

**MEDICINSKI  
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb  
81000 PODGORICA  
CRNA GORA  
Tel: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/medf](http://www.ucg.ac.me/medf)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)



**MEDICAL  
FACULTY**

Address: Krusevac bb  
81000 PODGORICA  
MONTENEGRO  
Phone: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/medf](http://www.ucg.ac.me/medf)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)

Broj: 1555/5-1  
Podgorica, 06.10.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore  
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U skladu sa članom 34 Pravila doktorskih studija i tačkom 3.5. Vodiča za doktorske studije, u prilogu akta dostavljamo Prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta, o imenovanju Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije doktoranda mr sci Jelene Vučinić, na dalje postupanje.

S poštovanjem.

  
**MEDICINSKI FAKULTET  
D/EKAN**  
Prof. dr Miodrag Radunović

**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Broj:1555/5**  
**Podgorica, 04.10.2021. godine**

Na osnovu člana 64 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore i člana 34 Pravila doktorskih studija, Inicijalnog prijedloga Komisije za doktorske studije broj: 1141/1 od 15.09.2021. godine, Vijeće Medicinskog fakulteta u Podgorici, na elektronskoj sjednici održanoj 01-04.10.2021. godine, donijelo je

### **O D L U K U**

Predlažemo Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, da imenuje Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije pod nazivom: **“Analiza ekspresije imunoloških markera u molekularnim podtipovima ranog karcinoma dojke”**, kandidata **mr sci Jelene Vučinić, u sastavu :**

- **Prof. dr Vladimir Todorović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, naučna oblast: onkologija;
- **Prof. dr Ljiljana Vučković**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, oblast: histologija i embriologija;
- **Prof. dr Filip Vukmirović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, naučna oblast: patološka anatomija;

### **Obrazloženje**

Mr sci Jelena Vučinić podnijela je Vijeću Medicinskog fakulteta, Prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom: **“Analiza ekspresije imunoloških markera u molekularnim podtipovima ranog karcinoma dojke”**.

U skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG, Komisija za doktorske studije na sjednici održanoj dana 15.09.2021. godine, nakon razmatranja ispunjavanja formalnih uslova za prijavu teme doktorske disertacije sa stanovišta neophodnih podataka, a poštujući princip kompetentnosti, inicirala je prema Vijeću Prijedlog broj: 1141/1 od 15.09.2021. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 01-04.10.2021. godine, shodno članu 34 Pravila doktorskih studija utvrdilo je prijedlog Odluke za imenovanje Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA**  
**PREDSJEDAVAJUĆI**

**Prof. dr Miodrag Radunović, dekan**

Dostavljeno:  
-Centru za doktorske studije  
-Senatu UCG  
-dosije  
-a/a Vijeća



MEDICINSKI FAKULTET			
Prijava 30. 08. 2021			
Organ	Broj	Prilog	Vrijednost
med	1141		

UNIVERZITET CRNE GORE

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Mr sci. Jelena Vučinić, dr med.
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	2/19
Ime i prezime roditelja	Darko Vučinić
Datum i mjesto rođenja	11.06.1989. Nikšić
Adresa prebivališta	Murtezira Karadžovića 28/14; 81000 Podgorica
Telefon	067/558-305
E-mail	drjelena989@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<b>• 2016. – 2020.</b> Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Srbija Specijalističke studije iz oblasti patološke anatomije Zvanje: specijalista patologije Prosječna ocjena: odličan (A)
	<b>• 2016. – 2017.</b> Univerzitet Westminster, London, Ujedinjeno Kraljevstvo Odsjek: Biomedicinske nauke Smjer: Čelijska patologija Zvanje: Magistar biomedicinskih nauka (čelijske patologije) Prosječna ocjena: A („distinction“) Naziv disertacije: „Down-regulation of <i>LAYN</i> , a new promising candidate gene in breast cancer, has the potential to reduce migration in MDA-MB231 triple-negative breast cancer cell line“
	<b>• 2008. – 2014.</b> Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore, Podgorica Smjer: Medicina Zvanje: doktor medicine Prosječna ocjena: A (9,71)
	<b>• 2004. – 2008.</b> Gimnazija „Stojan Cerović“, Nikšić, Crna Gora Prirodno-matematički smjer Prosječna ocjena: 5,00 (nosilac diplome „Luča“)
	<b>• 1998. – 2004.</b> Muzička škola „Dara Čokorilo“, Nikšić, Crna Gora Odsjek: violina Prosječna ocjena: 5,00

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1996. – 2004.</b>  Osnovna škola „Luka Simonović“, Nikšić, Crna Gora  Prosječna ocjena: 5,00 (nosilac diplome “Luča”)</li> </ul>
Radno iskustvo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>21.11.2020. –</b>  Specijalista patologije u Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore</li> <li>• <b>1.10.2017. -</b>  Saradnik u nastavi na predmetu Histologija i embriologija, Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet u Podgorici</li> <li>• <b>15.07.2016. – 20.11.2020.</b>  Specijalizant patologije: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Odjeljenje za histopatologiju, Centar za patologiju, KCCG</li> <li>- Odjeljenje za histopatologiju, Institut za plućne bolesti u Sremskoj Kamenici</li> <li>- Odjeljenje za histopatologiju, Institut za onkologiju u Sremskoj Kamenici</li> <li>- Odjeljenje za histopatologiju, Klinički centar Vojvodine</li> </ul> </li> <li>• <b>15.09.2016. – 30.05.2017.</b>  Saradnik u nastavi na predmetu Primijenjena patološka biologija, Univerzitet Vestminster, London, Ujedinjeno Kraljevstvo</li> <li>• <b>14.02.2016. – 31.07.2017.</b>  Odjeljenje za genomiku karcinoma dojke, Univerzitet Vestminster, London, Ujedinjeno Kraljevstvo  Istraživač (student magistarskih studija)  Stečene vještine: rad na ćelijskoj kulturi, ekstrakcija RNK i reverzna transkripcija, molekularne tehnike (konvencionalni PCR, qRT-PCR, izvođenje genetskog knock-down-a metodom RNK interferencije – DsiRNA), fluorescentna mikroskopija, metabolički testovi citotoksičnosti i proliferacije (alamarBlue™), in vitro testovi ćelijske migracije (test zarastanja rane i Boyden komore).</li> <li>• <b>15.07.2015. – 14.07.2016.</b>  Klinički ljekar na Odjeljenju patologije, Centar za patologiju i sudsku medicinu, KCCG</li> <li>• <b>01.07.2014. – 01.04.2015.</b>  Pripravnički staž u J.Z.U. Dom zdravlja Nikšić i J.Z.U. Opšta bolnica Nikšić.</li> </ul> <p><b>Naučni radovi koji se citiraju u međunarodnim bazama:</b></p>
Popis radova	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vučković L, Klisic A, Raonić J, <b>Vučinić, J.</b> Comparative study of immunohistochemical determination of breast cancer molecular subtypes on core biopsy and surgical specimens. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021 Jun;25:3990-3996.</li> <li>• Restović I, Bočina I, Vukojević K, Kero D, Raonić J, <b>Vučinić J,</b> et</li> </ul>

	<p>al. Time course and expression pattern of the neuronal markers in the developing human spinal cord. <i>Int J Dev Neurosci.</i> 2019 Feb;74:1-10.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radnic B, Radojevic N, <b>Vucinic J</b>, Duborija-Kovacevic N. The association between pro-arrhythmic agents and aortic stenosis in young adults: is it sufficient to clarify the sudden unexpected deaths? <i>Cardiol Young.</i> 2017 Jul;27(5):929-935.</li> <li>• Radojevic N, Radnic B, <b>Vucinic J</b>, Cukic D, Lazovic R, Asanin B, et al. Mathematical model in post-mortem estimation of brain edema using morphometric parameters. <i>J Forensic Leg Med.</i> 2017 Jan;45:21-28.</li> <li>• Radunović M, Radojević N, Rakočević V, <b>Vučinić J</b>, Čurović I. Clinical and autopsy findings of the homeless. <i>Srp Arh Celok Lek.</i> 2017 Mar;145(9-10):508-512.</li> </ul> <p><b>Naučni radovi prezentovani na kongresima:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vučinić J</b>, Raonić J, Vučković Lj, Vukmirović F, Golubović M, Nenezić T, Kavarić P. Metastaza u gornjem urinarnom traktu kao inicijalna prezentacija invazivnog lobularnog karcinoma dojke. XXVI Nacionalni kongres UPCS, Zlatibor, Srbija, 18.-19.4.2018. <i>Materia Medica</i> 2018;34(1):65-6;</li> <li>• Nenezić T, Vukmirović F, Vučković Lj, Čulafić T, Golubović M, Raonić J, <b>Vučinić J</b>. Karcinosarkom pluća: prikaz slučaja. XXVI Nacionalni kongres UPCS, Zlatibor, Srbija, 18.-19.4.2018. <i>Materia Medica</i> 2018;34(1):49;</li> <li>• Raonić J, Vučković Lj, <b>Vučinić J</b>, Vukmirović F, Golubović M, Nenezić T, Čulafić T, Miladinović M. Pouzdanost određivanja ekspresije steroidnih receptora, receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 i molekularnog podtipa tumora u core biopsiji dojke. XXVI Nacionalni kongres UPCS, Zlatibor, Srbija, 18.-19.4.2018. <i>Materia Medica</i> 2018;34(1):43;</li> <li>• Radojevic N, <b>Vucinic J</b>, Cukic D. Double-Induced Suicide of a Father and Adult Daughter: A Case Report. <i>Proceeding od the LXIX Annual Meeting of the American Academy of Forensic Science; 2017 February 13-18; New Orleans, USA.</i></li> <li>• <b>Vucinic J</b>, Radojevic N, Cukic D. Toxicological Findings in Choking in Adult Psychiatry Patients. <i>Proceeding od the LXIX Annual Meeting of the American Academy of Forensic Science; 2017 February 13-18; New Orleans, USA.</i></li> <li>• Vučković Lj, Raonić J, Vukmirović F, Golubović M, Nenezić T, Čulafić T, Miladinović M, <b>Vučinić J</b>. Immunohistochemical determination of breast cancer molecular subtypes in the Clinical center of Montenegro. 29<sup>th</sup> European Congress of Pathology,</li> </ul>
--	---

	<p>Amsterdam, Netherlands, 2.-6-9-2017. Virchow Archiv;471(1):S67.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vučinić J, Vučković Lj, Zvrko E.</b> Metastaza karcinoma dojke u pljuvačnoj žlijezdi – prikaz slučaja. XV kongres ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Bečići, 21-25.10.2015. Medicinski zapisi (Medical esseys) 2015;64(1):216;</li> </ul>
<b>NASLOV PREDLOŽENE TEME</b>	
Na službenom jeziku	Analiza ekspresije imunoloških markera u molekularnim podtipovima ranog karcinoma dojke
Na engleskom jeziku	Expression analysis of immunological markers in early breast cancer molecular subtypes
<b>Objasnenje teme</b>	
<p>Karcinom dojke je najčešće dijagnostikovani malignitet i vodeći uzrok smrtnosti u ženskoj populaciji na globalnom nivou (1). Ranim karcinomom smatra se bolest koja je ograničena na dojk, sa ili bez prisustva sekundarnih depozita u limfnim čvorovima pazušne jame i bez prisustva udaljenih metastaza (2). Kako se ne radi o jedinstvenom entitetu, već o veoma heterogenoj grupi tumora sa različitim kliničkim ponašanjem i odgovorom na sve širi spektar terapijskih modaliteta, napori naučne zajednice su konstantno usmjereni na identifikaciju novih biomarkera, prvenstveno sa ciljem selekcije pacijenata za neki od vidova ciljane terapije (3).</p> <p>Sposobnost izbjegavanja imunološkog odgovora jedno je od osnovnih obilježja maligniteta (4), pa se posljednjih godina u fokusu interesovanja našao PD-L1 protein, dio signalnog puta uključenog u negativnu regulaciju imunološkog odgovora, kao potencijalni prediktor benefita terapije inhibitorima imunoloških kontrolnih tačaka (5). PD-L1 se na površini tumorskih ćelija može ekspimirati konstitutivno, kao rezultat onkogene mutacije, ali mnogo češće njegovu ekspresiju indukuju medijatori inflamacije produkovani od strane ćelija intratumorskog upalnog infiltrata, koje ga u tim okolnostima najčešće i same ekspimiraju (6).</p> <p>Do sada je objavljen veliki broj studija sa kontradiktornim rezultatima kada je u pitanju prognostički i prediktivni značaj ekspresije PD-L1 u tumorskim i imunološkim ćelijama karcinoma dojke (7), čime je stavljen akcenat na potrebu daljih istraživanja sa ciljem jasnijeg definisanja njenog kliničkog značaja (7,8,9). Naročito, podaci o povezanosti PD-L1 ekspresije sa karakteristikama intratumorskog upalnog infiltrata u ranom karcinomu dojke su još uvijek veoma ograničeni u dostupnoj literaturi (10).</p>	
<b>Pregled istraživanja</b>	
<p>Uloga imunog sistema u prevenciji razvoja i progresije malignih tumora je odavno prepoznata i veliku pažnju naučne zajednice privlače mehanizmi izbjegavanja imunološkog nadzora od strane tumorskih ćelija. Imuni sistem čini složena mreža efektorskih ćelija, molekula i biohemijskih procesa čija je osnovna uloga odbrana organizma od stranih čestica, uz istovremeno ograničavanje autoreaktivnosti i štetnog dejstva imunih ćelija i pratećeg inflamatornog procesa na sam organizam (11). Ovakav svrsishodan odgovor direktno je uslovljen ravnotežom između ko-stimulatornih i ko-inhibitornih signala posredovanih članovima B7-1/B7-2-CD28/CTLA-4 superfamilije proteina (6).</p> <p>Jedan od članova ove superfamilije je i PD-1 (Programmed death receptor 1), transmembranski protein koji je kao monomer ekspimiran na površini aktiviranih CD4 i CD8 T-limfocita, B-limfocita, NK-ćelija, monocita i pojedinih antigen-prezentujućih ćelija (11). Jedan od njegovih liganada, PD-L1, je prema svojoj strukturi transmembranski glikoprotein koji se, pored</p>	

konstitutivne ekspresije na površini inflamatornih ćelija, može eksprimirati i na površini insulocita pankreasa, neurona, keratinocita, sinciciotrofobasta i sl., odnosno u onim tkivima i organima gdje je očuvanje imunološke tolerancije i prevencija razvoja autoimunosti od vitalnog značaja (5). Prenos signala preko PD-1/PD-L1 kompleksa odvija se paralelno sa ostvarivanjem kontakta između T-ćelijskog receptora i antigena prezentovanog u sklopu molekula glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC), sa posljedičnim efektima na ćelijski ciklus i metabolizam T-ćelija (11), koje postaju anergične i ulaze u proces apoptoze (12).

Do sada je identifikovan veliki broj solidnih tumora, poput urotelnog karcinoma, melanoma i nesitnoćelijskog karcinoma pluća, koji kroz ekspresiju PD-L1 na površini ćelija izbjegavaju imunološki nadzor organizma, što ih povezuje sa lošijom prognozom (13-15). Iz tog razloga, mogućnost primjene novog modaliteta ciljane terapije, tzv. inhibitora imunoloških kontrolnih tačaka, kroz upotrebu anti-PD-1/PD-L1 antitijela u blokadi ko-inhibitornih ćelijskih signala i postizanju adekvatnog antitumorskog odgovora T-ćelija, ispituje se u sve većem broju malignih tumora (5). Posebnu pažnju posljednjih godina izazvala su istraživanja potencijalne uloge PD-L1 kao biomarkera u karcinomu dojke, ujedno i najčešćem malignitetu na globalnom nivou i vodećem uzroku smrtnosti od malignih oboljenja u ženskoj populaciji (1).

Odavno je prepoznato da karcinom dojke ne predstavlja jedinstven entitet, već ga čini veoma heterogena grupa tumora sa različitim kliničkim ponašanjem i odgovorom na određene terapijske modalitete (16). Iz tog razloga, danas je u njihovoj rutinskoj patohistološkoj procjeni neizostavna analiza ekspresije određenih markera sa ciljem utvrđivanja pripadnosti nekom od definisanih molekularnih podtipova. Zbog veće ekonomičnosti i dostupnosti u odnosu na molekularne tehnike, u te svrhe se najčešće koristi imunohistohemija, gdje se na osnovu imunofenotipa tumora ocjenjuje i njegov molekularni podtip. Na osnovu imunohistohemijske analize ekspresije steroidnih receptora (za estrogen – ER i progesteron – PR), receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER-2), te procjene proliferativnog indeksa (Ki67) tumorskih ćelija, mogu se razlikovati četiri osnovna imunofenotipa karcinoma dojke: luminal A, luminal B (sa HER-2 negativnom i HER-2 pozitivnom potkategorijom), neluminalni HER-2 pozitivni i trostruko negativni (TNBC) (16).

Pored karakteristika primarnog tumora (histološki tip, stepen diferencijacije, imunofenotip, prisustvo invazije krvnih i limfnih sudova), prognozu i terapijski pristup karcinomu dojke diktira stadijum bolesti, odnosno njena raširenost na regionalne limfne čvorove i udaljena tkiva i organe u vrijeme postavljanja dijagnoze. Stadijum bolesti se u kliničkoj praksi najčešće određuje primjenom TNM stejdžing sistema, koji objedinjuje: T - karakteristike primarnog tumora (dimenzije i/ili lokalnu raširenost), N – prisustvo metastaza u regionalnim limfnim čvorovima i M – prisustvo udaljenih metastaza (17).

Odgovor imunog sistema na prisustvo tumorskih ćelija se ogleda kroz infiltraciju tumora imunološkim ćelijama, u prvom redu stromalnim limfocitima (sTIL), među kojima dominantnu populaciju čine T-limfociti. Smatra se da ključnu ulogu u antitumorskom imunološkom odgovoru imaju citotoksični (CD8) T-limfociti koji, nakon aktivacije od strane CD4 „helper“ T-limfocita, direktno eliminišu tumorske ćelije preko ekspresije Fas liganda na svojoj površini ili oslobađanjem potentnih citotoksina. Međutim, „helper“ limfociti imaju mnogo kompleksniju ulogu u medijaciji antitumorskog imunološkog odgovora jer se, u zavisnosti od predominantnih citokina sekretovanih u tumorskoj mikrookolini, mogu diferencirati u različite podtipove efektorskih ćelija sa potpuno oprečnim ulogama u ovom procesu. (18)

Procjena sTIL na hematoksilin-eozin bojenim preparatima može predstavljati sastavni dio patohistološke analize karcinoma dojke (19). Naime, veća gustina sTIL, kao i prisustvo

peritumorskih limfoidnih agregata (8), smatraju se indikatorima povoljnog odgovora na hemioterapiju i generalno bolje prognoze, naročito kada su u pitanju trostruko-negativni (TNBC) i neluminalni HER-2 pozitivni karcinomi dojke (19,20). Upravo su karcinomi dojke ova dva podtipa, u različitim studijama, upotrebom različitih metoda, identifikovani kao tumori koji češće pokazuju visoku ekspresiju PD-L1 proteina u odnosu na luminalne molekularne podtipove (8). Evaluacija ekspresije PD-L1 u tumorskom tkivu se najčešće vrši mikroskopskom analizom imunohistohemijski bojenih isječaka tumora. U zavisnosti od primijenjenog antitijela, ekspresija se kvantifikuje kao procenat tumorskih ili imunoloških ćelija u tumorskoj mikrookolini koje pokazuju parcijalno ili kompletno membransko, odnosno membransko ili citoplazmatsko bojenje bilo kog intenziteta (21).

Rezultati dosadašnjih studija na karcinomu dojke su ukazali na postojanje povezanosti između PD-L1 ekspresije i negativnih prognostičkih parametara (poput većih dimenzija, višeg gradusa i proliferativne aktivnosti tumora, odsustva ekspresije steroidnih receptora) (10). Međutim, pokazana je i visoko značajna asocijacija između ekspresije PD-L1 i velike gustine TIL, koji predstavlja nezavisan povoljan prognostički faktor u karcinomu dojke (10). Takođe, objavljen je veliki broj studija sa prilično kontradiktornim rezultatima kada je u pitanju prognostički značaj ekspresije PD-L1 u karcinomu dojke (7,10,22), kao i njegoa prediktivna vrijednost u selekciji kandidata za terapiju inhibitorima imunoloških kontrolnih tačaka (7). Mada primjena različite metodologije za evaluaciju ekspresije ovog markera značajno otežava komparabilnost rezultata ovih studija (7), pojedini autori smatraju da je, upravo zbog heterogenosti karcinoma dojke, procjena ekspresije PD-L1 unutar samo jedne ćelijske populacije insuficijentan marker (7,8), odnosno da je dijagnostička informacija potpunija ukoliko se ekspresija paralelno procjenjuje i u tumorskim ćelijama i u ćelijama tumorske mikrookoline (8).

Naime, povećana ekspresija PD-L1 na površini tumorskih ćelija može biti konstitutivna – kao posljedica onkogene mutacije, ili inducibilna – kao odgovor na prisustvo interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produkujućih T-limfocita u tumorskoj mikrookolini (6). Pojedini autori su ukazali na mogućnost razlikovanja ova dva obrasca prekomjerne ekspresije PD-L1 na osnovu rezultata imunohistohemijskog bojenja. Tako bi intenzivno i homogeno bojenje u gotovo svim tumorskim ćelijama ukazivalo na konstitutivnu ekspresiju, dok bi mrljasto bojenje tumorskih ćelija ograničeno na invazivni front i neposrednu blizinu stromalnih inflamatornih ćelija, koje se i same često boje mnogo intenzivnije od tumorskih, ukazivalo na inducibilnu ekspresiju PD-L1 proteina (6). U skladu sa osnovnim principima onkogeneze, različiti obrasci PD-L1 ekspresije bi mogli imati različite efekte na biološko ponašanje tumora, ali i različitu vrijednost kao prediktivni markeri u selekciji pacijentkinja koje bi eventualno imale korist od terapije inhibitorima imunoloških kontrolnih tačaka (6). Osim toga, pojedini autori su mišljenja da bi i sastav intratumorskog inflamatornog infiltrata mogao biti od značaja prilikom selekcije pacijentkinja za ovaj vid ciljane terapije (23), što podržavaju brojne studije čiji su rezultati doveli u vezu predominaciju CD4 T-limfocita i visok CD4/CD8 odnos u upalnom infiltratu sa nepovoljnim ishodom kod karcinoma dojke (24).

Sve ovo govori u prilog značaja procjene PD-L1 ekspresije u tumorskim i imunološkim ćelijama, sa posebnim osvrtom na gustinu i karakteristike intratumorskog inflamatornog infiltrata (6), sa ciljem njegove optimizacije kao biomarkera u kliničkoj primjeni. Međutim, podaci o povezanosti PD-L1 ekspresije i karakteristika intratumorskog upalnog infiltrata su veoma ograničeni u dostupnoj literaturi, naročito kada je u pitanju rani karcinom dojke (10).

### Cilj i hipoteze

Ciljevi doktorskog istraživanja su:

1. Utvrditi obrasce ekspresije PD-L1 proteina u tumorskim ćelijama (konstitutivna/inducibilna)



različitih molekularnih podtipova ranog karcinoma dojke.

2. Ispitati postojanje razlika u obrascu PD-L1 ekspresije (tumorske i imunološke ćelije) između molekularnih podtipova ranog karcinoma dojke.

3. Ispitati povezanost različitih obrazaca PD-L1 ekspresije sa gustinom sTIL i prisustvom CD4+ i CD8+ tumor-infiltrirajućih limfocita u različitim molekularnim podtipovima ranog karcinoma dojke.

4. Ispitati povezanost različitih obrazaca PD-L1 ekspresije sa demografskim (starosna dob) i patološkim prognostičkim faktorima (veličinom i histološkim gradusom tumora, Ki67 indeksom proliferacije i statusom steroidnih receptora i HER2 i patološkim TNM stadijumom) kod ranog karcinoma dojke.

Na osnovu navedenih ciljeva, postavljene su sljedeće hipoteze:

H1: Postoje razlike u obrascima PD-L1 ekspresije u različitim imunofenotipovima ranog karcinoma dojke.

H2: PD-L1 se češće eksprimira u karcinomima dojke sa većom gustinom sTIL.

H3: Različiti obrasci PD-L1 ekspresije povezani su sa različitom gustinom i sastavom sTIL (CD4 i CD8 T limfocita) u ranom karcinomu dojke.

H4: Obrasci PD-L1 ekspresije pokazuju razlike u odnosu na demografske i patološke prognostičke i prediktivne parametre (starosnu dob, veličinu tumora, histološki gradus tumora, status steroidnih receptora, Ki67 indeks proliferacije, status HER2 receptora, TNM stadijum i molekularni podtip) u ranom karcinomu dojke.

## Materijali, metode i plan istraživanja

### Materijali i metode

#### Uzorak:

Planirano istraživanje je dizajnirano kao retrospektivna deskriptivna studija, koja će obuhvatiti sve pacijentkinje kojima je u Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore, u periodu od 01.01.2016. do 31.12.2020. godine, na operativnom materijalu dijagnostikovan invazivni karcinom dojke stadijuma IA-III A (prema osmom izdanju TNM klasifikacije), sa poznatim statusom HER-2, estrogenih i progesteronskih receptora (ER i PR), kao i vrijednošću Ki67 indeksa proliferacije, a koje nijesu prethodno primale neoadjuvantnu terapiju i kod kojih u dostupnim arhiviranim parafinskim kalupima ima dovoljno materijala za planiranu dalju imunohistohemijsku analizu.

Pored patohistoloških nalaza iz arhive Centra za patologiju, kao izvor podataka biće korišćena i medicinska dokumentacija Instituta za onkologiju Kliničkog centra Crne Gore.

Pregledom patohistoloških izvještaja sa podacima o stepenu imunohistohemijske ekspresije ER i PR, HER-2 statusu i Ki67 indeksu proliferacije, a prema St. Gallen konsenzusu (2), biće određena pripadnost tumora jednom od pet imunofenotipova (Luminal A, Luminal B HER-2 pozitivni, Luminal B HER-2 negativni, neluminalni HER-2 pozitivni i trostruko-negativni), na osnovu čega će pacijentkinje biti razvrstane u pet grupa. Uzorak će biti formiran tako da se unutar svake od navedenih grupa nalazi jednak broj pacijentkinja, sa istom prosječnom starošću.

#### Analiza HE bojenih histoloških preparata:

Pregledom arhiviranih mikroskopskih pločica bojenih tehnikom hematoksilin-eozin biće potvrđen histološki tip i gradus tumora, kvantifikovano prisustvo sTIL (kao procenat tumorske strome prekrivene limfocitima) i evidentirano prisustvo peritumorskih limfoidnih agregata. Po uzoru na metodologiju Cimino-Mathews i saradnika (8), stromalni limfocitni infiltrat (sTIL) će biti skorovan kao: odsutan, oskudan (<5% strome tumora), umjeren (fokalan infiltrat u 5-50% strome tumora) i gust (difuzan infiltrat u ≥50% strome tumora), a peritumorski limfoidni

agregati kao: odsutni, fokalni (rijetke izolovane nakupine limfoidnih ćelija), umjereno razvijeni (multipli limfoidni agregati) i dobro razvijeni (multipli agregati sa dobro razvijenim germinativnim centrima).

#### **Formiranje tkivnih mikroisječaka (TMA)**

Za svaku od pacijentkinja, sa invazivnog fronta tumora, iz arhiviranih parafinskih kalupa će biti formirana po dva tkivna mikroisječka promjera 3 mm, upotrebom Quick Ray Manual Tissue Microarrayer seta. Dobijeni preparati će najprije biti bojeni standardnom HE tehnikom, kako bi se potvrdila adekvatnost uzorka i olakšala orijentacija prilikom interpretacije imunohistohemijskih bojenja.

#### **Imunohistohemija:**

Dobijeni TMA će biti bojeni imunohistohemijski upotrebom CD4 (Monoclonal Mouse Anti-Human CD4, Clone 4B12, DAKO) i CD8 (Monoclonal Mouse Anti-Human CD8, T-cell, Clone C8/144B, DAKO) antitijela na DAKO Autostainer Link 48 platformi i PD-L1 (Monoclonal Rabbit Anti-Human PD-L1, Clone SP142, Roche/Ventana medical systems) antitijelom na Ventana Benchmark Ultra automatizovanoj platformi, prema uputstvima proizvođača. Kao spoljašnja pozitivna kontrola imunohistohemijskog bojenja biće korišćeno tkivo tonzile.

Broj CD4 i CD8 pozitivnih sTIL po mm<sup>2</sup> će biti izračunat kao srednja vrijednost nakon brojanja navedenih ćelija u oba mikroisječka svakog pojedinačnog tumora i dobijene vrijednosti će biti korišćene za izračunavanje CD4/CD8 odnosa.

Prilikom kvantifikacije PD-L1 ekspresije u tumorskim i imunološkim ćelijama u obzir će se uzeti one ćelije koje pokazuju parcijalno ili kompletno membransko, odnosno membransko ili citoplazmatsko bojenje bilo kog intenziteta. Ekspresija PD-L1 u tumorskim ćelijama će biti kvantifikovana primjenom TPS algoritma skorovanja (tumor proportion score - odnos broja PD-L1 pozitivnih tumorskih ćelija prema ukupnom broju vitalnih tumorskih ćelija, pomnožen sa 100%), dok će za kvantifikaciju ekspresije u imunološkim ćelijama biti korišćen ICS algoritam (immune cell score - procenat svih PD-L1 pozitivnih imunih ćelija u ukupnoj površini koju zauzima tumor). (7) Krajnji rezultat će predstavljati srednja vrijednost TPS i ICS očitanih sa oba mikrozeka svakog pojedinačnog tumora. Prema trenutno važećem protokolu za procjenu PD-L1 ekspresije u metastatskom TNBC, pozitivnim nalazom u imunološkim ćelijama će se smatrati ICS  $\geq 1\%$  (7), dok će TPS  $\geq 1\%$  označavati pozitivnu PD-L1 ekspresiju u tumorskim ćelijama.

#### **Statistička analiza:**

Za određivanje značajnosti razlike kvantitativnih varijabli (starosna dob - u godinama; veličina tumora - u mm; Ki67 proliferativni indeks - u procentima; broj CD4 i CD8 pozitivnih sTIL i CD4/CD8 odnos) u odnosu na obrazac ekspresije PD-L1 proteina biće korišćen t-test, dok će za određivanje značajnosti razlike kvalitativnih varijabli (gradus, gustina sTIL i peritumorskih limfoidnih agregata, imunofenotip, status hormonskih receptora i HER-2) u odnosu na ekspresiju PD-L1 proteina biti korišćen hi-kvadrat test.

Za ispitivanje povezanosti svih pomenutih varijabli sa ekspresijom PD-L1 biće korišćena metoda logističke regresije.

Zaključivanje o statističkim hipotezama u ovom radu sprovedeće se uz nivo značajnosti  $p \leq 0.05$ .

#### **Očekivani naučni doprinos**

S obzirom na epidemiološki značaj karcinoma dojke u ženskom dijelu populacije, kao i prepoznatu ulogu imunog sistema u progresiji malignih tumora, predloženo istraživanje će

doprinijeti boljem razumijevanju ekspresije konstituenata imunološkog odgovora kao što je PD-L1 protein, prisustvo tumor infiltrišućih limfocita, te CD4 i CD8 T- limfocita u tumorskom tkivu.

Rasvjetljavanjem povezanosti obrasca PD-L1 ekspresije sa gustinom i sastavom intratumorskog limfocitnog infiltrata u različitim molekularnim podtipovima ranog karcinoma dojke, želimo dati svoj doprinos trenutno insuficijentnoj naučnoj literaturi, ali i procesu optimizacije upotrebe PD-L1 kao prognostičkog i prediktivnog biomarkera u karcinomu dojke.

#### Spisak objavljenih radova kandidata

- Vučković L, Klisic A, Raonić J, **Vučinić, J.** Comparative study of immunohistochemical determination of breast cancer molecular subtypes on core biopsy and surgical specimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 Jun;25:3990-3996.
- Restović I, Bočina I, Vukojević K, Kero D, Raonić J, **Vučinić J,** et al. Time course and expression pattern of the neuronal markers in the developing human spinal cord. *Int J Dev Neurosci.* 2019 Feb;74:1-10.
- Radnic B, Radojevic N, **Vucinic J,** Duborija-Kovacevic N. The association between pro-arrhythmic agents and aortic stenosis in young adults: is it sufficient to clarify the sudden unexpected deaths? *Cardiol Young.* 2017 Jul;27(5):929-935.
- Radojevic N, Radnic B, **Vucinic J,** Cukic D, Lazovic R, Asanin B, Savic S. Mathematical model in post-mortem estimation of brain edema using morphometric parameters. *J Forensic Leg Med.* 2017 Jan;45:21-28.
- Radunović M, Radojević N, Rakočević V, **Vučinić J,** Čurović I. Clinical and autopsy findings of the homeless. *Srp Arh Celok Lek.* 2017 Mar;145(9-10):508-512.

#### Popis literature

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb;71(3):209-249.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019 Aug;30(8):1194-1220.
3. Planes-Laine G, Rochigneux P, Bertucci F, Chrétien AS, Viens P, Sabatier R, et al. PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: the first clinical evidences are emerging—a literature review. *Cancers.* 2019 Jul;11(7):1033.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar;144(5):646-674.
5. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol.* 2016 Dec;7:550.
6. Ribas A, Hu-Lieskovan S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med.* 2016 Nov;213(13):2835-2840.
7. Stovgaard ES, Dyhl-Polk A, Roslind A, Balslev E, Nielsen D. PD-L1 expression in breast cancer: expression in subtypes and prognostic significance: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;174(3):571-584.
8. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, Ye X, Lu Y, Meeker A, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol.*

2016 Jan;47(1):52-63.

9. Erber R, Hartmann A. Understanding PD-L1 Testing in Breast Cancer: A Practical Approach. *Breast Care*. 2020 Oct;15(5):1-10.

10. Kitano A, Ono M, Yoshida M, Noguchi E, Shimomura A, Shimoi T, et al. K. Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer. *ESMO open*. 2017 May;2(2):e000150.

11. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005 Nov;25(21):9543-9553.

12. Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Dual faces of IFN $\gamma$  in cancer progression: a role of PD-L1 induction in the determination of pro-and antitumor immunity. *Clin Cancer Res*. 2016 May;22(10):2329-2334.

13. Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, Azuma M, Kikuchi K, Ueda S. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother*. 2007 Dec;56(8):1173-1182.

14. Hino R, Kabashima K, Kato YU, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer*. 2010 Apr;116(7):1757-1766.

15. Anagnostou VK, Brahmer JR. Cancer immunotherapy: a future paradigm shift in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2015 Mar;21(5):976-984.

16. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van De Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug;406(6797):747-752.

17. Hayes DF, Isaacs C, Stearns V. Prognostic factors in breast cancer: current and new predictors of metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2001 Oct;6(4):375-392.

18. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M., Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Oct;75(4):689-713.

19. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jan;28(1):105-113.

20. Gao G, Wang Z, Qu X, Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2020 Mar;20(1):1-

21. Peg V, López-García MÁ, Comerma L, Peiro G, Garcia-Caballero T, Lopez AC, Rojo F. PD-L1 testing based on the SP142 antibody in metastatic triple-negative breast cancer: summary of an expert round-table discussion. *Future Oncol*. 2020 Dec;17(10):1209-1218.

22. Muenst S, Schærli AR, Gao F, Däster S, Trella E, Drosner RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May;146(1):15-24.

23. Gisterek I, Frydecka I, Świątoniowski G, Fidler S, Kornafel J. Tumour-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2008 Jul;13(4):206-209.

24. Huang Y, Ma C, Zhang Q, Ye J, Wang F, Zhang Y, Peng G. CD4+ and CD8+ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget*. 2015 Jul;6(19):17462.

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Ljiljana Vučković	<i>Ljiljana Vučković</i>
Drugi mentor	-	-
Doktorand	Mr sci. Jelena Vučinić	<i>Jelena Vučinić</i>

**IZJAVA**

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.



**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije**

U Podgorici,  
30.08.2021.

Ime i prezime doktoranda  
Jelena Vuković

УНИВЕРЗИТЕТ ЦРНЕ ГОРЕ

Ул. Петивска бр. 2  
П. Факс 99  
81000 ПОДГОРИЦА  
Ц Р Н А Г О Р А  
Телефон: (020) 414-255  
Факс: (020) 414-230  
E-mail: rektor@uc.me

UNIVERSITY OF MONTENEGRO

Ul. Cetinjska br. 2  
P.O. BOX 99  
81 000 PODGORICA  
MONTENEGRO  
Phone: (+382) 20 414-255  
Fax: (+382) 20 414-230  
E-mail: rektor@uc.me

Број: 08-1742  
Датум, 24.06.2015 г.

Ref. \_\_\_\_\_  
Date: \_\_\_\_\_

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju (Službeni list Crne Gore br. 44/14) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore, na sjednici održanoj 24. juna 2015. godine, donio je

**ODLUKU  
O IZBORU U ZVANJE**

Dr VLADIMIR TODORVIĆ bira se u akademsko zvanje redovni profesor Univerziteta Crne Gore za predmet: Osnovi kliničke onkologije na studijskom programu Medicina na Medicinskom fakultetu, na neodređeno vrijeme.

REKTOR

Prof. Radmila Vojvodić

## BIOGRAFIJA

Prof. dr Vladimir Todorovic rođen je 1964. godine u Subotici gde je završio osnovno i srednje obrazovanje.

Medicinski fakultet završava 1990. godine u Novom Sadu. Specijalizaciju interne medicine polaze 1996. godine u Kliničkom centru Srbije i Univerzitetu u Beogradu, a subspecijalizaciju iz Onkologije 1998. na Institutu za onkologiju i radiologiju kao i Univerzitetu u Beogradu. Zvanje Magistra medicinskih nauka dobija 1997. a Doktorsku disertaciju brani 2000. godine na Beogradskom Univerzitetu. Sledeće godine je biran za Asistenta za predmet Onkologija Medicinskog fakulteta u Podgorici, a za docenta 2005. godine na Univerzitetu Crne Gore. Nakon toga do 2015. je bio vanredni profesor, a od te godine je redovnog profesora Univerzitet Crne Gore. Nakon staza i rada u Opštoj medicini dobija specijalizaciju iz interne medicine i radi na Odeljenju Onkologije u Opštoj Bolnici u Subotici. Nakon završene subspecijalizacije 2000. godine dobija poziv Ministarstva zdravlja Crne Gore da radi kao kadar u Kliničkom centru. Reorganizacijom Kliničkog centra i osnivanjem Klinike za onkologiju i radioterapiju imenom je za prvog Direktora Klinike 2000. godine. U periodu od 2012. do 2015. obavljao je funkciju Nacelnika Odeljenja hemioterapije. Sada se nalazi na poziciji Direktora Klinike za onkologiju i radioterapiju u Kliničkom centru Crne Gore. Prof. Dr Todorovic nacionalni je predstavnik Crne Gore u ESMO (Evropsko udruženje medicinskih onkologa) od 2006. Takođe ima titulu ESMO Ambasadora. Član je Borda direktora Mediteranskog udruženja onkologa AROME iz Pariza sa kojim je organizovao tri međunarodna kursa iz Onkologije i dvije konsenzus konferencije koje imaju uticaj na regionalni razvoj dijagnostike i terapije karcinoma. Glavni je istraživač za nekoliko kliničkih studija sprovedenih u Kliničkom centru. Objavio je više radova kao autor i koautor u časopisima na SCI listi i drugim eminentnim zurnalima. Sa saradnicima je autor udzbenika za studente Medicinskog fakulteta u Podgorici za predmet Onkologija "Osnove kliničke onkologije i palijativna nega".

Oženjen je i ima dvije cerke

2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Belkacemi Y, Grollier N, Gnith S, Debbi K, Coraggio G, Bounedjar A, Samlali R, Tsoutsou PG, Ozsahin M, Chauvet MP, Turkan S, Bousson H, Kuten A, Tesanovic D, Emihani H, Benna F, Bouzid K, Idbaih A, Mokhtari K, Popovic L, Spano JP, Lotz JP, Cherif A, To H, Kovcin V, Arsovski O, Beslija S, Dzodic R, Markovic I, Vesovic S, Stamatovic L, Radosavljevic D, Radulovic S, Vrbancic D, Sahrzoui S, Vasev N, Stojkovski I, Risteski M, Froixa SV, Krengli M, Radosevic N, Mustacchi G, Filipovic M, Kerrou K, Taghian AG, Todorovic V, Geara F, Gligorov J.	1. A review of the international early recommendations for departments organization and cancer management priorities during the global COVID-19 pandemic: applicability in low- and middle-income countries.	Eur J Cancer
2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Feng Du, Wenmiao Wang, Yongsheng Wang, Ming Li, Anjia Zhu, Jiayu Wang, Ruigang Cai, Fei Ma, Ying Fan, Qing Li, Pin Zhang, Vladimir Todorovic, Peng Yuan & Binghe Xu	Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant chemotherapy for early triple-negative breast cancer	Breast Cancer Res Treat
2019	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	EDUARD VRDOLJAK, GYORGY BODOKY, JACEK JASSEM, RAZVAN POPESCU, ROBERT PIRKER, TANJA ČUFER, SEMIR BEŠLIJA, ALEXANDRU ENIU, VLADIMIR TODOROVIĆ, KATERINA KOPECKOVÁ, GALIA KURTEVA, ZORICA TOMAŠEVIĆ, AGIM SALLAKU, SNEZHANA SMICHKOSKA, ŽARKO BAJIĆ, BRANIMIR SIKIĆ	Expenditures on Oncology Drugs and Cancer Mortality-to-Incidence Ratio in Central and Eastern Europe	Oncologist
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vladimir Todorovic, Nada Ciemit Saric, Jadranka Lakicevic, Milan Sorat	Evaluation of safety of bevacizumab as second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer	JOURNAL OF BUON
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Gligorov J, Richard S, Todorovic V	New anti-HER2 agents: from second-generation tyrosine kinases inhibitors to bifunctional antibodies	Curr Opin Oncol
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Kandolf Sekulovic L, Paris K, Hauschild A, Stratigos A, Grob JJ, Nathan P, Dummer R, Forsea AM, Hoeller C, Gogas H, Demidov L, Lebbe C, Blank C, Olah J, Bastholt L, Herceg D, Ncyns B, Vieira R, Hansson J, Rutkowski P, Krajcova	More than 5000 patients with metastatic melanoma in Europe per year do not have access to recommended first-line innovative treatments	Eur J Cancer



		I. Bylaite-Bucinskione M, Zalaudek I, Maric-Brozic J, Babovic N, Banjin M, Putnik K, Weirlich G, Todorovic V, Kirov K, Ozvirk J, Zhukavets A, Kukushkina M, De La Cruz Merino L, Ymeri A, Risteski M, Garbe C		
2016	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vrdoljak E, Bodoky G, Jassem J, Popescu RA, Mardiak J, Pirker R, Cufer T, Bešlija S, Eniu A, Todorović V, Kubáčková K, Kurteva G, Tomašević Z, Sallaku A, Smichkoska S, Bajić Ž, Šikić B	Cancer Control in Central and Eastern Europe: Current Situation and Recommendations for Improvement	Oncologist
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Todorović, V., Damjanović, S. & Lukovac Janjić, N.	Targeted therapy in metastatic hereditary Paragangliomas	Mitteilungen Klosterneuburg
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Todorović, V.	Prevention and management of stomatitis during treatment with Everolimus	Wulfenia
2011	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vrdoljak, E., Wojtukiewicz, MZ., Pienkowski, T., Bodoky, G., Berzinec, P., Finek, J., Todorović, V., Borojević, N., Croitoru, A. & South Eastern European Research Oncology Group	Cancer epidemiology in Central and South Eastern European countries	Croatian Medical Journal



**Univerzitet Crne Gore**  
adresa / address\_ Cetinjska br. 2  
81000 Podgorica, Crna Gora  
telefon / phone\_ 00382 20 414 255  
fax\_ 00382 20 414 230  
mail\_rektorat@ucg.ac.me  
web\_ www.ucg.ac.me  
**University of Montenegro**

Broj / Ref 03 - 985  
Datum / Date 21. 03 2019

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju („Službeni list Crne Gore“ br. 44/14, 47/15, 40/16, 42/17, 71/17 55/18 i 3/19) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 21.03. 2019.godine, donio je

### **ODLUKU O IZBORU U ZVANJE**

Dr **LJILJANA VUČKOVIĆ** bira se u akademsko zvanje vanredni profesor Univerziteta Crne Gore za oblast Histologija iz Morfološke grupe bazičnih predmeta (Histologija i embriologija- osnovne studije- studijski program Medicina, Opšta i oralna histologija i embriologija- osnovne studije- studijski program Stomatologija i Anatomija sa histologijom- osnovne studije- studijski program Primijenjena fizioterapija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, na period od pet godina.

SEKRETAR UNIVERZITETA CRNE GORE  
PREDSJEDNIK



prof.dr Danilo Nikolić, rektor

## **BIOGRAFIJA**

**Ime i prezime: Ljiljana Vučković**

Rođena sam 22. novembra 1973. godine u Kotoru, gdje sam završila Osnovnu školu i Gimnaziju (matematičko-programerski smjer). Dobitnik sam Diplome Luča. Tokom osnovnog i srednjeg obrazovanja učestvovala sam na republičkim i saveznim takmičenjima iz prirodnih nauka, na kojima sam imala zapažene rezultate. U Kotoru sam savšila i osnovno muzičko obrazovanje.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu sam upisala 1992. godine. Na istom fakultetu sam diplomirala 1999. godine sa prosječnom ocjenom 9,26.

Magistarske studije sam upisala školske 2000/01. godine na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu. Magistarsku tezu pod nazivom "Imunohistohemijska analiza parafolikularnih-C ćelija u koloidnoj strumi štitaste žlijezde" sam odbranila 3. juna 2004. godine.

Specijalizaciju iz oblasti Patološke anatomije sam upisala na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu školske 2002/03. Specijalistički ispit sam položila 8. novembra 2005. godine sa odličnom ocjenom.

Doktorsku disertaciju pod nazivom "Angiogeneza i ekspresija VEGF, EGFR i MMP9 u skvamoznom karcinomu bronha i njihov značaj u prognozi bolesti" sam odbranila 19. septembra 2008. godine.

Zvanje subspecijaliste iz oblasti Medicinske citologije stekla sam 8. jula 2011. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu.

Zakonom obavezan staž sam odradila od 26. novembra 1999. do 26. novembra 2000. godine u Domu zdravlja Kotor i položila stručni ispit februara 2001. godine.

Od 12. marta 2001. godine sam zaposlena na Medicinskom fakultetu u Podgorici kao stručni saradnik na Katedri za patologiju. Od školske 2004/05. sam angažovana na Medicinskom fakultetu u Podgorici, kao saradnik u nastavi na predmetu Patologija, studijski program Medicina i na predmetima Patologija i Oralna patologija, na studijskom programu Stomatologija.

Školske 2002/03., 2003/04. i 2004/05. sam bila angažovana kao asistent na predmetima Patologija i Oralna patologija na Stomatološkom fakultetu, Univerziteta Istočno Sarajevo u Foči.

Od školske 2009/10. sam angažovana na Fakultetu primijenjene fizioterapije u Igalu, na predmetu Patologija sa patofiziologijom za organizovanje i sprovođenje teorijske nastave, a od šk. 2011/12. godine i na predmetu Histologija na istom fakultetu.

Aprila 2002. godine zasnivam radni odnos u Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici.

Nakon uspješno odrađenih specijalističkih studija, od novembra 2005. godine radim kao specijalista patološke anatomije u Centru za patologiju Kliničkog centra Crne Gore, a od jula 2011. godine i kao subspecijalista citolog.

U zvanje docent na Univerzitetu Crne Gore izabrana sam 2013. godine. U zvanje vanrednog profesora za oblast Histologija i embriologija, na Univerzitetu Crne Gore sam izabrana 2019. godine.

Načelnik sam Odjeljenja citologije u Centru za patologiju, Kliničkog centra Crne Gore.

Dana 21.12.2017.godine Senat Univerziteta u Novom Sadu imenovao me je za mentora na izradi doktorske disertacije pod nazivom „Proteinska ekspresija i genska amplifikacija receptora humanog epidermalnog rasta 2 (HER2) kod adenokarcinoma pluća“ kandidata dr Mirjane Miladinović. Doktorska disertacija je odbranjena na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu 11.1.2019. godine.

Kao stipendista Univerziteta Crne Gore boravila sam 2008. godine u Univerzitetskoj bolnici u Kardifu, Vels, Velika Britanija.

Učestvovala sam na brojnim nacionalnim i međunarodnim seminarima i kongresima.

Član sam nekoliko nacionalnih i međunarodnih projekata.

Član sam Uređivačkog odbora, Univerziteta Crne Gore.

Član sam Radne grupe Ministarstva zdravlja za organizaciju i sprovođenje programa za ranu detekciju karcinoma grlića materice.

Član sam Ljekarske komore Crne Gore i Evropskog udruženja patologa.

## BIBLIOGRAFIJA

Prof. dr Ljiljana Vučković

1. Sjekloća N, Tomić S, Mrklić I, Vukmirović F, *Vučković Lj*, Lovasić Belas I, Šimunić Maras M. Prognostic value of IMP3 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer. *Medicine* 2020; 99:7.
2. Borozan S, *Vučković Lj*, Smolović B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colopathy in a colorectal cancer screening program. *Med Princ Pract Med Princ Pract*. 2019;28(2):193-5.
3. Restović I, Bočina I, Vukojević K, Kero D, Filipović N, Raonić J, Vučinić J, Vukmirović F, *Vučković LJ*, Saraga-Babić M. Time course and expression pattern of the neuronal markers in the developing human spinal cord. *Int J Dev Neurosci* 2019; 74:1-10.
4. *Vučković Lj*, Radović S, Sorat N, Filipović A. Cervical thymic cyst: case report. *HK J Paediatr (new series)* 2019;24:158-60.
5. Vujošević S, Krnjević Đ, Bogojević M, *Vučković Lj*, Filipović A, Dunderović D, Sopta J. Primary leiomyosarcoma of the thyroid gland with prior malignancy and radiotherapy. A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7(4):473-81.
6. *Vučković Lj*, Crnogorac N, Panjković M, Miladinović M, Vuksanović Božarić A, Filipović A, et al. Comparison of cytological categories atypical (C3) and suspected (C4) with histopathological diagnosis of breast lesions. *JBUON* 2018; 23(2):366-71.
7. Vuksanović Božarić A, Abramović M, *Vučković Lj*, Golubović M, Vukčević B, Radunović M. Clinical significance of understanding lateral and medial circumflex femoral artery origin variability. *Anat Sci Int* 2018; doi: 10.1007/s12565-018-0434-1.
8. Matić S, Rakočević M, Jocić T, Todorović M, *Vučković Lj*, Jančić S, et al. Clinical significance of microvessel density and proliferation in prostate cancer core biopsy. *JBUON* 2017; 22(3):757-765.
9. Filipović A, *Vučković Lj*. Lymphocytic infiltration as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Srp Arh Celok Lek* 2017; doi: <https://doi.org/10.2298/SARH170509173F>.
10. Lazović R, Smolović B, *Vučković Lj*, Radunović M. Preoperative misdiagnosed GIST surgical transferred into gastric duplication cyst. *Vojnosanit Pregl* 2016; doi:10.2298/VSP151102305L.
11. Filipović A, *Vučković Lj*, Pejakov Lj. Paraganglioma of the thyroid gland: A case report. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(9): 875-878.
12. Smolović B, Stanisavljević D, Globović M, *Vučković Lj*, Miličić B, Djuranović S. Bleeding ulcers in patients without Helicobacter Pylori infection and without exposure to non-steroidal anti-inflammatory drug. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(2):183-90.
13. Filipović A, *Vučković Lj*, Mijović M. Invasive follicular thyroid carcinoma infiltrating trachea. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(10): 891-894.
14. Zvrko E, Mikić A, *Vučković Lj*, Đukić V, Knežević M. Prognostic relevance of CD105-assessed micro-vessel density in laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141(4): 478-483.
15. Zvrko E, Mikić A, *Vučković Lj*. Clinicopathological significance of CD105-assessed micro-vessel density in glottic laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2009; 37: 77-83.
16. Zvrko E, Mikić A, *Vučković Lj*. CD105 expression in glottic laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266(7):1053.

### PROJEKTI:

1. Erasmus+ project: "School-to-Work Transition for Higher education students with disabilities in Serbia, Bosnia & Herzegovina and Montenegro – Trans2Work", Univerzitet Crne Gore, 2015-2018.
2. Ministarstvo nauke Crne Gore, bilateralni projekat: „procjena kvaliteta života pacijenata sa tumorsima nadbubrežne žlijezde, prije i nakon hirurškog liječenja“. Partneri: Klinički centar Crne Gore i Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2017-2018.
3. Ministarstvo nauke Crne Gore, bilateralni projekat „Mitohondrijalna disfunkcija u rastu carcinoma, rezistenciji na lijekove i hemoterapijom indukovanoj neuropatiji“. Partneri: Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore i Institut za biomembrane i bioenergiju, Bari, Italija, 2017-2018.
4. Ministarstvo nauke Crne Gore, nacionalni projekat: „Nove metode za stratifikaciju rizika za progresiju kancera i Alchajmerove bolesti kod pacijenata u Crnoj Gori – DEMONSTRATE“, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore, 2019-2021.



Univerzitet Crne Gore  
adresa / address\_ Cetinjska br. 2  
81000 Podgorica, Crna Gora  
telefon / phone\_ 00382 20 414 255  
fax\_ 00382 20 414 250  
mail\_rektorat@ucg.me  
web\_www.ucg.ac.me  
University of Montenegro

Broj / Ref 03 - 1336

Datum / Date 19. 04. 2019

Na osnovu člana 72 stav 2 Zakona o visokom obrazovanju („Službeni list Crne Gore“ br. 44/14, 47/15,40/16,42/17,71/17 55/18 i 3/19) i člana 32 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, Senat Univerziteta Crne Gore, na sjednici održanoj 19. aprila 2019.godine, donio je

## ODLUKU O IZBORU U ZVANJE

Dr **FILIP VUKMIROVIĆ** bira se u akademsko zvanje redovni profesor Univerziteta Crne Gore za oblast Patologija iz Dijagnostičke grupe bazičnih medicinskih predmeta (Patološka anatomija, osnovne studije, studijski program Medicina, Opšta patologija, osnovne studije, studijski program Stomatologija i Oralna patologija, osnovne studije, studijski program Stomatologija) na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, na neodređeno vrijeme.

~~SENAT UNIVERZITETA CRNE GORE  
PREDSJEDNIK~~

~~Prof.dr Danilo Nikolić, rektor~~

## BIOGRAFIJA

Dr Vukmirović je diplomirao na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini, 1999. godine.

Od 2000. godine, pored rada sa pacijentima, dr Vukmirović je angažovan u nastavi na studijskim programima medicine i stomatologije na Medicinskom fakultetu u Podgorici.

Zvanje specijaliste patološke anatomije je stekao 2003. godine, na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu, od kada radi na Odjeljenju patologije Kliničkog centra Crne Gore.

Doktorske studije je završio na Medicinskom fakultetu u Foči, Univerziteta u Istočnom Sarajevu, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina 2007. godine. U fokusu njegovog istraživanja bila je procjena kliničkog značaja vaskularnog i epidermalnog faktora rasta kod karcinoma dojke i želuca.

Od 2009. do 2011. godine predsjedavao je Etičkim komitetom Kliničkog centra Crne Gore.

Titulu vanrednog profesora na Univerzitetu Crne Gore, na katedri za Patološku anatomiju, dobio je 2013. godine.

Od 2017. godine obavlja funkciju direktora Centra za nauku u Kliničkom centru Crne Gore.

- Direktor je Centra za patologiju i specijalista patološke anatomije.

Autor je i koautor većeg broja naučnih radova.

2020	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Nikoleta Sjekloča, Snjezana Tomic, Ivana Mrklic, Filip Vukmirovic, Ljiljana Vučkovic, Ingrid Belas Lovasic, Marina Maras-Simunic	Prognostic value of IMP3 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer	Medicine
2019	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Restović I, Bočina I, Vukojević K, Kero D, Filipović N, Raonić J, Vučinić J, Vukmirović F, Vučković Lj, Saraga Babić M.	Time course and expression pattern of the neuronal markers in the developing human spinal cord	Int J Dev Neurosci
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović Mihailo, Bošković Aneta, Bukumirić Zoran, Tomašević-Vukmirović Irena, Vukmirović Filip	Predictors and outcomes of new- onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction	Vojnosanitetski pregled
2017	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović M, Bošković A, Tomašević Vukmirović I, Vujadinović R, Fatić N, Bukumirić Z, Vukmirović F	Predictions and Outcomes of Atrial Fibrillation in the Patients with Acute Myocardial Infarction	Open medicine
2015	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Milošević V., Vukmirović Filip, Zindović M., Krstić M., Milenković S., Jančić S.	Interplay between expression of leptin receptors and mucin histochemical aberrations in colorectal adenocarcinoma	Romanian journal of morphology and embryology
2015	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Milošević V., Vukmirović Filip, Krstić M., Zindović M., Stojanović D., Jančić S.	Involvement of leptin receptors expression in proliferation and neoangiogenesis in colorectal carcinoma	Journal of BUON
2014	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Vukmirović, M. & Tomašević-Vukmirović, I.	Papillary fibroelastoma of the aortic valve	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Zejnilović, N., Ivović, J.	Liposarcoma of the Paratesticular Tissue and Spermatic Cord	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, M., Angelkov, A., Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I.	Successful Implantation of a Biventricular Pacing and Defibrillator Device via a Persistent Left Superior Vena Cava	Vojnosanitetski pregled
2013	SCI, SCIE, SSCI,	Radojević, N., Vukmirović, F., Čurović, I. & Šoć, M.	Asymptomatic Syphilitic Massive Necrosis of the Spleen in Late Syphilis	International Journal of STD & AIDS



	A&HCI			
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I. & Vukmirović, M.	<u>Clinicopathological Features of Ovarian Brenner Tumors in Montenegro</u>	Central European Journal of Medicine
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Vukmirović, M., Tomašević Vukmirović, I., Kavarić, P.	<u>Renal Lipoma</u>	Central European Journal of Medicine
2013	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vukmirović, F., Tomašević Vukmirović, I. & Vukmirović, M.	<u>Von Meyenburg complex (hamartoma of the bile duct) mimicking liver metastases</u>	Vojnosanitetski pregled
2012	SCI, SCIE, SSCI, A&HCI	Vujisić, S., Radulović, Lj., Knežević-Apostolski, S., Petković, S., Vukmirović, F., Apostolski, S.	<u>Disulfiramska polineuropatija</u>	Vojnosanitetski pregled

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 29 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 14-15.10.2020. godine, donio je sljedeću

## ODLUKU

I

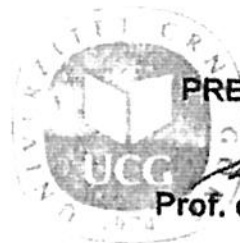
Dr Ljiljana Vučković, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore imenuje za mentora pri izradi doktorske disertacije kandidatkinje Jelene Vučinić.

II

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-4137/1

Podgorica, 15.10.2020. godine



PREDSJEDNIK SENATA

*Danilo Nikolić*  
Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

Na osnovu člana 33 Zakona o upravnom postupku ("Službeni list CG", br. 56/14, 20/15, 40/16 i 37/17), člana 115 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", br. 44/14, 52/14, 47/15, 40/16, 42/17, 71/17, 55/18, 3/19, 17/19, 47/19, 72/19, 74/20 i 104/21) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Vučinić Darko Jelena, izdaje se

## UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Vučinić Darko Jelena**, rođena **11-06-1989** godine u mjestu **Nikšić**, opština **Nikšić**, Republika **Crna Gora**, upisana je studijske **2019/2020** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira** na **doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica** Univerziteta Crne Gore u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS** kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELIJSKE BIOLOGIJE	"A"	(odličan)	5.00
5.	2	OSNOVI MOLEKULARNE GENETIKE	"A"	(odličan)	5.00

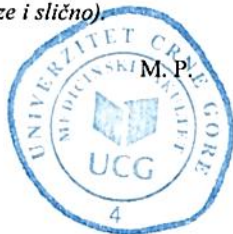
Zaključno sa rednim brojem **5**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita **"A"** (**10.00**)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **40.00** ili **66.67%**
- indeks uspjeha **6.67**.

*Uvjerjenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).*

Broj:  
Podgorica, 06.10.2021 godine



ŠEKRETAR  
*Zrebtar*