

**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: 490/16-1
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 Marka Musića.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 490/16
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 Marka Musića broj: 183/1 od 28.01.2025. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „Istraživanje neželjenih efekata blokade receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 na funkciju miokarda kod pacijentkinja sa karcinomom dojke“ kandidata dr med Marka Musića.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i inovirani obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 183 od 28.01.2025. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Marko Musić podnio je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom **“Detektovanje kardiotoksičnosti kod asimptomatskih pacijentkinja sa pozitivnim humanim receptorom epidermalnog faktora rasta -2 karcinomom dojke tokom i nakon primjene antiHER2 terapije kroz evaluaciju kardijalnih biomarkera i ehokardiografskih promjena u Crnoj Gori”** dana 26.06.2024. godine (Broj prijave: 938).

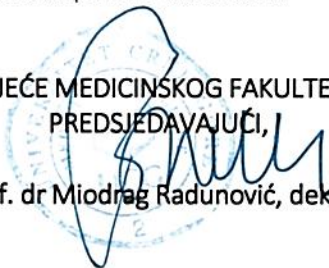
Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 09.12.2024. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Marka Musića u sastavu prof. dr Nataša Duborija Kovačević, prof. dr Vladimir Todorović I doc. dr Mihailo Vukmirović.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 21.01.2025 godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni prijave doktorske disertacije broj: 183/1 od 28.01.2025. godine i predložila izmjenu naslove što je kandidat prihvatio i dostavio novu Prijavu teme, broj: 183 od 28.01.2025. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 13.03.2025. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 183/1 od 28.01.2025. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTET
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Marko Musić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	1/17
Podaci o magistarskom radu	N/A
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Istraživanje neželjenih efekata blokade receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 na funkciju miokarda kod pacijentkinja sa karcinomom dojke
Na engleskom jeziku	Investigation of the adverse effects of human epidermal growth factor receptor 2 blockade on myocardial function in patients with breast cancer
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	<u>13.03.2025.</u>
Naučna oblast doktorske disertacije	Onkološka kardiologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva, očekivanih rezultata i istraživačkog plana doktorske disertacije na temu "Istraživanje neželjenih efekata blokade receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 na funkciju miokarda kod pacijentkinja sa karcinomom dojke", održana je dana 21.01.2025. godine sa početkom u 12.00h u Sali za sastanke (Dekanat) Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, pred Komisijom u sastavu: 1. Prof. dr Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednica komisije 2. Prof. dr Vladimir Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor-član komisije 3. Doc. dr Mihailo Vukmirović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član komisije. Tokom dvadesetominutnog izlaganja, kandidat je sveobuhvatno predstavio temu svoje doktorske disertacije, uključujući pregled dosadašnjih saznanja i istraživanja u svijetu na sličnu temu. U izlaganju su jasno definisani ciljevi istraživanja i hipoteze koje će biti testirane tokom izrade doktorske disertacije. Kandidat je detaljno upoznao Komisiju sa predloženom metodologijom i ukazao na očekivane naučne doprinose svog istraživanja. Nakon izlaganja, članovi Komisije iznijeli su svoje komentare i sugestije za dalji tok istraživanja, koje je kandidat prihvatio. Komisija je, nakon razmatranja, jednoglasno donijela odluku da je kandidat Marko Musić uspješno odbranio istraživački program doktorske disertacije.	

B. OCJENA PRIJAVE TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

Terapija antagonistima receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (eng. anti human epidermal growth factor 2 therapy, anti-HER2 therapy) zahtijeva kardiološko praćenje zbog relativno čestog neželjenog dejstva na kardiovaskularni sistem. Globalne studije ukazuju na visok stepen kardiovaskularnog rizika kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, koje primaju ovu terapiju, s incidencom srčanih komplikacija od 10-20%.¹ Cilj istraživanja je da kroz prospektivnu kohortnu studiju od 90 pacijentkinja analizira uticaj antiHER2 terapije na srčanu funkciju, u vidu rane detekcije promjena srčanog mišića. Rezultati će biti upoređeni sa rezultatima ispitivanja, istih parametara 30 pacijentkinja koje imaju hormon zavisni karcinom dojke. Istraživanje se bazira na ispitivanju dinamike i obima uticaja antiHER2 terapije na srčane funkcije, primjenjivanjem neinvazivnih dijagnostičkih tehnika kao što su ehokardiografija, elektrokardiogram i laboratorijskim praćenjem srčanih biomarkera. Rezultati će omogućiti razvoj prediktivnih modela za rano prepoznavanje oštećenja miokarda asimptomatskih pacijentkinja, potencijalno poboljšavajući kliničku praksu kao i pružiti osnov za razvoj protokola za praćenje ovakvih pacijentkinja.

Glavni cilj:

Utvrdjivanje uticaja anti-HER2 terapije na srčanu funkciju kod asimptomatskih pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke, korišćenjem naprednih neinvazivnih dijagnostičkih tehnika.

Specifični ciljevi:

1. Procjena neželjenih efekata antiHER-2 terapije, između pacijentkinja sa različitim kardiovaskularnim rizikom, u odnosu na nalaze ejskione frakcije lijeve komore, elektrokardiogram i laboratorijske analize.
2. Analiza pojedinačnih kardiovaskularnih faktora rizika u nastanku kardiotoksičnih događaja tokom primjenjene antiHER2 terapija.
3. Upoređivanje oštećenja miokarda antiHER2 terapijom u odnosu na hormonsku terapiju, kroz razlike u vremenu pojavljivanja, pojavom dokazane narušene srčane funkcije, stepen oštećenja miokarda, učestalosti kardiovaskularnih događaja između dvije grupe.
4. Kontinuirano praćenje srčane funkcije uz primjenu neinvazivnih dijagnostičkih metoda radi pravovremene detekcije miokardne disfunkcije.

Hipoteza:

H1) Pacijentkinje sa visokim kardiovaskularnim rizikom koje primaju anti-HER2 terapiju pokazaće veći pad ejskione frakcije lijeve komore, učestalije EKG abnormalnosti i laboratorijske promjene u poređenju sa pacijentkinjama niskog/srednjeg kardiovaskularnog rizika.

H2) Pojedinačni (hipertenzija, dijabetes, gojaznost, dislipidemija) i kombinovani faktori rizika značajno doprinose nastanku kardiotoksičnih događaja, te se kod pacijentkinja sa izraženijim rizičnim profilom očekuje veća incidenca i težina kardiovaskularnih komplikacija.

H3) Kod pacijentkinja koje primaju anti-HER2 terapiju javlja se ranija i izraženija kardiotoksičnost u odnosu na pacijentkinje koje primaju hormonsku terapiju.

H4) Kontinuirano praćenje srčane funkcije prije, tokom i nakon primjene anti-HER2 terapije omogućava ranu detekciju miokardne disfunkcije, te dovodi do smanjenja incidencije i ozbiljnosti kardiotoksičnih događaja.

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna kohortna studija koja će se sprovoditi u Institutu za onkologiju i Centru za kardiologiju Kliničkog centra Crne Gore. Istaživanje će početi nakon odobrenja Senata Univerziteta Crne Gore i trajati do dobijanja i analize svih podataka. Studija će obuhvatiti pacijentkinje kod kojih je histopatološki nalaz potvrdio karcinom dojke stadijuma I-IV (prema TNM klasifikaciji), sa HER-2 pozitivnim statusom. Uzorak će uključivati 90 pacijentkinja sa dijagnostikovanim HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje zadovoljavaju uključujuće kriterijume i koje će primati mono, dualnu antiHER2 blokadu sa ili bez dodatka hemioterapijskih agenasa. Praćenje će obuhvatati početak terapije, sredinu terapijskog ciklusa, i period nakon završene terapije. Kontrolnu grupu će činiti 30 pacijentkinja sa hormonski zavisnim karcinomom dojke.

Prilikom pregleda pacijentkinja, analiziraće se faktori rizika za nastanak srčanog oštećenja, tokom antiHER2 terapije: hipertenzija, dislipidemija, dijabetes mellitus, pušenje, starosna doba preko 60 godina, gojaznost, menopauzalni status, genetskog opterećenja na kardiovaskularne bolesti. Ispitanice će biće definisane u dvije grupe u zavisnosti od broja faktora rizika koje posjeduju:

1. **Nisko-srednje rizična grupa:** U ovu grupu pripadaju pacijentkinje koje imaju dva ili manje faktora rizika.

2. **Visoko rizična grupa:** Uključuje pacijentkinje sa više od dva faktora rizika.

Navedena stratifikacija omogućava analizu efekata antiHER2 terapije u skladu sa stepenom kardiovaskularnog rizika. Uzorak će biti formiran tako da se unutar svake od navedenih grupa nalazi jednak broj pacijentkinja, sa istom prosječnom starošću. U koliko se registruje akutna ili hronična srčana slabost, pacijentkinja će biti upućena kardiologu i onkologu radi adekvatnog i protokolarnog nastavka liječenja. Istraživanje će biti sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore. Svaka ispitanica će potpisati Informisani pristanak učešća u naučnom istraživanju, u kome će biti objašnjen protokol i značaj studije.

Za istraživanje su izabrani podaci, koji su neophodni za praćenje kardiotoksičnosti antiHER2 terapije:

- Godine života
- Antropometrijski paramteri (tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV), index tjelesne mase (ITM))
- Anamneza (klasifikacija subjektivnih tegoba pacijentkinja kroz New York Heart Association (NYHA) klasifikaciju srčane slabosti i angine pectoris kroz Canadian cardiovascular society (CCS).
- Pregled (uočavanje znakova srčane slabosti, kroz inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju)
- Mjerenje arterijskog pritiska (lat. tensio arterialis, TA) sfingomanometrom po metodi Riva-Rocci
- EKG (elektrokardiogram -standardno 12-kanalni EKG)
- Laboratorijske analize: enzimi miokardne nekroze: visoko senzitivni troponin (eng. high sensitive troponin I (hsTnI)), kao i kreatin kinaza MB (CK-MB), srčani biomarkeri: N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida (NT - proBNP), moždani natriuretskog peptida (BNP), parametri upale: C-reaktivni protein (CRP), enzimi: laktat dehidrogenaza (LDH).
- Ultrazvuk srca (Ehokardiogram): Ejekciona frakcija (EF) po Simsonu ili Biplane metodi, dijasolna disfunkcija, veličine srčanih komora, debljina zidova, regionalna funkcija zida, pritisak u plućnoj arteriji.

Uzorak za istraživanje definisan je prema sledećim kriterijumima:

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Žene starije od 18 godina
2. Patohistološki verifikovan HER2 karcinom dojke u stadijumu I-IV
3. Pacijentkinje kojima je indikovana antiHER2 terapija (preoperativna, postoperativna i u metastaskoj fazi bolesti)
4. Očuvana ejekciona frakcija EF preko 50%
5. Normalne vrijednosti kardijalnih biomarkera srčane funkcije (kao što su hsTnI i BNP) prije početka terapije kod visoko rizičnih pacijentkinja
6. Potpisani pristanak

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

1. Isključivanje pacijentkinja koje su u prethodnih mjesec dana koristili lijekove koji mogu uticati na QT interval
2. Isključenje pacijentkinja sa teškom renalnom (GFR CKD-EPI <30 ml/min/1,73m²) ili hepatičnom insuficijencijom (visok ukupni bilirubin (> 3 mg/dL), niske vrijednosti albumina (npr. < 28 g/L), trostruko povišene vrijednosti transaminaza (ALT/AST), INR > 1.7 ili značajna trombocitopenija ($<50 \times 10^9/L$), budući da ovi uslovi mogu uticati na metabolizam lijekova i potencijalno povećati rizik od kardiotoksičnosti.
3. Nekontrolisane srčane aritmije (VT/VF)
4. Prisustvo akutnih ili hroničnih srčanih bolesti
5. Prisustvo teških valvularnih srčanih mana
6. Razvoj drugih malignih bolesti koje bi mogle uticati na tretman ili ishod.
7. Ukoliko se bolesnica ne pridržava plana liječenja i redovnog praćenja
8. Pojava ozbiljnih neželjenih efekata koji zahtijevaju prekid antiHER2 terapije.
9. Nepotpisivanje informisanog pristanka.

Uzorak je pažljivo odabran kako bi se omogućila reprezentativna procjena izolovanog dejstva antiHER2 terapije na srčane funkcije kod pacijentkinja sa ili bez kardiovaskularnog rizika.

Plan istraživanja se zasniva da po definisanim kriterijumima uključivanja u studiju i varijablama koje se ispituju, pacijentkinje će biti pregledane i ispitane prije početka terapije, tri mjeseca od započete terapije i šest mjeseci na kraju terapije. Kontrolna grupa će biti obrađena po istim principima i metodama.

Prije prvog ciklusa terapije, pacijentkinje će biti ispitane u vezi sa kardiovaskularnim rizikom. Na početku pacijentkinje će biti svrstane u dvije grupe, koje su prethodno navedene. Prva grupa, nisko do srednje rizična, prilikom pregleda, određuje se antropometrijski parametri, kao i status kardiovaskularnog sistema u vidu auskultacije srca i pluća, mjerenje arterijskog pritiska, inspekcija i palpacija abdomena i donjih ekstremiteta. Osnovni 12 kanalni elektrokardiogram (EKG) će biti urađeni sa posebnim osvrtnom na trajanje PQ intervala, širine QRS kompleksa kao i produženje QTc intervala, potencijalno ishemijskih promjena u vidu negativnog T talasa ili depresije ST segmenta. Ehokardiogramom ustanoviti morfološke i funkcionalne promjene na srcu u vidu ejsione frakcije (po Simsonu ili Biplane metodi) kao i procijene dijasolne disfunkcije (E/A ratio i vrijeme deceleracije) i valvularnih lezija. Druga grupa kojoj pripadaju visoko rizične pacijentkinje će biti identično obrađena kao prva grupa uz dodatnu laboratorijsko ispitivanje parametara: hsTnI, NT-pro BNP ili BNP, CK-MB, LDH, CRP. Kontrolna grupa pacijentkinja sa endokrino zavisnim tumorom biće ispitana identično kao grupa sa niskim ili umjerenim rizikom.

Na početku liječenja, u roku od tri mjeseca od prvog ciklusa terapije, sve tri grupe ispitanica biće identično metodološki ispitane. Kontrolni pregledi će fokusirati na subjektivne tegobe: postojanje gušenja, bola u grudima, postojanja zamaranja (NYHA klasifikacija) i fizikalnim pregledom. Urađeni EKG će biti upoređen sa prvim elektrokardiogramom gdje će se mjeriti razlika u milisekundama za PQ interval, širina QRS kompleksa kao i QTc interval. Ehokardiografska će prema već navedenim metodama pratiti da li postoji sistolna ili dijasolna disfunkcija. Laboratorijski parametri koji će biti analizirani su hsTnI, NT-ProBNP, LDH, CK-MB, CRP.

Tabela1. Dinamičko praćenje kardiovaskularnih pokazatelja prema nivou rizika i vremenu evaluacije

		Prije terapije	3M od prvog ciklusa	6M posle terapije
Nizak do srednji rizik	EKG/TA	✓	✓	✓
	Ehokardiogram	✓	✓	✓
	Troponin/BNP		✓✓	✓✓
Visoki rizik	E KQTA	✓	✓	✓
	Ehokardiogram	✓	✓	✓
	Troponin/B NP	✓✓	✓✓	✓✓

Završni pregledi će biti nakon šest mjeseci od poslednjeg ciklusa, gdje će sve tri grupe ispitanica biti identično ispitane. Prilikom poslednjeg pregleda, pacijentkinje će biti anamnestički ispitane na subjektivne tegobe: postojanje gušenja, bola u grudima, postojanja zamaranja (NYHA klasifikacija) i fizikalnim pregledom. Urađeni EKG će biti upoređen sa prvim elektrokardiogramom, tako i sa drugim, prateći razlike dobijene mjerenjima za PQ interval, širina QRS kompleksa kao i QTc interval. Ehokardiografska studija će prema već navedenim metodama pratiti da li postoji sistolna ili dijasolna disfunkcija. Laboratorijski parametri koji će biti analizirani su hsTnI, NT-ProBNP, LDH, CK-MB, CRP.

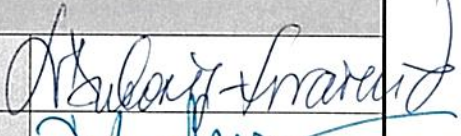
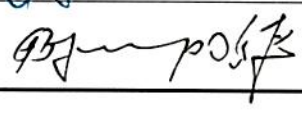
Završna faza ispitivanja podrazumijeva integrativnu obradu prikupljenih podataka, sa svih pregleda tokom praćenja pacijentkinja. Planirano korišćenje parametara deskriptivne statistike, statističkih korelacija i drugih osnovnih testova i procjene statističke značajnosti na minimalnom nivou $p < 0.05$.

Doprinos ovog istraživanja ogleda se u razvoju pouzdanih, naučno utemeljenih pristupa za skrining potencijalnog kardiotsičnog efekta antiHER2 terapije, uz poseban osvrt na kreiranje prediktivnih modela namijenjenih ranoj identifikaciji visokorizičnih pacijentkinja. Na taj način, pravovremeno otkrivanje oštećenja miokarda može imati višestruki klinički značaj u smanjenju kardiovaskularnih komplikacija. Ovo istraživanje može poslužiti i kao osnova za razvoj kliničkih smjernica u Crnoj Gori i podsticaj daljim istraživanjima u oblasti onkološke kardiologije. Time se otvara mogućnost za unapređenje kliničke prakse i poboljšanje kvaliteta liječenja pacijentkinja oboljelih od karcinoma dojke koje zahtevaju antiHER2 terapiju.

Istraživanje će biti sprovedeno u Centru za kardiologiju Kliničkog centra Crne Gore i Institutu za onkologiju u Podgorici. Svi potrebni podaci, aparatura i laboratorijske analize su kandidatu na raspolaganju, dok će kandidat troškove potrošnog materijala neophodnog za izvođenje istraživanja finansirati lično.

Zaključeno je da je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije
Nakon analize dostavljene dokumentacije, prezentacije kandidata i vođene diskusije, Komisija je donijela sljedeće zaključke: 1. Predložena tema doktorske disertacije odgovara nivou doktorskih studija; 2. Izloženi ciljevi istraživanja i postavljene hipoteze su jasno i precizno definisani; 3. Plan istraživanja doktorske disertacije je dobro strukturiran, a metodologija istraživanja jasno i detaljno objašnjena; 4. Tema doktorske disertacije ima značajan i prepoznatljiv naučni doprinos. Na osnovu navedenih zaključaka, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre kandidatu nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.
Prijedlog izmjene naslova
" Detektovanje kardiotoksičnosti kod asimptomatskih pacijentkinja sa pozitivnim humanim receptorom epidermalnog faktora rasta-2 karcinomom dojke u Crnoj Gori tokom i nakon primjene antiHER2 terapije kroz evaluaciju kardijalnih biomarkera i ehokardiografskih promjena" promijenjen u " Istraživanje neželjenih efekata blokade receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 na funkciju miokarda kod pacijentkinja sa karcinomom dojke".
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
N/A
Planirana odbrana doktorske disertacije
Do kraja studijske 2027/2028 godine
Izdvojeno mišljenje
Nije bilo izdvojenih mišljenja.

Napomena		
N/A		
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 Nataša Duborija Kovačević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednica		
Prof. dr Vladimir Todorović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor-član komisije		
Doc. dr Mihailo Vukmirović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član komisije		
U Podgorici, 26.01.2025. godine		
 MP		 DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PRIJAVE DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
(Titula, ime i prezime predsjednika komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(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 Marko Musić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	1/17
Ime i prezime roditelja	Davor Musić
Datum i mjesto rođenja	29.09.1992.godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Studentksa 6, Podgorica 81000
Telefon	069777802
E-mail	markomusic9@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	• 2018-2023. godine: specijalizacija Interne medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu. • 2022-2023. godine: Trening program interventne kardiologije IKVB Dedinje • 2022. godine: Trening program ehokardiografije IKVB Dedinje • 2017.godine i dalje: Doktorske studije, Medicinski fakultet, Univerziteta Crne Gore (položeni svi ispiti sa prve godine). • 2011-2017. godine: Doktor medicine, Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore (prosječna osjecna 9.61). • 2007- 2011.godine: Gimnazija "Slobodan Škerović", Podgorica, Luča A. • 1999- 2007.godine: Osnovna škola " Maksim Gorki" Podgorica, Diploma Luča A
Radno iskustvo	• 2023. godine - i dalje: specijalista interne medicine, Centar za kardiologiju/Ango sala, KCCG. • 2018-2023.godine: specijaliznat interne medicine, Centar za bolesti srca/Ango sala KCCG (interventna kardiologija). • 2013-2015.godine: demonstrator u nastavi predmeta Fiziologija, Medicinski faktultet, Univerzitet Crne Gore.
Popis radova	N/A

NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Istraživanje neželjenih efekata blokade receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 na funkciju miokarda kod pacijentkinja sa karcinomom dojke
Na engleskom jeziku	Investigation of the adverse effects of human epidermal growth factor receptor 2 blockade on myocardial function in patients with breast cancer
Obrazloženje teme Terapija antagonistima receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (eng. anti human epidermal growth factor 2 therapy, anti-HER2 therapy) zahtijeva kardiološko praćenje zbog relativno čestog neželjenog dejstva na kardiovaskularni sistem. Globalne studije ukazuju na visok stepen kardiovaskularnog rizika kod pacijentkinja sa karcinomom dojke, koje primaju ovu terapiju, s incidencom srčanih komplikacija od 10-20%.¹ Cilj istraživanja je da kroz prospektivnu kohortnu studiju od 90 pacijentkinja analizira uticaj antiHER2 terapije na srčanu funkciju, u vidu rane detekcije promjena srčanog mišića. Rezultati će biti upoređeni sa rezultatima ispitivanja, istih parametara 30 pacijentkinja koje imaju hormon zavisni karcinom dojke. Istraživanje se bazira na ispitivanju dinamike i obima uticaja antiHER2 terapije na srčane funkcije, primjenjivanjem neinvazivnih dijagnostičkih tehnika kao što su ehokardiografija, elektrokardiogram i laboratorijskim praćenjem srčanih biomarkera. Rezultati će omogućiti razvoj prediktivnih modela za rano prepoznavanje oštećenja miokarda asimptomatskih pacijentkinja, potencijalno poboljšavajući kliničku praksu kao i pružiti osnov za razvoj protokola za praćenje ovakvih pacijentkinja.	

Pregled istraživanja

Karcinom dojke predstavlja jedan od najčešćih malignih tumora kod žena u svijetu¹. Karcinom dojke sa receptorom za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2-pozitivan karcinom dojke), karakteriše se prekomjernom ekspresijom spomenutog receptora i čini oko 15-20% slučajeva karcinoma dojke¹. Ovaj podtip karcinoma dojke je poznat po svojoj agresivnosti, većim stepenom malignosti i nepovoljnom prognozom². Uvođenjem, ciljane biološke terapije, blokatora receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (eng. anti human epidermal growth factor 2 therapy- antiHER2 therapy), uključujući lijekove poput trastuzumaba i pertuzumaba, značajno je poboljšano ukupno preživljavanje i smanjen rizik od recidiva kod pacijentkinja sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke².

Trastuzumab je monoklonsko antitijelo koje se vezuje za ekstracelularni HER2 receptor². Time blokira normalno funkcionisanje ćelije tumora i označava ćelije karcinoma imunološkom sistemom. Pertuzumab je još jedno monoklonsko antitijelo koje se vezuje za druge dijelove HER2 receptora u poređenju sa trastuzumabom, pružajući dodatnu blokadu HER2 signalizacije². Kombinovana terapija trastuzumabom i pertuzumabom pokazala je superiorne rezultate u poređenju sa monoterapijom, posebno u metastatskim stadijumima².

Primjena antiHER2 terapije može biti kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija u odnosu na hiruršku intervenciju². Takođe može biti kao monoterapija, terapija antiHER2 sa antraciklinima i taksanima. AntiHER2 terapija se obično ordinira u 18 ciklusa, a svaki ciklus se odvija na tri nedelje.²

Međutim, uprkos njihovoj kliničkoj efikasnosti, antiHER2 terapija je povezana sa značajnim kardiovaskularnim nuspojavama, uključujući smanjenje ejekcione frakcije leve komore, kongestivnu srčanu insuficijenciju i različite oblike aritmija².

U okviru kardiovaskularnog sistema, HER2 se takođe nalaze i kao receptori na kardiomiocitima. Blokada HER2 signalizacije, anti-HER2 terapijom, remeti nekoliko ključnih puteva uključenih u održavanje srčanih ćelija, pri čemu se primarno narušava aktivacija fosfatidilinozitol 3-kinaza/protein kinaza B signalni put (PI3K/Akt) kaskada. Time se smanjuje ćelijska homeostaza, dolazi do mitohondrijalne disfunkcije i na kraju aktivira put apoptoze³. Istovremeno, u endotelnim ćelijama dolazi do smanjenja proizvodnje endotelne azot-monoksid-sintaze (eNOS), čime se remeti vazodilatacija i povećava oksidativni stres³. Kod fibroblasta, kombinovano delovanje inflamatornih citokina (Interleukin-6, Tumor nekrotizirajući faktor) i reaktivnih kiseoničnih radikala (ROS) pojačava sintezu kolagena i dovodi do nepovoljnog remodelovanja srčanog mišića³.

Studija Seidmana i sar. (2002)⁴ je prva pružila temelj ispitivanja štetnih efekata antiHER2 terapije na miokard. Istraživanje je pokazala da je kardiotoksičnost kod 27% pacijenata na trastuzumabu u kombinaciji sa hemioterapijom- antraciklinima, a monoterapija trastuzumabom je izazvala smanjenje ejekcione frakcije lijeve komore >10% u 7% pacijenata, ukazujući na akutna srčana oštećenja koja su uglavnom bila reverzibilna⁴. Druga dugoročna studija Swaina i sar. (2015) je pratila pacijente 10 godina nakon anti-HER2 terapije, gdje je potvrđeno da se kod 16% pacijenata razvila klinički značajna hronična srčana insuficijencija⁵.

Drugi podtip karcinoma dojke, hormonski osetljiv tumor, karakteriše visoku ekspresiju receptora za estrogen (ER) i/ili progesteron (PR), čime postaje adekvatan za hormonsku terapiju. Primjena hormonske terapije, bilo kroz blokadu dejstva estrogena (selektivni modulatori estrogenih receptora, poput tamoksifena) ili suzbijanje njegove sinteze (aromatazni inhibitori) može značajno smanjiti rizik od recidiva bolesti i poboljšati ukupni terapijski ishod.⁶ U poređenju sa antiHER2 terapijom, hormonska terapija generalno nosi niži rizik od kardiotoksičnosti, mada postoje potencijalne dugoročne neželjene posledice, poput tromboembolijskih događaja i osteoporoze.⁷

Uvidom u štetne efekte na srčani mišić, Evropsko udruženje kardiologa (European society of cardiology- ESC) usaglasilo je smjernice za praćenje pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke⁸. Rana procjena kardiovaskularnog rizika kod pacijentkinja sa HER2-pozitivnim karcinomom dojke je ključna za prevenciju ozbiljnih srčanih komplikacija.⁸ Procjenom rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija pacijentkinja koje primaju antiHER2 terapiju kreirani su skrining i kardioprotektivne strategije. U zavisnosti od pridurženih faktora rizika kao što su hipertenzija, pušenje, dislipidemija, dijabetes melitus, pozitivna porodična anemneza za ishemijsku srčanu bolest, pušenje, starosna dob preko 60 godina, pacijentkinje su svrstane u tri grupe sa niskim rizikom bez značajnih faktora rizika, srednjim rizikom: 1–2 faktora rizika i visokm rizikom: ≥ 3 faktora rizika.⁸ Kardiološko praćenje na tromjesečnom nivou preporučuje se za pacijentkinje koje su klasifikovane u kategorije niskog i srednjeg kardiološkog rizika. Kod visoko rizičnih pacijentkinja, vrijeme praćenja pacijentkinja je individualna procjena kardiologa prema kliničkom statusu.⁸ Standardne metode praćenja pacijentkinja po ESC uključuju: ehokardiografija, koristi se za procjenu ejskione frakcije i dijasolne funkcije srca, kao i laboratorijski karidijalni biomarkeri: visoko senzitivni troponini I (eng. high-sensitivity Troponin I, hsTnI) i moždani natriuretski peptidi (eng. Brain Natriuretic Peptide, BNP) su važni biomarkeri za rano otkrivanje srčanog oštećenja.⁸

Cilj i hipoteze

Glavni cilj:

Utvrdivanje uticaja anti-HER2 terapije na srčanu funkciju kod asimptomatskih pacijentkinja sa HER2 pozitivnim karcinomom dojke, korišćenjem naprednih neinvazivnih dijagnostičkih tehnika.

Specifični ciljevi:

1. Procjena neželjenih efekata antiHER-2 terapije, između pacijentkinja sa različitim kardiovaskularnim rizikom, u odnosu na nalaze ejskione frakcije lijeve komore, elektrokardiogram i laboratorijske analize.
2. Analiza pojedinačnih kardiovaskularnih faktora rizika u nastanku kardiotoksičnih događaja tokom primjenjene antiHER2 terapija.
3. Upoređivanje oštećenja miokarda antiHER2 terapijom u odnosu na hormonsku terapiju, kroz razlike u vremenu pojavljivanja, pojavom dokazane narušene srčane funkcije, stepen oštećenja miokarda, učestalosti kardiovaskularnih događaja između dvije grupe.
4. Kontinuirano praćenje srčane funkcije uz primjenu neinvazivnih dijagnostičkih metoda radi pravovremene detekcije miokardne disfunkcije.

Hipoteza:

- H1) Pacijentkinje sa visokim kardiovaskularnim rizikom koje primaju anti-HER2 terapiju pokazaće veći pad ejskione frakcije lijeve komore, učestalije EKG abnormalnosti i laboratorijske promjene u poređenju sa pacijentkinjama niskog/srednjeg kardiovaskularnog rizika.
- H2) Pojedinačni (hipertenzija, dijabetes, gojaznost, dislipidemija) i kombinovani faktori rizika značajno doprinose nastanku kardiotoksičnih događaja, te se kod pacijentkinja sa izraženijim rizičnim profilom očekuje veća incidenca i težina kardiovaskularnih komplikacija.
- H3) Kod pacijentkinja koje primaju anti-HER2 terapiju javlja se ranija i izraženija kardiotoksičnost u odnosu na pacijentkinje koje primaju hormonsku terapiju.
- H4) Kontinuirano praćenje srčane funkcije prije, tokom i nakon primjene anti-HER2 terapije omogućava ranu detekciju miokardne disfunkcije, te dovodi do smanjenja incidencije i ozbiljnosti kardiotoksičnih događaja.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna kohortna studija koja će se sprovoditi u Institutu za onkologiju i Centru za kardiologiju Kliničkog centra Crne Gore. Istaživanje će početi nakon odobrenja Senata Univerziteta Crne Gore i trajati do dobijanja i analize svih podataka. Studija će obuhvatiti pacijentkinje kod kojih je histopatološki nalaz potvrdio karcinom dojke stadijuma I-IV (prema TNM klasifikaciji), sa HER-2 pozitivnim statusom. Uzorak će uključivati 90 pacijentkinja sa dijagnostikovanom HER2 pozitivnim karcinomom dojke koje zadovoljavaju uključujuće kriterijume i koje će primiti mono, dualnu antiHER2 blokadu sa ili bez dodatka hemioterapijskih agenasa. Praćenje će obuhvatiti početak terapije, sredinu terapijskog ciklusa, i period nakon završene terapije. Kontrolnu grupu će činiti 30 pacijentkinja sa hormonski zavisnim karcinomom dojke. Prilikom pregleda pacijentkinja, analiziraće se faktori rizika za nastanak srčanog oštećenja, tokom antiHER2 terapije: hipertenzija, dislipidemija, dijabetes mellitus, pušenje, starosna doba preko 60 godina, gojaznost, menopauzalni status, genetskog opterećenja na kariovaskularne bolesti. Ispitanice će biće definisane u dvije grupe u zavisnosti od broja faktora rizika koje posjeduju:

1. **Nisko-srednje rizična grupa:** U ovu grupu pripadaju pacijentkinje koje imaju dva ili manje faktora rizika.
2. **Visoko rizična grupa:** Uključuje pacijentkinje sa više od dva faktora rizika.

Navedena stratifikacija omogućava analizu efekata antiHER2 terapije u skladu sa stepenom kardiovaskularnog rizika. Uzorak će biti formiran tako da se unutar svake od navedenih grupa nalazi jednak broj pacijentkinja, sa istom prosječnom starošću. U koliko se registruje akutna ili hronična srčana slabost, pacijentkinja će biti upućena kardiologu i onkologu radi adekvatnog i protokolarnog nastavka liječenja.

Istraživanje će biti sprovedeno uz saglasnost Etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore kao i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore. Svaka ispitanica će potpisati Informisani pristanak učešća u naučnom istraživanju, u kome će biti objašnjen protokol i značaj studije.

Za istraživanje su izabrani podaci, koji su neophodni za praćenje kardiotoksičnosti antiHER2 terapije:

- Godine života
- Antropometrijski paramteri (tjelesna masa (TM), tjelesna visina (TV), index tjelesne mase (ITM))
- Anamneza (klasifikacija subjektivnih tegoba pacijentkinja kroz New York Heart Association (NYHA) klasifikaciju srčane slabosti i angine pectoris kroz Canadian cardiovascular society (CCS).
- Pregled (uočavanje znakova srčane slabosti, kroz inspekciju, palpaciju, perkusiju i auskultaciju)
- Mjerenje arterijskog pritiska (lat. tensio arterialis, TA) sfigmomanometrom po metodi Riva-Rocci
- EKG (elektrokardiogram -standardno 12-kanalni EKG)
- Laboratorijske analize: enzimi miokardne nekroze: visoko senyitivni troponin (eng. high sensitive troponin I (hsTnI)), kao i kreatin kinaza MB (CK-MB), srčani biomarkeri: N-terminalni pro-B tip natriuretskog peptida (NT - proBNP), moždani natriuretskog peptide (BNP), parametri upale: C-reaktivni protein (CRP), enzimi: laktat dehidrogenaza (LDH).
- Ultrazvuk srca (Ehokardiogram): Ejekciona frakcija (EF) po Simsonu ili Biplane metodi, dijastolna disfunkcija, veličine srčanih komora, debljina zidova, regionalna funkcija zida, pritisak u plućnoj arteriji.

Uzorak za istraživanje definisan je prema sledećim kriterijumima:

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

1. Žene starije od 18 godina
2. Patohistološki verifikovan HER2 karcinom dojke u stadijumu I-IV
3. Pacijentkinje kojima je indikovana antiHER2 terapija (preoperativna, postoperativna i u metastaskoj fazi bolesti)
4. Očuvana ejekciona frakcija EF preko 50%
5. Normalne vrijednosti kardijalnih biomarkera srčane funkcije (kao što su hsTnI i BNP) prije početka terapije kod visoko rizičnih pacijentkinja
6. Potpisani pristanak

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

1. Isključivanje pacijentkinja koje su u prethodnih mjesec dana koristili lijekove koji mogu uticati na QT interval
2. Isključenje pacijentkinja sa teškom renalnom (GFR CKD-EPI $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ili hepatičnom insuficijencijom (visok ukupni bilirubin $> 3 \text{ mg/dL}$), niske vrijednosti albumina (npr. $< 28 \text{ g/L}$), trostruko povišene vrijednosti transaminaza (ALT/AST), INR > 1.7 ili značajna trombocitopenija ($< 50 \times 10^9/\text{L}$), budući da ovi uslovi mogu uticati na metabolizam lijekova i potencijalno povećati rizik od kardiotoksičnosti.
3. Nekontrolisane srčane aritmije (VT/VF)
4. Prisustvo akutnih ili hroničnih srčanih bolesti
5. Prisustvo teških valvularnih srčanih mana
6. Razvoj drugih malignih bolesti koje bi mogle uticati na tretman ili ishod.
7. Ukoliko se bolesnica ne pridržava plana liječenja i redovnog praćenja
8. Pojava ozbiljnih neželjenih efekata koji zahtijevaju prekid antiHER2 terapije.
9. Nepotpisivanje informisanog pristanka.

Uzorak je pažljivo odabran kako bi se omogućila reprezentativna procjena izolovanog dejstva antiHER2 terapije na srčane funkcije kod pacijentkinja sa ili bez kardiovaskularnog rizika.

Plan istraživanja se zasniva da po definisanim kriterijumima uključivanja u studiju i varijablama koje se ispituju, pacijentkinje će biti pregledane i ispitane prije početka terapije, tri mjeseca od započete terapije i šest mjeseci na kraju terapije. Kontrolna grupa će biti obrađena po istim principima i metodama.

Prije prvog ciklusa terapije, pacijentkinje će biti ispitane u vezi sa kardiovaskularnim rizikom. Na početku pacijentkinje će biti svrstane u dvije grupe, koje su prethodno navedene. Prva grupa, nisko do srednje rizična, prilikom pregleda, određiće se antropometrijski parametri, kao i status kardiovaskularnog sistema u vidu auskultacije srca i pluća, mjerenje arterijskog pritiska, inspekcija i palpacija abdomena i donjih ekstremiteta. Osnovni 12 kanalni elektrokardiogram (EKG) će biti urađeni sa posebnim osvrtom na trajanje PQ intervala, širine QRS kompleksa kao i produženje QTc intervala, potencijalno ishemijskih promjena u vidu negativnog T talasa ili depresije ST segmenta. Ehokardiogramom ustanoviti morfološke i funkcionalne promjene na srcu u vidu ejskione frakcije (po Simsonu ili Biplane metodi) kao i procijene dijasolne disfunkcije (E/A ratio i vrijeme deceleracije) i valvularnih lezija. Druga grupa kojoj pripadaju visoko rizične pacijentkinje će biti identično obrađena kao prva grupa uz dodatnu laboratorijsko ispitivanje parametara: hsTnI, NT-pro BNP ili BNP, CK-MB, LDH, CRP. Kontrolna grupa pacijentkinja sa endokrino zavisnim tumorom biće ispitana identično kao grupa sa niskim ili umjerenim rizikom.

Na početku liječenja, u roku od tri mjeseca od prvog ciklusa terapije, sve tri grupe ispitanica biće identično metodološki ispitane. Kontrolni pregledi će fokusirati na subjektivne tegobe: postojanje gušenja, bola u grudima, postojanja zamaranja (NYHA klasifikacija) i fizikalnim pregledom. Urađeni EKG će biti upoređen sa prvim elektrokardiogramom gdje će se mjeriti razlika u milisekundama za PQ interval, širina QRS kompleksa kao i QTc interval. Ehokardiografskija će prema već navedenim metodama pratiti da li postoji sistolna ili dijasolna disfunkcija. Laboratorijski parametri koji će biti analizirani su hsTnI, NT-ProBNP, LDH, CK-MB, CRP.

Tabela1. Dinamičko praćenje kardiovaskularnih pokazatelja prema nivou rizika i vremenu evaluacije

		Prije terapije	3M od prvog ciklusa	6M posle terapije
Nizak do srednji rizik	EKG/TA	✓	✓	✓
	Ehokardiogram	✓	✓	✓
	Troponin/BNP		✓✓	✓✓
Visoki rizik	EKG/TA	✓	✓	✓
	Ehokardiogram	✓	✓	✓
	Troponin/BNP	✓✓	✓✓	✓✓

Završni pregledi će biti nakon šest mjeseci od posljednjeg ciklusa, gdje će sve tri grupe ispitanica biti identično ispitane. Prilikom posljednjeg pregleda, pacijentkinje će biti anamnestički ispitane na subjektivne tegobe: postojanje gušenja, bola u grudima, postojanja zamaranje (NYHA klasifikacija) i fizikalnim pregledom. Urađeni EKG će biti upoređen sa prvim elektrokardiogramom, tako i sa drugim, prateći razlike dobijene mjerenjima za PQ interval, širina QRS kompleksa kao i QTc interval. Ehokardiografska studija će prema već navedenim metodama pratiti da li postoji sistolna ili dijastolna disfunkcija. Laboratorijski parametri koji će biti analizirani su hsTnI, NT-ProBNP, LDH, CK-MB, CRP.

Završna faza ispitivanja podrazumijeva integrativnu obradu prikupljenih podataka, sa svih pregleda tokom praćenja pacijentkinja. Planirano korišćenje parametara deskriptivne statistike, statističkih korelacija i drugih osnovnih testova i procjene statističke značajnosti na minimalnom nivou $p < 0.05$.

Očekivani naučni doprinos

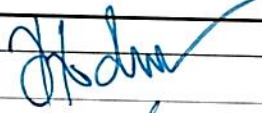
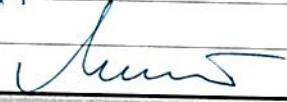
Doprinos ovog istraživanja ogleda se u razvoju pouzdanih, naučno utemeljenih pristupa za skrining potencijalnog kardiotskičnog efekta antiHER2 terapije, uz poseban osvrt na kreiranje prediktivnih modela namijenjenih ranoj identifikaciji visokorizičnih pacijentkinja. Na taj način, pravovremeno otkrivanje oštećenja miokarda može imati višestruki klinički značaj u smanjenju kardiovaskularnih komplikacija. Ovo istraživanje može poslužiti i kao osnova za razvoj kliničkih smjernica u Crnoj Gori i podsticaj daljim istraživanjima u oblasti onkološke kardiologije. Time se otvara mogućnost za unapređenje kliničke prakse i poboljšanje kvaliteta liječenja pacijentkinja oboljelih od karcinoma dojke koje zahtevaju antiHER2 terapiju.

Spisak objavljenih radova kandidata

N/A

Popis literature

1. Sadat SMA, Jahanban-Esfahlan R, Seidi K, et al. Nano-pharmaceutical formulations for targeted drug delivery against HER2 in breast cancer. **Curr Cancer Drug Targets**. 2015;15(1):71-86.
2. Conduit C, Hamilton K, McDonald J, et al. Real-world impact of anti-HER2 therapy-related cardiotoxicity in patients with advanced HER2-positive breast cancer. **Asia-Pac J Clin Oncol**. 2020;16(4): e31-e39.
3. Slavcheva S, Ivanov I, Dimitrov M, et al. Advances in understanding cardiotoxicity of HER2-targeted therapies. **J Cardiovasc Dev Dis**. 2023;10(12):489.
4. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. **J Clin Oncol**. 2002;20(5):1215-1221.
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. **Lancet Oncol**. 2015;16(6):570-580.
6. Senkus E, Cardoso F, Kyriakides S, et al. The diagnosis and treatment of breast cancer. **Dtsch Arztebl Int**. 2015;112(9):153-160.
7. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. **J Natl Cancer Inst**. 2016;98(7):516-525.
8. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) and the MASCC. **Eur Heart J**. 2022;43(41):4229-4361.

Prvi mentor	prof. dr Vladimir Todorović	
Drugi mentor		
Doktorand	dr Marko Musić	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu. U Podgorica, 26.01.2025. godine  Marko Musić		