

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 6 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kompetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Milica (Đurović) Bojić**
2. Tema istraživanja: **«Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože»**
3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:
 - **Prof. dr Snežana Vujošević**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
 - **Prof. dr Dušan Škiljević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor
 - **Prof. dr Mileta Golubović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, komentor
 - **Prof. dr Ljiljana Vučković**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član
 - **Doc. dr Zoran Terzić**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr **Filip Vukmirović**



PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

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

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

	Feb;40(1):159-164. doi: 10.5114/ada.2022.124681. IF 1.664 Radovi prezentovani na kongresima: - Popović A, Durović M, Đurović Bojić M, Bojić M. Epidemiological characteristics of patients with melanoma and reasons for referral to dermoscopic examination. Sarajevo Dermatology Days. 22-24. Septembar 2023, Sarajevo, Bosna i Hercegovina. Bojić M, Milčić D, Maširević-Mudrić I, Cakić J, Milošević A, Milinković-Srećković M. Atipična prezentacija Darier-ove bolesti. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija. - Cakić J, Maširević-Mudrić I, Milčić D, Bojić M, Milošević A, Milinković-Srećković M. TEN-like klinička prezentacija linearne IgA dermatoze indukovane vankomicinom. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija. - Perović M, Bojić M. Kutana metastaza kao prva manifestacija visceralnog maligniteta. Beogradski dermatološki dani. 17-19. Oktobar 2024, Beograd, Srbija.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Analiza markera Hedgehog i vitamin D signalnog puta u bazocelularnom i skvamocelularnom karcinomu kože
Na engleskom jeziku	Analysis of the markers of Hedgehog and vitamin D signalling pathways in basal cell and squamous cell carcinoma of the skin
Obrazloženje teme	
Bazocelularni (BCC) i skvamocelularni (SCC) karcinom kože pripadaju grupi nemelanomskih tumora kože (NMSC) i predstavljaju najčešće tumore ove grupe (oko 70% NMSC predstavlja BCC, dok oko 20% NMSC čini SCC). Zbog visoke prevalencije i velikog broja pacijenata koji se javljaju u poodmakloj fazi bolesti, troškovi liječenja predstavljaju ogroman ekonomski teret kako za pojedinca, tako i za cjelokupan zdravstveni sistem. Najveće poteškoće u liječenju nastaju u slučaju kada bolest uznapreduje i dođe do destrukcije okolnih tkiva, kod recidivantnih i metastatskih oblika (1,2). Sa starenjem populacije incidenca je u stalnom porastu. Podaci za period između 2007. i 2017. godine ukazuju da se incidenca NMSC uvećala za 33%, dostigavši 7.7 miliona slučajeva širom svijeta (3).	

Prema novoj epidemiološkoj studiji procjenjuje se da će broj novooboljelih, kao i smrtnih slučajeva u periodu od 2020. do 2044. godine porasti za 1.5 puta. Češći su kod muškaraca nego kod žena i predstavljaju najčešće dijagnostikovane zloćudne tumore u Australiji/Novom Zelandu. Prema Globocanu, nakon Australije NMSC imaju najveću prevalenciju u Sjevernoj Americi i Evropi, gdje spada i Crna Gora (4).

Pregled istraživanja

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

I BCC i SCC dijele iste prekursorske ćelije – keratinocite. Međutim metastatski potencijal im se nešto razlikuje. BCC ima stopu metastaziranja od samo 0,0028-0.5%. Za SCC stopa metastaziranja iznosi 2-6% i raste sa određenim faktorima visokog rizika.

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

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

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

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

Kada je u pitanju bazocelularni karcinom kože poznato je da Hedgehog signalni put (u daljem tekstu: HH) ima ulogu u patogenezi i da prekomjerna aktivacija ovog puta predstavlja molekularni mehanizam za razvoj BCC-a. Danas postoje dva odobrena HH inhibitora za indiciju metastatskog i lokalno uznapredovalog BCC-a koji su anti-SMO (engl. Smoothed) inhibitori: sonidegib i vismodegib. Veliki problem ovih lijekova jesu neželjena dejstva i razvoj rezistencije. Usljed toga teži se otkrivanju novih terapijskih meta, a prednost se daje direktnom

blokiranju Glioma associated oncogene homolog-1 (u daljem tekstu: GLI-1) molekula, tako da ciljanje GLI-1 molekule, kao eventualne mete čini se ključnom (10, 11).

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

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

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

Teichert AE et al. su eksperimentalno pokazali da miševi sa nedostatkom VDR-a pokazuju hiperproliferativni odgovor u folikulu dlake i epidermisu, prekomjerno ekspimirajući elemente HH puta (Shh 2,02 puta, patched-1 1,58 puta, SMO 3,54 puta, Gli 1 1,17 puta) (17).

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

Kada su u pitanju maligni tumori kože, nivo ekspresije VDR-a je najbolje istražen kod melanoma. Uočene su značajne promjene u nivou intenziteta ekspresije VDR-a tokom progresije melanocitnih tumora, sa smanjenim nivoima nuklearnog i citoplazmatskog VDR u korelaciji sa progresijom tumora, tj. sa najvišim nivoima VDR-a u normalnoj koži i uobičajenim melanocitnim nevusima, i najnižim nivoima VDR u naprednim i metastatskim melanomima. Nizak nivo ili nedostatak ekspresije VDR-a, takode, je pozitivno korelirao sa lošim prognostičkim markerima melanoma i lošijim ishodom bolesti (18, 19).

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

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

Klasifikacija bazocelularnog i skvamocelularnog karcinoma kože

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

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

Kutani SCC možemo takode podijeliti u odnosu na šanse za recidiv i metastaze na low-risk i high-risk. Diferentovanje skvamocelularnog karcinoma kože ogleda se u keratinizaciji. Iako stepen maligniteta zavisi od odnosa diferentovanih i nediferentovanih ćelija, važno je napomenuti da bitnu ulogu ima i veličina i debljina tumora, invazija subkutisa, kao i perineuralna/limfovaskularna invazija (24).

Cilj i hipoteze

Ciljevi dokorskog istraživanja su:

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

Na osnovu navedenih ciljeva postavljene su hipoteze:

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

Materijali, metode i plan istraživanja

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

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

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

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

NEZAVISNE VARIJABLE:

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

ZAVISNE VARIJABLE:

- Ekspresija VDR markera
- Ekspresija GLI-1 markera

Patohistološka i imunohistohemijska procedura

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

Za analizu biće korišćen EnVision FLEX Mini Kit, High pH. Inkubacija s navedenim antitijelima trajće 40 minuta na temperaturi od 37 Celzijusovih stepeni. Nastali kompleks

vizuelizovaće se pomoću hidrogen peroksida i DAB kromogena koji stvara smeđi precipitat vidljiv pod svjetlosnim mikroskopom. Prilikom imunohistohemijske analize sprovedeće se kontrola.

Imunohistohemijski rezultati biće evaluirani po standardnoj proceduri.

Veličina uzorka, snaga istraživanja i statistička analiza

Na osnovu studije Köstner K. i saradnici (2012) u kojoj je ispitivana ekspresija VDR markera kod pacijenata sa BCC, SCC i zdravih ispitanika, a za grešku prvog tipa od 0,01, snagu studije od 80%, utvrđena je dovoljna veličina uzorka od minimum 39 ispitanika po grupi korišćenjem programa G Power ver. 3.1.9.4. za otkrivanje ekspresije ispitivanih markera. S obzirom na broj ispitivanih nezavisnih varijabli uzorak ćemo povećati na 100 ispitanika po grupi kako bismo obezbijedili dovoljan broj jedinica posmatranja za ispitivanje imunohistohemijskih faktora ekspresije. (25)

Za deskripciju kategorijalnih podataka koristiće se apsolutni i relativni brojevi u formi n (%). Numerički podaci će biti opisani aritmetičkom sredinom sa standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom, u zavisnosti od raspodjele podataka. Normalnost raspodjele će se evaluirati matematički (Shapiro-Willk test, Kolmogorov-Smirnov test, mjere simetričnosti (skewness) i spljoštenosti (kurtosis) i koeficijent varijacije i grafičkim (histogram i dijagram kutije) metodama. Za poređenje grupa (BCC, SCC i kontrole) prema kategorijalnim podacima će se koristiti hi-kvadrat test ili Fišerov test tačne vjerovatnoće ukoliko uslovi za primjenu prethodno navedenog nisu ispunjeni. Nezavisne grupe će se prema numeričkim podacima porediti jednofaktorskom ANOVAom sa Tuckey međugrupnim poređenjem ili Kruskal-Wallis testom sa Mann-Whitney U testom za međugrupno poređenje, u zavisnosti od raspodjele podataka. Za ispitivanje parametara koji su povezani sa ekspresijom VDR markera i ekspresijom GLI-1 markera kod nemelanomskih tipova karcinoma (BCC i SCC) koristiće se logistička regresiona analiza sa izvještavanjem unakrsnog odnosa (odds ratio - OR), 95% intervala povjerenja unakrsnog odnosa (95% CI OR) i p vrijednosti. Sve statističke metode će se smatrati značajnim na nivou od 0,05. Analiza će se izvesti u statističkom softveru IBM SPSS ver 26.

Očekivani naučni doprinos

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

Podaci u literaturi sugerišu da se ova dva markera intenzivno ispituju kao prognostički faktori i potencijalne terapijske mete kod većeg broja visceralnih maligniteta. Kada su u pitanju tumori kože, ovi markeri su najbolje ispitani kod melanoma, međutim kod nemelanomskih tumora kože prisutan je manji broj studija i rezultati su često varijabilni u odnosu na saznanja iz studija o drugim neoplazmama. Ova studija bi mogla razjasniti ulogu i značaj navedenih markera u terapijskom i prognostičkom smislu.

Spisak objavljenih radova kandidata

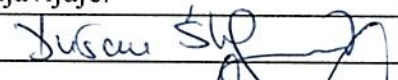
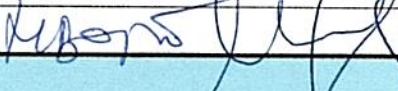
- Raznatović Đurović M, Janković J, **Đurović M**, Spirić J, Janković S (2021) Adolescents' beliefs and perceptions of acne vulgaris: A cross-sectional study in Montenegrin schoolchildren. PLoS ONE 16(6): e0253421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253421> IF: 3.752
- Raznatović Đurović M, **Đurović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

Popis literature

1. Ciuciulete AR, Stepan AE, Andreiana BC, Simionescu CE. Non-Melanoma Skin Cancer: Statistical Associations between Clinical Parameters. Curr Health Sci J. 2022 Jan-Mar;48(1):110-115. doi: 10.12865/CHSJ.48.01.16.
2. Hu W, Fang L, Ni R, Zhang H, Pan G. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. BMC Cancer. 2022 Jul 30;22(1):836. doi: 10.1186/s12885-022-09940-3.
3. Hall ET, Fernandez-Lopez E, Silk AW, Dummer R, Bhatia S. Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy. *Ann Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1–10

4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
5. Nguyen TH. Mechanisms of metastasis. *Clin Dermatol.* 2004 May-Jun;22(3):209-16. doi: 10.1016/j.clindermatol.2003.12.007.
6. Lara F, Santamaría JR, Garbers LE. Recurrence rate of basal cell carcinoma with positive histopathological margins and related risk factors. *An Bras Dermatol.* 2017 Jan-Feb;92(1):58-62. doi: 10.1590/abd1806-4841.20174867.
7. Caparrotti F, Troussier I, Ali A, Zilli T. Localized Non-melanoma Skin Cancer: Risk Factors of Post-surgical Relapse and Role of Postoperative Radiotherapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Oct 9;21(12):97. doi: 10.1007/s11864-020-00792-2.
8. Bacorn C, Serrano M, Lin LK. Review of sociodemographic risk factors for presentation with advanced non-melanoma skin cancer. *Orbit.* 2023 Oct;42(5):481-486. doi: 10.1080/01676830.2022.2123930.
9. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al.; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer.* 2019 Sep;118:10-34. doi: 10.1016/j.ejca.2019.06.003.
10. Lupi O. Correlations between the Sonic Hedgehog pathway and basal cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2007 Nov;46(11):1113-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03391.x.
11. Gambini D, Passoni E, Nazzaro G, Beltramini G, Tomasello G, Ghidini M, Kuhn E, Garrone O. Basal Cell Carcinoma and Hedgehog Pathway Inhibitors: Focus on Immune Response. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jun 14;9:893063. doi: 10.3389/fmed.2022.893063.
12. Guimaraes VSN, Vidal MTA, de Faro Valverde L, de Oliveira MG, de Oliveira Siquara da Rocha L, Coelho PLC, Soares FA, de Freitas Souza BS, Bezerra DP, Coletta RD, Pereira TA, Dos Santos JN, Gurgel Rocha CA. Hedgehog pathway activation in oral squamous cell carcinoma: cancer-associated fibroblasts exhibit nuclear GLI-1 localization. *J Mol Histol.* 2020 Dec;51(6):675-684. doi: 10.1007/s10735-020-09913-5.
13. Richtig G, Aigelsreiter AM, Asslaber M, Weiland T, Pichler M, Eberhard K, Sygulla S, Schauer S, Hoefler G, Aigelsreiter A. Hedgehog pathway proteins SMO and GLI expression as prognostic markers in head and neck squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2019 Jul;75(1):118-127. doi: 10.1111/his.13860.
14. Koh V, Chakrabarti J, Torvund M, Steele N, Hawkins JA, Ito Y, Wang J, Helmrath MA, Merchant JL, Ahmed SA, Shabbir A, Yan So JB, Yong WP, Zavros Y. Hedgehog transcriptional effector GLI mediates mTOR-Induced PD-L1 expression in gastric cancer organoids. *Cancer Lett.* 2021 Oct 10;518:59-71. doi: 10.1016/j.canlet.2021.06.007.

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

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof. dr Dušan Škiljević	
Drugi mentor	Prof. dr Mileta Golubović	
Doktorand	Dr med Milica Bojić	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, 01.11.2024. godine		Ime i prezime doktoranda Milica Bojić