 2022 Jan-Mar;48(1):110-115. doi: 10.12865/CHSJ.48.01.16.
2. Hu W, Fang L, Ni R, Zhang H, Pan G. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. BMC Cancer. 2022 Jul 30;22(1):836. doi: 10.1186/s12885-022-09940-3.
3. Ciuciulete AR, Stepan AE, Andreiana BC, Simionescu CE. Non-Melanoma Skin

- Cancer: Statistical Associations between Clinical Parameters. *Curr Health Sci J*. 2022 Jan-Mar;48(1):110-115. doi: 10.12865/CHSJ.48.01.16.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
 5. Nguyen TH. Mechanisms of metastasis. *Clin Dermatol*. 2004 May-Jun;22(3):209-16. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.007.
 6. Lara F, Santamaría JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb;92(1):58-62. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174867.
 7. Caparrotti F, Troussier I, Ali A, Zilli T. Localized Non-melanoma Skin Cancer: Risk Factors of Post-surgical Relapse and Role of Postoperative Radiotherapy. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Oct 9;21(12):97. doi: 10.1007/s11864-020-00792-2.
 8. Bacorn C, Serrano M, Lin LK. Review of sociodemographic risk factors for presentation with advanced non-melanoma skin cancer. *Orbit*. 2023 Oct;42(5):481-486. doi: 10.1080/01676830.2022.2123930.
 9. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;118:10-34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003.
 10. Lupi O. Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2007 Nov;46(11):1113-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03391.x.
 11. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, Beltramini G, Tomasello G, Ghidini M, Kuhn E, Garrone O. Basal Cell Carcinoma and Hedgehog Pathway Inhibitors: Focus on Immune Response. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 14;9:893063. doi: 10.3389/fmed.2022.893063.
 12. Guimaraes VSN, Vidal MTA, de Faro Valverde L, de Oliveira MG, de Oliveira Siquara da Rocha L, Coelho PLC, Soares FA, de Freitas Souza BS, Bezerra DP, Coletta RD, Pereira TA, Dos Santos JN, Gurgel Rocha CA. Hedgehog pathway activation in oral squamous cell carcinoma: cancer-associated fibroblasts exhibit nuclear GLI-1 localization. *J Mol Histol*. 2020 Dec;51(6):675-684. doi: 10.1007/s10735-020-09913-5.
 13. Richtig G, Aigelsreiter AM, Asslaber M, Weiland T, Pichler M, Eberhard K, Sygulla S, Schauer S, Hoeffler G, Aigelsreiter A. Hedgehog pathway proteins SMO and GLI expression as prognostic markers in head and neck squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2019 Jul;75(1):118-127. doi: 10.1111/his.13860.
 14. Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, Steele N, Hawkins JA, Ito Y, Wang J, Helmrath MA, Merchant JL, Ahmed SA, Shabbir A, Yan So JB, Yong WP, Zavros Y. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric

- cancer organoids. *Cancer Lett.* 2021 Oct 10;518:59-71. doi: 10.1016/j.canlet.2021.06.007.
15. Vishlaghi N, Lisse TS. Exploring vitamin D signalling within skin cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Apr;92(4):273-281. doi: 10.1111/cen.14150.
 16. Bikle DD. The vitamin D receptor: a tumor suppressor in skin. *Adv Exp Med Biol*. 2014;810:282-302. doi: 10.21236/ada614241.
 17. Teichert AE, Elalieh H, Elias PM, Welsh J, Bikle DD. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice. *J Invest Dermatol*. 2011 Nov;131(11):2289-97. doi: 10.1038/jid.2011.196.
 18. Brożyna AA, Józwicki W, Slominski AT. Decreased VDR expression in cutaneous melanomas as marker of tumor progression: new data and analyses. *Anticancer Res*. 2014 Jun;34(6):2735-43.
 19. Becker AL, Carpenter EL, Slominski AT, Indra AK. The Role of the Vitamin D Receptor in the Pathogenesis, Prognosis, and Treatment of Cutaneous Melanoma. *Front Oncol*. 2021 Oct 6;11:743667. doi: 10.3389/fonc.2021.743667.
 20. Paolino G, Panetta C, Cota C, Didona D, Moliterni E, Di Mattia C, De Vita G, Bottoni U, Donati P, Calvieri S. Vitamin D receptor immunohistochemistry variability in sun-exposed and non-sun-exposed melanomas. *Melanoma Res*. 2017 Feb;27(1):17-23. doi: 10.1097/CMR.0000000000000311.
 21. Ocanha-Xavier JP, Xavier JCC Jr, Guimarães da Silva M, Marques MEA. Impact of VDR and RXR expression in non-melanoma skin cancer pathogenesis. *Exp Dermatol*. 2022 Aug;31(8):1202-1207. doi: 10.1111/exd.14574.
 22. Koll, L., Gül, D., Elnouaem, M.I., Raslan, H., Ramadan, O.R., Knauer, S.K., Strieth, S., Hagemann, J., Stauber, R.H., Khamis, A. Exploiting Vitamin D Receptor and Its Ligands to Target Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 4675. <https://doi.org/10.3390/ijms24054675>
 23. Fernández-Figueras MT, Malvehi J, Tschandl P, Rutten A, Rongioletti F, Requena L, Kittler H, Kerl K, Kazakov D, Cribier B, Calonje E, André J, Kempf W; Study Group Collaborators (Validation Group). Position paper on a simplified histopathological classification of basal cell carcinoma: results of the European Consensus Project. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):351-359. doi: 10.1111/jdv.17849.
 24. Schmitz L, Kanitakis J. Histological classification of cutaneous squamous cell carcinomas with different severity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Dec;33 Suppl 8:11-15. doi: 10.1111/jdv.15950.
 25. Köstner K, Denzer N, Koreng M, Reichrath S, Gräber S, Klein R, Tilgen W, Vogt T, Reichrath J. Association of genetic variants of the vitamin D receptor (VDR) with cutaneous squamous cell carcinomas (SCC) and basal cell carcinomas (BCC): a pilot study in a German population. *Anticancer Res*. 2012 Jan;32(1):327-33.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof. dr Dušan Škiljević	
Drugi mentor	Prof. dr Mileta Golubović	
Doktorand	Dr med Milica Bojić	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, 23.01.2025. godine		
		Ime i prezime doktoranda  Milica Bojić