

**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
E-mail: 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
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 366/3-1
Podgorica, 07.03.2022. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjednici – prof. dr Biljani Šćepanović**

Poštovana,

U skladu sa stavom 3 člana 35, i člana 55 Pravila doktorskih studija, 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 Prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Muhedina Kadića.

S poštovanjem.


**MEDICINSKI FAKULTET
D E K A N**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj:366/3
Podgorica, 03.03.2022. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 03.03.2022. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Muhedina Kadića, broj: 55 od 17.01.2022. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Ekspresija liganda programirane smrti - 1 (PD-L1) i tumor - infiltrišućih limfocita (TIL) kao prognostičkih markera kod karcinoma larinksa**“ kandidata dr med Muhedina Kadića.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 907 od 29.06.2021. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Muhedin Kadić podnio je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom "Ekspresija liganda programirane smrti - 1 (PD-L1) i tumor - infiltrišućih limfocita (TIL) kao prognostičkih markera kod karcinoma larinksa " dana 29.06.2021. godine (Broj prijave: 907).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 15.12.2021. godine imenovao je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Muhedina Kadića u sastavu: prof. dr Milica Martinović, doc. dr Elvir Zvrko, prof. dr Ljiljana Vučković, prof. dr Snežana Ješić i prof. dr Filip Vukmirović.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 11.01.2022. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:55 od 17.01.2022. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 03.03.2022. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 55 od 17.01.2022. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Doktor medicine, Muhedin Kadić
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina - Doktorske studije
Broj indeksa	11/2019
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Ekspresija liganda programirane smrti-1 (PD-L1) i tumor-infiltrirajućih limfocita (TIL) kao prognostičkih markera kod karcinoma larinksa
Na engleskom jeziku	Expression of programmed death ligand -1 (PD-L1) and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) as prognostic markers in laryngeal cancer
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	03.03.2022.
Naučna oblast doktorske disertacije	Otorinolaringološka patologija sa onkologijom
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program, Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata dr med Kadić Muhedina, održana je 11.01.2022 u 12h u Sali za sastanke (dekanat) Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, pred Komisijom u sastavu:</p> <p>dr Milica Martinović – redovni profesor Medicinskog fakulteta UCG, predsjednik dr Elvir Zvrko, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor - član dr Ljiljana Vučković – vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član dr Snežana Ješić – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu – član (Prisustvovala odbrani putem uspostavljenog video linka.) dr Filip Vukmirović - redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član</p> <p>U uvodnom dijelu kandidat je obrazložio predloženu temu i izložio dosadašnja istraživanja u navedenoj oblasti u Crnoj Gori i svijetu, definisao ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade dokorskog istraživanja. Nakon toga, kandidat je Komisiji predstavio dizajn istraživanja, upoznao ih sa ispitanicima i metodologijom rada, statističkom analizom koja će biti korišćena pri izradi doktorske teze, kao i očekivanim rezultatima i naučnim doprinosom. Po završetku izlaganja, članovi Komisije su postavljali pitanja, na koja je kandidat uspješno odgovorio i dali komentare i sugestije za uspješan završetak doktorske teze. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat uspješno odbranio polazna istraživanja i da je odabrana tema za izradu doktorske disertacije podobna.</p>	

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Planocelularni karcinom glave i vrata (HNSCC – Head and neck squamous cell carcinoma) je šesti najčešći maligni oblik tumora u svijetu u razvijenim zemljama, sa godišnjom incidencom od preko 600.000 slučajeva. Planocelularni karcinom larinksa (LSCC - Laryngeal squamous cell carcinoma) je karcinom pločastih ćelija glave i vrata i čini više od 95% svih malignih tumora larinksa. U svijetu čini 10% malignih oboljenja kod muškaraca i 4% kod žena. Progresivni lokalni rast LSCC utiče na izuzetno važne funkcije govora, gutanja i disanja (1).

Pacijenti sa malignim tumorom larinksa su uglavnom uzrasta od 50-70 godina. U studiji koja je obuhvatila po 40 pacijenata sa glotisnim i supraglotisnim tumorom, Zvrko nalazi da je prosječna starost bolesnika sa supraglotisnim tumorom 55,3 godine a onih sa glotisnim karcinomom 63,2 godina, i ta razlika je bila visoko statistički značajna (2). U većini evropskih zemalja, za razliku od SAD, dominiraju tumori lokalizovani u glotisu. Veća učestalost supraglotisnih od glotisnih tumora je registrovana u Italiji, Poljskoj, Slovačkoj, Turskoj, Crnoj Gori (2).

Uprkos značajnom napretku u dijagnostičkim i terapijskim tehnikama, rezultati liječenja su ostali loši i u posljednjih 30 godina nije došlo do značajnijeg poboljšanja petogodišnje stope preživljavanja za pacijente sa LSCC (3). Niske stope preživljavanja dijelom su posljedica neuspjeha u ranoj dijagnozi, što se uglavnom pripisuje nedostatku odgovarajućih skrining programa i dijagnostičkih biomarkera. Stoga je neophodna identifikacija novih biomarkera za ranu dijagnozu, stratifikaciju rizika i ciljanu terapiju raka grkljana (4).

Biomarker je, prema definiciji Nacionalnog instituta za rak (National Cancer Institute), „biološki molekul koji se nalazi u krvi, drugim tjelesnim tečnostima ili tkivima što je znak normalnog ili patološkog procesa ili stanja ili bolesti (5). Biomarker se može koristiti i da se vidi koliko dobro oboljeli reaguje na terapiju. Biomarkeri su kategorisani kao dijagnostički, prognostički ili prediktivni (5). Savremena istraživanja naglašavaju potrebu za boljim razumijevanjem ekspresije imunoloških biomarkera koji mogu ponuditi prognostičke informacije, olakšati kliničko odlučivanje, poboljšati terapijsku efikasnost i svesti na minimum neželjene efekte liječenja. Imuni odgovor na tumore je složen, uključuje interakciju nekoliko tipova ćelija i ima važnu ulogu u progresiji različitih vrsta solidnih tumora.

B2. Cilj i hipoteze

Neosporna je potreba za razvojem novih biomarkera za otkrivanje rane faze bolesti, preciznim predviđanjem prognoze i odgovarajućim izborom terapije za poboljšanje preživljavanja pacijenata sa LSCC-om. Međutim, tumorski biomarker mora se karakterisati tačnošću, mogućnošću ponavljanja i pouzdanošću u cilju da bude klinički koristan i da se može koristiti kao vodič u tretmanu.

Ciljevi:

1. Utvrditi prisustvo PDL1 u tkivu karcinoma larinksa supraglotisne lokalizacije
2. Utvrditi prisustvo PDL1 u tkivu karcinoma larinksa glotisne lokalizacije
3. Utvrditi prisustvo TILa u tkivu karcinoma larinksa supraglotisne lokalizacije
4. Utvrditi prisustvo TILa u tkivu karcinoma larinksa glotisne lokalizacije
5. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na veličinu primarnog tumora (T status)
6. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na status regionalnih limfnih nodusa (N status)
7. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na stadijum tumora
8. Odrediti prognostičku vrijednost PDL1 i TIL za karcinome larinksa (pojava recidiva, metastaza i preživljavanje)

9. Odrediti korelaciju ekspresije između PDL1 i TIL markera u karcinomu larinksa

Hipoteze:

- 1.Postoji značajna povezanost pojačane ekspresije TIL markera i povoljnog ishoda oboljelih od karcinoma larinksa.
- 2.Postoji značajna povezanost pojačane ekspresije PDL1 markera i nepovoljnog ishoda oboljelih od karcinoma larinksa.

B3. Metode i plan istraživanja

U studiji će biti uključeno ukupno 80 pacijenata sa LSCC-om koji su hirurški liječeni u Klinici za ORL i MFH, Kliničkog centra Crne Gore. Studijsku grupu činiće 40 pacijenata sa glotisnim, a 40 pacijenata sa supraglotisnim tumorom. Obje grupe, glotisne i supraglotisne lokalizacije, sastojati će se od 20 pacijenata s ranim (TNM stadij I i II) i 20 pacijenata s uznapredovalim (TNM stadija III i IV) stadijumom karcinoma. Kliničke informacije, uključujući pol, starost, histološku ocjenu, klasifikaciju primarnog tumora (T), nodalni status(N), stadijum TNM-a i onkološki ishod, će se dobiti retrospektivno iz kliničkih podataka. Patološki stadijum će biti utvrđen prema 8. TNM klasifikaciji malignih tumora UICC/AJCC (International Union Against Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)). Pacijenti sa drugim primarnim tumorom, pacijenti sa započetom primarnom radioterapijom i/ili hemoterapijom se neće razmatrati. U analizi kliničkih podataka loš onkološki ishod definišemo kao recidiv bolesti ili pojava metastaza nakon liječenja. Podaci će se dobijati iz arhive Klinike za ORL i MFH i Instituta za onkologiju i radioterapiju. Preživljavanje bez bolesti će se izračunavati od vremena završetka liječenja do pojave recidiva tumora i/ili pojave metastaza.

Svih 80 uzoraka arhivskog tkiva pripadaju Centru za patologiju KCCG, fiksirani su u formalinu i uklopljeni u parafinske blokove, a potiču od lokalnih ili proširenih operativnih resekcija larinksa histološki potvrđenog LSCC. Dijagnoza i klasifikacija LSCC se vrši prema kriterijumima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2017). Studija će se raditi skladu s preporukama za izvještavanje za prognostičke studije tumor markera pomoću biološkog materijala (RE-MARK) (18).

Histološka analiza limfocita koji infiltriraju tumor (TIL)

Evaluacija tumor infiltrirajućih limfocita (TIL) će se izvoditi u cijelim siječcima obojenim hematoksilin-eozinom (H&E), u skladu sa standardizovanom metodologijom i smjericama Internacionalne radne grupe za TIL (International TILS Working Group, <https://www.tilsinbreastcancer.org>). Procenat prisustva stromalnog TILa određen je površinom koju zauzimaju mononuklearne inflamatorne ćelije nad ukupnom intratumorskom stromalnom površinom unutar granica invazivnog tumora. Gustina stromalnih TIL označava se kao kontinuirani procenat i za analizu je kategorisana kao: nema ili fokalno prisustvo TILa ako je <5%, niska ako je između 5-50%, a visoka ako je > 50% (19).

Određivanje ekspresije PDL1 markera u tumorskom tkivu

Nakon evaluacije tumor infiltrirajućih limfocita (TIL) u isječku tumorskog tkiva, biće markirano kružno područje, u području graničnog dijela vitalnog tumorskog, sa najgušćim TIL om, prečnika 5mm. Zatim će se korišćenjem Quick Ray igle prečnika 3mm izdvojiti označeni dijelovi (tkivni mikroerej, TMA) iz parafinskog bloka odabranog isječka tumorskog tkiva. U daljoj proceduri pripreme tkivnih mikroereja svih pacijenata biće korišćen Quick Ray Manual Tissue Microarray set. Nakon pripreme TMA, biće radeni rezovi debljine 4 mikrometra, koji će biti imunohistohemijski bojani korišćenjem PDL1 antitijela. Pozitivnim rezultatom će biti smatrana membranska i/ili citoplazmatska pozitivnost, bilo kog intenziteta u imunološkim ćelijama, sa cut off $\geq 5\%$ (20).

Analiza podataka

Ispitanici će biti razvrstani prema TNM klasifikaciji (T1 i T2, odnosno T3 i T4, N0 odnosno N+,

M0 odnosno M+), stadijumu bolesti (rani- I i II, odnosno uznapredovali- III i IV), lokalizaciji tumora (supraglotis, glotis), polu i starosnoj dobi (do 65 godina, odnosno 65 i više godina). Na ovaj način formirane grupe bolesnika će biti upoređivane u odnosu na stepen ekspresije ispitivanih markera. Klinički tok bolesti (pojava recidiva, metastaza, preživljavanje) biće koreliran sa stepenom ekspresije korišćenih markera. Preživljavanje će se odrediti kao razdoblje od postavljene dijagnoze do datuma posljednje kontrole u Klinici za ORL i MFH KCCG, iskazano u mjesecima.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi će se koristiti Chi kvadrat test za kategoričke podatke i Fisher-ov test za kategoričke podatke sa ograničenim brojem frekvencija. Pearsonova korelacija će se koristiti za testiranje odnosa između različitih markera. Coxov regresioni model će se koristiti za višestruku regresionu analizu. Pacijenti bez recidiva tumora će se cenzurisati prilikom posljednjeg praćenja. Ukupno vrijeme preživljavanja definisano je kao interval između datuma operacije i datuma posljednje kontrole u praćenju pacijenta ili njegove smrti. Stope preživljavanja će se izračunavati metodom Kaplan-Meiera i poredić se među podgrupama pacijenata koristeći log-rank test. Smatra se da vrijednosti $P < 0,05$ pokazuju značajnu razliku. Sve statističke analize vršiće se pomoću SPSS verzije 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Etičke norme studije

Studija će se raditi u skladu sa etičkim smjernicama „Helsinške deklaracije svjetskog ljekarskog udruženja - etički principi za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte“ usvojene od strane 18. Generalne skupštine WMA, Helsinki, Finska, juna 1964., revidirane u Tokiju 2004. Od etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore biće zatraženo da odobri ovu studiju. Ne trebamo dodatni informisani pristanak za upotrebu uzoraka u ovoj studiji jer će se koristiti samo arhivirani materijal.

B4. Naučni doprinos

Kako je mestastaziranje malignih tumora višestepeni proces smatra se da će biti potrebno određivati više od jednog markera u cilju procjene invazivnosti tumora, otkrivanju metastaza i određivanju prognoze u svakom pojedinačnom slučaju. Rezultati ovog istraživanja bi mogli imati značaj u rasvjetljavanju kompleksnog procesa metastaziranja malignih tumora i određivanju kliničkog značaja ekspresije tumorskih markera PDL1 i TIL. Očekuje se da će rezultati pokazati da je ekspresija PDL1 i TIL markera u karcinomu larinksa značajno povezana sa stadijumom tumora i sa prognozom bolesti. Dodatne informacije koje bi mogle da ukažu na povećan rizik za razvoj metastaza u vratu su značajne jer pomažu u planiranju liječenja, posebno kada ne postoje palpabilne ili detektabilne cervikalne metastaze. Očekuje se da će rezultati ovog istraživanja pokazati da je ekspresija PDL1 i TIL markera u karcinomu larinksa značajno povezana sa postojanjem metastaza u limfnim čvorovima vrata.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja predložene doktorske disertacije sprovodiće se u Klinici za ORL i Klinici za patologiju KCCG, kako su svi materijali kao i planirane metode istraživanje dostupne, zaključujemo da je istraživanje i finansijski i organizaciono izvodljivo.





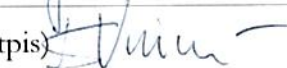


Popis literature:

1. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(2):123-41. doi:10.1016/j.coms.2014.01.001
2. Zvrko E. Angiogeneza i adherencija ćelija kod karcinoma larinksa. Zadužbina Andrejević, Beograd, Srbija, 2010, str 13-4. ISBN 978-86-7244-885-6.
3. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. PMC7944998
4. Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I, Psyrri A. Diagnostic Tumor Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Front Oncol.* 2019;9:827. doi: 10.3389/fonc.2019.00827.
5. Mishra A, Verma M. Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? *Cancers (Basel).* 2010;2(1):190-208. doi: 10.3390/cancers2010190.
6. de Ruiter EJ, Ooft ML, Devriese LA, Willems SM. The prognostic role of tumor infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017;6(11):e1356148. doi: 10.1080/2162402X.2017.1356148.
7. Pretscher D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M, Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T-cells and CD20+ B-cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2009;9:292. doi: 10.1186/1471-2407-9-292.
8. Distel LV, Fickenscher R, Dietel K, Hung A, Iro H, Zenk J, Nkenke E, Büttner M, Niedobitek G, Grabenbauer GG. Tumour infiltrating lymphocytes in squamous cell carcinoma of the oro- and hypopharynx: prognostic impact may depend on type of treatment and stage of disease. *Oral Oncol.* 2009;45(10):e167-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.05.640
9. Ogino, T., Shigyo, H., Ishii, H., Katayama, A., Miyokawa, N., Harabuchi, Y., & Ferrone, S. (2006). HLA Class I Antigen Down-regulation in Primary Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Lesions as a Poor Prognostic Marker. *Cancer Res.* 2006;66(18):9281-9. doi: 10.1158/0008-5472.
10. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.
11. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023-39. doi:10.2147/OTT.S105862
12. Müller T, Braun M, Dietrich D, Aktakin S, Höft S, Kristiansen G, Göke F, Schröck A, Brägelmann J, Held SAE, Bootz F, Brossart P. PD-L1: a novel prognostic biomarker

- in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(32):52889-52900. doi: 10.18632/oncotarget.17547.
13. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, Shen KH, Chen MK, Lee H, Yeh KT, Chen CJ. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142656. doi: 10.1371/journal.pone.0142656.
 14. Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, Kotoula V, Rampias T, Chatzopoulos K, Perisanidis C, Kontos CK, Giotakis AI, Scorilas A, Rimm D, Sasaki C, Fountzilas G, Psyrri A. Evaluation of PD-L1 Expression and Associated Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):704-13. doi: 10.1158/1078-0432.
 15. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139-45. doi: 10.1158/0008-5472.
 16. Yang WF, Wong MCM, Thomson PJ, Li KY, Su YX. The prognostic role of PD-L1 expression for survival in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018;86:81-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.016.
 17. Ai L, Chen J, Yan H, He Q, Luo P, Xu Z, Yang X. Research Status and Outlook of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:3625-49. doi: 10.2147/DDDT.S267433.
 18. Lisa M. McShane, Douglas G. Altman, Willi Sauerbrei, Sheila E. Taube, Massimo Gion, Gary M. Clark, for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics, Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK), *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2005;97(16):1180-4, doi.org/10.1093/jnci/dji237
 19. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van Den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO*.2015;26:259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450
 20. Downes MR, Slodkowska E, Katabi N, Jungbluth AA, Xu B. Inter- and intraobserver agreement of programmed death ligand 1 scoring in head and neck squamous cell carcinoma, urothelial carcinoma and breast carcinoma. *Histopathology* 2020 ;76(2):191-200.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, javnog izlaganja kandidata i nakon diskusije. Komisija je dala pozitivnu ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata. Komisija je mišljenja da je predložena tema aktuelna i da zadovoljava nivo doktorske disertacije, sa prepoznatljivim naučnim doprinosom, kao i da dr Muhedin Kadić ima potencijal za samostalan istraživački rad

<p>nakon što je plan istraživanja uspješno odbranio. Stoga, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.</p>		
Prijedlog izmjene naslova		
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije		
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora		
/		
Planirana odbrana doktorske disertacije		
2023. godine		
Izdvojeno mišljenje		
/		
Napomena		
(popuniti po potrebi)		
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 prijave doktorske disertacije		
Prof. dr Milica Martinović – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora.	(Potpis)	
Doc. dr Elvir Zvrko, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora.	(Potpis)	
Prof. dr Ljiljana Vučković – vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora.	(Potpis)	
Prof. dr Snežana Ješić – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Srbija.	(Potpis)	
Prof. dr Filip Vukmirović - redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, Crna Gora.	(Potpis)	
U Podgorici, 11.01.2022	 MP	DEKAN 

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Milica Martinović	Etička načela u retrospektivnoj studiji Informisani pristanak pacijenta
Doc. dr Elvir Zvrko	Formiranje uzorka
Prof. dr Ljiljana Vučković	Skorovanje imunohistohemijskog nalaza
Prof. dr Snežana Ješić	Terapijski značaj određivanja PDL1
Prof. dr Filip Vukmirović	Razlike u microarrey i standardnoj tehnici PH analize – prednosti
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno:	29.06.2021		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	907		

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijavate medoktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Doktor medicine, Muhedin Kadić
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina - Doktorske studije
Broj indeksa	11/2019
Ime i prezime roditelja	Salih Kadić
Datum i mjesto rođenja	08.07.1983, Bijelo Polje
Adresa prebivališta	Bulevar Stanka Radonjića 29, Podgorica
Telefon	068104049 ili 069198289
E-mail	dino.kadic@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	2019- i dalje – student doktorskih studija Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, studijski program Medicina 2015- 2019 Specijalizacija iz otorinolaringologije 2002- 2009 Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu 1998- 2002 Gimnazija Bijelo Polje 1990- 1998 Osnovna škola, Bijelo Polje
Radno iskustvo	2019- Specijalista ORL u Institutu za bolesti djece KCCG 2015- 2019 Ljekar na specijalizaciji iz ORL, Klinički centar CG 2012- 2015 HMP Bar, ljekar u timu HMP 2010- 2012 Dom zdravlja u Sarajevu, BiH 2009- 2010 Opšta bolnica "Abdulah Nakaš", Sarajevo, Bosna i Hercegovina
Popis radova	<ol style="list-style-type: none">1. M. Kadić, M. Pupović, M. Stanišić. Strana tijela donjih disajnih puteva kod djece. Zbornik radova: 2. Open Medical Institute ENT Symposium Montenegro 2019 i 5. Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 3-5.10.2019., Podgorica, str. 422. M. Pupović, S. Stojanović, O. Jovičević, M. Kadić, G. Asanović. Oštećenje sluha u sklopu Waardenburg-ovog sindroma: prikaz slučaja. Zbornik radova: 2. Open Medical Institute ENT Symposium Montenegro 2019 i 5. Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 3-5.10.2019., Podgorica, str. 36.3. M. Kadić, B. Bukurov, N. Arsović. Rezultati hirurškog liječenja pacijenata sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva- naša iskustva. Medicinski zapisi (Medicalessays). 2018; str.52.

	4. M. Kadic, A. MeholjicImportanceofEarlyHabilitationofChildrenwithDownSyndrome in Achieving Motor patterns. <i>Materia Socio-Medica</i> .2010; 22(3): 175-7.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Ekspresija liganda programirane smrti-1 (PD-L1) i tumor-infiltrišućih limfocita (TIL) kao prognostičkih markera kod karcinomalarinksa
Na engleskom jeziku	Expressionofprogrammeddeathligand-1 (PD-L1) and tumor-infiltratinglymphocytes (TIL) as prognosticmarkers in laryngealcancer
Obrazloženje teme	
<p>Planocelularnikarcinom glave i vrata (HNSCC – Headandnecksquamouscellcarcinoma) je šesti najčešći maligni oblik tumora u svijetu u razvijenim zemljama, sa godišnjom incidencom od preko 600.000 slučajeva. Planocelularnikarcinomlarinksa (LSCC - Laryngealsquamouscellcarcinoma) je karcinom pločastih ćelija glave i vrata i čini više od 95% svih malignih tumora larinksa. U svijetu čini 10% malignih oboljenja kod muškaraca i 4% kod žena. Progresivni lokalni rast LSCC utiče na izuzetno važne funkcije govora, gutanja i disanja (1).</p> <p>Pacijenti sa malignim tumorom larinksa su uglavnom uzrasta od 50-70 godina. U studiji koja je obuhvatila po 40 pacijenata sa glotisnim i supraglotisnim tumorom, Zvrko nalazi da je prosječna starost bolesnika sa supraglotisnim tumorom 55,3 godine a onih sa glotisnimkarcinomom 63,2 godina, i ta razlika je bila visoko statistički značajna (2). U većini evropskih zemalja, za razliku od SAD, dominiraju tumori lokalizovani u glotisu. Veća učestalost supraglotisnih od glotisnih tumora je registrovana u Italiji, Poljskoj, Slovačkoj, Turskoj, Crnoj Gori (2).</p> <p>Uprkos značajnom napretku u dijagnostičkim i terapijskim tehnikama, rezultati liječenja su ostali loši i u posljednjih 30 godina nije došlo do značajnijeg poboljšanja petogodišnje stope preživljavanja za pacijente sa LSCC (3). Niske stope preživljavanja dijelom su posljedica neuspjeha u ranoj dijagnozi, što se uglavnom pripisuje nedostatku odgovarajućih skrining programa i dijagnostičkih biomarkera. Stoga je neophodna identifikacija novih biomarkera za ranu dijagnozu, stratifikaciju rizika i ciljanu terapiju raka grkljana (4).</p> <p>Biomarker je, prema definiciji Nacionalnog instituta za rak (NationalCancer Institute), „biološki molekul koji se nalazi u krvi, drugim tjelesnim tečnostima ili tkivima što je znak normalnog ili patološkog procesa ili stanja ili bolesti (5). Biomarker se može koristiti i da se vidi koliko dobro oboljeli reaguje na terapiju. Biomarkeri su kategorisani kao dijagnostički, prognostički ili prediktivni (5).</p> <p>Savremena istraživanja naglašavaju potrebu za boljim razumijevanjem ekspresije imunoloških biomarkera koji mogu ponuditi prognostičke informacije, olakšati kliničko odlučivanje, poboljšati terapijsku efikasnost i svesti na minimum neželjene efekte liječenja. Imuni odgovor na tumore je složen, uključuje interakciju nekoliko tipova ćelija i ima važnu ulogu u progresiji različitih vrsta solidnih tumora.</p>	
Pregledistraživanja	
<p>Tumor-infiltrišuće ćelije imunološkog sistema, uključujući T i B limfocite, makrofage ili neutrofile, mogu imati ili negativan ili pozitivan efekat na imunološki odgovor domaćina. Planocelularnekarcinome glave i vrata obično karakterišu različiti profili tumor-infiltrišućih limfocita (TIL). Procjena supresivnih uloga različitih podvrsta TIL-a u mikrookolini tumora može poboljšati naše razumijevanje imunopatogeneze karcinoma i definisati podgrupe</p>	

pacijenata koji imaju veću vjerovatnoću da će odgovoriti na imunoterapiju.

Smatra se da su citotoksični CD8⁺ TIL glavni činioci ćelijski posredovanog imuniteta usmjerenog protiv tumorskih ćelija. CD8⁺ je glikoprotein koji čini heterodimer alfa i beta lanaca koji su kovalentno povezani disulfidnom vezom. Visoka infiltracija tumora sa CD8⁺ TIL ukazuje na povoljniji ishod u HNSCC (6), ali i kod bolesnika s karcinomom dojke, kolorektalnim karcinomom, kao i karcinomima jajnika, bubrega i pluća. Pretscher sa saradnicima (7) otkrio je smanjeni broj CD8⁺ TIL-a u metastatskim cervikalnim limfnim čvorovima kod primarnog HNSCC što može biti od značaja za prognozu bolesti pacijenta. Distel sa saradnicima (8) je izvijestio o boljem preživljavanju kod 62 bolesnika s HNSCC-om i jakim CD8⁺ ekspresijom. Kod 63 bolesnika s rakom grkljana, Ogino i dr. (9) su izvijestili da bolesnici s niskim nivoom CD8⁺ TIL-om imaju loše preživljavanje. Različiti su rezultati dobijeni vezano za prognostičku važnost infiltracije TIL-a u različitim dijelovima tumora. Najnoviji dokazi govore da CD8⁺ TIL predstavljaju obećavajući prognostički marker za identifikaciju veće vjerovatnoće napredovanja bolesti i kraće preživljavanje bolesnika sa planocelularnim karcinomom glave i vrata. Upotreba CD8⁺ T limfocita kao markera za predviđanje recidiva i smrti povezanih s rakom može imati direktne translacijske implikacije jer pacijenti visokog rizika mogu imati koristi od nove imunoterapije koja podstiče aktivnost T-ćelija.

PD-L1 (Ligand programirane smrti 1) je transmembranski protein koji služi kao imunološki čuvar u posredovanju dinamičkih unakrsnih relacija između TIL-a i tumorskih ćelija. Pretpostavlja se da PD-L1 pojačava agresivni fenotip tumora dopuštajući tumorskim ćelijama da izbjegniju imunološki sistem domaćina uspostavljanjem imunosupresivnog mikrookruženja. Koekspresija PD-L1 i njegovog receptora PD-1 (programirana smrt 1) izaziva inhibiciju limfocitne proliferacije i sekrecije citokina posredovanih T-ćelijskim receptorima. Pretpostavlja se da je PD-L1 uzrokovana supresija imunološkog nadzora pokazatelj progresije tumora i lošeg preživljavanja (10).

Prekomjerna ekspresija PD-L1 je povezana s lošijim ukupnim preživljavanjem (OS – overall survival) za rak jednjaka, rak želuca, hepatocelularni karcinom, urotelijalni karcinom, kolorektalni karcinom (11). Muller i dr. utvrdili su da je visoka PD-L1 ekspresija takođe česta kod HNSCC-a i povezana je sa lošim ishodom, nezavisnim od porijekla tumora (12). U svom istraživanju potvrdili su da je ekspresija PD-L1 bila prognostički biomarker, nezavisno od drugih poznatih prognostičkih faktora kao što su stadijum i stependiferentovanost tumora. Multivarijantna analiza otkrila je visoku PD-L1 ekspresiju kao nezavisni faktor rizika kod muškaraca i pušača sa karcinomom pločastih ćelija usne šupljine (13). Prema našim saznanjima značaj PDL ekspresije kod LSCC ispitivan je u malom broju studija, tako su Vassilakopoulou i saradnici utvrdili povoljnu prognozu kod pacijenata sa LSCC i pozitivnom PDL1 ekspresijom (14).

Nedavna istraživanja ukazuju da se PD-L1 i TIL-ovi mogu kombinovati da bi se mikrookolina tumora svrstala u četiri tipa, na osnovu različitih nivoa ekspresije PD-L1 i varijabilne zastupljenosti TIL-a (15). Prvi tip nosi naziv „adaptivna imunološka otpornost“ i karakterisan je velikim brojem TIL-a i sa pozitivnom PD-L1 ekspresijom. Četvrti tip, koji je označen kao "imunološka tolerancija" ima veliki broj TIL-a, ali negativan PD-L1. Drugi tip je "imunološka nezrelost" koja označava nedostatak TIL-a i negativnu PD-L1 ekspresiju, dok treći ima nedostatak TIL-a i pokazuje pozitivnu PD-L1 ekspresiju indukovanu intrinzičnim onkogenim putevima. Yang i dr. izvijestili su da je bolesnike sa uznapredovalim HNSCC-om i sa kombinovanom niskom ekspresijom TIL-a i visokom ekspresijom PD-L1 karakterisalo slabo preživljavanje. Nedavno istraživanje pokazalo je da gustina TIL-a korelira

sa ekspresijom PD-L1 proteina u LSSC. I visoki nivo TIL-a i PD-L1 nezavisno su povezani s boljim preživljavanjem bez bolesti i ukupnim preživljavanjem u multivarijantnoj analizi (16).

Nedavno predstavljanje rezultata da je blokada kontrolne tačke PD-1/ PD-L1 efikasna za nekoliko karcinoma, uključujući melanom i ne-sitnoćelijski karcinom pluća, dovelo je do kliničkog testiranja PD-1/ PD-L1 inhibitora u HNSCC. Prema trenutnim dokazima u HNSCC-u, pacijenti s pozitivnom PD-L1 ekspresijom pokazali su bolje reakcije ili rezultate preživljavanja od terapije blokadom PD-1/ PD-L1. Rana klinička ispitivanja na pacijentima s rekurentnom ili metastatskom HNSCC koja su koristila anti-PD-1 antitijela nivolumab ili pembrolizumab pokazala su dobru kliničku efikasnost (17).

Cilj i hipoteze

Neosporna je potreba za razvoj novih biomarkera za otkrivanje rane faze bolesti, preciznim predviđanjem prognoze i odgovarajućim izborom terapije za poboljšanje preživljavanja pacijenata sa LSCC-om. Međutim, tumorski biomarker mora se karakterisati tačnošću, mogućnošću ponavljanja i pouzdanošću u cilju da bude klinički koristan i da se može koristiti kao vodič u tretmanu.

Ciljevi:

1. Utvrditi prisustvo PDL1 u tkivu karcinoma larinksa supraglotisne lokalizacije
2. Utvrditi prisustvo PDL1 u tkivu karcinoma larinksa glotisne lokalizacije
3. Utvrditi prisustvo TILa u tkivu karcinoma larinksa supraglotisne lokalizacije
4. Utvrditi prisustvo TILa u tkivu karcinoma larinksa glotisne lokalizacije
5. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na veličinu primarnog tumora (T status)
6. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na status regionalnih limfnih nodusa (N status)
7. Utvrditi nivo ekspresije PDL1 i TIL markera u odnosu na stadijum tumora
8. Odrediti prognostičku vrijednost PDL1 i TIL za karcinom larinksa (pojava recidiva, metastaza i preživljavanje)
9. Odrediti korelaciju ekspresije između PDL1 i TIL markera u karcinoma larinksa

Hipoteze:

1. Postoji značajna povezanost pojačane ekspresije TIL markera i povoljnog ishoda oboljelih od karcinoma larinksa.
2. Postoji značajna povezanost pojačane ekspresije PDL1 markera i nepovoljnog ishoda oboljelih od karcinoma larinksa.

Materijali, metode i plan istraživanja

U studiji će biti uključeno ukupno 80 pacijenata sa LSCC-om koji su hirurški liječeni u Klinici za ORL i MFH, Kliničkog centra Crne Gore. Studijsku grupu činiće 40 pacijenata saglotisnim, a 40 pacijenata sasupraglotisnim tumorom. Obje grupe, glotisne i supraglotisne lokalizacije, sastojati će se od 20 pacijenata s ranim (TNM stadij I i II) i 20 pacijenata s uznapredovalim (TNM stadija III i IV) stadijumom karcinoma. Kliničke informacije,

uključujući pol, starost, histološku ocjenu, klasifikaciju primarnog tumora (T), nodalni status (N), stadijum TNM-a i onkološki ishod, će se dobiti retrospektivno iz kliničkih podataka. Patološki stadijum će biti utvrđen prema 8. TNM klasifikaciji malignih tumora UICC/AJCC (International Union Against Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC)). Pacijenti sa drugim primarnim tumorom, pacijenti sa započetom primarnom radioterapijom i/ili hemoterapijom se neće razmatrati. U analizi kliničkih podataka loš onkološki ishod definišemo kao recidiv bolesti ili pojava metastaza nakon liječenja. Podaci će se dobijati iz arhive Klinike za ORL i MFH i Instituta za onkologiju i radioterapiju. Preživljavanje bez bolesti će se izračunavati od vremena završetka liječenja do pojave recidiva tumora i/ili pojave metastaza.

Svih 80 uzoraka arhivskog tkiva pripadaju Centru za patologiju KCCG, fiksirani su u formalinu i uklopljeni u parafinske blokove, a potiču od lokalnih ili proširenih operativnih resekcija larinksa histološki potvrđenog LSCC. Dijagnoza i klasifikacija LSCC se vrši prema kriterijumima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2017). Studija će se raditi skladu s preporukama za izvještavanje za prognostičke studije tumor markera pomoću biološkog materijala (RE-MARK) (18).

Histološka analiza limfocita koji infiltriraju tumor (TIL)

Evaluacija tumor infiltrirajućih limfocita (TIL) će se izvoditi u cijelim siječcima obojenim hematoksilin-eozinom (H&E), u skladu sa standardizovanom metodologijom i smjernicama Internacionalne radne grupe za TIL (International TILS Working Group, <https://www.tilsinbreastcancer.org>). Procenat prisustva stromalnog TILa određen je površinom koju zauzimaju mononuklearne inflamatorne ćelije nad ukupnom intratumorskom stromalnom površinom unutar granica invazivnog tumora. Gustina stromalnih TIL označava se kao kontinuirani procenat i za analizu je kategorisana kao: nema ili fokalno prisustvo TILa ako je <5%, niska ako je između 5-50%, a visoka ako je > 50% (19).

Određivanje ekspresije PDL1 markera u tumorskom tkivu

Nakon evaluacije tumor infiltrirajućih limfocita (TIL) u isječku tumorskog tkiva, biće markirano kružno područje, u području graničnog dijela vitalnog tumorskog, sa najgušćim TIL om, prečnika 5mm. Zatim će se korišćenjem QuickRay igle prečnika 3mm izdvojiti označeni dijelovi (tkivni mikroerej, TMA) iz parafinskog bloka odabranog isječka tumorskog tkiva. U daljoj proceduri pripreme tkivnih mikroereja svih pacijenata biće korišćen QuickRay Manual Tissue Microarray set. Nakon pripreme TMA, biće radeni rezovi debljine 4 mikrometra, koji će biti imunohistohemijski bojani korišćenjem PDL1 antitijela. Pozitivnim rezultatom će biti smatrana membranska i/ili citoplazmatska pozitivnost, bilo kog intenziteta u imunološkim ćelijama, sa cutoff $\geq 5\%$ (20).

Analiza podataka

Ispitanici će biti razvrstani prema TNM klasifikaciji (T1 i T2, odnosno T3 i T4, N0 odnosno N+, M0 odnosno M+), stadijumu bolesti (rani- I i II, odnosno uznapredovali- III i IV), lokalizaciji tumora (supraglotis, glotis), polu i starosnoj dobi (do 65 godina, odnosno 65 i više godina). Na ovaj način formirane grupe bolesnika će biti upoređivane u odnosu na stepen ekspresije ispitivanih markera. Klinički tok bolesti (pojava recidiva, metastaza, preživljavanje) biće koreliran sa stepenom ekspresije korišćenih markera. Preživljavanje će se odrediti kao razdoblje od postavljene dijagnoze do datuma posljednje kontrole u Klinici za ORL i MFH KCCG, iskazano u mjesecima.

Statistička obrada podataka

U statističkoj obradi će se koristiti Chi kvadrat test za kategoričke podatke i Fisher-ov test za kategoričke podatke sa ograničenim brojem frekvencija. Pearsonova korelacija će se koristiti za testiranje odnosa između različitih markera. Coxovregresioni model će se koristiti za višestruku regresionu analizu. Pacijenti bez recidiva tumora će se cenzurisati prilikom posljednjeg praćenja. Ukupno vrijeme preživljavanja definisano je kao interval između datuma operacije i datuma posljednje kontrole u praćenju pacijenta ili njegove smrti. Stope preživljavanja će se izračunavati metodom Kaplan-Meiera i poređiće se među podgrupama pacijenata koristeći log-rank test. Smatra se da vrijednosti $P < 0.05$ pokazuju značajnu razliku. Sve statističke analize vršiće se pomoću SPSS verzije 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Etičke norme studije

Studija će se raditi u skladu sa etičkim smjernicama „Helsinške deklaracije svjetskog ljekarskog udruženja - etički principi za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte“ usvojene od strane 18. Generalne skupštine WMA, Helsinki, Finska, juna 1964., revidirane u Tokiju 2004. Od etičkog komiteta Kliničkog centra Crne Gore biće zatraženo da odobri ovu studiju. Ne trebamo dodatni informisani pristanak za upotrebu uzoraka u ovoj studiji jer će se koristiti samo arhivirani materijal.

Očekivani naučni doprinos

Kako je metastaziranje malignih tumora višestepeni proces, smatra se da će biti potrebno odrediti više od jednog markera u cilju procjene invazivnosti tumora, otkrivanja metastaza i određivanja prognoze u svakom pojedinačnom slučaju. Rezultati ovog istraživanja bi mogli imati značaj u rasvjetljavanju kompleksnog procesa metastaziranja malignih tumora i određivanju kliničkog značaja ekspresije tumorskih markera PDL1 i TIL. Očekuje se da će rezultat pokazati da je ekspresija PDL1 i TIL markera u karcinomularinjsa značajno povezana sa stadijumom tumora i sa prognozom bolesti. Dodatne informacije koje bi mogle da ukažu na povećan rizik za razvoj metastaza u vratu su značajne jer pomažu u planiranju liječenja, posebno kada ne postoje palpabilne ili detektibilne cervikalne metastaze. Očekuje se da će rezultat ovog istraživanja pokazati da je ekspresija PDL1 i TIL markera u karcinomularinjsa značajno povezana sa postojanjem metastaza u limfnim čvorovima vrata.

Spisak objavljenih radova kandidata

1. M. Kadić, M. Pupović, M. Stanišić. Strana tijela donjih disajnih puteva kod djece. Zbornik radova: 2. Open Medical Institute ENT Symposium Montenegro 2019 i 5. Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 3-5.10.2019., Podgorica, str 42.
2. M. Pupović, S. Stojanović, O. Jovičević, M. Kadić, G. Asanović. Oštećenje sluha u sklopu Waardenburg-ovog sindroma: prikaz slučaja. Zbornik radova: 2. Open Medical Institute ENT Symposium Montenegro 2019 i 5. Simpozijum otorinolaringologa Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 3-5.10.2019., Podgorica, str. 36.
3. M. Kadić, B. Bukurov, N. Arsović. Rezultati hirurškog liječenja pacijenata sa hroničnim zapaljenjem srednjeg uva- naša iskustva. Medicinski zapisi (Medicalessays). 2018; str.52.
4. M. Kadic, A. Meholjić Importance of Early Habilitation of Children with Down Syndrome in Achieving Motor patterns. *Materia Socio-Medica*, 2010; 22(3): 175-7.

Popis literature

1. Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiologic trends in head and neck cancer and aids in diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(2):123-41. doi:10.1016/j.coms.2014.01.001
2. Zvrko E. Angiogeneza i adherencija ćelija kod karcinoma larinksa. Zadužbina Andrejević, Beograd, Srbija, 2010, str 13-4. ISBN 978-86-7244-885-6.
3. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3. PMC7944998
4. Economopoulou P, de Bree R, Kotsantis I, Psyrris A. Diagnostic Tumor Markers in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) in the Clinical Setting. *Front Oncol.* 2019;9:827. doi: 10.3389/fonc.2019.00827.
5. Mishra A, Verma M. Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? *Cancers (Basel).* 2010;2(1):190-208. doi: 10.3390/cancers2010190.
6. de Ruyter EJ, Ooft ML, Devriese LA, Willems SM. The prognostic role of tumor infiltrating T-lymphocytes in squamous cell carcinoma of the head and neck: A systematic review and meta-analysis. *Oncoimmunology.* 2017;6(11):e1356148. doi: 10.1080/2162402X.2017.1356148.
7. Pretscher D, Distel LV, Grabenbauer GG, Wittlinger M, Buettner M, Niedobitek G. Distribution of immune cells in head and neck cancer: CD8+ T-cells and CD20+ B-cells in metastatic lymph nodes are associated with favourable outcome in patients with oro- and hypopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* 2009;9:292. doi: 10.1186/1471-2407-9-292.
8. Distel LV, Fickenscher R, Dietel K, Hung A, Iro H, Zenk J, Nkenke E, Büttner M, Niedobitek G, Grabenbauer GG. Tumour infiltrating lymphocytes in squamous cell carcinoma of the oro- and hypopharynx: prognostic impact may depend on type of treatment and stage of disease. *Oral Oncol.* 2009;45(10):e167-74. doi:

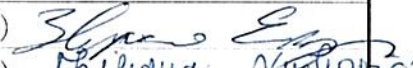
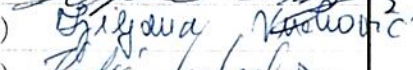

- 10.1016/j.oraloncology.2009.05.640
9. Ogino, T., Shigyo, H., Ishii, H., Katayama, A., Miyokawa, N., Harabuchi, Y., & Ferrone, S. (2006). HLA Class I Antigen Down-regulation in Primary Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Lesions as a Poor Prognostic Marker. *Cancer Res.* 2006;66(18):9281-9. doi: 10.1158/0008-5472.
 10. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.
 11. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2016;9:5023-39. doi:10.2147/OTT.S105862
 12. Müller T, Braun M, Dietrich D, Aktakin S, Höft S, Kristiansen G, Göke F, Schröck A, Brägelmann J, Held SAE, Bootz F, Brossart P. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(32):52889-52900. doi: 10.18632/oncotarget.17547.
 13. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, Shen KH, Chen MK, Lee H, Yeh KT, Chen CJ. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142656. doi: 10.1371/journal.pone.0142656.
 14. Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, Kotoula V, Rampias T, Chatzopoulos K, Perisanidis C, Kontos CK, Giotakis AI, Scorilas A, Rimm D, Sasaki C, Fountzilias G, Psyrri A. Evaluation of PD-L1 Expression and Associated Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016;22(3):704-13. doi: 10.1158/1078-0432.
 15. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75(11):2139-45. doi: 10.1158/0008-5472.
 16. Yang WF, Wong MCM, Thomson PJ, Li KY, Su YX. The prognostic role of PD-L1 expression for survival in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018;86:81-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.016.
 17. Ai L, Chen J, Yan H, He Q, Luo P, Xu Z, Yang X. Research Status and Outlook of PD-1/PD-L1 Inhibitors for Cancer Therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3625-49. doi: 10.2147/DDDT.S267433.
 18. Lisa M. McShane, Douglas G. Altman, Willi Sauerbrei, Sheila E. Taube, Massimo Gion, Gary M. Clark, for the Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. Reporting Recommendations for Tumor Marker Prognostic Studies (REMARK). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(16):1180-4, doi.org/10.1093/jnci/dji237
 19. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, Wienert S, Van Den Eynden G, Baehner FL, Penault-Llorca F, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer:

recommendations by an International TILs Working Group 2014. Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology/ESMO. 2015;26:259-71. doi: 10.1093/annonc/mdu450

20. Downes MR, Slodkowska E, Katabi N, Jungbluth AA, Xu B. Inter-and intraobserver agreement of programmed death ligand 1 scoring in head and neck squamous cell carcinoma, urothelial carcinoma and breast carcinoma. Histopathology 2020 ;76(2):191-200.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM


Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Doc. dr Elvir Zvrko	(Potpis) 
Drugi mentor	Prof. dr Ljiljana Vučković	(Potpis) 
Doktorand	Dr Muhedin Kadić	(Potpis) 

IZJAVA

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

U Podgorici,
(29.06.2021)


 Ime i prezime doktoranda
 dr Muhedin Kadić

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, 74/20 104/21) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Kadić Salih Muhedin, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Kadić Salih Muhedin**, rođen **08-07-1983** godine u mjestu **Bijelo Polje**, opština **Bijelo Polje**, Republika **Crna Gora**, upisan 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	"B"	(vrlodobar)	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" (9.75)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **40.00** ili **66.67%**
- indeks uspjeha **6.50**.

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, 07.03.2022 godine



SEKRETAR,
Kadić Salih