

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Branislav Milošević

**ISPITIVANJE UČESTALOSTI I ANALIZA ISHODA
TRUDNOĆE KOD PACIJENTKINJA SA
MALIGNIM BOLESTIMA DIJAGNOSTIKOVANIM
U TOKU TRUDNOĆE**

Doktorska disertacija

Beograd, Maj 2026.

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Branislav Milošević

**THE FREQUENCY AND ANALYSIS OF PREGNANCY
OUTCOMES IN PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES
DIAGNOSED DURING PREGNANCY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, May 2026.

MENTOR:

Prof. dr Katarina Stefanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof. dr Saša Kadija, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Željko Miković, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Vesna Kesić, emeritus profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu

Prim. dr Snežana Šušnjar, viši naučni saradnik, specijalista internističke onkologije, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

Prof. dr Nenad Šulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Prištini sa privremenim središtem u Kosovskoj Mitrovici

Zahvalnica

Prvo se zahvaljujem svojoj porodici, Heleni, Jasmini, Živku i Bojani. Hvala im za svu ljubav i strpljenje koji su mi pružili, čineći moj život lepšim, dali mi energije i snage da istrajem u ovom procesu.

Zatim želim da se zahvalim svojoj mentorki prof. dr Katarini Stefanović koja je uz mene od početka mog profesionalnog života, koja je iskazala poverenje, bila podrška i vetar u leđa kako u ovoj disertaciji tako i u profesionalnom razvoju kao ginekologa i akušera i koja je kao član a potom i predsednik Konzilijuma za kancer i humanu reprodukciju Klinike za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, a koji je Nacionalni centar za ovu oblast u Srbiji, veći deo svoje karijere posvetila ovoj tematici što je sada i prikazano kroz ovu disertaciju.

Posebno želim da se zahvalim i timu mog odeljenja Doc. dr Igoru Piliću, Doc. dr Jeleni Dotlić Babić, dr Aleksandri Beleslin, dr Olgi Mihaljević na nesebičnoj podršci i pomoći u svim aspektima ovog istraživanja, praktičnom vođenju i lečenju ovih visokorizičnih pacijentkinja, praćenju pacijentkinja, na strpljenju i neizmernoj pomoći oko same izrade disertacije, dobijanju i obradi rezultata i urađenoj statističkoj analizi. Moram da pomenem kolege specijalizante sa odeljenja, glavnu sestru Džemilu Stojanović, kao i sve sestre sa odeljenja očuvanja fertiliteta i onkofertiliteta KGA UKCS koji su svakodnevnim radom i svojom ljubaznošću pomagali nama da sprovedemo ovo istraživanje a posebno što su omogućili da se ove teško bolesne pacijentkinje prijatno i sigurno osećaju kod nas na Klinici.

Zatim želim da se zahvalim i svim drugim članovima Konzilijuma za kancer i humanu reprodukciju koji su godinama tu za ove pacijente i bez kojih disertacija ne bi ni postojala, Prof. dr Vesni Kesić, Prof. dr Oliveri Kontić Vučinić, Prof. dr Snežani Vidaković, Prof. dr Svetlani Spremović, Prof. dr Snežani Plešinac, Prof. dr Jeleni Stojnić i Prim. dr Svetlani Milenković. Zahvaljujem se i članovima onkološkog konzilijuma KGA UKCS i upravi Klinike Prof. dr Aleksandru Stefanoviću, Prof. dr Saši Kadiji i Prof. dr Ivani Likić kao i kolegama hemioterapeutima sa Instituta za radiologiju i onkologiju Srbije Prim. dr Snežani Šušnjar, Ass. dr Marijani Kovačević Milović, dr Anđeli Karaferić, dr Lidiji Pavlović, kolegama hematolozima na čelu sa Prof. dr Darkom Antićem i Prof. dr Milenom Todorović Balint, a koji su svi direktno učestvovali u lečenju velikog broja ovih trudnica sa malignitetima u trudnoći i bez kojih takođe ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

U samom istraživanju iz kojeg je izašla ova disertacija, učestvovao je ogroman broj ljudi, drugih kolega sa KGA UKCS kao i sa drugih klinika Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije jer je multidisciplinarnost u pristupu ovim pacijentkinjama bila od suštinskog značaja i zato im se ovim putem zahvaljujem.

Na kraju želim da se zahvalim i članovima komisije za odbranu doktorske disertacije koji su imali vremena i strpljenja i bili od izuzetne pomoći za kreiranje ove disertacije.

Takođe se zahvaljujem i koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije:

1. Kreiranju koncepta teze: Prof. dr Vesni Kesić i Prof. dr Katarini Stefanović
2. Metodologiji: Prof. dr Katarini Stefanović i Doc. dr Jeleni Dotlić Babić
3. Istraživanju i radu sa pacijentkinjama: Doc. dr Igoru Pilić, dr Aleksandri Beleslin i dr Olgi Mihaljević
4. Prikupljanju podataka: dr Aleksandri Beleslin i dr Olgi Mihaljević
5. Analizi podataka : Doc. dr Jeleni Dotlić Babić
6. Pisanju: Doc. dr Jeleni Dotlić Babić, dr Aleksandri Beleslin i dr Olgi Mihaljević
7. Superviziji: Prof. dr Aleksandru Stefanoviću, Prof. dr Miroslavi Gojnić Dugalić, Prof. dr Ivani Likić Lađević

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Epidemiologija malignih bolesti u trudnoći	2
1.2. Dijagnostika maligne bolesti u trudnoći.....	7
1.3. Lečenje maligne bolesti u trudnoći	13
1.4. Praćenje trudnoće sa malignom bolesti	17
1.5. Ishodi trudnoća sa malignim bolestima	20
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	23
3. MATERIJAL I METODE	24
3.1. Mesto i period istraživanja	24
3.2. Selekcija ispitanika	24
3.3. Procena učestalosti malignih bolesti dijagnostikovanih tokom trudnoće kod nas	24
3.4. Instrumenti merenja	25
3.5. Praćenje pacijenata	26
3.6. Statistička analiza podataka	27
4. REZULTATI	31
5. DISKUSIJA.....	53
5.1. Limitacije istraživanja	64
6. ZAKLJUČCI	65
7. LITERATURA	67

Sažetak

Maligna bolest u trudnoći se potvrđuje histopatološkom verifikacijom u toku trudnoće ili godinu dana nakon završetka trudnoće. Dosadašnje studije pokazuju da rizik da će trudnoća biti udružena sa malignom bolešću varira od 0,07% do 0,1% (oko 1 slučaj na svakih 1000 porođaja).

Maligna bolest u trudnoći komplikuje postupak i sa kancerom i sa trudnoćom zbog niza specifičnosti, rizika i teškoća u dijagnostikovanju i terapijskim procedurama kao i psiho-socijalnim problemima. Formulisanje opštih preciznih smernica za dijagnozu i lečenje karcinoma u trudnoći je otežano zbog činjenice da se literatura uglavnom zasniva na malim serijama slučajeva.

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita učestalost trudnoća komplikovanih malignitetom u Srbiji i procene ishodi takvih trudnoća kod majki i dece.

Ultrazvuk i magnetna rezonanca su radiološke metode izbora u trudnoći.

Tokom trudnoće moguće je primeniti sve modalitete onkološkog lečenja, ali samo pod određenim uslovima koji pre svega zavise od gestacijske starosti i mogućih štetnih efekata po plod. Ove trudnoće svakako spadaju u visoko rizične, te se savetuje multidisciplinarno intenzivno praćenje trudnoće i bolesti majke uz donošenje zajedničkih odluka uzimajući u obzir sve parametre trudnoće i osnovne bolesti.

Onkološki ishodi trudnoća sa malignim bolestima pre svega zavise od vrste i stadijuma maligne bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Deca rođena iz trudnoća sa malignom bolešću imaju veći rizik od prematuriteta, neonatalnih infekcija, respiratornog distresa i češćih prijema u jedinicu intenzivne nege, što može sve biti povezano i samim prematuritetom pre svega. Rizik od urođenih malformacija kod trudnica sa malignim bolestima lečenih u trudnoći je uporediv sa opštom populacijom kada se lečenje započne nakon prvog trimestra.

Ključne reči: trudnoća, malignitet, dijagnostika i terapija, ishodi

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija, neonatologija i perinatologija

UDK broj: _____

Abstract

Malignant disease during pregnancy is confirmed by histopathological verification during pregnancy or within one year after delivery. Previous studies show that prevalence of pregnancy associated with malignant disease ranges from 0.07% to 0.1% (about 1 case in 1,000 pregnancies).

Malignant disease during pregnancy complicates both, treating cancer and the pregnancy itself due to specific characteristics, risks, and difficulties in diagnostics and therapeutic procedures, as well as psychosocial problems. Formulating general precise guidelines for the diagnosis and treatment of cancer during pregnancy is challenging due to the fact that the literature is mostly based on small case series.

The aim of this research was to examine the frequency of pregnancies complicated by malignancy in Serbia and the outcomes for mothers and children in those pregnancies.

Ultrasound and magnetic resonance are the radiological methods of choice during pregnancy.

During pregnancy, it is possible to apply all modalities of oncological treatment, but only under certain conditions that primarily depend on gestational age and potential harmful effects on the fetus. These pregnancies are considered high-risk, and intensive multidisciplinary approach of both the pregnancy and the mother's disease is recommended, with joint decision-making, taking account all parameters of the pregnancy and the underlying disease.

Pregnancy with malignant disease can be carried to term if the mother's disease can be managed. The oncological outcomes of pregnancies with malignant diseases primarily depend on the type and stage of the malignancy at the time of diagnosis. Children born from pregnancies with malignant disease have a higher risk of prematurity, neonatal infections, respiratory distress, and more frequent admissions to the intensive care unit, which can all be associated primarily with prematurity itself. The risk of congenital malformations in pregnant women with malignant diseases treated during pregnancy is comparable to general population when treatment is started after the first trimester.

Keywords: pregnancy, malignancy, diagnostics and treatment, outcomes

Scientific field: Medicine

The branch of scientific field: Human reproduction, perinatology and neonatology

UDK number: _____

1. UVOD

Maligna bolest u trudnoći se potvrđuje histopatološkom verifikacijom u toku trudnoće ili godinu dana nakon završetka trudnoće (Javitt MC, 2023). Maligna bolest u trudnoći komplikuje postupak i sa rakom i sa trudnoćom. Ona nosi sa sobom niz specifičnosti, kao što su teškoće u dijagnostikovanju, rizik od terapijskih procedura i psiho-socijalni problemi (Alpium Costa D et al 2020). Postavljanje dijagnoze i lečenje karcinoma u trudnoći je posebno izazovno jer se dijagnostičke i terapijske intervencije moraju izvoditi pažljivo i donekle ograničeno, imajući u vidu udružene faktore rizika i za trudnicu i za fetus. Definitivni planovi lečenja su isti kao kod negravidnih pacijentkinja. Način lečenja zavisi od stadijuma bolesti, tipa tumora, agresivnosti tumora i starosti trudnoće u kome je maligna bolest otkrivena (Silverstein J et al 2020). Vođenje ovih trudnoća zahteva multidisciplinarni pristup koji se zasniva na zajedničkom donošenju odluka u dijagnostici, praćenju i lečenju, a obuhvata rad ginekologa, perinatologa, ginekološkog onkologa, medikalnog onkologa, neonatologa, kao i specijaliste odgovarajuće oblasti zavisno od porekla maligne bolesti. S obzirom na to da su ove trudnoće visokog rizika i da spadaju u retke bolesti kao i zbog ponekad potrebnih visoko specijalizovanih hirurških procedura i potencijalnog prevremenog završavanja trudnoće preporučuje se njihovo praćenje i završavanje u tercijarnim zdravstvenim ustanovama uz najsavremeniju opremu, adekvatno obučeni kadrovi, kao i ceo multidisciplinarni tim stručnjaka (Silverstein J et al 2020, Karunaratne K et al 2016, Kesic V 2015, Amant F et al 2019).

Kod maligne bolesti u trudnoći, majka i čitava porodica suočavaju se sa strahom, brojnim egzistencijalnim i etičkim pitanjima i doživljavaju veliki emotivni stres, te je psiho-onkološka kontinuirana podrška neophodna i treba da se nalazi u sklopu tercijarnog zdravstvenog centra (Kesic V 2015).

Pacijenti i članovi porodice moraju biti detaljno upoznati sa mogućnostima i ograničenjima lečenja, kao i o potencijalnim rizicima za samu trudnoću i plod (Karunaratne K et al 2016). Primarni cilj tima lekara je očuvanje zdravlja majke, potom ukoliko je moguće očuvanje funkcije reproduktivnih organa i zaštita ploda (Johansson ALV et al 2020). Ove odluke su veoma izazovne, individualizovane, shodno tipu i gradusu tumora, stadijumu maligne bolesti, starosti trudnoće, paritetu i godinama pacijentkinje, kao i njenom životnim stavovima i željom za očuvanje aktuelne trudnoće ili fertiliteta za budućnost. Plan lečenja mora biti formulisan u medicinskim, etičkim, moralnim, pravnim i religioznim okvirima prihvatljivim za pacijentkinju i njenu porodicu. Tačna informacija i način saopštavanja odluke značajno će uticati na krajnju odluku koju na kraju donosi sama pacijentkinja (Amant F et al 2019).

Formulisanje opštih preciznih smernica za dijagnozu i lečenje malignih bolesti u trudnoći je otežano zbog činjenice da se literatura uglavnom zasniva na malim serijama slučajeva (Javitt MC 2023, Alpium Costa D et al 2020, Amant F et al 2019). U dostupnoj literaturi do sada je objavljeno svega nekoliko studija i samo jedan mali broj preporuka o toku i ishodu trudnoće koja koincidira sa malignitetom kao i tretmanu takvih pacijentkinja. Šta više, rezultati prethodnih studija su različiti što ukazuje da su potrebne sveobuhvatnije multicentrične studije sa većim brojem ispitanica koje bi adekvatno ispitale optimalan pristup pacijentkinjama kojima

se tokom trudnoće dijagnostikuje maligna bolest (Hepner A et al 2019, Johansson ALV et al 2020, Silverstein J et al 2020).

1.1. Epidemiologija malignih bolesti u trudnoći

U današnje vreme sve više žena se odlučuje da ostvari trudnoću u kasnijoj životnoj dobi. Najčešći razlozi koji žene navode za kasnije roditeljstvo su nedostatak partnera pogodnog za stvaranje porodice, a zatim želja da se završi školovanje, započne i ostvari karijera (Frejka et al 2006, Varlas VN et al 2021). U razvijenim zemljama praktično svaki šesti par koji želi da ostvari potomstvo ima problem sa infertilitetom, što takođe dovodi do kasnijeg ostvarivanja trudnoće (Tuttelmann F et al 2025). Kako se, sa druge strane, učestalost malignih bolesti pomera ka mlađem životnom dobu, karcinom udružen sa trudnoćom postaje sve veći problem.

Epidemiologija malignih bolesti u trudnoći je teška za proučavanje, jer nacionalni registri obično ne kombinuju obstetrijske i onkološke podatke, što verovatno dovodi do potcenjivanja učestalosti spontanih pobačaja ili abortusa kod pacijentkinja koje imaju istovremeno i malignu bolest otkrivenu u prvom trimestru trudnoće. Takođe, populacione studije razlikuju se u kriterijumima uključivanja, često uključujući dijagnoze postnatalno. Neke ranije studije koje su se fokusirale isključivo na maligne bolesti tokom trudnoće prikazivale su stope učestalosti od 17 na 100.000 živorođenih beba i 25–27 na 100.000 trudnoća (Maggen C et al 2020).

Studije pokazuju da je incidencija pojave karcinoma povezanog sa trudnoćom 75,7 na 100 000 žena praćenja (Andersson TM et al 2015). Incidencija karcinoma udruženog sa trudnoćom se povećava sa godinama starosti tako da iznosi 37 na 100 000 žena praćenja za pacijentkinje mlađe od 30 godina, 68 na 100 000 žena praćenja za pacijentkinje starosti 30 do 34 godine, 112 na 100 000 žena praćenja za one starosti od 35 do 39 godina i 174 na 100 000 žena praćenja za trudnice starije od 40 godina. Jedna italijanska populaciona studija je pokazala da je incidencija karcinoma udruženog sa trudnoćom bila veća u italijanskoj populaciji u odnosu na druge i to čak 84 na 100 000 žena praćenja prema 46 na 100 000 žena praćenja, kao i da je incidencija karcinoma udruženog sa trudnoćom bila veća u periodu odmah nakon trudnoće nego u samoj trudnoći i to 98 na 100 000 žena praćenja prema 40 na 100 000 žena praćenja. Ista studija potom prikazuje da su takve trudnoće značajno više završavale pobačajima nego porođajima i to 116 na 100 000 žena praćenja prema 66 na 100 000 žena praćenja (Cavaliere M et al 2013). U studiji koja je obuhvatila samo Lombardiju navedena incidencija malignih bolesti udruženih sa trudnoćom je 122,9 na 100 000 trudnoća. Najčešći maligniteti zabeleženi su bili karcinom dojke, karcinom štitaste žlezde i limfomi (Parazzini F et al 2017). U Australijskoj populacionoj studiji koja je obuhvatila period 1994. do 2008. godine ukupna incidencija malignih bolesti u trudnoći iznosila je 137,3 na 100 000 porođaja (Lee YY et al 2012). Kalifornijska studija koja je obuhvatila period od 1991. do 1999. godine prijavila je incidenciju trudnoća udruženih sa kancerom o 94 na 100 000 živorođenih (Smith LH et al 2003). Ove razlike u učestalosti mogu izražavati pre svega različite periode u kojima su razmatrani, ali i

razlike u učestalosti malignih bolesti udruženih sa trudnoćom u različitim populacijama. Takođe one pokazuju i razlike u izračunavanju same učestalosti sa različitim kriterijumima uključivanja (npr. sve trudnoće u odnosu na samo redovne terminske) ali i njihov odnos prema ukupnom broju godina rizika, trudnoća ili porođaja ili čak i samo živorođenih neonatusa.

Prema najčešćim literaturinim podacima danas s obzirom na rast incidence i na bolju dijagnostiku kao i definiciju da maligne bolesti u trudnoći obuhvataju histopatološku verifikaciju u toku same trudnoće i godinu dana nakon porođaja, učestalost karcinoma kod trudnica je slična onoj u opštoj populaciji žena istog životnog doba, a takođe je komparabilna između različitih populacija u svetu. Rizik da će trudnoća biti udružena sa malignom bolešću iznosi 0,07% do 0,1% (oko 1 slučaj na svakih 1000 porođaja) (Javitt MC, 2023, Hepner A et al 2019, Johansson ALV et al 2020). U Evropi se svake godine de-novo dijagnostikuje maligna bolest u trudnoći kod 2500-5000 trudnica (Pavlidis NA et al 2002). Tabela 1 prikazuje učestalost karcinoma u trudnoći prema literaturnim podacima. Prema rezultatima jedne od najvećih studija malignih tumora u trudnoći koja je uključila skoro hiljadu slučajeva, najčešće se sreću karcinomi dojke (40%), limfomi i leukemije (12% i 8%, ukupno 20%), grlića materice (10%), zatim melanom (10%), karcinom jajnika (7%), karcinomi želuca, debelog creva i rektuma (5%), sarkomi kostiju i mekih tkiva i drugi (Maggen C et al 2020).

Karcinom dojke je prema dosadašnjim podacima najčešći karcinom u trudnoći sa učestalošću 1 u 3000 trudnoća (Boere I et al 2022). Prema najnovijim procenama Svetske zdravstvene organizacije (SZO), rak dojke je najučestaliji maligni tumor kod žena širom sveta, čineći 23,8% novih slučajeva u 2022. godini (Gu H et al 2026). Studije pokazuju da se učestalost karcinoma dojke u Evropi kreće od 1 u 3000 do 1 u 10000 trudnoća što čini oko 2000-4000 trudnica sa karcinomom dojke u trudnoći u Evropi godišnje (Boere I et al 2022). Maligna bolest dojke je najčešće dijagnostikovana maligna bolesti tokom trudnoće što se odražava i sa opštom populacijom žena mlađih od 40 godina gde je karcinom dojke takođe najčešći malignitet. Ukupno učestalost karcinoma dojke kod žena mlađih od 40 godina je oko 10% od svih dijagnostikovanih karcinoma dojke (Sung H et al 2020). Prema SEER-ovoj studiji iz 2023. godine karcinom dojke je najčešće dijagnostikovani karcinom u populaciji adolescenata i mladih odraslih (od 15 do 39 godina) sa učestalošću od 22,9 na 100 000 žena i smrtnošću od 2,2 na 100 000 žena. Pojam rak dojke povezan sa trudnoćom (PABC) prethodno se koristio nekonzistentno, dok danas uključuje i rak dojke dijagnostikovani tokom trudnoće i pacijente kod kojih je dijagnoza postavljena u roku do 1 godine nakon porođaja. Ovi karcinomi su slični fenotipovima koji se najčešće nalaze kod mladih pacijentkinja sa rakom dojke, i uglavnom su to visoko diferencirani invazivni karcinomi koji nisu drugačije specificirani (NOS). Njihove karakteristike su agresivno ponašanje, veći tumori i veća incidencija pozitivnih limfnih čvorova kao i prisutna invazija limfnih sudova (Amant F et al 2013). Ipak velika studija Interacionalne mreže za infertilitet i kancer u trudnoći (INCIP) u okviru Evropskog udruženja ginekoloških onkologa (ESGO) i nemačke grupe za dojku (GBG) iz 2021. godine koja je obuhvatila 662 trudnice i 1082 negravidne pacijentkinje sa karcinomom dojke starosti do 45 godina, pokazala je da se karcinom dojke udružen sa trudnoćom značajno češće otkrivao u II stadijumu bolesti (60.1% vs 56.1%, $p = 0.035$), sa značajno više prisutnim gradusom 3 tumora (74.0% vs 62.2%,

$p < 0.001$), sa značajno više hormon negativnim tumorima (48.4% vs 34.0%, $p < 0.001$), ili značajno češćim triple-negativnim karcinomom dojke (TNBC) (38.9% vs 26.9%, $p < 0.001$) nego kod negravidnih pacijentkinja u kontrolnoj grupi (Amant F et al 2021). Prisustvo HER2 receptora je bilo pozitivno kod u proseku oko 30% gravidnih pacijentkinja (Amant F et al 2013, Amant F et al 2021).

Drugi najčeći karcinom u trudnoći prema literaturnim podacima je Hodgkinov limfom gde je ukupna incidencija u svetu 2020.godine bila 0,98 na 100 000 ljudi a od toga 3% čine pacijentkinje kod kojih je otkriven u trudnoći i godinu dana nakon porođaja (Huang J et al 2022). Od dve velike grupe hematoloških maligniteta, prve mijeloidne neoplazme obuhvataju, između ostalog, akutne mijeloidne leukemije, mijeloproliferativne neoplazme i mijelodisplastične neoplazme, dok druge Limfoidne neoplazme obuhvataju akutne limfoblastne leukemije, Hodgkinove limfome, B, T ili NK ne-Hodgkinove limfome (Hjalgrim H et al 2019). U populaciji pacijenata od 15-49 godina tri najčešće dijagnoze malignih hemopatija su Hodgkinov limfom (27 % novih dijagnoza), difuzni B-limfom velikih ćelija (16 %) i akutne mijeloidne leukemije (9 %) (Decroocq et al 2025). Podaci iz literature pokazuju da ukupna učestalost hematoloških maligniteta tokom trudnoće iznosi 0,02%. Hronična mijeloidna leukemija (HML) se javlja u otprilike 1 od 100.000 trudnoća gde akutna mijeloidna predstavlja dve trećine slučajeva. Esencijalna trombocitoza je najčešća mijeloidna neoplazma uz akutnu mijeloidnu leukemiju u reproduktivnom periodu žene. Ukupno akutne leukemije su zabeležene u 1 od 75,000 do 1 u 100,000 trudnoća (Brenner B et al 2012, Lishner M et al 2016).

Po nekim studijama ipak karcinom štitne žlezde je drugi najčešće dijagnostikovani rak u vreme trudnoće, pri čemu je jedino rak dojke dijagnostikovao češće. Diferencirani karcinom štitne žlezde (DTC) je češći kod žena nego kod muškaraca, posebno kod žena u reproduktivnom dobu. Prema podacima Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) američkog Nacionalnog instituta za rak, približno 35,2 % dijagnoza karcinoma štitne žlezde kod žena u periodu 2006–2010 postavljeno je kod žena između 20 i 44 godine. Incidencija DTC u trudnoći je prijavljena u rasponu od 3,6 do 14 na 100.000 živorođene dece. (Uruno T et al 2014).

Ginekološki karcinomi su sledeći po učestalosti. Podaci pokazuju da je u 2022. godini u svetu bilo zabeleženo 1 473 427 novih slučajeva ginekoloških maligniteta i 680 372 smrtnih ishoda zbog ginekoloških maligniteta. Incidencija ginekoloških kancera je dostigla 30.3 u 100 000, a stopa mortaliteta 13.2 na 100 000 u 2022. godini u svetu. Ginekološki karcinomi tokom trudnoće su retki, javljaju se u oko 2 do 5 na 100.000 trudnoća, prvenstveno tokom prvog trimestra. Cervikalni karcinom je prema podacima studija je najčešći od ginekoloških karcinoma između treće i pete pozicije po učestalosti od svih karcinoma u trudnoći zavisno od studija. Rak grlića materice je širom sveta četvrti po učestalosti kancer među ženama, a u 2020. godini je zabeleženo 604.127 slučajeva. Takođe, predstavlja jedan od vodećih uzroka smrti usled raka, a u istoj godini je zabeleženo 341.831 smrtnih slučajeva (Zhu et al 2024). U zemljama sa niskim/nisko-srednjim prihodima (LMIC), trudnoća i dalje predstavlja prvu tačku kontakta sa zdravstvenom zaštitom za većinu žena. Pored toga, specifična stopa incidencije po starosnim grupama je viša u starosnoj grupi od 30–39 godina (reproduktivna starosna grupa). Studije su izveštavale o incidenciji do 5% abnormalne citologije grlića materice tokom trudnoće

(Zhu et al 2024). Otprilike 1–35 žena kod kojih je dijagnostikovano rak grlića materice je trudna ili u postporođajnom periodu, pri čemu je polovina dijagnostikovana pre porođaja u ranim fazama. Prema različitim studijama incidencija raka grlića materice tokom trudnoće varira 1,4 do 4,6 slučajeva na 100 000 trudnoća prema podacima iz 2019 godine dok prema podacima iz 2023. godine od 3,3 do čak 26 na 100.000 porođaja. Potom sledi ovarijalni karcinom 0,2 do 3,8 na 100 000 trudnoća, gde ovarijalni tumori niskog malignog potencijala čine 1,1 do 2,8 na 100 000 trudnoća. Karcinomi vulve i vagine tokom trudnoće su bas retki, što održava opštu nisku učestalost bolesti pre 40–45. godine. Studije ukazuju da je do 2020. godine je u svetu zabeleženo 38 karcinoma vulve u trudnoći i 12 karcinoma vagine u trudnoći. (Amant F et al 2019).

Melanomi predstavljaju takođe značajan deo maligniteta u trudnoći. Godišnja učestalost melanoma stalno raste tokom poslednjih 40 godina, sa trenutnim procenama od 3-5 na 100.000 u mediteranskim zemljama do preko 50 na 100.000 u Australiji i Novom Zelandu (Javitt MC et al 2023). Dok učestalost dostiže vrhunac oko 65 godina starosti, melanom može nastati u bilo kojem uzrastu, a približno jedna trećina žena pacijenata dijagnostikovana sa melanomom su u reproduktivnom dobu, pri čemu jedna studija sugerise da je 1% žena pacijenata sa melanomom bilo trudna u trenutku dijagnoze (Rozanska M et al 2025). Studije u Danskoj čak pokazuju učestalost melanoma tokom trudnoće da se procenjuje na približno 7,5 na 100.000 trudnoća (Grieber et al 2022).

Kolorektalni kancer (CRC) je jedan od najčešćih karcinoma u svetu danas. CRC je treći po učestalosti malignitet, kao i treći uzrok smrti od svih malignih bolesti ukupno kod žena i kod muškaraca širom sveta (Siegel RL et al 2018). U poslednjih 10 godina, učestalost kolorektalnog raka je ostala stabilna ili je opala u zemljama sa visokim prihodima, dok je porasla u zemljama sa niskim i srednjim prihodima (Arnold M et al 2017, Malvezzi M et al 2018). Ipak dok se učestalost kolorektalnog karcinoma stabilizovala kod osoba starijih od 50 godina u zemljama sa visokim prihodima, kod osoba mlađih od 50 godina se brzo povećavala, što je definisano kao CRC ranim početkom (YO-CRC) (Akimoto N et al 2021, Vuik FE et al 2019). Dakle imamo jednu rastuću incidenciju kod mladih odraslih poslednjih godina i to posebno u Evropi. Na primer, u jednoj studiji iz Evrope najveći porast stope incidencije kolorektalnog kancera kod mladih je primećen u starosnoj grupi od 20–39 godina (Vuik FE et al 2019). Takođe je pokazano da postoje značajne razlike u kliničko-patološkim karakteristikama kolorektalnog karcinoma dijagnostikovano u grupi od 20–39 godina u poređenju sa starijim starosnim grupama. (Vuik FER et al 2021). Dok je prosečna incidencija malignih bolesti u trudnoći prema literaturi 1:1000 trudnoća, procenjuje se da je incidencija kolorektalnog karcinoma povezanog sa trudnoćom oko 1:13,000 (Spaander MCW et al 2023).

Tumori centralnog nervnog sistema (CNS) kod trudnica predstavljaju retko, ali klinički značajno stanje, povezano sa značajnim rizicima kako za majku tako i za fetus. Iako ove neoplazme čine manje od 2% svih onkoloških dijagnoza, oni se mogu pojaviti tokom reproduktivnih godina, što zahteva multidisciplinarni pristup za tačnu dijagnozu i efikasno lečenje (Eckenstein M et al 2020). Incidencija malignih tumora CNS-a među ženama reproduktivnog doba (20–39 godina) procenjuje se na 2,0 do 3,2 na 100.000 godišnje, sa

odgovarajućom stopom smrtnosti koja se kreće od 0,5 do 1,1 na 100.000 (Bonfield CM et al 2012). Ovi nalazi su u skladu sa podacima iz nacionalnih registara kao što su SEER i CBTRUS. Ukupna incidencija tumora CNS-a kod žena je 24,77 na 100.000, u poređenju sa 20,34 na 100.000 kod muškaraca. Među ženama uzrasta od 15 do 39 godina, incidencija iznosi 10,94 na 100.000. Primarni tumori mozga u ovoj populaciji su pretežno meningeomi (37,6%) i gliomi (27%). Procijenjena incidencija tumora mozga tokom trudnoće kreće se od 3 do 6 slučajeva na 100.000 porođaja, pri čemu su gliomi, meningiomi i adenomi hipofize najčešće susretani histološki tipovi (Abd-Elsayed AA et al 2013, Tanrikulu S et al 2021, Tleubergenov MA et al 2025). Sistemski pregled koji su sproveli Rodrigues i saradnici obuhvatio je 454 slučaja tumora CNS-a dijagnostikovanih tokom trudnoće. Najčešći tipovi tumora uključivali su gliome (~30%), meningeome (~27%), adenome hipofize (8–10%), ependimome (5–10%), švannome (~5%), meduloblastome (~3%), kao i metastatske i vaskularne tumore (svaki čini 3–5%) (Rodrigues AJ et al 2020).

Tabela 1. Učestalost karcinoma u trudnoći prema literaturnim podacima

Studija	Tip studije	Ispitivani maligniteti	Učestalost / incidencija
Dalmartello et al., 2020	Sistematski pregled	dojka, cerviks, melanom, hematološki	≈ 1 / 1000 trudnoća
Cottreau et al., 2019	Populaciona studija u SAD	dojka, štitasta žlezda, melanom, limfomi	1.3 / 1000 trudnoća
Lundberg et al., 2023	Nacionalni registar Švedske	dojka, melanom, hematološki	1.5 / 1000 trudnoća
Metcalfe et al., 2021	Populaciona studija u Kanadi	dojka, štitasta žlezda, melanom	1.2–1.4 / 1000 trudnoća
Kobayashi et al., 2019	Populaciona studija u Japanu	gastrični, cervikalni, dojka	0.7–0.9 / 1000 trudnoća
Lundberg et al., 2024	Trend analiza u Švedskoj	dojka dominantno	porast do ≈ 1.8 / 1000 trudnoća
McKay et al., 2024	Kohortna studija	kolorektalni	≈ 0.02–0.05 / 1000 trudnoća
Lee et al., 2019	Pregledna studija	karcinom dojke	1 / 3000 trudnoća

Azim et al., 2012	Meta-analiza	karcinom dojke	0.2–0.4 / 1000 trudnoća
Akhlaqi et al., 2025	Meta-analiza	karcinom dojke	≈ 0.3–0.6 / 1000 trudnoća
Högnäs et al., 2016	Kohortna studija u Finskoj	ukupni karcinomi	0.83-0.85 / 1000 trudnoća

1.2. Dijagnostika maligne bolesti u trudnoći

Jedan od osnovnih problema koje nosi maligna bolest u trudnoći je kasna dijagnoza bolesti (Pavlidis NA et al 2002, Hepner A et al 2019, Johansson ALV et al 2020). Značaj broj studija pokazuje da se veći broj malignih bolesti otkrije u periodu od godinu dana nakon samog porođaja nego u trudnoći. Postavljanje dijagnoze maligne bolesti tokom trudnoće je posledica nekoliko faktora. Pre svega mnogi od prezentujućih simptoma malignog oboljenja se često pripisuju trudnoći, kao što su umor, malaksalost, mučnina, povraćanje, gorušica, nadutost, vaginalno krvarenje, rektalno krvarenje, bolovi, glavobolja, smetnje sa vidom, palpabilne formacije u dojkama, iscedak iz bradavice ili promene na koži. Takođe anatomske i fiziološke promene u trudnoći mogu kompromitovati pregled. Neki serumski markeri određenih maligniteta su i normalno povišeni tokom trudnoće. Znanje o fiziološkim varijacijama tokom trudnoće može biti klinički važno pri upravljanju ginekološkim kancerima kod trudnica. Tokom normalne trudnoće, tumorski markeri uključujući CA 15.3, antigen skvamoznog ćelijskog karcinoma i CA 125 mogu biti povišeni dok inhibin B, anti-Milerov hormon i nivoi laktat dehidrogenaze ostaju ispod normalnih graničnih vrednosti. Studije su pokazale za CA 15-3, da je 3,3% do 20,0% svih merenja bilo iznad granične vrednosti (maksimalno 56 U/mL u trećem trimestru). Vrednosti antigena skvamoznih ćelija bile su iznad granične vrednosti u 3,1% i 10,5% merenja (maksimalno 4,3 µg/L u trećem trimestru). U čak do 35% pacijentkinja nivo CA 125 je bilo iznad granične vrednosti gde su nivoi bili najviši u prvom trimestru, sa maksimalnom vrednošću do 550 U/mL (Han SN et al 2012). Vrednosti tumor markera CA 19-9 prema nekim studijama lako su povišene u trudnoći, i to najčešće u trećem trimestru, dok se prema drugim vrednosti ne razlikuju u odnosu na negravidne pacijentkinje (Timur H et al 2016). Vrednosti markera CEA prema dostupnim studijama lako raste tokom trudnoće u trećem trimestru ali vrednosti ne prelaze opseg normalnih vrednosti i kod negravidnih pacijentkinja (Ercan S et al 2012). Kod trudnica mogućnost primene vizuelnih metoda (“imidžing“ ispitivanja) ili invazivnih dijagnostičkih procedura često je izmenjena. Radiološke procedure kod malignih bolesti se mogu razlikovati između trudnica i negravidnih pacijentkinja, uglavnom zbog rizika od teratogenosti i smrti fetusa.

Izbor metoda koje se u trudnoći bezbedno mogu primeniti u cilju dijagnostike je ograničen. Ipak studije su pokazale da je primena različitih dijagnostičkih metoda u trudnoći do sada najviše napredovala i dovela do formiranja zvaničnih preporuka u vodičima evropskih i američkih udruženja najviše zbog primene kod različitih akutnih nemalignih stanja. Doza

zračenja manja od 0,01 Greja je bezbedna po fetus (po nekim autorima 0,001 do 0,005 je apsolutno bezbedna dok je upitna od 0,005-0,01 Greja). Zračenje ukupne doze preko 0,025 Greja može dovesti do malformacija ploda, a preko 0,3 Greja može dovesti i do fetalne smrti. Studije su prikazale da jedan RTG pluća, RTG glave ili RTG torakalne kičme nose maksimalnu dozu manju od 0,01 mili Greja (odnosno 0,00001 Greja) na fetus, RTG karlice nosi maksimalnu dozu 1,1 – 4 mili Greja (odnosno 0,0011 – 0,004 Greja) na fetus, RTG abdomena nosi maksimalnu dozu 1,4 – 4,2 mili Greja (odnosno 0,0014 – 0,0042 Greja) na fetus, RTG lumbalne kičme nosi maksimalnu dozu 1,7 – 10 mili Greja (odnosno 0,0017 – 0,01 Greja) na fetus, da CT glave nosi maksimalnu dozu manju od 0,005 – 0,05 mili Greja (odnosno manju od 0,000005 – 0,00005 Greja) na fetus, CT grudnog koša nosi maksimalnu dozu 0,06 – 0,96 mili Greja (odnosno od 0,00006 – 0,00096 Greja) na fetus ali da CT abdomena i male karlice nosi maksimalnu dozu 10 – 50 mili Greja (odnosno od 0,01 – 0,05 Greja) na fetus. PET CT može značajno varirati u dozu zračenja koji prenosi na fetus i taj opseg se kreće od 1,1 mili Greja do 50 mili Greja (odnosno 0,0011 – 0,05 Greja). Zračenje je povezano i sa gestacijskim periodom i plod je značajno više osetljiv u prvih 20 nedelja trudnoće, posebno u prvom trimestru. Najčešće malformacije su mikrocefalija, intrauterini zastoj u rastu ploda i oštećenja oka, a neke studije pominju i stepen mentalne retardacije ili pojavu neoplazmi kasnije u detinjstvu. RTG srca i pluća je dozvoljen (2-7 x 0,00001 Greja) i po najnovijim studijama nije potrebno koristiti olovnu kecelju jer može čak dovesti do određenog rasejanja i štetnijeg efekta na fetus (Leyendecker et al 2004, Gjelsteen AC et al 2008). U prve dve nedelje od oplodnje ukoliko dođe do štetnog efekta zračenja ishod trudnoće će biti po principu sve ili ništa, a procenjuje se da je doza koja čini štetu veća od 50-100 miliGreja (0,05-0,1 Greja). U periodu od 2-8 gestacijske nedelje ukoliko dođe do zračenja preko 100miliGreja a posebno preko 200miliGreja (0,2 Greja) da će doći do gubitka trudnoće a ukoliko ne dođe do pobačaja može se očekivati intrauterini zastoj u rastu ploda i potencijalna pojava kongenitalnih anomalija skeleta, očiju ili genitalije fetusa. Ukoliko dođe do fetalnog izlaganja zračenju u periodu od 8-15 (po nekim autorima 17) gestacijske nedelje sa dozama većim od 60 miliGreja a posebno većim od 310miliGreja postoji značajno visok rizik da dođe do intelektualnog deficita kasnije kao i do pojave mikrocefalije. Nakon 16-25 nedelje gestacije po nekim autorima postoji i dalje rizik od intelektualnog deficita kasnije ali značajno manji u odnosu na prethodni period trudnoće i uz minimalni efekat zračenja na fetus preko 250miliGreja (0,25 Greja). Svakako još studija je potrebno za detaljnije procene efekta zračenja na plod u budućnosti (Committee opinion, 2017).

S obzirom na sve navedeno ultrazvuk i magnetna rezonanca su radiološke metode izbora u trudnoći. Kod sumnje na ginekološke malignitete (karcinom grlića ili jajnika) preporučena metoda je transvaginalni i transrektalni ultrazvuk. Ako je indikovano preporučuje se upotreba magnetne rezonance bez kontrasta uz dozvoljenu primenu difuzije (slika 1). Danas se za obradu i stadiranje malignih bolesti tokom trudnoće savetuje primena difuzione tehnike celog tela na magnetnoj rezonanci (WB-DWI/MRI). WB-DWI/MRI procenjuje funkcionalna svojstva tkiva i tumorske lezije kombinovanjem jake difuziono-ponderisane težine i potiskivanja pozadinskog signala organa, krvnih sudova i telesnih tečnosti bez kontrastnog sredstva i studije pokazuju da je bezbedna po plod. Za kontrast na bazi gadolinijuma i dalje postoji naučna rasprava oko njegove primene jer prolazi placentu. Veliki broj udruženja i studija su za sada oprezni i

savetuju da se ne primenjuje. Tokom primene gadolinijuma trajanje izloženosti fetusa nije precizno poznato, jer fetus može gadolinijum da guta, izlučuje i ponovo apsorbuje u gastrointestinalnom traktu. Iako ne postoji direktan dokaz o toksičnim efektima kod ljudi, postoji teorijski rizik. Nedavna velika retrospektivna kohortna studija sa više od 11 miliona trudnoća iz Sjedinjenih Američkih Država identifikovala je 5991 trudnoću izloženu MRI (uključujući 782 sa kontrastnim sredstvima na bazi gadolinijuma) i nije prijavila povećan rizik od fetalne ili neonatalne smrti povezan sa izloženošću gadolinijumom tokom trudnoće (prilagođeni relativni rizik [RR], 0,73; 95% interval poverenja [CI], 0,34–1,55) (Shechter MG et al 2019). Takođe još istraživanja je pokazalo slične umirujuće nalaze da nema povećanog rizika od kongenitalnih anomalija povezanih sa izlaganjem gadolinijumu u bilo kom periodu trudnoće (Ray JG et al 2016). Međutim neke studije su izlaganje gadolinijumom povezale sa povećanim rizikom za širok spektar reumatskih, inflamatornih ili infiltrativnih kožnih oboljenja kod dece do 4 godine starosti (prilagođeni hazard odnos [HR], 1,36; 95% CI, 1,09–1,69) (Ray JG et al 2016).

Neke dijagnostičke metode su nepouzdana zbog fizioloških promena u trudnoći, kao što su mamografija ili tumorski markeri. Neke pak, kao kompjuterizovana tomografija (CT) i radioizotopska ispitivanja mogu biti štetne po fetus te se ne savetuju ako se odnose direktno na snimanje abdomena i male karlice ili okolnih struktura, dok je CT glave dozvoljen ukoliko je neophodan i nije moguće uraditi npr. magnetnu rezonancu (Leyendecker et al 2004). CT, pozitron-emisiona tomografija sa fluorom-18-fluordesoksiglukoze (18-FDG-PET) plus CT, i koštana scintigrafija mogu se razmotriti selektivno, naročito kada potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik za fetus, a odluka o lečenju će biti direktno zavisna od nalaza imidžing metoda. Zapravo, novi rezultati sugerišu da 18-FDG-PET/CT značajno doprinosi i može promeniti stadijum maligne bolesti i tretman kod čak 60% trudnih pacijentkinja (Parpinel G et al 2022). Postoje i azličite tehnike prilagođavanja kod primena ovih metoda u trudnoći kao što su intravenska hidratacija i ispiranje sa postavljanjem Folijeovog katetera, upotreba manje doze ili dupliranje sekvence vremena snimanja mogu smanjiti fetalnu izloženost zračenju (Despieres M et al 2022). Za primenu kontrasta koji su na bazi joda kod kompjuterizovane tomografije Američki koledž radiologa ne daje definitivne zaključke ali npr navodi da se primena jednog kontrasta kod kompjuterizovane tomografije glave (koja je sama po sebi bezbedna u trudnoći) može koristiti kontrast ako je neophodan (ACOG 2025).

Radi postavljanja definitivne dijagnoze maligne bolesti u trudnoći neophodna je histopatološka verifikacija tumora. Intervencije kao što su različite vrste endoskopije, biopsija tumefakta, aspiracije iglom, biopsija koštane srži, lumbalna punkcija se mogu primenjivati bezbedno tokom trudnoće uz primenu odgovarajućih anestezioloških metoda (Qureshi WA et al 2005).

Fiziološke promene izazvane trudnoćom otežavaju dijagnozu raka dojke i mogu je odložiti. Stoga, žene se suočavaju sa 2,5 puta većim rizikom da budu dijagnostikovane u naprednijim fazama bolesti sa lošijom onkološkom prognozom (Johansson ALV et al 2020). U trudnoći i periodu laktacije način dijagnostikovanja karcinoma dojke se nešto malo razlikuje u odnosu na standardni skrining na taj način što je ultrazvuk prva linija imidžinga tokom

trudnoće, umesto da se direktno pristupi mamografiji kada pacijentkinja ima opipljiv tumor. Kada ultrazvuk otkrije sumnjivu čvrstu masu, vrši se biopsija. Mamografija se izbegava ali ako je od značaja može obaviti tokom trudnoće uz mali rizik po fetus kako bi se otkrila kontralateralna ili multifokalna bolest, uprkos ograničenjima povećane gustine parenhima koja se javlja u trudnoći (Maggen C et al 2020). Sledeći korak u proceni bolesti je Magnetna rezonanca (MRI). MRI sa gadolinijumom je superiornija u odnosu na nekontrastnu u proceni karcinoma dojke; međutim, kao što smo već naveli pošto je poznato da gadolinijum prolazi kroz placentu, ne preporučuje se izvođenje kontrastne MRI dojke tokom trudnoće, već je preporuka da se uradi MRI celog tela sa difuzionim ponderisanjem (Lee GE et al 2019, Lundberg FE et al 2023). Takođe, sok od ananasa je uveden kao alternativno kontrastno sredstvo za MRI celog tela i za sada nema pokazanog negativnog uticaja na zdravlje fetusa, ali se ukupna procena MRI sa tim kontrastom kao dijagnostičke metode i dalje ispituje (Lundberg FE et al 2024). Ako je od značaja potrebno je uraditi pozitron-emisiona tomografija sa fluorom-18-fluordesoksiglukoze (18-FDG-PET) plus CT. U nuklearnoj dijagnostici, dva najčešće korišćena tragača 18F-fluorodeoksiglukoza (FDG) i tehnicijum (Tc-99 m) mogu se bezbedno koristiti kod trudnica. Pacijentkinje koje doje mogu bezbedno nastaviti dojenje nakon MRI sa gadolinijumom. Pregled literature ne pokazuje dokaze koji bi sugerisali da oralno unošenje male količine gadolinijuma izlučenog u majčino mleko kod bebe izaziva toksične efekte. Takođe tokom laktacije moguće je uraditi bezbedno i mamografiju ako je od značaja s obzirom na to da u periodu laktacije mamografija ima znatno lošiju senzitivnost zbog fizioloških promena dojke. Mamografija u periodu laktacije ne oštećuje i ne smanjuje laktaciju i kvalitet mleka niti utiče na beb, i moguće je potpuno normalno odmah nastaviti dojenje (Ray JG et al 2016).

Kod hematoloških maligniteta u trudnoći može postojati značajno preklapanje sa samim simptomima trudnoće. Uprkos obmanjujućim simptomima kao što su iscrpljenost i dispneja, Hodginov limfom u trudnoći obično se prvi put dijagnostikuje otprilike u istom stadijumu bolesti kao kod pacijenata koji nisu trudni, što odražava sporo rastuću prirodu tumora kod većine pacijenata (Hjalgrim H et al 2018, Huang J et al 2022). Što se tiče non-Hodgkinovog limfoma, dijagnoza kod trudnoćom povezanog non-Hodgkinovog limfoma može biti odložena zbog preklapajućih simptoma i želje da se izbegnu radiološki pregledi tokom gestacije. Takva odlaganja mogu rezultirati u naprednoj fazi bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, posebno kod žena sa agresivnim histopatološkim podtipom kod kojih i kratko odlaganje dijagnoze može dovesti do klinički značajnog napredovanja bolesti. Reproductivni organi (dojka, jajnici, cerviks i materica) su češće zahvaćeni kod trudnoćom povezanog ne-Hodgkinovog limfoma nego kod negravidnih žena iste starosne dobi. Dijagnoza i Hodgkinovog limfoma i non-Hodgkinovog limfoma obično se postavlja pregledom uzorka biopsije limfnih čvorova, što ne izaziva dodatni rizik za fetus ili majku kada se izvrši pod lokalnom ili opštom anestezijom. Za ostale hematološke malignitete osim preklapajućih simptoma potrebno je tumačiti laboratorisjke testove krvi poznavajući i fiziološke normalne varijacije u trudnoći. Kod hematološkim maligniteta u trudnoći češće može doći do poremećaja koagulacionog statusa praćenog različitim simptomima i trombozama. Biopsija kostne srži je bezbedna u trudnoći uz adekvatnu anesteziju prilagođenu graviditetu (Lichner et al 2016, Decroocq J et al 2025).

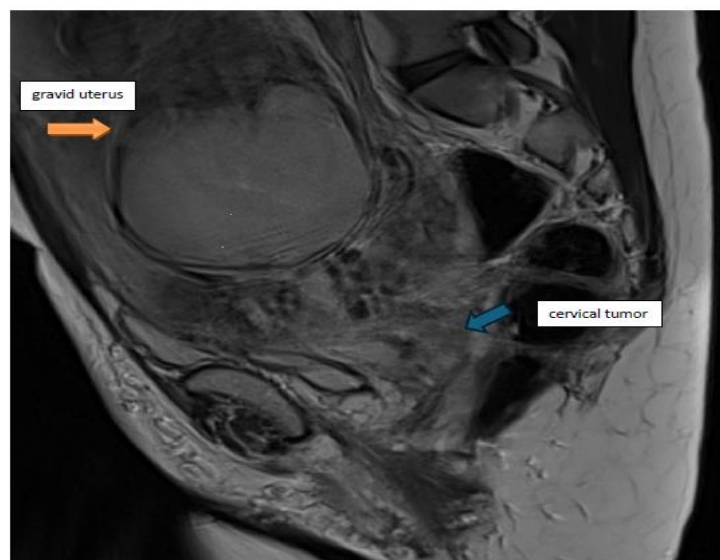
Promene u pigmentaciji su normalne tokom trudnoće (Tyler KH 2015). Poznato je da su povećani nivoi estrogena i progesterona povezani sa povećanom melanocitnom aktivnošću, ali ne postoji definitivni dokaz da hormonske promene mogu pokrenuti razvoj ili napredovanje melanoma. Hiperpigmentacija može da privuče pažnju na benigne lezije, i na taj način da odvraća pažnju od malignih lezija, što može dovesti do odložene dijagnostike i prepoznavanja melanoma kod pacijenata u trudnoći (Karagas MR et al 2006, Erricson C et al 1994, Carter TJ et al 2022). Iz ovih razloga, svaka pigmentisana lezija koja menja svoje kliničke ili dermoskopske karakteristike tokom trudnoće treba da se tretira kao sumnjiva.

Za ginekološke karcinome u trudnoći ultrazvučni pregled je zlatni standard za postavljanje dijagnoze i stadiranje. Ultrazvučni pregled je poželjan metod za procenu adneksalnih masa, po mogućstvu koristeći transvaginalni pristup. U slučaju sumnjive adneksalne mase otkrivene tokom prvog trimestra, preporučuje se upućivanje pacijentkinje kod iskusnog ultrazvučnog stručnjaka kako bi se izbeglo prekomerno lečenje a tek nakon toga ako je potrebno indikovano je pregled magnetnom rezonancom. U slučaju sumnje na karcinom grlića materice, ekspertski transvaginalni ili transrektalni ultrazvuk je poželjan pristup za stadiranje pored MRI (Amant F et al 2019, Amant F et al 2025). Skrining karcinoma grlića materice u trudnoći bi danas u razvijenim zemljama trebao da bude standardni perinatološki protokol na početku trudnoće ili pred samu planiranu trudnoću. Svakako da se programi skrininga razlikuju između velikog broja država i udruženja. On u Srbiji obuhvata citološki i kolposkopski pregled. Važno je uzimanje PAP testa koje se može vršiti na isti način kao kod negravidnih pacijentkinja ili korišćenjem štapića sa vatom što ostaje i dalje za naučnu raspravu (Kesic V 2015). Veći broj studija je pokazao da korišćenje endocervikalne citobraš četkice i Ajerove špatule moguće i bezbedno u trudnoći uz mali porast učestalosti tačkasto krvarenje bez ikakvih ozbiljnih neželjenih događaja vezanih za trudnoću (Paraiso MF et al 1994). Takođe u trudnoći nije laka interpretacija citološkog nalaza. Suspektna celularna atipija može da predstavlja ektropion, decidualne ćelije, Arias-Stella reakciju, trofoblastne ćelije ili mikroglandularnu hiperplaziju ili prekancerozne i kancerozno izmenjene ćelije pločastog ili cilindričnog epitela. Ukoliko je od značaja u trudnoći se može uraditi i HPV tipizacija radi odluke o daljem planu lečenja. Kolposkopski pregled u trudnoći predstavlja značaj izazov zbog fizioloških promena na epitelu i stromi grlića koje se normalno mogu javiti u fiziološkoj trudnoći. Promene tokom trudnoće kao što su everzija cilindričnog epitela, njegova izloženost kiseloj sredini vagine, stimulacija hiperplazije i sekrecije i razvoj skvamozne metaplazije mogu pogrešno da se interpretiraju kao atipične glandularne ćelije neodređenog značaja. Kolposkopija u trudnoći ima važnu ulogu i isključivanju invazivne bolesti kao i za određivanje mesta ciljne biopsije ako je potrebno radi dobijanja reprezentativnog uzorka (Kesic V 2015). Biopsija grlića materice je bezbedna u trudnoći (Amant F et al 2019, Kumari S 2023).

Ultrazvuk štitne žlezde je najbolja metoda snimanja za procenu čvorova štitne žlezde koji se otkriju kod trudnica. Ova metoda se takođe može koristiti za stratifikaciju rizika kod pacijenata koristeći iste karakteristike kao kod odraslih koji nisu trudni. Koristeći referentne vrednosti specifične za trudnoću, treba proveriti nivo TSH u serumu kod trudnica sa čvorovima štitne žlezde kako bi se ispitali hiperfunkcionirajući čvorovi, koji su malo verovatno maligni.

Važno je napomenuti da nuklearno ispitivanje štitne žlezde sa radioaktivnim jodom kontraindikovano u trudnoći. Kod trudnica sa čvorovima štitne žlezde, nivo TSH u serumu koji ostaje suprimiran nakon 16. nedelje trudnoće sugerise prisustvo toksičnog adenoma (to jest hiperfunkcionalnog čvora štitne žlezde) te se biopsija tankom iglom (FNA) može odložiti dok nuklearno ispitivanje ne bude izvodljivo odnosno posle porođaja. Ako nivo TSH nije suprimiran nakon 16. nedelje trudnoće toksični adenom je malo verovatan te takav čvor ispunjava kriterijume za citološku evaluaciju, FNA biopsija čvora/čvorova štitne žlezde može se bezbedno izvesti u trudnoći (Urano T et al 2014).

Slika 1. Nalaz magnetne rezonance male karlice u 18 nedelji trudnoće komplikovane karcinomom grlića materice kod naše pacijentkinje



Neinvazivni prenatalni testovi (NIPT) su u poslednjih 10 godina od kada je počela njihova masivna primena ostvarili bitan značaj u postavljanju dijagnoze maligne bolesti u trudnoći. Iako je njihova prvobitna uloga da na osnovu fragmenata ćelijske DNK ploda u majčinoj krvi procene eventualno postojanje fetalnih trizomija i genetskih malformacija, oni su doveli do slučajnog otkrivanja skrivenih majčinskih maligniteta. Retrospektivne studije su pokazale da otkrivanje višestrukih promena broja kopija u slobodnim fragmentima DNK upućuju na nastajuće tumore. Fragmenti DNK poreklom iz posteljice mogu da uđu u majčin krvotok putem apoptoze ili nekroze trofoblasta, gde se mešaju sa fragmentima DNK majčinog porekla koje uglavnom potiču od normalnih ćelija hematopoetskog linija (Snyder M et al 2015). Većina NIPT metoda se oslanja ili na analizu celog genoma ili na ciljanu sekvencu mešavine slobodnoćelijskih DNK fragmenata u majčinoj plazmi da bi se proverilo prisustvo uobičajenih fetalnih trizomija 21, 18 i 13 (Bianchi DW et al 2018). Kod postojanja maligniteta majke NIPT nalazi mogu biti neadekvatni zbog majčinskih (segmentnih) hromosomskih neravnoteža (Brison N 2017). Na osnovu velikih, populacionih retrospektivnih studija, pokazano je da su najčešće identifikovani tipovi limfoma, nakon kojih sledi rak dojke. Dok je rak dojke vodeći tip raka kod žena reproduktivnog doba (Siegel RL et al 2023). dominantnost hematoloških

maligniteta putem NIPT-a, kao što su limfomi i leukemije (koji predstavljaju gotovo polovinu svih identifikovanih slučajeva malignih bolesti), je razumljiva s obzirom na blizak kontakt ćelija raka i majčine cirkulacije, kao i činjenicu da najveći deo plazmatskih frakcija slobodne DNK potiče iz hematološkog tkiva (Moss J 2018). Dakle karakteristike tumora, kao što su tip raka i dostupnost cirkulaciji itd, određuju nivoe slobodnih fragmenata DNK u krvotoku i samim tim utiču na osetljivost detekcije tumora. Na primer, zbog krvno-moždane barijere, pacijenti sa tumorima koji se nalaze u centralnom nervnom sistemu imaju niže nivoe cfDNA u krvotoku u odnosu na pacijente sa ekstrakraničnim tipovima raka (Bettegowda C et al 2014). Takođe postoji varijacija među tumorima unutar iste grupe karcinoma, ali koji pokazuju drugačiju histopatologiju. Na primer, kod trudnica sa poznatom dijagnozom raka dojke, otkriveno je da su triple negativni tumori dojke češće identifikovani u poređenju sa hormonski pozitivnim ili HER2-obogaćenim tumorima (Lenaerts L et al 2020). Pokazano je i da su koncentracije cfDNK u plazmi povezane sa veličinom i stadijumom tumora. Tumori u uznapredovalom stadijumu oslobađaju veće koncentracije cfDNK koje mogu premašiti 10 % ukupne plazma koncentracije slobodnoćelijske DNK (Bettegowda C et al 2014), dok se prisustvo fragmenata slobodnoćelijske DNK vrlo varijabilno i često ograničeno u ranim stadijumima bolesti što može ograničava osetljivost detekcije ovih maligniteta upotrebom NIPT-a (Lenaerts L et al 2020). Dakle stope detekcije raka ne zavise samo od biologije tumora, već i od primenjenih NIPT tehnologija i naknadnih dijagnostičkih ispitivanja. Takođe trenutne NIPT tehnologije su ograničene na detekciju tumora sa promenljivim kopijama. Kao takve, one će propustiti tumore koji sadrže mutacije čije su veličine ispod granice detekcije korišćene NIPT tehnologije ili gubitak heterozigotnosti sa neutralnim brojem kopija, a naročito u slučaju ciljanih analiza, imaju ograničen potencijal za detekciju tumora sa pojedinačnim hromozomskim aneuploidijama. Buduće studije i napredak tehnologije verovatno će u budućnosti prevazići i unaprediti dodatno upotrebu NIPTa u svojim osnovnim ciljevima dijagnostike genetskih malformacija ploda ali i kao dijagnostičku metodu za maligne ali i neke druge nemaligne bolesti trudnice (Lenaerts et al 2023).

1.3. Lečenje maligne bolesti u trudnoći

Od perioda kada je započet ovaj doktorat pre 8 godina do danas došlo je do značajnog napretka u postupku trudnice sa malignom bolesti. Tada su postojale samo pojedinačne studije sa manjim brojem pacijentkinja uz značajan broj prikaza slučajeva literaturi. Tokom poslednjih godina došlo je do formiranja i određenih vodiča kliničke prakse za tretman kod pojedinih tipove malignih bolesti u trudnoći. Svakako koncept lečenja maligne bolesti u trudnoći i dalje podrazumeva od opcije odlaganja lečenja za neki period da bi se trudnoća završila ako je moguće, potom prekida trudnoće odmah po postavljanju dijagnoze maligniteta i dalje specifično lečenje osnovne maligne bolesti do pristupa koji ima za cilj da održi trudnoću što je više moguće i omogućiti optimalne ishode kako za majku tako i za dete (Pavlidis NA et al 2002, Hepner A et al 2019). Svi ovi pristupi podrazumevaju multidisciplinarni individualizovani pristup uz što

moгуće detaljnije pojašnjavanje trudnici kao i njenoj porodici. Krajnja odluka je svakako na samoj trudnici. Specifični problemi koji se postavljaju a koje smo već neke navodili u prethodnom poglavlju su teškoće u dijagnostici, teškoće u određivanju stadijuma bolesti, rizik od terapijskih intervencija tokom trudnoće, suportivna nega trudnice sa kancerom i takođe veoma bitne psiho-socijalne i etičke dileme.

Tokom trudnoće moguće je primeniti sve modalitete onkološkog lečenja, ali samo pod određenim uslovima koji pre svega zavise od gestacijske starosti i mogućih štetnih efekata po plod. Pri tom na prvom mestu treba da bude zdravlje žene, a potom moraju biti uzete u obzir mogućnosti povoljnog ishoda trudnoće. Dijagnostika i lečenje treba da se sprovede u specijalizovanom centru ili od strane iskusnog onkološkog tima specijalista za dijagnozu i lečenje kancera u trudnoći. Trudnice bi trebalo da imaju onkološko lečenje što bliže standardnoj nezi za pacijentkinje koje nisu trudne kako bi se osigurali optimalni maternalni ishodi. U zavisnosti od gestacione starosti u trenutku dijagnoze, tipa kancera i stadijuma bolesti, optimalna terapija i njen tajming mogu zahtevati individualizovane modifikacije tokom trudnoće (Hepner A et al 2019, Maggen C et al 2020, Alpuim Costa D et al 2020, Amant F et al 2025).

Fiziološke hemodinamske promene u trudnoći utiču kako na perioperativni postupak, tako i na eventualnu primenu citotoksičnih agenasa. I trudnoća i malignitet (posebno ginekološki i hematološki karcinomi) predstavljaju faktore rizika za vensku tromboemboliju (VTE). Trudnoća povećava hiperkoagulaciju i vensku stazu, dok malignitet menja ekspresiju hemostatskih proteina, proizvodnju inflamatornih citokina i adheziju tumorskih ćelija za endotel. Meta analiza iz 2024. godine 5928 trudnica sa aktivnim malignitetom pokazala je značajno povećanu verovatnoću za VTE u poređenju sa trudnicama bez kancera (OR, 6,8; 95% CI, 3,8–12,1). Pacijenti sa karcinomom štitne žlezde (OR, 2,7; 95% CI, 1,3–6,3), karcinomom grlića materice (OR, 6,6; 95% CI, 2,4–18,0), drugim ginekološkim karcinomima (OR, 10,6; 95% CI, 4,4–25,8), Hodžkinovim limfomom (OR, 8,7; 95% CI, 3,3–23,4) ili akutnom leukemijom (OR, 17,1; 95% CI, 10,9–26,8) imali su povećane šanse za VTE. Nasuprot tome, kod pacijenata sa karcinomom mozga, dojke, melanomom ili ne-Hodžkinovim limfomom nije primećeno statistički značajno povećanje šansi za VTE u poređenju sa trudnicama bez raka (Folkins S et al 2024). Tako da se u poslednje vreme sve veći broj autora odlučuje za preporuku tromboprofilakse za sve pacijente sa aktivnim hematološkim ili ginekološkim kancerima tokom trudnoće i razmatranje tromboprofilakse za sve pacijente sa nehematološkim ili neginekološkim kancerima tokom trudnoće, zavisno na individualnim faktorima rizika (Gulersen M et al 2026).

Ako se ne može odložiti za period posle trudnoće hirurška intervencija moguća je u svim tromesečjima. Za hirurgiju je poželjno da se ona izvodi u (ranom) drugom tromesečju kada je rizik od pobačaja najmanji i kada veličina materice i dalje dozvoljava određeni stepen pristupa organima abdomena i male karlice (Evans SRT et al 2012). Ovaj rani drugi semestar pa sve do 22, odnosno je 24. nedelje po nekim autorima je preferirani period posebno za abdominalnu i pelvičnu hirurgiju. Ipak nedavne retrospektivne kohortne studije izveštavaju o niskom riziku od majčinskih i fetalnih komplikacija i prevremenog porođaja povezanih sa ne pelvičnom hirurgijom tokom trudnoće (Amant F et al 2022, Shim MH et al 2016). Rizik od

spontanog pobačaja se nije razlikovao u opštoj grupi zdravih trudnica u odnosu na trudnice koje su bile izložene hirurškoj intervenciji u prvom tromesečju i iznosi je približno isto oko 10% do 15% svih trudnoća (Tolcher MC et al 2018). Takođe jedna studija koja je obuhvatila više od 12.000 slučajeva pokazala je povećan rizik od gubitka trudnoće samo u slučajevima gde je primenjeno hirurško lečenje u trudnoći komplikovano ili prethodnim ili posledičnim peritonitisom (Cohen-Kerem R et al 2005). Zbog toga u poslednjem periodu dva velika relevantna udruženja savetuju primenu hirurgije ako je ona neophodna bilo kada u toku trudnoće (Amant F et al 2025, Gulersen M et al 2026).

Laparoskopski hirurški pristup u trudnoći je izvodljiv, ali zavisi od gestacijske starosti, iskustva hirurga, vrste tumora i vrste zahvata koji se planira. Neke studije su čak pokazale da je laparoskopija u trudnoći povezana sa manje štetnih efekata na fetus, kraćim operativnim vremenom i boravcima u bolnici (Evans SRT et al 2012, Shigemi D et al 2019, Ye P et al 2019). Prema literaturi, laparoskopski zahvati u maloj karlici su zbog rasta uterusa bezbedni do 22. odnosno 24. nedelje gestacije, do kada je moguće izvesti i pelvičnu limfadenektomiju ako je potrebno. Ukoliko operator nije iskusan prilikom ulaska u trbušnju duplju trebalo bi u trudnoći, posebno u drugoj polovini trudnoće, da razmotri mini otvoreni ulazak za plasiranje porta sa kamerom. Savet je da se pozicija pacijenta prilagodi da se izbegne sindrom donje šuplje vene kao i da se radni pritisak prilikom laparoskopije održava na 10-15mm živinog stuba (Storgaard L et al 2024).

Za primenu anestezije kod hirurškog lečenja u trudnoći uvek treba da se koristi regionalna anestezija ukoliko je moguće. Anatomske, fiziološke i hemodinamske promene trudnoće svakako otežavaju primenu opšte anestezije u trudnoći. Ako je neophodna opšta anestezija ona za razliku od ranije je danas bezbedna i sigurna u trudnoći. Danas postoje već dobro poznati protokoli pripreme trudnice za anesteziju, profilakse aspiracije i regurgitacije želudačnog sadržaja, izbor vrste anestezije, monitoringa tokom operacije uz prevenciju aortokavalne kompresije ukoliko je potrebno kao i protokoli postoperativne nege i terapije. Iako anestezija i operacije tokom trudnoće mogu dovesti do hipoksije, hiperkanije kao i hipotenzije što sve može imati uticaj i na plod veći broj studija u prethom periodu je pokazao da se opšta anestezija može sprovesti u svakom periodu trudnoće ako je neophodno uz visoku bezbednost i za majku i plod. (Kesić V 2015, Amant F et al 2025). Tokom abdominalnog hirurškog lečenja savetuje se intraoperativna primena CTG monitoringa kod vijabilnih fetusa preko 24 nedelje gestacije. Promena bazičnih vrednosti srčane frekvence fetusa može varirati nakon primene određenih anestetika, ali ako dođe do produžene bradikardije to može zahtevati hitno završavanje trudnoće ako se radi o vijabilnom periodu trudnoće (Amant F et al 2025).

Kao što je već diskutovano, primena radioterapije se ne savetuje u trudnoći jer terapijsko zračenje podrazumeva doze koje mogu dovesti do pojave malformacija i smrti fetusa kao i do pojave maligniteta kasnije u detinjstvu (Boere I et al 2022). Ipak neki prikazi slučaja su pokazali uspešan i bezbedan tretman radioterapije ako se radi o udaljenim regijama u odnosu na malu karlicu i fetus najviše za tumore centralnog nervnog sistema i limfoma medijastinoma koji narušavaju respiraciju (Ray JM et al 2016). Jedna studija koja je obuhvatila 43 dece izložene nepelvičnoj i neabdominalnoj radioterapiji u trudnoći prikazala je kod 33 od 43 pacijenta

normalne neurokognitivne ishode i nakon 3 i nakon 12 godina praćenja te dece. Srednji broj ispitivanja bio je dva, i nisu pronađene veze sa dozom fetalnog zračenja ili vremenom primene radioterapije tokom trudnoće. Šest od 38 učesnika (16%) sa neurokognitivnim ishodima imalo je rezultate niže od jednog standardnog odstupanja na najmanje jednom neurokognitivnom ishodu, troje (7%) je prijavilo hronične medicinske bolesti (spazmofilija, spastična diplegija i nedostatak IgG), a troje (7%) je dijagnostikovano sa poremećajem pažnje i hiperaktivnosti (od kojih su dvoje imale niže rezultate u pažnji). Ipak od njih svih deset (23%) učesnika sa nižim neurokognitivnim rezultatima, hroničnom medicinskom bolešću ili poremećajem pažnje i hiperaktivnosti, osmoro je rođeno pre vremena što je takođe moglo imati uticaja. Većina autora savetuje da se ipak zračna terapija ako je moguće odloži za period nakon porođaja. Dojenje nije preporučljivo u slučaju radioterapije dojke (Assche V et al 2024).

Hemioterapija kao modalitet lečenja je oduvek bila povezivana sa mogućnošću i strahom od lošeg uticaja na sam plod te je puno godina izbegavana. I danas postoji strah pre svega kod trudnica i njihovih porodica da će primena hemioterapije izazvati neka oštećenja kod ploda i budućeg novorođenčeta. Hemioterapija je kontraindikovana u prvom tromesečju trudnoće kako bi se izbegao uticaj na organogenezu, pošto je rano izlaganje ploda hemioterapeutikima povezano sa rizikom od 10-20% od pojave velikih malformacija. Prema nekim studijama oštećenja fetusa jesu prijavljena kod primene hemioterapije tokom embriogeneze i organogeneze (do 60. dana trudnoće), što opravdava izbegavanje bilo kakve hemoterapije u prvom trimestru trudnoće. Neki prikazi hemoterapije tokom trudnoće, posebno u prvom trimestru, su prezentovali učestalost niske porođajne težine u oko 40%, pancitopenije u oko 33% i urođenih mana u oko 20% slučajeva (Lawrenz B et al 2012). Nakon 14 nedelja gestacije, primena brojnih hemioterapijskih lekova je izvodljiva. Većina hemioterapeutika se ne primenjuje tokom trudnoće zbog neželjenih efekata (dokazanih ili potencijalnih) ali iskustva iz prakse i studija pokazuju da se u trudnoći mogu primenjivati Taksani - paklitaksel (karcinom grlića materice i dojke), agensi platine (karcinom grlića materice), ABVD protokol - doksorubicin/bleomicin/vinblastin/dakarbazin (za hematološke malignitete) i ciklofosamid (karcinom dojke) itd. (Ngu SF et al 2016, Maggen C et 2020, Gerwen V et al 2021, Amant F et al 2025). Farmakokinetika hemioterapeutika varira tokom trudnoće zbog dinamične fiziologije u trudnoći, koja podrazumeva povećanje renalne funkcije, klirensa, opšteg volumena krvi, srčanog outputa. Zato farmakodinamsko ispitivanje hemioterapeutika nije do sada ispitivano u svakoj od faza graviditeta u odnosu na specifičnosti promenjene funkcije organa (McGrath SE 2011). Osim toga hormonske promene, imunološka supresija, povećana permeabilnost i vaskularizacija u organizmu trudnice, dovode do promena u farmakokinetici i farmakodinamici mnogih lekova, ali utiču i na mnoge druge procese vezane za dijagnozu i terapiju (McGrath SE 2011, Maggen C et 2020). Takođe, treba imati na umu pacijentkinje koje su nakon započinjanja hemioterapeutika ostajale u drugom stanju, čak i u prvim trimestrima, a rodile živu i zdravu decu. Ovakve situacije nisu česte ali u literaturi se nailazi na pacijentkinje sa karcinomima dojke koje su započele primenu Tamoxifena tokom koje su ostale trudne. Iako je Tamoxifen kontraindikovan u trudnoći, deca su se ili rađala zdrava u čak 80% slučajeva dok je 20% dece imalo kongenitalne malformacije (Schuurman TN et al 2019). Velika prospektivna kohortna studija pokazuje da u poređenju neonatalnog ishoda nije bilo razlike u ishodima i

malformacijama kod novorođene dece u grupi majki koje su imale zdrave trudnoće u odnosu na 129 dece kod majki koje su imale karcinom u trudnoći a od kojih je u čak 74% pacijentkinja lečeno primenom hemioterapije i tokom trudnoće (Amant F et al 2015).

Ono što još uvek nema potvrdu da se može primeniti u trudnoći, a ima veliku korist u lečenju maligne bolesti, jeste primena endokrine terapije, target terapije monoklonskim antitelima (trastuzumab, rituksimab, bevacizumab) i imunoterapije check-point inhibitorima. Imajući u vidu da još uvek ne postoje veće studije ispitivanja ovih lekova u trudnoći, oni svakako predstavljaju okosnicu savremenog lečenja i treba se istaći njihov budući značaj. Ipak pre upotrebe ovih preparata pacijentkinja mora biti detaljno upoznata sa svim mogućim rizicima na plod (Storgaard L et al 2024).

Monoklonska antitela se koriste u terapiji mnogih maligniteta, ali su podaci vezani za njihov uticaj na fetus ograničeni. S obzirom da je većina antitela klase IgG i da se transport kroz placentu odvija nakon prvog trimestra, smatra se da je njihova upotreba sigurna u prvom trimestru trudnoće (Lambertini M et al 2015, Maggen C et 2020). Za trastuzumab, koji se koristi kod HER2 pozitivnih karcinoma dojke, se pokazalo da značajno povećava preživljavanje kod ovih pacijentkinja. Međutim, njegova primena je kontraindikovana u trudnoći povezana sa ozbiljnim oligo ili anamnionom i asfiksijom ploda usled hipoplazije pluća verovatno usled blokade epidermalnog faktora rasta 2 u bubrezima [Zagouri F et al 2013, Maggen C et 2020]. Ipak, u određenim slučajevima, ukoliko korist značajno prevazilazi rizik, moguća je njegova primena u prvom trimestru (Demir R et al 2007). Rituksimab prolazi placentnu barijeru i dovodi do mijelosupresije kod neonatusa, tako da je njegova primena ograničena i moguća u izuzetnim situacijama u drugom i eventualnom trećem trimestru (Maggen C et 2020, Storgaard L et al 2024). Bevacizumab se vezuje za faktor rasta vaskularnog endotela i tako reguliše angiogenezu koja je izuzetno važna u embriogenezi i razvoju posteljice, tako da je njegova upotreba apsolutno kontraindikovana u trudnoći (Boere I et al 2022, Gallagher K et al 2024). Studija primene imuno-check point inhibitora i imuno terapije su sprovedene samo kod gravidnih animalnih modela gde je stopa pobačaja bila povišena, mada postoji i nekoliko slučajeva gde je bilo primene u prvom trimestru trudnoće kod pacijentkinja koje još nisu znale da su trudne i gde nije došlo do pobačaja (Poulet FM et al 2016, Burotto M et al 2018, Mehta A et al 2018).

1.4. Praćenje trudnoće sa malignom bolesti

Praćenje trudnoće sa malignom bolešću zavisi pre svega od vrste i stadijuma bolesti, pariteta kao i gestacijskog perioda kada je maligna bolest otkrivena. S obzirom na to da je primarni cilj u ovim teškim etičkim situacijama ipak očuvanje zdravlja i života žene postoji nekoliko mogućnosti praćenja trudnoće. U slučaju da bolest zahteva hitno i radikalno lečenje potreban je momentalni prekid trudnoće, ako se radi o prvoj polovini trudnoće, ili momentalni porođaj, ukoliko se radi o adekvatnom gestacijskom periodu (nakon 34 nedelje gestacije). Kod bolesti koja je takva da je lečenje moguće odložiti za kraći vremenski period, uz saglasnost

majke stanje se može pratiti uz što bolju pripremu ploda arteficialnom maturacijom za ranije rođenje (Amant F et al 2025). Danas je ipak kod većeg broja trudnoća moguće primeniti i određene vrste terapije u trudnoći, koje su diskutovane u prethodnom pasusu, uz ideju da se trudnoća održi do samog termina porođaja (Storgaard L et al 2024).

Ovaj trenutak saznanja da u toku trudnoće kada u sebi nosite plod imate malignu bolest koja može uticati i na vas i na plod predstavlja jak psihološki udar na svaku osobu i nosi sa sobom pregršt novih osećaja i pitanja. Samo saznanje da bolujete od maligne bolesti po sebi utiče na mentalno zdravlje. Taj uticaj je dobro poznat i povezan je sa anksioznošću i depresijom, posebno kod mladih osoba (Kosir U et al 2017, Nejatisafa AA et al 2020). Takođe stres zbog dijagnoze raka ima negativan uticaj na odnose u porodici kao i uticaj na svoju prethodnu decu i partnera pacijenta (Vanderbroucke T et al 2017, Betchen M et al 2020). Trudnoća se sa psihološke strane smatra i fazom razvoja i fazom ekstremne ranjivosti za žene. U toku nje dolazi do normalnih psiholoških promena, kao što je psihološki proces koji priprema buduću majku za nove odgovornosti. Od desete nedelje gestacije moguće je uočiti sirove emocije tipične za sistem vezanosti, a nakon toga one postaju intenzivnije nakon osećaja prvih pokreta fetusa i generalno u poslednjem tromesečju trudnoće. Odnos majke i deteta počinje mentalnom predstavom fetusa i nastavlja se izgradnjom emocionalne veze zasnovane na potrazi za negom. Žena sa malignom bolesti tokom trudnoće suočava se širokim spektrom istovremenih suprotnih osećanja, jer trudnoća predstavlja simbol novog života, dok je rak potencijalna pretnja njenom životu i životu njenog deteta. S jedne strane, pacijentkinje mogu izražavati osećaj straha i anksioznost u vezi sa svojom bolešću i zabrinutost u vezi sa sposobnošću da održe uopšte trudnoću. S druge strane, manifestuju radost zbog donošenja novog života na svet i pokazuju borbeni duh, podržan željom da budu prisutne u životu svog deteta. Za ove pacijentkinje, proces donošenja odluka u vezi sa tokom trudnoće i lečenjem raka je od posebnog značaja. Pacijentkinja mora donositi veoma značajne odluke koje uključuju njen sopstveni život, ali i stanje fetusa, u kratkom vremenskom periodu. Od velikog je značaja kvalitet odnosa sa partnerom i porodicom kao i stabilno okruženje, koji su svi važni resursi koji doprinose sposobnosti pacijentkinje da se nosi sa dijagnozom i planovima lečenja. Iako su podaci o proceni psihološkog uticaja maligne bolesti u trudnoći ograničeni, studije sugerišu da bi trebalo razmotriti rano testiranje i upućivanje odgovarajućim stručnjacima za psihičku podršku (Ferrari F et al 2018, Betchen M et al 2020). Svakako dodatna istraživanja koja ispituju povezanost između dijagnoze raka tokom trudnoće i psihološkog stresa, kao i njenog uticaja na roditeljstvo i vezu između roditelja i deteta su potrebna u budućnosti (Ferrari F et al 2018).

Ove trudnoće svakako spadaju u visoko rizične, te se savetuje multidisciplinarno intezivno praćenje trudnoće i bolesti majke uz donošenje zajedničkih odluka uzimajući u obzir sve parametre trudnoće i osnovne bolesti. Studije su pokazale da neinvazivni prenatalni skrining test (cell.free DNA) može ukazati na prisustvo maligne bolesti kod pacijentkinja, s' obzirom na iregularan odnos analiziranih fragmenata DNK, što dovodi do nekonkluzivnih rezultata za plod. Zato, kod pacijentkinja koje imaju malignu bolest neinvazivni prenatalni test nije samostalno adekvatan kao skrining metod prenatalne dijagnostike fetusa (Lenaerts L, Jatsenko T et al 2019, Saes L et al 2019, Lenaerts L, VanCalsteren K et al 2019)

Kao što smo naveli u prethodnom delu uvoda trudnoće komplikovane malignom bolesću zahtevaju u većem broju slučajeva preventivnu tromboprofilasku zbog izrazitog rizika od tromboembolijske bolesti (Grieber IK et al 2021). Kod trudnoća udruženih sa malignom bolesti, s obzirom da i trudnoća sama po sebi stanje smanjenog imunog odgovora a i da maligna bolest narušava imuni odgovor organizma povećan je rizik od infekcija te se savetuje i promptna primena antibiotika.

Dosadašnja literatura je kod ovih trudnica istakla veliki procenat prevremenog porođaja uz kasniju izrazitu potrebu za neonatalnom negom. Prevremeni porođaj je povezan u literaturi i sa primenom hirurškog ili hemioterapeutskog lečenja u trudnoći. Meta analiza iz 2024. godine navodi čak 3 puta povećan rizik od prevremenog porođaja u grupi trudnica sa karcinomom (16 studija; RR, 3,07; 95% CI, 2,37-3,98, pri čemu je 14 od 16 studija identifikovalo povećan rizik) (Folkins S et al 2024).

Pre i nakon svake intervencije ili hirurškog lečenja, a posebno u slučajevima hirurških intervencija na grliću materice, neposredno pre svakog ciklusa hemioterapije kao i posle ciklusa hemioterapije, savetuje se provera vitalnosti fetusa ali i praćenje znakova prevremog porođaja i preporučuje se procena kompetentnosti cerviksa i/ili njegove dužine utrazvučnom cervikometrijom. Primena vaginalnog progesterona ili aplikacija serklaža se koristi u skladu sa standardnim akušerskim preporukama. Kod opsežnijih operacija savetuje se primena kardiografskog intraoperativnog kontinuiranog monitoringa ako se radi o vitalnoj trudnoći. Ako je u tim situacijama vitalne trudnoće kod hirurških intervencija bilo manipulacije gravidnim uterusom savetuje se primena tokolitičke terapije (Amant F et al 2025).

U slučaju primene hemioterapije savetuje se praćenje fetalnog rasta na svake dve nedelje. Podaci iz literature ipak su različiti za povezanost ovih trudnoća, kao i primena različitih vrsta terapije, sa intrauterinim zastojeom u rastu ploda, oligoamnionom ili pojavom anomalija. Takođe kod pacijentkinja koje primaju hemioterapiju u trudnoći očekuje se potreba i za adekvatnom suportivnom i simptomatskom terapijom (Lu D et al 2017, de Haan J et al 2018, Grieber IK et al 2022).

U odnosu na planiranje porođaja prioritet se daje porođaju prirodnim putem nakon 37. nedelje gestacije. Kasni prevremeni porođaj (34-36 nedelja gestacije) je indikovano samo kada je to neophodno (Amant F et al 2015, Maggen C et al 2020, Storgaard L et al 2022). Ukoliko se planira prevremeni porođaj savetuje se artefijalna maturacija fetalnih pluća pre 34 nedelje gestacije. Vaginalni porođaj se ne savetuje kod karcinoma grlića materice, karcinoma vagine i vulve (Amant F et al 2025).

Nakon porođaja obavezno je poslati posteljicu na histopatološku analizu jer su zabeleženi slučajevi metastaziranja u posteljicu. Takođe postoji i retki slučajevi metastaziranja u neonatus (Amant F et al 2015).

Hemioterapija u terminu nosi rizik maternalne mijelosupresije sa posledičnom neutropenijom i trombocitopenijom, uz povećanu učestalost intrauterinog zastoja u rastu ploda, kao i male težine na rođenju (Amant F et al 2012, de Haan J et al 2018). Kako bi se minimizirao

maternalni i fetalni rizik, preporučuje se prekid terapije najmanje 3 nedelje pre planiranog porođaja. Poslednji ciklus hemioterapije treba dati pre 35. nedelje gestacije, a porođaj planirati od 37-39. nedelje gestacije (Storgaard L et al 2022, Amant F et al 2025).

1.5. Ishodi trudnoća sa malignim bolestima

Kada govorimo o ishodima trudnoća udruženih sa malignim bolestima mislimo najpre na onkološki ishod i neonatalni ishod.

Onkološki ishodi trudnoća sa malignim bolestima najviše zavise od vrste i stadijuma maligne bolesti kao i perioda trudnoće u trenutku postavljanja dijagnoze (Smith LH et al 2003, Storgaard L et al 2022, Amant F et al 2022). Kao što je već pominjano u ranijim segmentima ovog rada kada se dijagnostikuje maligna bolest u trudnoći postoji nekoliko modaliteta daljeg postupka pacijentkinje koje ćemo sad sumirati. Prvi podrazumeva momentalni prekid trudnoće, pobačaj ili porođaj, zavisno od starosti trudnoće, uz započinjanje standardnog lečenja kao kod negravidnih pacijentkinja, što je potpuno legitimno ako je to želja pacijentkinje ili ako se radi o uznapredovaloj bolesti koja zahteva hitno radikalno lečenje ili prvom trimestru trudnoće a gde bi svako značajno vremensko odlaganje terapije značajno uticalo na onkološki ishod. Drugi modalitet lečenja ukoliko je moguć najčešće se odnosi na kraći period odlaganja samog lečenja i produženja trudnoće do postizanja dovoljnog stepena zrelosti fetusa za porođaj i onda započinjanje lečenja. Danas nakon godina istraživanja u ovoj oblasti postoji i treći modalitet koji podrazumeva da se trudnoća održi do termina porođaja uz primenu lečenja u samoj trudnoći koja bi imala iste onkološke ishode kao i kod negravidnih pacijentkinja uz normalne zdrave neonatuse (Kesic V 2015). Podaci iz literature su različiti i kontradiktorni jer većinom se radi o manjim serijama ili prikazima slučajeva. Prethodno je već kroz segmente ovog rada pokazano da se najčešće maligna bolest zbog preklapanja simptoma kao i delimično ograničene mogućnosti dijagnostike u trudnoći prema velikom broju studija otkriva u zakašnjenju u odnosu na negravidne pacijentkinje. Takođe predstavljena su i ograničenja moguće primene svih vrsta lečenja u trudnoći zbog potencijalnog uticaja na fetus. Danas već postoji nekoliko udžbenika, nekoliko većih meta analiza i nekoliko udruženja koje su dale i smernice za određene malignitete udružene sa trudnoćom ali i dalje to predstavlja individualizovan multidisciplinarni pristup sa određenim stepenom neizvesnog ishoda i kod trudnice, što je svakako primarni cilj lečenja, tako i kod neonatusa (Kesic V 2015, Amant F et al 2019, Amant F et al 2025). Neke studije su pokazale da je stopa mortaliteta veća kod gravidnih u poređenju sa negravidnim pacijentkinjama posebno u slučajevima karcinoma pluća, gastrointestinalnih karcinoma, tumora mozga i hematoloških maligniteta (Shim MH et al 2016). Takođe jedna meta-analiza, uočila je da je prognoza određenih karcinoma (melanom, dojka, vulva) u pogoršanju u odnosu na one dijagnostikovane van trudnoće (Smith LH et al 2003). Sa druge strane, mnogobrojne studije potvrđuju da je prognoza identična kao i van trudnoće (Amant F et al 2022). Šta više jedne od smernice iz ove oblasti koje postoje obuhvataju ginekološke malignitete (karcinom grlića i jajnika) i govore kako trudnoća sama po sebi ne pogoršava prognozu maligne bolesti,

te je ocuvanje trudnoće ukoliko je to i želja trudnice apsolutno moguće razmotriti opet uzimajući u obzir trimestar trudnoće kao i stadijum bolesti (Amant F et al 2025).

Kod trudnica sa malignom bolesti može doći do narušavanja opšteg stanja pacijentkinje i pothranjenost što će onda značajno uticati na stanje fetusa. Takođe populacija ovih trudnica ima često udruženu starost kao faktor rizika jer su trudnoce sa malignitetom u proseku starije, što sve povećava mogućnost za oštećen rast fetusa. Neke studije su pokazale da kod ovih trudnoća postoji i 1,5 puta veći rizik za pojavu prednjačeće posteljice, dok u drugim ipak to nije bio slučaj. Svakako ove trudnice imale su povećan rizik od sa povećanim rizikom od indukcije porođaja, carskog reza, intrapartalnih i peripartalnih komplikacija, postpartalne hemoragije i značajnih puerperalnih infekcija (Wolters V et al 2021, Walters B et al 2024). Deca rođena iz trudnoća sa malignom bolešću imaju veći rizik od prematuriteta, neonatalnih infekcija, respiratornog distresa i češćih prijema u jedinicu intenzivne nege, što može sve biti povezano i samim prematuritetom pre svega (de Haan J et al 2018, Griebler IK et al 2022). Takođe neke studije su ukazale da kod primene hemioterapije postoji povišen rizik od intrauterinog zastoja u rastu ploda (menadžment u trudnoći). Jedna od najvećih meta analiza deHaan-a i autora iz 2018 godine pokazala je da kod pacijentkinja sa malignim bolestima u trudnoći postoji statistički značajno veći rizik od prevremenog porođaja ali ipak i da kod primene hirurške terapije u trudnoći nije bilo značajnog povećanog rizika od prevremenog porođaja i intrauterinog zastoja u rastu u ploda, dok kod same primene hemioterapije rezultati za pojavu prevremenog prsnuća vodenjaka i kontrakcija nisu bili konkluzivni u smislu da iako je bilo dokazane statističke značajnosti sa prevremenim porođajem nije bilo jasne povezanosti u vremenskom sledu sa primenom same terapije već se to više povezuje sa potrebom da se trudnoća zbog bolesti majke prevremeno završi a te trudnice su češće i primale hemioterapiju tokom trudnoće (de Haan J et al 2018). Rizik od urođenih malformacija kod trudnica sa malignim bolestima lečenih u trudnoći je uporediv sa opštom populacijom kada se lečenje započne nakon prvog trimestra (Lejarraga HA et al 2016, van Gerven M et al 2021). Takođe jedna veća metaanaliza iz 2024. godine je pokazala da nije bilo statistički značajnog povećanog rizika za nisku porođajnu težinu, intrauterinuu smrt, ograničenje fetalnog rasta ili urođene malformacije ali da postoji rizik i od prevremenog porođaja (Walters B et al 2024)

Rezultati najveće studije iz Srbije, 84 pacijentkinje, su ukazali da su hemioterapija i hirurško lečenje bezbedni u trudnoći i da nisu negativno uticali na neonatalni ishod. U toj studiji rezultati su ukazali da je ukupno preživljavanje trudnoće bilo 95,2% a nakon godinu dana 87,5% tj da su i hirurgija i hemioterapija bezbedni na dalje od drugog trimestra (Milosevic B et al 2024).

Po porođaju savetuje se detaljno neonatološko i pedijatrijsko ispitivanje i praćenje. Kod pacijentkinja koje su primale antracikline neophodno je ehokardiografsko praćenje dece, a kod pacijentkinja koje su primale terapiju na bazi platine otoakustičko praćenje dece do 5 godine života (Storgaard L et al 2024). Laktacija je preporučena nakon porođaja osim u slučajevima gde je neophodna dalja primena hemioterapije kao i kod svih porodilja sa karcinomom dojke (Stopenski S et al 2017, Wolters V et al 2021).

Dugoročno praćenje dece rođene u trudnoćama sa malignitetom pokazalo je ohrabrujuće rezultate bez rizika od srčanih problema, kognitivnih ili psihijatrijskih dijagnoza (Amant F et al 2012, Danet C et al 2018, Griber IK et al 2022).

Metastaze u placenti su retke, ali u literaturi ima zabeleženih slučajeva. Studija koja je objedinila preko 100 objavljenih slučajeva, pokazala je da se metastaze u placenti mogu javiti kod žena sa malignim melanomom ali i metastatskom bolešću bilo kog tipa raka. Prisustvo metastaze u posteljici je jedini potencijalni pokazatelj za rano otkrivanje neonatalne metastaze gde je u studiji sa melanomima u posteljici u 17% slučajeva aktivna bolest kasnije i kod neonatusa) (Dessole L et al 2007). Osim ovih slučajeva kod melanoma neonatalne i fetalne metastaze su pronađene slučajno i kod raka pluća i leukemije. Metastaze u placenti su uglavnom locirane u interviloznom prostoru, a u manjoj meri u viloznim resicama, verovatno zbog placentarne barijere koja štiti fetus od štetnih supstanci u majčinskoj cirkulaciji. Iako zasnovano na ograničenim dokazima, samo je u slučajevima zahvatanja viloznih resica u literaturi i opisano povezanost sa neonatalnom metastazom (Kestic V 2015, Rozanska MK et al 2025). Na tabeli 2 su predstavljeni onkološki i perinatološki ishodi trudnoća sa malignitetom iz aktuelnih svetskih studija.

Tabela 2. Ishodi trudnoća sa malignitetom prema literaturnim podacima

Studija	Tip studije i maligniteta	Onkološki ishodi (majka)	Perinatološki ishodi (fetus/novorodenče)
Taylor et al., 2024	Pregledna studija (GIT tumori)	Kasna dijagnoza, uznapredovali stadijum, lošija prognoza	↑ prematuritet, ↑ IUGR, fetalni distress
Botha et al., 2018	Pregledna studija (dojka, jajnik, grlić, hematološki, melanom)	Prognoza zavisi od stadijuma; trudnoća ne pogoršava direktno ishod	Prematuritet najčešći ishod
Jorgensen et al., 2025	Pregledna studija (ovarijalni Ca)	Dobra prognoza u ranim stadijumima; moguće fertilitet-sparing	Uglavnom povoljni ishodi; retko komplikacije
de Haan et al., 2018 (INCIP)	Internacionalna kohorta (ukupni karcinomi)	Sličan onkološki ishod kao kod negravidnih uz adekvatno lečenje	Prematuritet ~50%, većinom iatrogen; dugoročno dobar razvoj
Huang et al., 2024	Retrospektivna kohorta (ukupni karcinomi)	Bez značajnog ↑ mortaliteta	↑ prevremeni porođaj, ↓ porođajna masa
Danet et al., 2018	Farmakoepidemiološka studija (dojka, hematološki, i drugi)	Hemoterapija (2/3 trimestru) bez značajnog uticaja na majku	Blago ↓ telesna masa; bez ↑ malformacija
Griber et al., 2022	Nacionalna kohorta (ukupni karcinomi)	Nema pogoršanja preživljavanja	↑ prematuritet, ↑ NICU, ↑ carski rez

Cochrane et al., 2025	Kohortna studija (ukupni karcinomi)	Varijabilno po tumoru	↑ preterm porođaj; većina živorođene dece stabilna
Shechter et al., 2019	Populaciona studija (karcinom dojke)	Prognoza zavisi od stadijuma	↑ prematuritet; bez ↑ neonatalnog mortaliteta
Johansson Stensheim, 2020	Pregledna studija (karcinom dojke)	Slična prognoza uz terapiju	Prematuritet dominantan
Barrois et al., 2021	Observaciona studija (dojka, hematološki, itdi)	Terapija utiče na odluku o prekidu trudnoće	↑ indukovani preterm porođaji
Saad et al., 2023	Observaciona studija (ukupni karcinomi)	Stabilni onkološki ishodi	↑ NICU, ↑ preterm porođaj
Javitt, 2023	Pregledna studija (ukupni karcinomi)	Nema direktnog uticaja trudnoće na prognozu	Prematuritet najčešći ishod
Storgaard et al., 2024	Pregledna studija (melanoma, cervikalni, dojka i drugi)	Individualizovano lečenje	Iatrogeni prematuritet čest

2. CILJEVI STUDIJE

1. Procena učestalosti malignih bolesti dijagnostikovanih tokom trudnoće u odnosu na ukupan broj porođaja u ispitivanom periodu.
2. Procena ishoda trudnoće u odnosu na način lečenja kod trudnica sa malignim bolestima.
3. Analizirati maternalni i neonatalni ishod trudnoće.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Mesto i period istraživanja

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (KGA UKCS). Ova delom retrospektivna a delom prospektivna studija uključila je sve trudnice sa dijagnostikovanom malignitetom u trudnoći lečene tokom perioda od 1997. do 2025. godine. Aktivno prospektivno uključivanje u bazu podataka i praćenje pacijentkinja počinje od 2018. godine. Pacijentkinje tretirane od 1997. do 2018. analizirane su retrospektivno, ali su i one u daljem toku studije praćene zajedno sa novouključenim pacijentkinjama.

Prezentaciju rezultata studije odobrio je Etički komitet Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (br. 396/23). Sve pacijentkinje su detaljno obaveštene o svim potrebnim dijagnostičkim procedurama, onkološkom i akušerskom lečenju, kao i potencijalnim komplikacijama i eventualnim lošim (pa čak i smrtnim) ishodom za majku i dete, kao i o studiji, nakon čega su sve pacijentkinja uključene u studiju potpisale informisani pristanak.

3.2. Selekcija ispitanika

Osnovni parametar uključivanja u studiju bio je ultrasonografski potvrđena intrauterusna vitalna trudnoća i histopatološki potvrđeno postojanje maligne bolesti u trudnoći. Malignitet je histološki potvrđen za svaku pacijentkinju biopsijom ili hirurškim zahvatom.

Pacijentkinje su kontrolisale trudnoću od početka u KGA UKCS ili su upućivane iz drugih bolnica i kliničkih centara iz Srbije (najviše sa Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije) i sa drugih klinika Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije (najviše sa Klinike za hematologiju, Klinike za neurohirurgiju, Prve hirurške klinike i Urgentnog Centra UKCS). Sve pacijentkinje su prikazivane multidisciplinarnom konzilijumu u KGA UKCS (Konzilijum za kancer i humanu reprodukciju funkcioniše na KGA UKCS od 2011. godine) u čijem su sastavu ginekolog onkolog, internista onkolog, radioterapeut, perinatolog, patolog, neonatolog, psiholog i specijalista odgovarajuće oblasti zavisno od tipa tj. lokalizacije maligne bolesti kao i odgovarajućim onkološkim konzilijumima zavisno od tipa tj. lokalizacije maligniteta a u okviru drugih klinika UKCS i Instituta za Onkologiju i radiologiju Srbije.

Dijagnostika i lečenje je sprovedeno u KGA UKCS ili odgovarajućoj klinici UKCS (najviše na Klinici za hematologiju, Klinici za neurohirurgiju i Prvoj hirurškoj klinici) ili na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

3.3. Procena učestalosti malignih bolesti dijagnostikovanih tokom trudnoće kod nas

U cilju procene učestalosti malignih bolesti dijagnostikovanih tokom trudnoće kod nas prikupljeni su i upoređeni podaci o ukupnom broju porođaja na KGA UKCS u ispitivanom periodu (1997 – 2025) kao i broj porođaja i pobačaja nakon trudnoće sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće.

3.4. Instrumenti merenja

Za svaku pacijentkinju registrovani su sledeći parametri:

- opšti i ginekološki anamnestički podaci (životna dob, menarha, redovnost menstrualnog ciklusa, poslednja menstruacija, termin porođaja, paritet, tok i ishod prethodnih trudnoća, hronična oboljenja, simptomi i tegobe)
- trimestar trudnoće u kome je postavljena dijagnoza maligniteta
- tip tumora i poreklo (tj. lokalizaciju/mesto)
- odluka o nastavku ili prekidu trudnoće (odluka pacijentkinje uz predhodno mišljenje multidisciplinarnog Konzilijuma za kancer i humanu reprodukciju KGA UKCS)
- vrsta primenjenog lečenja (hirurško, hemoterapija koja je najčešće podrazumevala primenu paclitaxel-a, doxorubicin-a, analoga platine, cyclophosphamid-a i vincristin-a, radioterapija, drugi modaliteti lečenja koji su obuhvatali personalizovanu imunološku, biološku, hormonsku, simptomatsku i supstitucionu terapiju i kombinovani modalitet lečenja koji je podrazumevao bar 2 od predhodno navedenih, a najčešće hirurgiju i hemioterapiju)
- vreme primene terapije (tokom trudnoće, posle trudnoće ili oba tj. i tokom i posle trudnoće)

Sve pacijentkinje su tokom trudnoće praćene po protokolima za visokorizične trudnoće što je podrazumevalo da se svakog meseca ili na 2 nedelje urade kontrolne laboratorijske analize (krvna slika, proširena biohemija, faktori koagulacije), mikrobiološke analize (urin, urinokultura, cervikalni i vaginalni bris), kao i da se urade kontrolni akušerski i ultrazvučni pregled. Pre i nakon svake intervencije ili hirurškog lečenja, a posebno u slučajevima hirurških intervencija na grliću materice, neposredno pre svakog ciklusa hemioterapije kao i posle ciklusa hemioterapije, proveravana je vitalnosti fetusa i praćeni znaci prevremog porođaja uz procenu kompetentnosti cerviksa i/ili njegove dužine ultrazvučnom cervikometrijom. Primena vaginalnog progesterona se koristi u skladu sa standardnim akušerskim preporukama i kod svih trudnica lečenih u trudnoći hirurškom ili hemioterapijom.

Za svaku pacijentkinju su tokom trudnoće registrovani sledeći parametri:

- tok trudnoće i stanje ploda u trudnoći koje je kategorisano kao dobro (uredan ultrazvučni nalaz ploda u skladu sa gestacijskom nedeljom) ili pogoršanje stanja (prisutan intrauterini zastoj rasta ploda, smanjenje ili nedostatak plodove vode, prisutni znakovi asfiksije fetusa)
- komplikacije (gestaciona oboljenja, kontrakcije, krvarenje, malformacije ploda, intrauterini zastoj u rastu, količina plodove vode, stanje posteljice, znake pretećeg pobačaja ili prevremenog porođaja – cervikometrija, prevremena ruptura vodenjaka, znaci asfiksije na osnovu nalaza Doppler protoka ili CTG zapisa)
- gestacijska starost u kojoj je završena trudnoća na osnovu koje se određivalo da li se radilo o pobačaju (završetak trudnoće <22. nedelje gestacije), preveremeni (porođaj od 22. do 38. nedelje gestacije) ili terminski porođaj (≥38 nedelja)

- način završavanja trudnoće – carski rez ili vaginalni način završetka trudnoće podrazumeva je vaginalni porođaj i pobačaje od drugog trimestra, rani pobačaj podrazumeva je spontani pobačaj u prvom trimestru
- težina deteta u vreme završetka trudnoće
- Apgar skor
- status maligniteta (stabilan ili pogoršanje tokom trudnoće prema laboratorijskim, kliničkim parametrima i opštem stanju pacijentkinje, nalazima imidžing metoda)
- preživljavanje tj. loš ishod (smrtni ishod) majki i/ili plodova

Po završetku trudnoće sve majke su odmah pregledali ginekološki i odgovarajući onkološki tim. Registrovano je stanje majke na kraju trudnoće (nije preživela ili preživela trudnoću). Za majke koje su preživele trudnoću konstatovan je rani ishod (dobar – stabilna bolest bez potrebe za daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta ili loše – loše kliničko stanje ili laboratorijski parametri uz potrebu za daljim lečenjem). Sve pacijentkinje su dalje tretirane onkološki u skladu sa aktuelnim onkološkim protokolima za odgovarajući malignitet (hirurški, hemoterapija, radioterapija i/ili drugi modaliteti lečenja).

Sva deca su odmah pregledana od strane pedijatra neonatologa kako bi se utvrdilo stanje dece na rođenju (nije preživelo ili preživelo). Za živorođenu decu notiran je rani ishod (dobar – dete živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob; ili loš – neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju). Neonatološki prate se najznačajniji miljokazi stanje dece, pre svega telesna masa, rast i razvoj. Telesna masa novorođenčeta može da opadne za do 10% u prvih nedelju dana od porođaja. Do druge navršene nedelje novorođenca treba da dostigne porođajnu masu i da napreduje oko 30g dnevno tokom prvog meseca. Minimalni uredni napredak tokom prvog meseca je 500g u odnosu na porođajnu masu. Kasnije u uzrastu 5-6 meseci odojče treba da udvostruči telesnu masu, a u uzrastu od 12 meseci da je utrostruci. Kod prevremeno rođenih važna je procena da li deca u momentu rođenja imaju odgovarajuću telesnu dužinu i masu za gestacijsku starost ili su mala za gestacijsku starost (SGA). Deca sa intrauterinim zastojem rasta ili deca rođena mala za gestacijsku starost mogu u prvom mesecu dostići normalan rast ili do kraja prve godine života. Registrovane su i sve postporođajne komplikacije (komplikacije vezane za prematuritet, potreba za tretmanom u neonatalnoj jedinici intenzivnog lečenja, respiratorni distres sindrom - RDS, intraventrikularna hemoragija – IVH, nekrotizirajući enterokolitis - NEC, itd). Deca koja su zahtevala dalju terapiju upućena su u odgovarajuće pedijatrijske ustanove.

3.5. Praćenje pacijenata

Sve pacijentkinje su praćene od strane multidisciplinarnog tima (ginekolozi sa KGA UKCS u saradnji sa odgovarajućim specijalistima) u skladu sa aktuelnim onkološkim protokolima za odgovarajući malignitet (obično na dva do tri meseca tokom prve dve godine, zatim na 6 meseci do 5 godina pa na 12 meseci dalje). Kod svih kontrola se prema onkološkim protokolima sprovode klinički pregled, laboratorijske analize, tumorski markeri i imidžing metode (ultrazvuk, rentgen, CT ili MR zavisno od vrste i lokalizacije maligniteta kao i perioda praćenja). U slučaju tegoba pacijentkinje su odmah adekvatno zbrinjavane i tretirane. Ukupno

praćenje pacijentkinja i njihove dece u našoj studiji trajalo je do 15 godina. Sva deca su takođe redovno praćena, kontrolisana i po potrebi tretirana od strane nadležnog pedijatra koji je pratio njihov rast i razvoj. Podatak o zdravlju dece tokom perioda praćenja dobijani su heteroanamnestički od strane majke ili oca.

Stanje majke je od strane multidisciplinarnog tima određivano nakon 12 meseci i na kraju perioda praćenja i kategorisano kao dobro (stabilna bolest bez potrebe za daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta), loše (loše kliničko stanje ili laboratorijski parametri uz potrebu za daljim lečenjem) ili preminula. Na kraju, takođe je određen ukupni maternalni ishod od vremena dijagnoze do završetka perioda praćenja (ukupni dobar maternalni ishod – stabilna bolest bez potrebe za daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta i ukupni loš maternalni ishod – preminule pacijentkinje ili pacijentkinje lošeg kliničkog stanja ili laboratorijskih parametara uz potrebu za daljim lečenjem).

Stanje deteta nakon 12 meseci kao i na kraju perioda praćenja je klasifikovano u skladu sa pedijatrijskim nalazima kao dobro (živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob), loše (neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju) ili preminulo. Na kraju, takođe je određen ukupni ishod za decu od vremena dijagnoze do završetka perioda praćenja (ukupni ishod kod dece – živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob, ukupni loš ishod – preminulo ili neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju).

U našoj studiji, u cilju procene ishoda trudnoće komplikovane malignom bolesti, kao primarni ishod smatrano je ukupno preživljavanje majki i dece na kraju trudnoće, tj. nakon pobačaja ili porođaja. Kao sekundarni ishod trudnoće analizirano je stanje majki i dece na kraju 15-godišnjeg perioda praćenja. Takođe procenjenjeni su ishodi trudnoće u odnosu na tip / lokalizaciju maligniteta i način lečenja. Utrvrđeni su i faktori koji utiču na ishode za majke i decu nakon trudnoće komplikovane malignom bolesti. Ukupno preživljavanje u našoj studiji je smatrano vremenom od dijagnoze maligniteta do smrti majke ili deteta tokom perioda praćenja ili do kraja perioda praćenja što je u našoj studiji iznosilo 15 godina.

3.6. Statistička analiza podataka

Svi podaci su bili statistički analizirani, kako u ukupnoj populaciji, tako i po grupama pacijentkinja u odnosu na ishode trudnoća. Za statističku analizu su korišćeni metodi deskriptivne i analitičke statistike. Rezultati deskripcije i analize prikazivani su tabelarno i grafički. Za obradu podataka korišćen je program SPSS 20 (IBM SPSS® version 20.0 Inc, Chicago, Illinois), a stepen značajnosti je bio $p < 0,05$.

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćeni minimum i maksimum, apsolutni i relativni (%) brojevi. Za parametarske podatke ispitana je normalnost raspodele Kolmogorov – Smirnov Zed testom. S obzirom da je normalnost potvrđena za sva parametarska obeležja koja su prikupljena tokom trudnoće ($p \geq 0,05$) ovi podaci su prikazani preko njihovih aritmetičkih sredina i standardnih devijacija. S druge strane, neparametarski podaci su opisani preko učestalosti njihovih kategorija kod ispitivanih pacijentkinja.

Od analitičkih metoda korišćeni su neparametarska Spearmanova korelacija, T test, Hi kvadrat test, regresiona analiza i analiza preživljavanja (Hayat MJ et al, 2010).

Studentov t-test je statistički test koji se koristi za testiranje značajnosti razlika između dve grupe podataka. Primenjuje se kada ispitivani podaci prate normalnu distribuciju. Najčešća primena t-testa je za ispitivanje razlika u srednjim vrednostima dve populacije. U našoj studiji primenjen je u cilju procene značajnosti razlike u karaktristikama majki i dece koje su bile parametarskog karaktera (Hayat MJ et al, 2010).

Hi-kvadrat test (χ^2) je statistički analitički neparametarski metod koji se koristi za procenu značajnosti razlike učestalosti kategorija jednog obeležja kao i jednog, dva ili više nezavisnih uzoraka. U ovoj studiji primenjivan je u cilju procene značajnosti razlike u učestalosti kategorija ispitivanih karakteristika tumora, terapije i trudnoća (Hayat MJ et al, 2010).

Spearman-ova korelacija rangova je statistički analitički neparametarski metod koji se upotrebljava za procenu značajnosti jačine i smera ($-1 \leq r_{xy} \leq +1$) povezanosti dva obeležja (karakteristike) registrovana na istoj jedinici posmatranja i merena ordinalnom skalom. Postojanje korelacije između parametara se procenjuje na osnovu njene značajnosti ($p < 0,05$), dok koeficijent korelacije (ρ) pokazuje kako parametri utiču jedan na drugi. U ovom istraživanju Spearman-ova korelacija je primenjivana u cilju ispitivanja povezanosti parametara određivanih u prvom, drugom i trećem trimestru kao i na kraju trudnoće sa ishodom trudnoće, Apgar skorovima blizanaca, fetalnim i maternalnim komplikacijama tokom trudnoće kao i vremenom završetka ART blizanačke trudnoće (pre ili u terminu; tačna nedelja gestacije) (Hayat MJ et al, 2010).

Regresiona analiza je metoda multivarijacione statističke analize koja pripada podgrupi metoda za procenjivanje zavisnosti. Prediktivna vrednost se dobija po funkciji regresionog modela u obliku logit transformacije. U regresionoj analizi se na osnovu jedog skupa obeležja posmatranja teoretski predviđa vrednost zavisno promenljive. Između nezavisno promenljivih (čije su vrednosti poznate) i zavisno promenljive (čija se vrednost predviđa) postoje linearne zavisnosti. Ovim metodom se ocenjuje koliko dobro skup prediktora analiziran zajedno predviđa ili objašnjava ishodu varijablu i ocenjuje se relativan doprinos procenjenom ishodu svakog nezavisnog obeležja (prediktora) pojedinačno. Osnovni uslov za regresionu analizu je da se na istoj jedinici posmatranja registruju bar tri obeležja (jedna zavisno promenljiva – kriterijum i najmanje dve nezavisno promenljive – prediktori). Kada je zavisno promenljiva dihotomnog karaktera (sa samo dve mogućnosti ishoda npr. da/ne, prisutno/odsutno, itd) koristi se binarna logistička regresija. U modelima binarne regresije nezavisno promenljiva obeležja mogu biti i numerička i atributivna tj. neparametarska. Kako su u našoj studiji karakteristike tumora, terapije i trudnoća većim delom neparametarskog karaktera opredelili smo se za binarnu regresiju. Kao ishodu varijable analizirano je stanje majki i dece na kraju trudnoće kao i na kraju perioda praćenja. Ove varijable su bile dihotomnog karaktera (dobro stanje prema lošem – preminuli ili i dalje oboleli pacijenti) što je takođe odgovaralo binarnoj regresionoj analizi (Bui LN et al, 2025).

Tehnika za izvođenje višestruke regresione analize može biti standardni simultani metod (Enter metod gde se sva prediktorska obeležja ispituju zajedno) ili postepeni metod (stepwise ili Forward Wald u kom kompjuterski program na različitim statističkim kriterijuma

sam ubacuje u blokovima prediktore u analizu sve dok se u poslednjoj fazi svi prediktori ne analiziraju). Pored toga, postepeni metod kao rezultat prikazuje nekoliko modela na osnovu kojih se može videti i koji je prediktor od najvećeg (prvi prikazan u prvom modelu), a koji od najmanjeg (poslednji dodat u značajni model) uticaja u modelu (Bui LN et al, 2025).

Dobijeni modeli predikcije tj. regresione jednačine se tumače preko nekoliko statističkih parametara i jednačine modela ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$).

Koeficijent višestruke korelacije (R) je koeficijent korelacije koji pokazuje jačinu (intenzitet) povezanosti skupa svih prediktora i kriterijuma modela. Koeficijent višestruke determinacije – R² (kvadrat koeficijenta) je relativna mera reprezentativnosti tj. prilagođenosti regresionog modela empirijskim podacima. Koeficijentom Nagelkerke R² se procenjuje učešće prediktora u ukupnom varibilitetu (varijansi) celog binarnog regresionog modela. Wald-ov test pokazuje važnost svakog prediktora, odnosno, značajnost doprinosa prediktivnoj sposobnosti modela svake nezavisne promenljive (Bui LN et al, 2025).

Regresioni koeficijenti (B) su ocene odgovarajućih parametara modela. Regresioni koeficijent b₀ tj. konstanta predstavlja vrednost kriterijuma kada su vrednosti svih prediktora jednake nuli. Ostali regresioni koeficijenti (b₁-b_k koji opisuju svaki pojedinačni prediktor) pokazuju koliko dobro svaki prediktor regresionog modela doprinosi predviđanju vrednosti kriterijuma. Pozitivan predznak regresionih koeficijenata pokazuje direktnu, a negativan inverznu vezu odgovarajućih promenljivih (Bui LN et al, 2025).

Hi kvadrat testom (χ^2 , p) se procenjuje uspešnost tj. kvalitet predikcije modela ($p < 0,05$ dobra) binarne logističke regresije. Procenat klasifikacije pokazuje stepen do koga model uspešno opisuje celu ispitivanu populaciju. Jednačinu regresione analize ($y = b_0 + b_1 x_1 + \dots + b_k x_k$) formiraju samo prediktori značajni za model. Iz ove jednačine vide se prediktori i način njihovog uticaja na ishod. U našoj studiji Enter and Forward Wald binarna logistička regresija je korišćena da se naprave modeli predikcije kratkoročnih i dugoričnih ishoda po majke i decu nakon trudnoća sa malignitetom (Bui LN et al, 2025).

Kaplan-Majerova (KM) analiza preživljavanja je neparametarska metoda koja se koristi za procenu verovatnoće da se događaj (oboljenje, recidiv, smrtni ishod) dogodi tokom vremena. Bitan aspekt analize je da obrađuje i subjekte koji odustanu ili ne dožive događaj pre završetka studije (cenzurisane podatke). Kriva preživljavanja prikazuje kumulativne verovatnoće preživljavanja i definiše se kao verovatnoća preživljavanja u datom vremenskom periodu, uzimajući u obzir vreme u mnogim malim intervalima. U ovoj analizi se koriste tri pretpostavke. Prvo, pretpostavljamo da u bilo kom trenutku pacijenti koji su cenzurisani imaju iste izgleda za preživljavanje kao i oni koji se nastavljaju pratiti. Drugo, pretpostavljamo da su verovatnoće preživljavanja iste za subjekte regrutovane rano i kasno u studiji. Treće, pretpostavljamo da se događaj dešava u određeno vreme (Goel MK et al, 2010).

Za svaki vremenski interval, verovatnoća preživljavanja se izračunava kao broj preživelih ispitanika podeljen sa brojem pacijenata u riziku. Ispitanici koji su umrli, odustali ili se iselili ne računaju se kao „u riziku“, tj. ispitanici koji su izgubljeni smatraju se „cenzurisanim“ i ne računaju se u imenilac. Ukupna verovatnoća preživljavanja do tog vremenskog intervala izračunava se množenjem svih verovatnoća preživljavanja u svim vremenskim intervalima koji prethode tom vremenu. Vreme za koje je ukupna verovatnoća

preživljavanja na kraju određenog vremena 0,50, naziva se srednje vreme preživljavanja (Goel MK et al, 2010).

Dobijene procene se uvek izražavaju u grafičkom obliku. Grafik između procenjenih verovatnoća preživljavanja/procenjenih procenata preživljavanja (na Y osi) i vremena koje je proteklo nakon ulaska u studiju (na X osi) sastoji se od horizontalnih i vertikalnih linija. Kriva preživljavanja je stepenasta funkcija koja podrazumeva da procenat preživljavanja ostaje nepromenjen između događaja, čak i ako postoje neka srednja cenzurisana zapažanja. Strmiji nagib ukazuje na veću stopu događaja i samim tim lošiju prognozu preživljavanja. Blaži nagib ukazuje na nižu stopu događaja i samim tim bolju prognozu preživljavanja. Kriva može imati platoe ili ravne površine, što ukazuje na periode relativno stabilnog preživljavanja. U određenim vremenskim tačkama, može se proceniti verovatnoća preživljavanja tako što se locira vremenska tačka na horizontalnoj osi i povuče vertikalna linija do krive, a zatim se očita odgovarajuća verovatnoća preživljavanja sa vertikalne ose (Goel MK et al, 2010).

4. REZULTATI

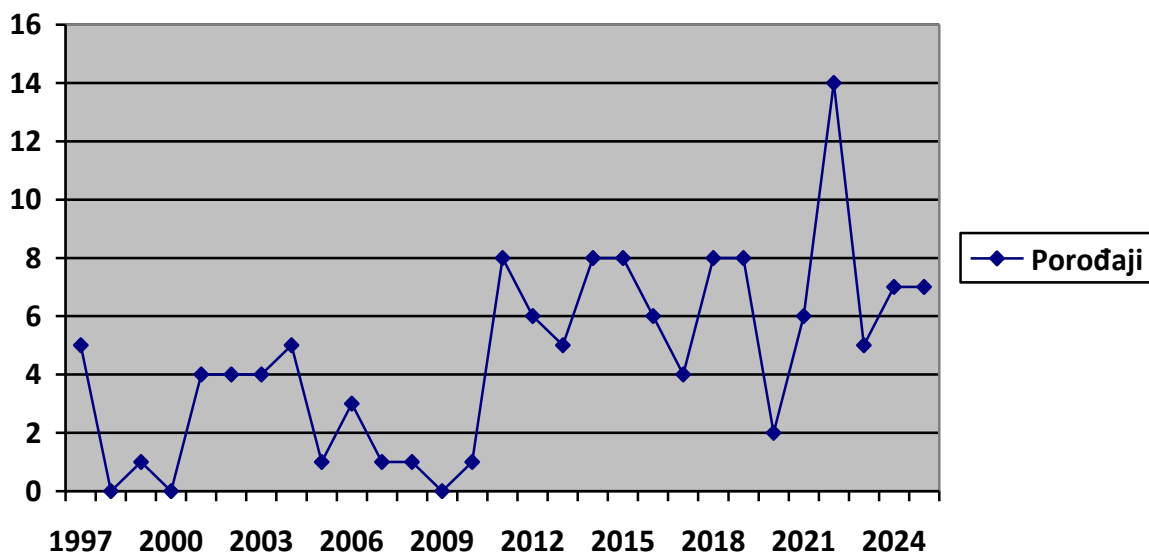
Studija je uključila 132 pacijentkinje kojima je tokom trudnoće dijagnostikovana malignitet, a koje su porođene u KGA UKCS u periodu od 1997 do 2025 godine. Tokom proteklih 28 godina, u našoj ustanovi porodilo se 174.953 žena, što čini ukupnu stopu maligniteta u trudnoći od 0,075 za naše pacijentkinje (Tabela 3).

Tabela 3. Broj porođaja ukupno kao i kod pacijentkinja sa malignom bolesti u trudnoći

Godina	Broj porođaja u KGA UKCS	Broj pacijentkinja sa malignom bolesti u trudnoći	Procenat
1997	3592	5	0,14
1998	5623	0	0,00
1999	5541	1	0,02
2000	6222	0	0,00
2001	6744	4	0,06
2002	6958	4	0,06
2003	6879	4	0,06
2004	7232	5	0,07
2005	7024	1	0,01
2006	7025	3	0,04
2007	6909	1	0,01
2008	6999	1	0,01
2009	6546	0	0,00
2010	6748	1	0,01
2011	6514	8	0,12
2012	6782	6	0,09
2013	6685	5	0,07
2014	6892	8	0,12
2015	6375	8	0,13
2016	6392	6	0,09
2017	5921	4	0,07
2018	5699	8	0,14
2019	5394	8	0,15
2020	6324	2	0,03
2021	5136	6	0,12
2022	4444	14	0,32
2023	4281	5	0,12
2024	4132	7	0,17
2025	3940	7	0,18

Učestalost karcinoma grlića materice, u skladu sa našim uzorkom, a određena na 100000 porođaja, iznosila je 10,85, karcinoma jajnika 9,14, borderlajn tumora jajnika 4, Hodgkin limfoma 9,71, leukemija 7,43, non-Hodgkin limfoma, karcinoma dojke 9,14, dok je za ostale malignitete bila značajno niža.

Grafik 1. Trend broja trudnoća komplikovanih sa malignitetom lečenih u KGA UKCS



Prosečna starost ispitivanih pacijentkinja bila je 32,95 +/- 5,51 godina u trenutku završetka trudnoće, odnosno porođaja (raspon od 16 do 45 godina). Takođe, 16 pacijentkinja (12,1%) bilo je starosti ≥ 40 godina, 71 (53,8%) je bilo starosti od 30 do 39 godina, dok je preostalih 45 pacijentkinja (34,1%) bilo mlađe od 30 godina ($p=0,001$). Žene su imale do pet trudnoća, ali je za većinu (44,7%) trenutna trudnoća bila prva. Tabela 4 prikazuje deskriptivnu statistiku ispitivanih majki i dece. Tabela 5 prikazuje učestalosti ispitivanih tipova tumora i terapije, dok Tabela 6 prikazuje karakteristike trudnoća komplikovanih malignitetom.

Tabela 4. Deskriptivni parametri majki i dece

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Starost majke	16,00	45,00	32,95	5,51
Paritet	1,00	5,00	1,75	0,85
Nedelja gestacije završetka trudnoće	7,00	40,00	32,18	7,63
Težina deteta na završetku trudnoće	50,00	4130,00	2217,53	1173,74
Apgar skor	0,00	9,00	6,15	3,18

Tabela 5. Učestalost ispitivanih maligniteta i modaliteta lečenja

Parametri		Ceo uzorak		p između kategorija
		Broj	Procenat	
Tip maligniteta / lokalizacija	ostali tipovi	11	8,3	0,001
	centralni nervni sistem	14	10,6	
	hematološki	38	28,8	
	ginekološki	37	28,0	
	dojka	16	12,1	
	štitasta žlezda	4	3,0	
	gastrointestinalni	12	9,1	
Stadijum tumora	1	45	34,1	0,001
	2	46	34,8	
	3	30	22,7	
	4	11	8,3	
Trimestar postavljanja dijagnoze	prvi	33	25,0	0,001
	drugi	67	50,8	
	treći	32	24,2	
Modalitet lečenja	hirurgija	40	30,3	0,001
	hemioterapija	36	27,3	
	zračenje	2	1,5	
	drugi	13	9,8	
	kombinovani	41	31,1	
Vreme lečenja	u trudnoći	35	26,5	0,126
	posle trudnoće	54	40,9	
	oba (i tokom i posle)	42	31,8	
Malignitet u trudnoći	stabilan	63	47,7	0,602
	pogoršanje	69	52,3	

Legenda: kombinovani modalitet lečenja – bar 2 od navedenih, najčešće hirurgija i hemioterapija, drugi modaliteti lečenja – personalizovana imunološka i biološka terapija

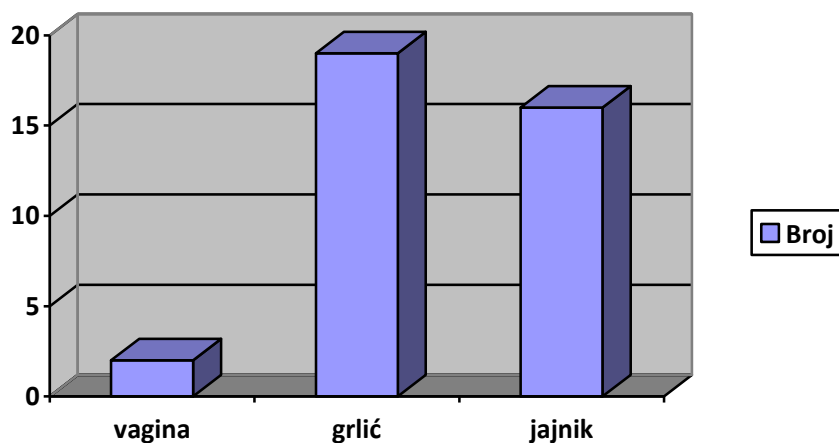
Najčešći maligniteti dijagnostikovani tokom trudnoće bili su hematološkog (28,8%) i ginekološkog porekla (28%). Hodgkinov limfom bio je najčešći hematološki malignitet (17 slučajeva), zatim 13 leukemija, 7 non-Hodgkin limfoma i jedna mijeloproliferativna neoplazija. Što se tiče ginekoloških maligniteta, registrovali smo 2 vaginalna tumora, 19 karcinoma grlića materice (15 planocelularnih i 4 adenokarcinoma) i 16 tumora ovarijuma (2 serozna i 3 mucinozna adenokarcinoma, 2 maligna teratoma, 2 disgerminoma, kao i 3 serozna borderlajn tumora i 4 mucinozna borderlajn tumora).

Tabela 6. Karakteristike trudnoća komplikovane malignom bolesti

Parametri		Ceo uzorak		p između kategorija
		Broj	Procenat	
Trudnoća nakon dijagnoze maligniteta	nastavljena	69	52,3	0,602
	prekinuta	63	47,7	
Plod u trudnoći	dobro	102	77,3	0,001
	pogoršanje	30	22,7	
Fetalne malformacije	ne	128	97,0	0,001
	da	4	3,0	
Vreme završetka trudnoće	u terminu (≥ 38 nedelja)	56	42,4	0,082
	pre termina (< 38 nedelja)	76	57,6	
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	40	30,3	0,001
	carski rez	89	67,4	
	rani pobačaj	3	2,3	
Apgar skor kategorije	< 8	68	51,5	0,728
	≥ 8	64	48,5	

Legenda: dobro stanje ploda u trudnoći – uredan ultrazvučni nalaz ploda u skladu sa gestacijskom nedeljom, pogoršanje – prisutan intrauterini zastoj rasta ploda, smanjenje ili nedostatak plodove vode, prisutni znakovi asfiksije fetusa; vaginalni način završetka trudnoće podrazumeva vaginalni porođaj i pobačaje od drugog trimestra, rani pobačaj podrazumeva spontani pobačaj u prvom trimestru

Grafik 2. Učestalost različitih ginekoloških maligniteta dijagnostikovanih tokom trudnoće



Većina karcinoma dojke bila je invazivnog duktalnog tipa (62,5%). Od karcinoma dojke, 60% je pripadalo grupi I (pozitivni estrogenski i progesteronski receptori). U našem uzorku registrovan je jedan trostruko negativan i jedan HER2 pozitivan karcinom dojke. Maligniteti centralnog nervnog sistema uključivali su astrocitome i oligodendrogliome, dok su maligniteti štitaste žlezde uglavnom bili papilarni. Takođe, gastrointestinalni maligniteti obuhvatali su ventrikularne, bukalne, intestinalne (apendiks, kolon) i hepatobilijarne tumore. Preostali maligniteti registrovani su u manje od pet slučajeva i zbog toga su analizirani zajedno kao jedna grupa (ostali), koja je uključivala malignitete medijastinuma, retroperitoneuma (liposarkom), timusa, bubrega, pluća i kože (3 melanoma), kao i jedan slučaj multiple endokrine neoplazije (MEN 1).

U trenutku postavljanja dijagnoze, 64,9% ispitivanih tumora bilo je prvog i drugog stadijuma. Visoki stadijumi (3 i 4) dijagnostikovani su kod jednog medijastinalnog, jednog retroperitonealnog, 8 moždanih, 14 hematoloških, 3 karcinoma dojke, 5 gastroenteroloških i 9 ginekoloških (3 endocervikalna i 6 ovarijalnih) maligniteta.

Prema kliničkom stadijumu, 39 maligniteta bilo je u prvom stadijumu bolesti, dok je 20 maligniteta već imalo udaljene metastaze u trenutku postavljanja dijagnoze. Većina ginekoloških tumora bila je u stadijumu I (11 cervikalnih, 1 vaginalni i 12 ovarijalnih) i II (4 cervikalna i 2 ovarijalna). Ipak, 4 cervikalna i 2 ovarijalna maligniteta bila su u stadijumu III, dok je 1 vaginalni tumor bio u stadijumu IV. Tri pacijentkinje sa gastričnim tumorima imale su metastaze na ovarijumima (Krukenbergov tumor). Udaljene metastaze u trenutku postavljanja dijagnoze registrovane su i kod tri pacijentkinje sa karcinomom dojke, tri sa limfomima, šest sa moždanim tumorima, tri gastrointestinalna (kolon i jetra), jednog timoma i jednog maligniteta kože (melanom).

Većina maligniteta (50,8%) dijagnostikovana je tokom drugog trimestra trudnoće. U našem uzorku 59,1% žena primalo je terapiju tokom trudnoće. Terapija je odgovarala tipu maligniteta i u 31,1% slučajeva primenjena je kombinovana (hirurška/adjuvantna) terapija.

Samo hirurška terapija bila je terapija izbora kod 30,3% pacijentkinja. Izvedena je tokom trudnoće kod 28 pacijentkinja, uglavnom u drugom trimestru (18 pacijentkinja). Hirurške intervencije izvođene su od 15. gestacijske nedelje do 30. gestacijske nedelje (prosek 20,46 +/- 4,93 NG). Dve pacijentkinje sa karcinomom ovarijuma hirurški su lečene tokom carskog reza. Sve operacije izvedene tokom trudnoće protekle su bez komplikacija i poboljšale su stanje majke bez komplikacija trudnoće. Prema tome, trudnoće su mogle biti nastavljene nakon operacije, što je u našem uzorku iznosilo u proseku još 11,96 +/- 4,35 nedelja. Međutim, sedam pacijentkinja moralo je biti porođeno tokom prvog postoperativnog meseca zbog pogoršanja fetalnog stanja. Tri od ovih porođaja dogodila su se pre 30. nedelje gestacije (24. i 26. NG), dok su se preostala tri dogodila od 31. do 33. gestacijske nedelje. Takođe, treba napomenuti da se većina pacijentkinja operisanih u trećem trimestru takođe porodila ubrzo nakon operacije tokom prvog postoperativnog meseca.

Hemioterapija je uspešno primenjena zbog zdravstvenog stanja majki tokom trudnoće kod 36 pacijentkinja (9 sa karcinomom dojke, 22 sa hematološkim malignitetima, 2 gastrointestinalna, 2 moždana maligniteta i 1 sa medijastinalnim tumorom), gotovo bez posledica po stanje fetusa. Pacijentkinje su tokom trudnoće primile od jednog do šest ciklusa hemioterapije između 17. i 33. gestacijske nedelje. Iako se kliničko stanje neke dece pogoršalo

nakon primene hemioterapije, registrovan je samo jedan spontani prevremeni porođaj (28. NG) nedelju dana nakon primanja hemioterapije, dok su ostale trudnoće uspešno nastavljene, u proseku još 7,13 +/- 1,79 gestacijskih nedelja. U trudnoćama koje su nastavljene, kliničko stanje dece se čak i poboljšalo i nisu registrovane dugoročne posledice. Konačno, treba napomenuti da primena hemioterapije tokom trudnoće nije bila povezana sa pojavom malformacija kod dece.

Radioterapija je bila jedina vrsta terapije primenjena kod dva slučaja Hodgkinovog limfoma. Tokom trudnoće primenjena je samo kod jedne pacijentkinje zbog pogoršanja stanja majke. Ova pacijentkinja je takođe morala biti porođena ubrzo nakon terapije. Lečena je u 20. i porodila se u 23. gestacijskoj nedelji. Radioterapija i završetak trudnoće značajno su poboljšali stanje majke, ali je ishod za dete bio loš. Druga pacijentkinja lečena radioterapijom nakon trudnoće imala je dobar terapijski odgovor.

Sličan broj maligniteta je tokom trudnoće bio stabilan i u progresiji ($p=0,602$). Posledično, nisu utvrđene značajne razlike u učestalosti trudnoća koje su mogle biti nastavljene nakon dijagnoze maligniteta (52,3%) i onih koje su morale biti prekinute (47,7%). Ipak, nisu uočene značajne razlike u tipovima tumora odnosno lokalizacijama u odnosu na progresiju tokom trudnoće ($p=0,076$). Ipak, gastrointestinalni maligniteti imali su veću verovatnoću progresije (91,67%) nego stabilnosti tokom trudnoće, dok su maligniteti štitaste žlezde imali najmanju verovatnoću progresije tokom trudnoće (25%).

Trudnoća je završavana prema strogim indikacijama i isključivo nakon odluke multidisciplinarnog tima i u skladu sa željama pacijentkinja. Takođe, svi prevremeni porođaji bili su indukovani nakon postizanja adekvatne fetalne zrelosti. Trudnoće su morale biti završene ili zbog pogoršanja maternalnog (68,25%) ili fetalnog stanja (36,5%). Većina žena sa progresijom maligniteta primala je kombinovanu terapiju (47,62%). Od pacijentkinja sa progresijom maligniteta, 22,22% lečeno je tokom trudnoće bez indukovanja prevremenog porođaja, dok su ostale lečene odmah nakon indukovanog završetka trudnoće.

Porođaj se u proseku dogodio u 32,18 +/- 7,63 gestacijskoj nedelji. Žene su se uglavnom porođale pre termina kako bi primile adekvatno lečenje, ali se učestalost prevremenih (57,6%) i terminskih porođaja (42,4%) nije značajno razlikovala ($p=0,082$). Većina (67,4%) porođaja završena je carskim rezom ($p=0,001$). Sve žene koje su primale hemioterapiju ili radioterapiju porođene su carskim rezom prema akušerskim indikacijama.

Ishod trudnoće za majke prikazan je u Tabelama 7 i 8. Gotovo 95% žena preživelo je trudnoću ($p=0,001$). Međutim, 73,8% žena je i dalje bilo bolesno i zahtevalo je dalju terapiju. Stanje majki godinu dana nakon završetka trudnoće komplikovane malignitetom bilo je značajno češće dobro (stabilno ili izlečeno 62,9%) nego loše ($p=0,001$). Ipak, tokom prve postpartalne godine, loši ishodi registrovani su kod 12 žena, što daje jednogodišnju stopu preživljavanja majki od 85,6%. Tokom daljeg toka praćenja umrla je još 41 žena. Posledično, ukupna stopa preživljavanja u našoj studiji za žene sa malignitetom tokom trudnoće iznosila je 61,4% za period do 15 godina praćenja (Grafik 1). Nisu zabeležene značajne razlike ($p>0,05$) u karakteristikama žena u odnosu na njihovo stanje godinu dana nakon porođaja, kao ni na kraju perioda praćenja.

Tabela 7. Maternalni ishodi

Parametri		Broj	procenat	p
Stanje majke na kraju trudnoće	nije preživela trudnoću	7	5,3	0,001
	preživela trudnoću	125	94,7	
Stanje majke 12 meseci nakon kraja trudnoće	preminula	12	9,1	0,001
	dobro	83	62,9	
	loše	30	22,7	
Stanje majke na kraju perioda praćenja	preminula	41	31,1	0,001
	dobro	81	61,4	
	loše	3	2,3	
Ukupni maternalni ishod	loš	51	38,6	0,009
	dobar	81	61,4	

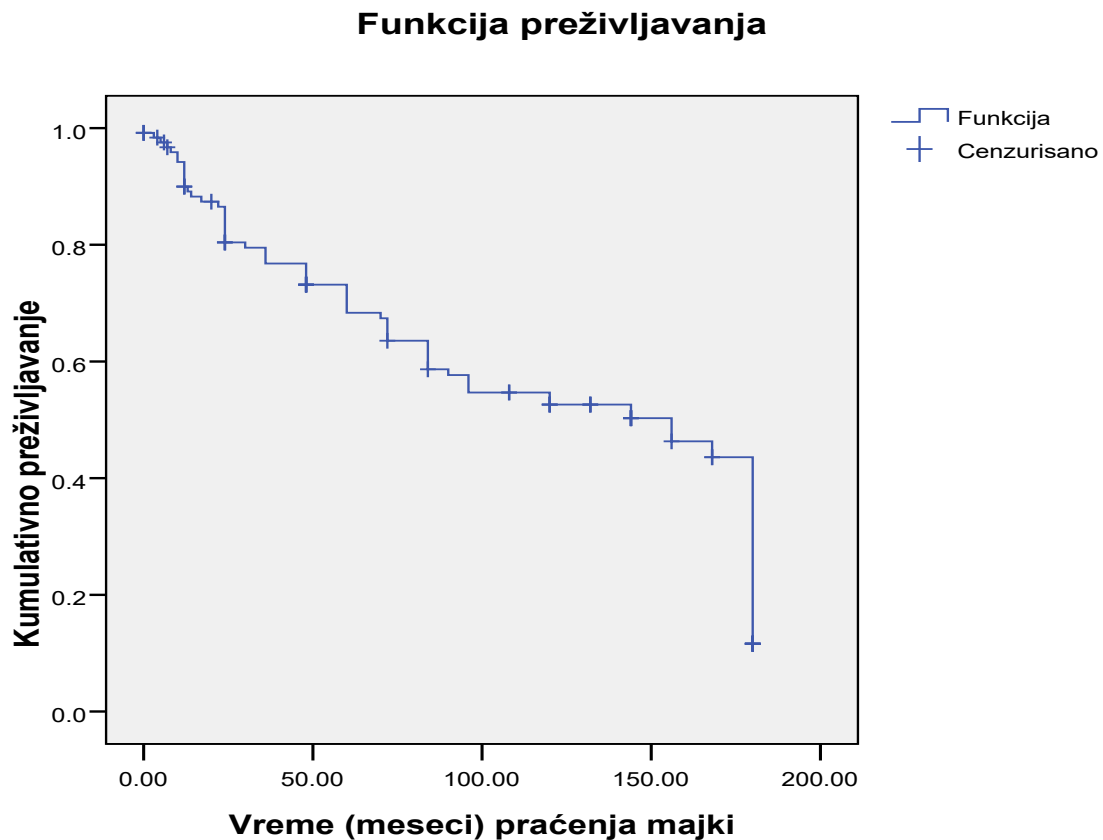
Legenda: dobro stanje /dobar maternalni ishod – stabilna bolest bez potrebe za daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta; loše stanje – loše kliničko stanje ili laboratorijski parametri uz potrebu za daljim lečenjem; ukupni loš maternalni ishod – preminule ili loše kliničko stanje ili laboratorijski parametri uz potrebu za daljim lečenjem

Tabela 8. Deskriptivni parametri stanja majki na kraju trudnoće i perioda praćenja

Parametri	loše stanje majke na kraju trudnoće		dobro stanje majke na kraju trudnoće		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Starost majke	29,57	8,21	33,14	5,31	0,252
Paritet	1,57	0,53	1,76	0,87	0,911
NG završetka	23,42	9,43	32,67	7,26	0,304
Težina deteta	1081,42	1041,67	2281,16	1151,51	0,195
Apgar skor	3,57	3,21	6,29	3,13	0,711
Parametri	loše stanje majke na kraju perioda praćenja		dobro stanje majke na kraju perioda praćenja		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Starost majke	32,78	5,31	33,23	5,33	0,255
Paritet	1,51	0,67	1,85	0,88	0,410
NG završetka	29,14	7,93	34,81	5,95	0,778
Težina deteta	1670,01	1204,96	2653,51	941,07	0,990
Apgar skor	4,56	3,41	7,37	2,36	0,917

Legenda: dobro stanje – stabilna bolest bez potrebe za hitnim daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta; loše stanje – preminula ili loše kliničko stanje ili laboratorijski parametri uz potrebu za daljim lečenjem; NG – nedelja gestacije u vreme završetka trudnoće; težina deteta prilikom završetka trudnoće

Grafik 3. Preživljavanje majki 15 godina nakon trudnoće komplikovane sa malignitetom



Ishod trudnoće za decu prikazan je u Tabelama 9 i 10. Većina dece bila je u dobrom stanju, sa adekvatnim rastom i razvojem (77,3%) tokom trudnoće ($p=0,001$). Ipak, 29,55% rođeno je pre 30. gestacijske nedelje. Većina prevremenih porođaja bila je indukovana prema medicinskim indikacijama, ali su registrovani i spontani prevremeni porođaji (5,3%). Sve žene sa malignitetima štitaste žlezde, 91,67% sa gastrointestinalnim i 71,43% sa moždanim malignitetima porodile su se prevremeno (<35 nedelja gestacije), dok se 68,75% žena sa karcinomom dojke porodilo u terminu ($p=0,021$). Spontani prevremeni porođaji dogodili su se od 22. do 34. nedelje gestacije kod žena sa hematološkim, gastrointestinalnim, ovarijalnim i renalnim malignitetima koje su primale hiruršku ili hemioterapiju.

U našem uzorku 20-oro dece (15,2%) nije preživelo trudnoću, što daje stopu preživljavanja trudnoće za decu od 84,8%. Laboratorijski, parametri rasta i razvoja, kao i klinički neonatološki nalazi, potvrdili su da je većina dece imala dobro stanje po rođenju. Međutim, prosečan Apgar skor nije bio veoma visok (6,15 +/- 3,18). Ipak, nisu utvrđene značajne razlike u učestalosti Apgar skora <8 i ≥ 8 (51,5% naspram 48,5%; $p=0,728$).

Tabela 9. Ishodi kod dece

Parametri		Broj	Procenat	p
Stanje deteta na kraju trudnoće	nije preživelo trudnoću	20	15,2	0,001
	preživelo trudnoću	112	84,8	
Stanje deteta posle 12 meseci	preminulo	18	13,6	0,001
	dobro	82	62,1	
	loše	12	9,1	
Stanje deteta na kraju perioda praćenja	preminulo	28	21,2	0,001
	dobro	83	62,9	
	loše	1	0,8	
Ukupni ishod kod dece	loše	49	37,1	0,003
	dobro	83	62,9	

Legenda: dobro stanje – živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob; loše stanje – neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju, ukupni loš ishod – preminulo ili nestabilno opšte stanje ili sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju

Tabela 10. Deskriptivni parametri stanja deteta na kraju trudnoće i perioda praćenja

Parametri	loše stanje deteta po rođenju		dobro stanje deteta po rođenju		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Starost majke	33,90	5,44	32,78	5,53	0,454
Paritet	1,55	0,944	1,78	0,84	0,574
NG završetka	19,25	5,51	34,49	5,31	0,934
Težina deteta	362,25	297,81	2548,83	937,96	0,910
Apgar skor	0,00	0,00	7,25	1,99	0,819
Parametri	loše stanje deteta na kraju perioda praćenja		dobro stanje deteta na kraju perioda praćenja		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Starost majke	32,97	5,64	32,67	5,36	0,680
Paritet	1,71	0,66	1,79	0,89	0,918
NG završetka	28,02	7,11	36,01	3,99	0,618
Težina deteta	1454,57	1123,17	2832,28	708,13	0,820
Apgar skor	4,42	3,19	7,78	1,62	0,629

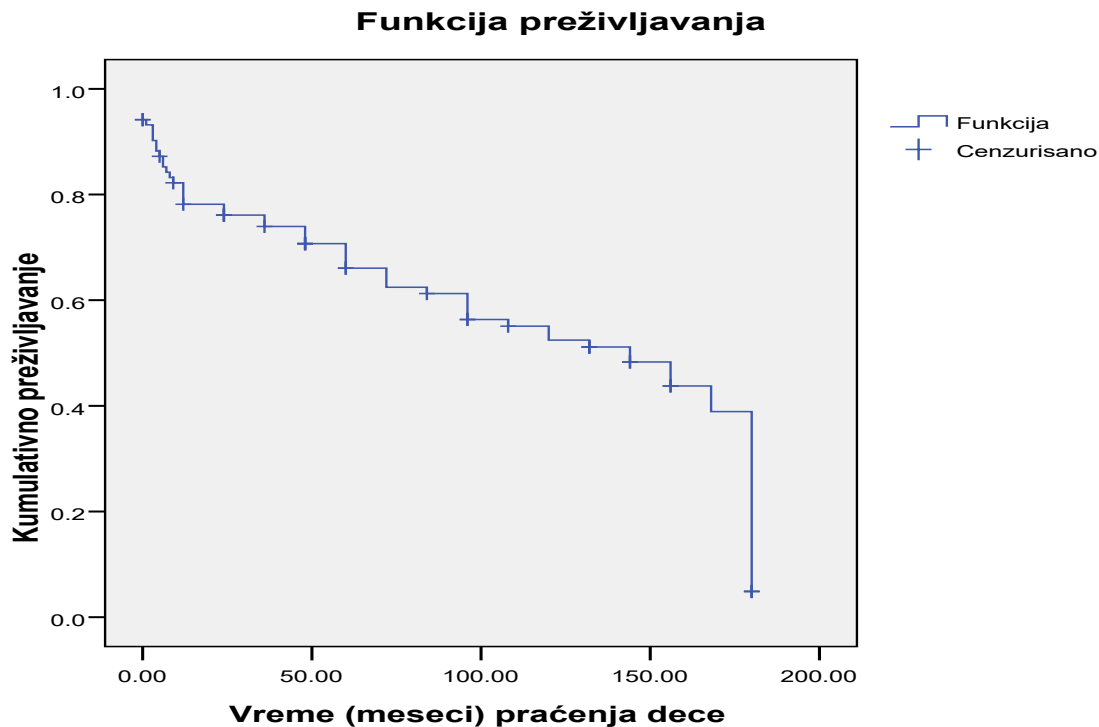
Legenda: dobro stanje – živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob; loše stanje – neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju; NG – nedelja gestacije u vreme završetka trudnoće; težina deteta prilikom završetka trudnoće

Prosečna porođajna težina ispitivane dece bila je 2217,53 +/- 1173,74 g. Samo četvoro (3%) dece imalo je malformacije. Ove fetalne malformacije dijagnostikovane su tokom trudnoće kod troje (dve srčane malformacije - tetralogija Fallot i hipoplastično levo srce - kod pacijentkinja lečenih tokom trudnoće zbog limfoma i intestinalna stenoza kod pacijentkinje sa melanomom koja je hirurški lečena u trudnoći) i po rođenju kod jednog deteta pacijentkinje sa karcinomom dojke lečene hemioterapijom tokom trudnoće (hipoplazija ovarijuma i uterusu).

Većina dece (62,1%) imala je dobro stanje godinu dana nakon rođenja ($p=0,001$). Međutim, tokom prve godine života umrlo je 18-oro dece. Zbog toga je jednogodišnja stopa preživljavanja dece iznosila 83,9% (Grafik 4). Kod dvoje dece sa srčanim malformacijama trudnoća je prekinuta, dok je dete sa intestinalnom stenozom imalo zastoj u rastu tokom trudnoće i umrlo je zbog malformacija i komplikacija prevremenog rođenja. Za dete sa genitalnim malformacijama terapija je planirana godinu dana nakon rođenja. Ostali uzroci loših ishoda kod dece bili su infekcije (sepsa) i u većini slučajeva različite komplikacije prematuriteta (63,8%).

Pored toga, još 9,1% dece bilo je živo, ali sa lošim stanjem godinu dana postpartum, dok je kasne posledice imali samo jedno dete. Većina je bila nerazvijena za svoj uzrast, dok je troje imalo neurološke komplikacije (blage abnormalnosti mišićnog tonusa) i primalo različite terapije (medikamentnu i fizikalnu terapiju) u skladu sa svojim stanjima. Nisu uočene značajne razlike u karakteristikama dece u odnosu na vreme porođaja. Tokom dajeg praćenja preminulo je još 28-oro dece što čini ukupno preživljavanje dece nakon perioda praćenja od 15 godina 62,9%.

Grafik 4. Preživljavanje dece 15 godina nakon trudnoće komplikovane sa malignitetom



Stanje majki i dece na kraju trudnoće u odnosu na tumor i terapiju prikazano je u Tabeli 11, a u odnosu na karakteristike trudnoće u Tabeli 12. Stanje majki nakon perioda praćenja u odnosu na tumor i terapiju prikazano je u Tabelama 13, a u odnosu na trudnoću i porođaj u Tabeli 14. Stanje dece nakon perioda praćenja u odnosu na tumor i terapiju prikazano je u Tabelama 15, a u odnosu na trudnoću i porođaj u Tabeli 16.

Grafik 5 predstavlja preživljavanje majki nakon perioda praćenja u odnosu na tip / lokalizaciju tumora. Ipak, na osnovu prikazanih rezultata nisu registrovane značajne razlike u ishodima majki i dece u odnosu na karakteristike tumora, terapije i trudnoće (Tabela 15).

Tabela 11. Stanje majki i dece na kraju trudnoće u vezi sa malignitetom i lečenjem

Parametri		Stanje majke na kraju trudnoće		p	Stanje deteta na kraju trudnoće		p
		Preminula	Živa		Preminulo	Živo	
Stadijum tumora	1	2	43	0,272	8	37	0,615
	2	2	44		6	40	
	3	0	30		5	25	
	4	3	8		1	10	
Tip maligniteta / lokalizacija	ostali	2	9	0,276	2	9	0,284
	CNS	0	14		2	12	
	hematološki	3	35		9	29	
	ginekološki	0	37		3	34	
	dojka	0	16		2	14	
	štitasta žlezda	0	4		0	4	
	gastrointestinalni	2	10		2	10	
Trimestar postavljanja dijagnoze	prvi	3	30	0,973	8	25	0,184
	drugi	4	63		8	59	
	treći	0	32		4	28	
Modalitet lečenja	samo hirurgija	2	38	0,912	4	36	0,684
	samo HT	3	33		7	29	
	zračenje	0	2		0	2	
	drugi	0	12		1	12	
	kombinovana	1	40		8	33	
Vreme lečenja	u trudnoći	3	32	0,188	6	29	0,781
	posle trudnoće	1	53		6	48	
	oba	3	40		8	35	
Malignitet u trudnoći	stabilan	1	62	0,610	9	54	0,792
	pogoršanje	6	63		11	58	

Legenda: kombinovani modalitet lečenja - bar 2 od navedenih, najčešće hirurgija i hemioterapija, drugi modaliteti lečenja - personalizovana imunološka i biološka terapija; CNS – centralni nervni sistem

Tabela 12. Stanje majki i dece na kraju trudnoće u odnosu na karakteristike trudnoće

Parametri		Stanje majke na kraju trudnoće		p	Stanje deteta na kraju trudnoće		p
		Preminul a	Živa		Preminul o	Živo	
Trudnoća nakon DG maligniteta	nastavljena	4	65	0,199	8	61	0,235
	prekinuta	3	60		12	51	
Dete u trudnoći	dobro	3	99	0,193	15	87	0,793
	pogoršanje	4	26		5	25	
Fetalne malformacije	ne	6	122	0,075	20	108	0,393
	da	1	3		0	4	
Vreme završetka trudnoće	u terminu	2	54	0,448	5	51	0,088
	pre termina	5	71		15	61	
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	2	38	0,167	5	35	0,467
	carski rez	4	85		14	75	
	rani pobačaj	1	2		1	2	
Apgar skor kategorije	<8	4	64	0,760	11	57	0,736
	≥8	3	61		9	55	

Legenda: dobro stanje ploda u trudnoći – uredan ultrazvučni nalaz ploda u skladu sa gestacijskom nedeljom, pogoršanje – prisutan intrauterini zastoj rasta ploda, smanjenje ili nedostatak plodove vode, prisutni znakovi asfiksije fetusa; vaginalni način završetka trudnoće podrazumeva vaginalni porođaj i pobačaje od drugog trimestra, rani pobačaj podrazumeva spontani pobačaj u prvom trimestru

Tabela 13. Stanje majki tokom praćenja u odnosu na malignitet i lečenje

Parametri		Stanje majke 12 meseci od završetka trudnoće			Stanje majke na kraju perioda praćenja		
		Preminula	Dobro	Loše	Preminula	Dobro	Loše
Tip maligniteta / lokalizacija	ostali	2	5	4	6	5	0
	CNS	1	10	3	4	10	1
	hematološki	3	21	12	16	20	0
	ginekološki	4	23	7	12	22	1
	dojka	1	13	1	2	13	1
	štitasta žlezda	0	4	0	0	4	0
	gastrointestinalni	1	7	3	4	7	0
Stadijum tumora	1	5	26	13	19	25	1
	2	2	29	12	14	29	1
	3	4	19	5	10	18	1
	4	1	9	0	1	9	0

Trimestar postavljaja dijagnoze	prvi	6	17	9	16	16	2
	drugi	4	45	13	17	45	1
	treći	2	21	8	11	20	0
Modalitet lečenja	hirurgija	2	28	8	10	28	0
	hemioterapija	5	20	9	13	21	1
	zračenje	0	2	0	0	2	0
	drugi	0	7	5	6	6	1
	kombinovana	5	26	8	15	24	1
Vreme lečenja	u trudnoći	4	23	7	10	24	1
	posle trudnoće	6	33	13	20	32	0
	oba	2	27	10	14	25	2
Malignitet u trudnoći	stabilno	5	40	14	22	37	2
	pogoršanje	7	43	16	22	44	1

Legenda: dobro stanje / dobar maternalni ishod – stabilna bolest bez potrebe za hitnim daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta; loše stanje – loše kliničko stanje ili loši laboratorijski parametri uz potrebu za hitnim daljim lečenjem, kombinovani modalitet lečenja – bar 2 od navedenih, najčešće hirurgija i hemioterapija, drugi modaliteti lečenja – personalizovana imunološka i biološka terapija CNS – centralni nervni sistem

Tabela 14. Stanje majki tokom praćenja u odnosu na karakteristike trudnoće

Parametri		Stanje majke 12 meseci od završetka trudnoće			Stanje majke na kraju perioda praćenja		
		Preminula	Dobro	Loše	Preminula	Dobro	Loše
Trudnoća nakon DG maligniteta	nastavljena	5	45	17	21	46	2
	prekinuta	7	38	13	23	35	1
Plod u trudnoći	dobro	8	68	22	31	67	1
	pogoršanje	4	15	8	13	14	2
Fetalne malformacije	da	12	80	29	43	78	3
	ne	0	3	1	1	3	0
Vreme završetka trudnoće	u terminu	5	36	13	18	36	2
	pre termina	7	47	17	26	45	1
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	2	25	12	15	24	1
	carski rez	10	56	18	29	55	2
	rani pobačaj	0	2	0	0	2	0

Legenda: dobro stanje / dobar maternalni ishod – stabilna bolest bez potrebe za hitnim daljim lečenjem ili izlečena/bez maligniteta; loše stanje – loše kliničko stanje ili loši laboratorijski parametri uz potrebu za hitnim daljim lečenjem, dobro stanje ploda u trudnoći – uredan ultrazvučni nalaz ploda u skladu sa gestacijskom nedeljom, pogoršanje – prisutan intrauterini zastoj rasta ploda, smanjenje ili nedostatak plodove vode, prisutni znakovi asfiksije fetusa; vaginalni način završetka trudnoće podrazumeva vaginalni porođaj i pobačaje od drugog trimestra, rani pobačaj podrazumeva spontani pobačaj u prvom trimestru; DG - dijagnoza

Tabela 15. Stanje dece tokom praćenja u odnosu sa malignitetom i lečenjem

Parametri		Stanje deteta nakon 12 meseci			Stanje deteta nakon kompletnog praćenja		
		preminulo	dobro	loše	preminulo	dobro	loše
Tip maligniteta / lokalizacija	ostali	1	6	2	2	7	0
	CNS	1	11	0	1	11	0
	hematološki	5	22	2	7	22	0
	ginekološki	8	23	3	11	23	0
	dojka	4	8	3	6	8	1
	štitasta žlezda	0	4	0		4	0
	gastrointestinalni	0	8	2	2	8	0
Stadijum tumora	1	4	30	3	7	30	0
	2	8	25	7	13	26	1
	3	6	18	2	8	18	0
	4	1	9	0	1	9	0
Trimestar postavljanja dijagnoze	prvi	5	19	1	6	19	0
	drugi	10	42	8	16	43	1
	treći	4	21	3	7	21	0
Vrsta lečenja	samo hirurgija	5	29	2	6	30	0
	samo HT	5	20	4	8	20	1
	zračenje	0	2	0	0	2	0
	drugi	2	10	0	2	10	0
	kombinovano	7	21	6	13	21	0
Vreme lečenja	u trudnoći	5	21	3	6	22	1
	posle trudnoće	7	37	4	11	37	0
	oba	7	24	5	12	24	0
Malignitet u trudnoći	stabilan	10	39	5	14	40	0
	pogoršanje	9	43	7	15	43	1

Legenda: dobro stanje – živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob; loše stanje – neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju; kombinovani modalitet lečenja – bar 2 od navedenih, najčešće hirurgija i hemioterapija, drugi modaliteti lečenja – personalizovana imunološka i biološka terapija; CNS – centralni nervni sistem

Tabela 16. Stanje deteta tokom perioda praćenja

Parametri		Stanje deteta 12 meseci od završetka trudnoće			Stanje deteta na kraju perioda praćenja		
		Preminul o	Dobro	Loše	Preminul o	Dobro	Loše
Trudnoća nakon DG maligniteta	nastavljena	10	44	8	16	45	1
	prekinuta	9	38	4	13	38	0
Plod u trudnoći	dobro	14	66	8	20	67	1
	pogoršanje	5	16	4	9	16	0
Fetalne malformacije	ne	18	79	12	28	80	1
	da	1	3	0	1	3	0
Vreme završetka trudnoće	u terminu	8	36	7	13	37	1
	pre termina	11	46	5	16	46	0
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	2	23	4	6	31	0
	carski rez	17	59	8	23	52	1
Apgar skor kategorije	<8	7	42	8	15	42	0
	≥8	12	40	4	14	41	1

Legenda: dobro stanje – živo, stabilno ili kompletno izlečeno sa adekvatnim razvojem za dob; loše stanje – neadekvatan rast i razvoj, lošeg opšteg stanja ili nestabilno sa komplikacijama koje zahtevaju dalju terapiju, dobro stanje ploda u trudnoći – uredan ultrazvučni nalaz ploda u skladu sa gestacijskom nedeljom, pogoršanje – prisutan intrauterini zastoj rasta ploda, smanjenje ili nedostatak plodove vode, prisutni znaci asfiksije fetusa

Grafik 5. Preživljavanje majki nakon perioda praćenja u odnosu na tip / lokalizaciju tumora

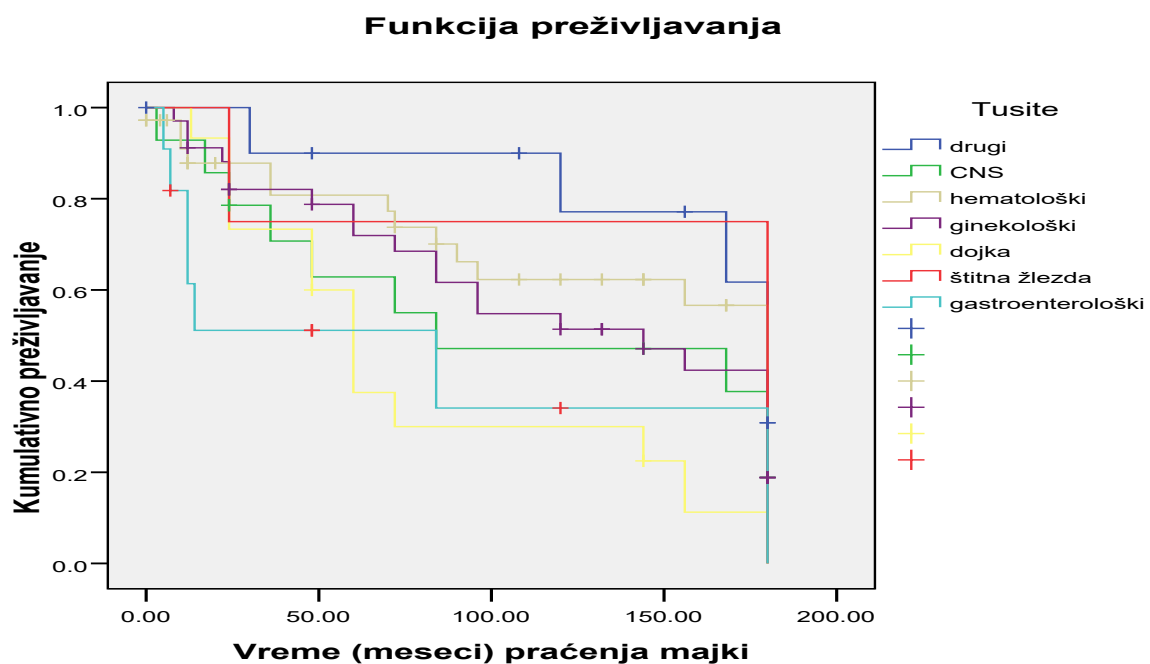


Tabela 17. Značajnost razlika u ishodima kod majki i dece u odnosu na karakteristike tumora, terapiju i trudnoću

Parametri / p	Stanje majke 12 meseci od završetka trudnoće	Stanje majke na kraju perioda praćenja	Stanje deteta 12 meseci od završetka trudnoće	Stanje deteta na kraju perioda praćenja
Tip maligniteta / lokalizacija	0,189	0,170	0,633	0,338
Stadijum tumora	0,190	0,283	0,671	0,917
Trimestar postavljanja DG	0,215	0,178	0,693	0,997
Modalitet lečenja	0,832	0,272	0,774	0,587
Vreme lečenja	0,582	0,725	0,813	0,204
Malignitet u trudnoći	0,913	0,753	0,836	0,633
Trudnoća nakon DG maligniteta	0,668	0,498	0,686	0,660
Plod u trudnoći	0,363	0,078	0,501	0,369
Fetalne malformacije	0,462	0,437	0,739	0,981
Vreme završetka trudnoće	0,994	0,604	0,620	0,544
Vrsta završetka trudnoće	0,315	0,789	0,163	0,398
Apgar skor kategorije	0,361	0,821	0,264	0,598

Legenda: DG – dijagnoza

U Tabelama 18 i 19 prikazane su učestalosti ispitivanih parametara prema kategorijama tumora i tipu terapije. Značajne razlike u tipu tumora odnosno lokalizaciji registrovane su u odnosu na tip terapije, vreme porođaja i kategorije Apgar skora dece po rođenju. Hirurgija je bila jedina metoda terapije za malignitete štitaste žlezde, dok su svi ostali tipovi tumora lečeni različitim modalitetima ($p=0,001$). Pacijentkinje sa malignitetima dojke značajno češće su se porađale u terminu, dok su se pacijentkinje sa svim ostalim tipovima tumora uglavnom porađale prevremeno ($p=0,020$). Bolje Apgar skorove (≥ 8) imala su deca majki sa malignitetima dojke, štitaste žlezde i drugih tipova tumora ($p=0,009$). Značajne razlike u tipu terapije registrovane su u odnosu na vreme terapije, progresiju tumora tokom trudnoće, trajanje trudnoće i pojavu fetalnih malformacija. Hemioterapija i radioterapija podjednako su primenjivane tokom i nakon trudnoće. Nasuprot tome, hirurgija je uglavnom izvođena tokom trudnoće ($p=0,001$). Pored toga, tumori lečeni hirurgijom, radioterapijom ili drugom terapijom uglavnom su bili stabilni tokom trudnoće ($p=0,001$), što je omogućilo nastavak trudnoće u većini slučajeva ($p=0,009$). Fetalne malformacije najčešće su dijagnostikovane kod dece čije su majke hirurški lečene zbog maligniteta ($p=0,001$). Nisu postojale druge značajne razlike među pacijentkinjama u odnosu na tip tumora i terapije.

Tabela 18. Učestalost ispitivanih parametara u odnosu na tip / lokalizaciju maligniteta

Parametri		Tip maligniteta / lokalizacija						
		ostali	CNS	HEM	GIN	Dojka	Štit	GIT
Starostne dekade	16 do 29	4	6	19	13	1	1	1
	30 do 39	4	8	17	19	12	3	8
	40 do 45	3	0	2	5	3	0	3
Trimestar postavljanja dijagnoze	prvi	4	4	11	8	4	1	1
	drugi	6	8	19	13	12	2	7
	treći	1	2	8	16	0	1	4
Modalitet lečenja	hirurgija	8	5	0	18	2	4	3
	hemioterapija	1	2	22	0	9	0	2
	zračenje	0	0	2	0	0	0	0
	drugi	0	4	6	1	0	0	2
	kombinovano	2	3	8	18	5	0	5
Vreme lečenja	u trudnoći	4	2	7	9	7	3	3
	nakon trud	4	8	16	16	2	1	7
	oba	3	4	15	12	7	0	2
Malignitet u trudnoći	stabilan	7	6	19	17	10	3	1
	pogoršanje	4	8	19	20	6	1	11
Trudnoća nakon mal DG	nastavljena	7	5	18	22	10	3	4
	prekinuta	4	9	20	15	6	1	8
Vreme završetka trud	u terminu	5	4	17	18	11	0	1
	pre termina	6	10	21	19	5	4	11
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	3	6	13	9	4	1	4
	carski rez	7	8	25	27	12	3	7
	rani pobačaj	1	0	0	1	0	0	1
Plod u trudnoći	dobro	7	10	28	30	13	4	10
	pogoršanje	4	4	10	7	3	0	2
Apgar skor kategorije	<8	4	10	21	19	4	0	10
	≥8	7	4	17	18	12	4	2
Malformacije	ne	11	14	35	37	15	4	12
	da	0	0	3	0	1	0	0

Legenda: CNS – centralni nervni sistem, HEM – hematološki, GYN – ginekološki, BR – dojkat, Štit – štitasta žlezda, GIT – gastrointestinalni, trud – trudnoća, DG – dijagnoza, mal - malignitet

Tabela 19. Učestalost ispitivanih parametara u odnosu na kategorije modaliteta lečenja

Parametri		Modalitet lečenja				
		hirurgija	hemioterapija	zračenje	kombinovano	drugi
Starostne dekade	16 do 29	13	12	2	14	4
	30 do 39	19	22	0	23	7
	40 do 45	8	2	0	4	2
Trimestar postavljena dijagnoze	prvi	9	11	0	7	6
	drugi	19	22	1	22	3
	treći	12	3	1	12	4
Stadijum tumora	1	18	12	0	12	3
	2	15	12	1	12	6
	3	4	11	1	10	4
	4	3	1	0	7	0
Vreme lečenja	u trudnoći	20	12	1	2	0
	nakon trudnoće	12	12	1	21	8
	oba	8	12	0	18	5
Malignitet u trudnoći	stabilan	23	16	2	11	11
	pogoršanje	17	20	0	30	2
Trud nakon mal DG	nastavljena	29	14	1	16	9
	prekinuta	11	22	1	25	4
Vreme završetka trud	u terminu	20	16	1	11	8
	pre termina	20	20	1	30	5
Vrsta završetka trudnoće	vaginalni	14	8	0	12	6
	carski rez	26	27	2	27	7
	rani pobačaj	0	1	0	2	0
Plod u trudnoći	dobro	36	24	2	31	9
	pogoršanje	4	12	0	10	4
Apgar skor kategorije	<8	14	20	1	27	6
	≥8	26	16	1	14	7
Malformacije	ne	37	35	2	41	13
	da	3	1	0	0	0

Legenda: trud - trudnoća, DG - dijagnoza, mal - malignitet, kombinovani modalitet lečenja - bar 2 od navedenih, najčešće hirurgija i hemioterapija, drugi modaliteti lečenja - personalizovana imunološka i biološka terapija

Korelacije karakteristika pacijentkinja i tumora sa ishodima trudnoće prikazane su u Tabeli 20. Stanje majki i stanje dece na kraju trudnoće nije bilo povezano tj. nije uticalo jedno

na drugo ($p=0,313$). S druge strane, stanje majki i dece bilo je povezano nakon perioda praćenja ($p=0,001$) te su deca bila boljeg stanja ako su i majke bile dobro.

Stanje majki nakon 12 meseci nije bilo povezano tj. nije uticalo na njihovo stanje nakon dugoročnog praćenja ($p=0,869$). Nasuprot tome, stanje dece nakon 12 meseci bilo je povezano sa njihovim stanjem nakon dugoročnog praćenja ($p=0,001$) te su deca bila boljeg stanja ako su bila dobro već nakon 12 meseci od porođaja.

Dobro stanje majki na kraju trudnoće (preživljavanje) koreliralo je sa višim paritetom, nižim stadijumom tumora, stabilnim tumorom tokom trudnoće, nastavkom trudnoće, porođajem u kasnijoj gestacijskoj nedelji, naročito u terminu, kao i dobrim stanjem dece tokom trudnoće, većom porođajnom težinom i višim Apgar skorom dece. Dobro stanje majki nakon perioda praćenja koreliralo je sa porođajem u kasnijoj gestacijskoj nedelji, kao i dobrim stanjem dece tokom trudnoće, većom porođajnom težinom i višim Apgar skorom dece.

Dobro stanje dece na kraju trudnoće bilo je povezano sa nižim stadijumom tumora, stabilnim tumorom tokom trudnoće, nastavkom trudnoće, porođajem carskim rezom, porođajem u kasnijoj gestacijskoj nedelji, naročito u terminu, kao i dobrim stanjem dece tokom trudnoće, većom porođajnom težinom i višim Apgar skorom dece. Dobro stanje dece nakon perioda praćenja bilo je povezano sa hirurškom terapijom, nastavkom trudnoće, dobrim stanjem dece tokom trudnoće, porođajem carskim rezom, porođajem u kasnijoj gestacijskoj nedelji, naročito u terminu, kao i dobrim stanjem dece tokom trudnoće, većom porođajnom težinom i višim Apgar skorom dece.

Tabela 20. Korelacije ispitivanih parametara sa ishodima majki i dece

Parametri		Stanje majke na kraju trudnoće	Stanje majke na kraju praćenja	Stanje deteta na kraju trudnoće	Stanje deteta na kraju praćenja
Starost majke	Rho	0,028	0,094	-0,070	-0,026
	p	0,762	0,285	0,423	0,780
Paritet	Rho	0,194	0,029	0,141	-0,014
	p	0,032	0,745	0,106	0,878
Tip tumora / lomalizacija	Rho	-0,014	0,061	-0,045	0,065
	p	0,877	0,487	0,609	0,484
Stadijum tumora	Rho	-0,244	-0,093	-0,177	0,076
	p	0,007	0,291	0,042	0,410
Trimestar dijagnoze	Rho	0,042	0,142	0,176*	0,117
	p	0,648	0,105	0,044	0,205
Modalitet lečenja	Rho	-0,112	0,110	0,015	-0,201
	p	0,220	0,210	0,864	0,028
Vreme lečenja	Rho	-0,022	0,114	-0,030	0,029
	p	0,809	0,192	0,737	0,758

Malignitet u trudnoći	Rho	-0,376	-0,158	-0,404	-0,151
	p	0,001	0,070	0,001	0,102
Trudnoća nakon DG maligniteta	Rho	-0,191	0,018	-0,416	-0,280
	p	0,038	0,844	0,001	0,002
Plod u trudnoći	Rho	-0,223	-0,194	-0,124	-0,576
	p	0,014	0,026	0,157	0,001
Fetalne malformacije	Rho	0,113	-0,155	0,075	-0,085
	p	0,215	0,075	0,395	0,357
Vreme završetka trudnoće	Rho	-0,250	-0,066	-0,320	-0,223
	p	0,006	0,450	0,001	0,015
NG završetka	Rho	0,369	0,213	0,585	0,456
	p	0,001	0,014	0,001	0,001
Vrsta završetka trudnoće	Rho	0,024	-0,051	0,312	0,182
	p	0,789	0,565	0,001	0,048
Težina deteta na završetku	Rho	0,374	0,207	0,606	0,484
	p	0,001	0,017	0,001	0,001
Apgar skor	Rho	0,422	0,200	0,637	0,485
	p	0,001	0,022	0,001	0,001

Dobijeni su značajni regresioni modeli za uticaj ispitivanih karakteristika tumora, terapije i trudnoće na preživljavanje majki i dece nakon trudnoće komplikovane malignitetom (Tabele 21 do 24).

Prema njima, najvažniji prediktori preživljavanja majki tokom trudnoće bili su odsustvo progresije maligniteta tokom trudnoće, nastavak trudnoće i porođaj u kasnijoj gestacijskoj nedelji ($p=0,037$; Nagelkerke $R^2=0,532$; ukupna klasifikacija=59,5%).

Što se tiče preživljavanja dece, najvažniji prediktori bili su primena terapije nakon trudnoće i postizanje veće porođajne težine i višeg Apgar skora pri rođenju ($p=0,001$; Nagelkerke $R^2=0,781$; ukupna klasifikacija=81%).

Faktori sa najvećim uticajem na dobro stanje majki nakon perioda praćenja bili su primena terapije tokom trudnoće i hirurgija kao terapijski modalitet, kao i stabilan tumor tokom trudnoće ($p=0,022$; Nagelkerke $R^2=0,511$; ukupna klasifikacija=61,9%).

Parametri povezani sa dobrim stanjem dece nakon perioda praćenja bili su hirurgija kao terapija maligniteta, dobro stanje dece tokom trudnoće i veća porođajna težina ($p=0,001$; Nagelkerke $R^2=0,656$; ukupna klasifikacija=60,7%).

Tabela 21. Prediktori preživljavanja majki u trudnoći komplikovanoj malignitetom

Parametri	B koeficijent	Waldov koeficijent	p	Odnos šansi (OR)	95% CI za OR	
					niža	viša
Starost majke	-2,999	0,850	0,356	0,050	-3,071	2,231
Paritet	-2,778	1,105	0,293	0,062	-2,012	11,048
Tip maligniteta	0,495	0,327	0,568	1,640	0,301	8,951
Stadijum tumora	-0,182	0,028	0,868	0,833	-2,097	7,174
Trimestar dijagnoze	0,799	0,193	0,660	2,224	0,063	5,593
Modalitet lečenja	2,592	1,747	0,186	13,350	0,286	6,908
Vreme lečenja	3,075	1,239	0,266	21,640	0,096	8,985
Malignitet u trudnoći	0,224	4,540	0,033	1,252	1,018	1,539
Plod u trudnoći	-5,875	1,548	0,213	0,003	-12,011	9,351
Trud nakon mal DG	5,443	6,799	0,009	231,116	3,864	8,514
Vreme završetka trud	7,373	2,101	0,147	15,239	0,074	14,887
NG završetka	0,348	9,121	0,003	1,416	1,130	1,775
Vrsta završenja trud	-1,903	0,387	0,534	0,149	-4,002	9,813
Konstanta	-18,494	6,025	0,014	0,001		

Legenda: mal – malignitet, DG – dijagnoza, trud – trudnoća, CI interval poverenja

Tabela 22. Preživljavanje dece na kraju trudnoće komplikovane malignitetom

Parametri	B koeficijent	Waldov koeficijent	p	Odnos šansi (OR)	95% CI za OR	
					niži	viši
Tip maligniteta	3,372	2,081	0,149	2,135	0,298	8,936
Stadijum tumora	6,282	3,137	0,077	5,050	0,512	19,094
Trimestar dijagnoze	-7,237	2,452	0,117	0,001	-12,000	6,183
Modalitet lečenja	1,013	0,411	0,522	2,754	0,124	6,016
Vreme lečenja	1,212	3,839	0,049	0,298	-0,089	4,000
Malignitet u trudnoći	1,671	0,801	0,371	5,319	0,137	6,490
Plod u trudnoći	-0,985	0,222	0,637	0,373	-2,006	2,390
Trud nakon mal DG	6,601	1,785	0,182	7,468	0,046	11,114
Vreme završetka trud	-5,637	1,296	0,255	0,004	-10,001	8,492
NG završetka	-0,126	0,210	0,647	0,881	-0,513	1,514
Vrsta završenja trud	2,470	0,799	0,371	1,820	0,053	6,632
Težina deteta	-0,002	5,266	0,022	0,998	0,996	1,000
Apgar skor	1,748	12,748	0,001	5,744	2,200	14,996
Malformacije	3,533	0,001	0,999	4,400	0,034	7,781
Konstanta	-6,461	1,934	0,001	0,164		

Legenda: mal – malignitet, DG – dijagnoza, trud – trudnoća, CI interval poverenja

Tabela 23. Stanje majki nakon praćenja trudnoće komplikovane malignitetom

Parametri	B koeficijent	Waldov koeficijent	p	Odnos šansi (OR)	95% CI za OR	
					niži	viši
Starost majke	-0,080	1,787	0,181	0,924	-1,822	1,038
Paritet	-0,059	0,021	0,884	0,942	-2,425	2,090
Tip maligniteta	1,050	0,052	0,819	1,051	0,686	1,610
Stadijum tumora	-0,096	0,065	0,799	0,909	-2,436	1,896
Trimestar dijagnoze	0,166	0,156	0,693	1,181	0,517	2,698
Modalitet lečenja	-0,982	11,635	0,001	0,375	-2,213	0,659
Vreme lečenja	-1,059	7,179	0,007	0,347	-2,160	0,752
Malignitet u trudnoći	-1,273	6,912	0,009	0,280	-3,108	0,723
Plod u trudnoći	-1,564	3,081	0,079	0,209	-3,036	1,200
Trud nakon mal DG	0,320	0,198	0,657	1,377	0,336	5,636
Vreme završetka trud	-1,252	2,197	0,138	0,286	-4,055	1,497
NG završetka	-0,084	1,344	0,246	0,919	-1,797	2,060
Vrsta završenja trud	-0,300	0,188	0,665	0,741	-2,191	2,879
Konstanta	-8,444	0,001	0,001	0,111		

Legenda: mal – malignitet, DG – dijagnoza, trud – trudnoća, CI interval poverenja

Tabela 24. Stanje dece nakon praćenja trudnoće komplikovane malignitetom

Parametri	B koeficijent	Waldov koeficijent	p	Odnos šansi (OR)	95% CI za OR	
					niži	viši
Tip maligniteta	0,245	1,127	0,288	1,277	0,813	2,006
Stadijum tumora	0,637	2,202	0,138	1,891	0,815	4,386
Trimestar dijagnoze	-0,313	0,434	0,510	0,731	-1,288	1,855
Modalitet lečenja	-0,865	7,647	0,006	0,421	-2,228	0,777
Vreme lečenja	0,424	0,855	0,355	1,527	0,622	3,749
Malignitet u trudnoći	0,124	0,028	0,867	1,132	0,264	4,861
Plod u trudnoći	-1,509	5,702	0,017	0,221	-2,064	0,763
Trud nakon mal DG	0,238	0,077	0,781	1,269	0,236	6,829
Vreme završetka trud	1,576	2,186	0,139	4,837	0,599	9,091
NG završetka	0,166	2,169	0,141	1,181	0,946	1,474
Vrsta završenja trud	0,604	0,681	0,409	1,830	0,436	7,681
Težina deteta	0,001	13,941	0,001	1,001	-0,971	1,342
Apgar skor	-0,078	0,067	0,796	0,925	-1,513	1,669
Malformacije	3,465	3,574	0,059	1,980	0,880	6,840
Konstanta	-10,341	4,675	0,031	0,001		

Legenda: mal – malignitet, DG – dijagnoza, trud – trudnoća, CI interval poverenja

5. DISKUSIJA

Procena učestalosti trudnoće udružene sa malignitetom je veoma teška za proučavanje. U velikom broju država registri pacijenata pre svega ne obuhvataju zajedno podatke vezane za trudnoće i porođaje sa onkološkim podacima, kao i registre spontanih pobačaja ili abortusa ukupno a kamoli kod pacijentkinja koje imaju istovremeno i malignu bolest otkrivenu u prvom trimestru trudnoće. Dakle kada se uz to uključi i definicija da malignitet udružen sa trudnoćom obuhvata otkrivanje maligne bolesti i do godinu dana od završetka trudnoće možemo zaključiti da je teško odrediti tačnu učestalost i u najrazvijenim zemljama sa najpreciznijim registrima pacijenata i bolesti. Zato se različite populacione studije razlikuju u odnosu na kriterijume uključivanja i predmet poređenja. Neke ranije studije koje su se fokusirale isključivo na maligne bolesti tokom trudnoće prikazivale su stope učestalosti od 17 na 100.000 živorođenih beba pa do 25–27 na 100.000 trudnoća (Momen NC et al 2018, Maggen C et al 2020, Javitt MC 2023). Neke studije koje su obuhvatile period do godinu dana nakon trudnoće su pokazale da je incidencija pojave karcinoma povezanog sa trudnoćom 75,7 na 100 000 žena praćenja (Andersson TM et al 2015).

Danas literaturni podaci pokazuju rast incidencije maligniteta, ali uzevši u obzir i bolju dijagnostiku kao i definiciju da maligne bolesti u trudnoći obuhvataju histopatološku verifikaciju u toku same trudnoće i godinu dana nakon porođaja ili završetka trudnoće, govore da je učestalost maligniteta sa trudnoćom slična onoj u opštoj populaciji žena istog životnog doba. Rizik da će trudnoća biti udružena sa malignom bolešću iznosi 0,07% do 0,1% (0,07 do oko 1 slučaj na svakih 1000 porođaja) (Javitt MC, 2023, Hepner A et al 2019, Johansson ALV et al 2020).

U našoj studiji tokom perioda istraživanja za 28 godina porodilo se 174.953 žena a zabeležene su 132 pacijentkinje sa malignom bolesti u trudnoći, što čini stopu maligniteta u trudnoći od 0,075 za naše pacijentkinje (75 na 100000 porođaja) i odgovara podacima prethodno navedenim u dostupnoj literaturi. Takođe, prema našim rezultatima učestalost raste u poslednjih 7 godina, a posebno u poslednje 4 godine tokom kojih svake godine prelazi preko 0,1%. Ovaj porast maligniteta u poslednjim godinama je u skladu sa opštim porastom maligniteta u populaciji životne dobi 19 do 45 godina u Evropi i svetu (Bray F et al 2024).

Limitiranost naše studije svakako, kao i u ostalim inostranim ispitivanjima, leži u činjenici da se jedan broj pacijentkinja sa malignitetima nepravilno ili uopšte i ne dijagnostikuje, posebno kod spontanih ranih pobačaja, namernih pobačaja kao i izostalih pobačaja (missed ab) od kojih se mnogi i ne zabeleže kroz registre, a posebno ne u kombinaciji sa podatkom o malignoj bolesti kasnije u roku od godinu dana. Već je od ranije svakako poznat problem sa registrima pobačaja u svetu gde neke zemlje vode medicinske registre za javnozdravstvene evidencije (npr. u Danskoj ili Norveškoj), dok su registri u državama poput Poljske izazvali kontroverze oko privatnosti. Takođe u SAD i u Srbiji ne postoji jedinstveni državni registar osoba koje su imale pobačaj (Rasevic M et al 2008, Magnus MC et al 2019, Guttmacher 2026). Sa druge strane u našu kliniku kao tercijarni centar u Srbiji gravitira u

proseku češće populacija visokorizičnih trudnoća u koje svakako spadaju i trudnoće udružene sa malignitetom. Prema tome, precizne podatke o učestalosti trudnoća sa malignom bolešću jednostavno nije moguće dobiti, što ograničava generalizaciju i poređenje između različitih populacija.

Podaci iz studija pokazuju da su najčešći maligniteti povezani sa trudnoćom oni koji se nalaze i u opštoj populaciji prema godinama starosti. To su karcinom dojke, grlića materice, jajnika i štitne žlezde, melanom, Hodgkinov limfom i leukemije i sve više rastući karcinom debelog creva. Karcinom želuca i pluća su retki, ali sa velikim rizikom od lošeg ishoda trudnoće i kod majki i za decu (Andersson TM et al 2015, Cordeiro CN et al 2017, Momen NC et al 2018, Barzilai M et al 2019). U našem uzorku, najčešći (>28%) maligniteti su hematološki (Hodgkinov limfom) i ginekološki (grlića materice) maligniteti.

Dosadašnje studije Evropskog udruženja ginekoloških onkologa prikazuju da se ginekološki karcinomi tokom trudnoće javljaju u oko 2 do 5 na 100.000 trudnoća, odnosno varira 1,4 do 4,6 slučajeva na 100 000 trudnoća prema podacima iz 2019. godine dok prema podacima iz 2023. godine iznose od 3,3 do čak 26 na 100.000 porođaja. Potom sledi ovarijalni karcinom 0,2 do 3,8 na 100 000 trudnoća, gde ovarijalni tumori niskog malignog potencijala čine 1,1 do 2,8 na 100 000 trudnoća. Karcinomi vulve i vagine tokom trudnoće su bas retki, što održava opštu nisku učestalost bolesti pre 40–45. godine. Studije ukazuju na to da je do 2020. godine u svetu zabeleženo 38 karcinoma vulve u trudnoći i 12 karcinoma vagine u trudnoći (Amant F et al 2019, Kumari S et al 2023). U našoj studiji karcinom grlića je bio najčešći registrovani malignitet u trudnoći sa učestalošću od čak 10,85 na 100 000 što je značajno i iznad učestalosti prikazane u većini dostupnih studija. Ovaj nalaz tumačimo i time da u naš centar koji je tercijarni (KGA UKCS) gravitira populacija cele Republike Srbije. Prema zvaničnim statistikama opšte populacije u Republici Srbiji učestalost karcinoma grlića materice nažalost spada u sam vrh evropskih i svetskih statistika (Kumari S et al 2023, Miljuš D et al 2024). S druge strane, kako se već duže vreme pacijentkinje sa malignom bolešću u trudnoći upućuju u KGA UKCS, verovatno je da se u većini drugih naročito manjih bolnica u Srbiji beleži značajno manji broj ili uopšte nema ovih pacijentkinja. Prema tome da bi se pouzdano odredila incidencija i prevalencija trudnoća komplikovanih malignom bolesti u Republici Srbiji potrebna su multicentrična ispitivanja.

Naši rezultati za tumore adneksa su takođe duplo viši od gore navedenih podataka iz literature sa ukupnom učestalošću od 9,14 na 100 000 porođaja (odnosno 4 na 100 000 za borderlajn tumore jajnika). Takođe, i ove rezultate možemo objasniti centralizovanim lečenjem u našoj državi te da naša klinika kao tercijarni centar ima značajno veći broj ovih pacijenata u odnosu na većinu drugih bolnica u Srbiji.

Dosadašnji podaci pokazuju da je ukupna incidencija Hodgkinovog limfoma u svetu 2020.godine bila 0,98 na 100 000 ljudi a od toga 3% čine pacijentkinje kod kojih je otkriven u trudnoći i godinu dana nakon porođaja što predstavlja učestalost od 0,03 na 100 000 u trudnoći (Huang J et al 2022). U našoj studiji takođe Hodgkinov limfom je drugi najčešće prisutni malignitet u trudnoći ali sa učestalošću od čak 9,71 na 100 000 što je takođe iznad dostupnih

podataka iz svetskih populacionih studija. Naši rezultati pokazuju takođe i veću učestalost leukemija u odnosu na do sada ispitivane populacije. U našoj studiji bilo je zabeleženo 13 leukemija (9 akutnih mijeloidnih i 4 hronične) limfocitne što predstavlja učestalost od 7,43 na 100 000 porođaja dok se u literaturi navode podaci od oko 1 na 100 000 kod akutnih leukemija i 1 na 100 000 kod hroničnih leukemija (Brenner B et al 2012, Lishner M et al 2016). Prema Globokanu iz 2020 godine u Srbiji i Evropi ne postoji rast u broju hematoloških maligniteta te ne možemo na taj način opravdati ovakvu učestalost u našoj studiji. S druge strane, studija iz Instituta za javno zdravlje Srbije iz 2024. godine pokazuje značajan rast svih maligniteta u Srbiji, ali bez preciziranja za hematološke malignitete (Miljuš D et al 2024). Dakle naši rezultati se mogu delimično objasniti time da naš centar, UKCS, predstavlja za hematološke malignitete bolnicu kojoj gravidiraju praktično skoro svi pacijenti iz Srbije, a samim tim i skoro sve trudnice sa hematološkim malignitetima u Srbiji. Sveukupno možemo ipak konstatovati da je učestalost hematoloških maligniteta u trudnoći u našoj populaciji veća u odnosu na dosadašnje ispitivane druge populacije te je neophodno sprovesti preciznije epidemiološke studije naše populacije vezane za hematološke malignitete.

U našem uzorku karcinom dojke zabeležen u preko 12% slučajeva a maligniteti centralnog nervnog sistema zabeleženi u više od 10% slučajeva, dok su se ostali maligniteti javljali ređe. Iako je karcinom dojke prema dosadašnjim podacima najčešći karcinom u trudnoći sa učestalošću 1 u 3000 trudnoća (Boere I et al 2022) u našoj studiji se nalazi na trećem mestu. Ipak kada se naš rezultat kod karcinoma dojke tumači kao procenat od 0,009 na ukupan broj porođaja to je približno sa navedenim svetskim rezultatima. Ovaj nešto manji broj se može objasniti činjenicom da su u našu studiju uključene pacijentkinje čiji je malignitet otkiven u samoj trudnoći, a da studije iz literature obično obuhvataju karcinome dojke dijagnostikovane u okviru godinu dana od samog završetka trudnoće. Takvi nalazi pokazuju da se značaj broj karcinoma dojke upravo otkrije u periodu nakon samog porođaja (Amant F et al 2013, Amant F et al 2021). Sa druge strane, u našoj studiji je pokazana značajno veća učestalost karcinoma grlića materice i hematoloških maligniteta u odnosu na podatke iz literature, te je moguće zato karcinom dojke bio na trećem mestu.

Zbog kompleksnosti lečenja ovih pacijentkinja, pristup je individualizovan i razmatra se svaki posebno što je prikazano na Slici 2 (Silverstein J et al 2020).

Važno je istaći da su očuvanje zdravlja majke i lečenje maligne bolesti u trudnoći posebno delikatni jer se često ima osećaj da biramo između života majke i nerođenog deteta. Osnovni problem u odlučivanju terapijskog pristupa je odsustvo standardizovanih smernica i protokola kao i činjenice da konačne odluke nisu jednostavne.

Nega, lečenje i briga trudnica sa malignim bolestima, dijagnostikovanim u trudnoći, su komplikovani i zahtevaju multidisciplinarni timski rad lekara različitih specijalnosti. Lečenje ovih visokorizičnih pacijentkinja mora biti u pravnim i etičkim okvirima prihvatljivim i za pacijentkinju, kroz donošenje odluka preko konzilijuma više lekara koji obuhvataju i ginekologa onkologa, radioterapeuta, hemioterapeuta, patologa, neonatologa, psihologa, kao i specijalista odgovarajućih oblasti medicine, u zavisnosti o kom poreklu tumora se radi. Odluku

na kraju donosi sama pacijentkinja, uz prethodnu konsultaciju navedenih specijalista, odnosno konzilijuma.

Postoje četiri zlatne smernice za lečenje trudnica sa udruženim malignim bolestima. To su pre svega briga o opštem psihofizičkom stanju majke, zatim izlečenje maligne bolesti majke, potom zaštita fetusa od štetnih efekata dijagnostike i lečenja i čuvanje reproduktivnih organa ovih pacijentkinja ukoliko je moguće. Svaka odluka o daljem toku trudnoće i lečenju je sa psihološke strane zahtevna po pacijentkinju i njenu porodicu, jer sa jedne strane imamo radost stvaranja života, a sa druge strane bolest nosi životnu opasnost po majku i plod, te predstavlja potpunu suprotnost samom stvaranju života.

Slika 2. Postupci lečenja maligniteta tokom trudnoće. Silverstein J, et al. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. JCO Oncol Pract. 2020;16(9):545-557.

Cancer	Diagnosis	Systemic Therapies	Surgery	Radiation	Considerations for Delivery
Breast cancer ²⁹	Core biopsy	Delay chemotherapy until after the first trimester with standard adjuvant/ neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy	Same surgical options as those for nonpregnant patients ¹²⁰	Postpone until after pregnancy	Avoid preterm delivery
		Every 3-week treatment and preoperative treatment may be preferred depending on gestational age; less data for taxane during pregnancy	Safety and efficacy of sentinel lymph node biopsy has not been evaluated fully; limited data show safety of technetium-99; blue dye is contraindicated during pregnancy ¹³		2-3 week interval between the last chemotherapy and delivery
		HER2-directed therapy and endocrine therapy should be avoided during pregnancy	Avoid flap reconstructions		
Hematologic malignancies ^{121,122}	Peripheral node and bone marrow biopsy	Anthracyclines, vinca alkaloids, cytarabine; lowest fetotoxic potential, acceptable in the second and third trimester	N/A	Avoid during first 15 weeks	Hematologic malignancies are associated with miscarriages, thrombocytopenia, impaired nutrient exchange, blood flow, and oxygen delivery, leading to IUGR, prematurity, perinatal mortality
		Higher teratogenic potential: procarbazine, busulfan, chlorambucil, alkylators		After 15 weeks, consider multiple factors to decide if necessary	3-week interval between drug administration and delivery should be planned
		Avoid methotrexate, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, TKIs			
		Tretinoin: teratogenic first trimester, acceptable second and third trimester Rituximab may be acceptable although it crosses placenta; risk of fetal myelosuppression			

(continued on following page)

Cancer	Diagnosis	Systemic Therapies	Surgery	Radiation	Considerations for Delivery
Cervical cancer ^{17,123}	Pap test followed by colposcopy with biopsy (endocervical curettage is contraindicated)	Early stage: conservative approach with close clinical/radiologic follow-up, delay treatment until either fetal maturity or delivery (can consider neoadjuvant chemotherapy)	Early stage: MRI and laparoscopic lymphadenectomy to determine extent of disease (avoid PET/CT); close follow-up and can consider radical trachelectomy.	Locally advanced disease: chemotherapy and radiation recommended; however, would need to terminate pregnancy (if cannot terminate, spontaneous abortion will occur in 3 weeks ¹²⁴)	C-section should be used
	Surveillance for suspicious lesions; colposcopic follow-up every trimester with repeat biopsies if suspected progression	Locally advanced: neoadjuvant chemotherapy to preserve the pregnancy v chemotherapy and radiation with pregnancy termination	Conization or large loop excision procedure performed earlier in pregnancy the better if suspicion for microinvasive or invasive disease	Delay radiation until after delivery if desire to preserve pregnancy	Patients who delay treatment can have a C-section with concurrent hysterectomy and pelvic node dissection
Ovarian cancer ^{111,113}	Ultrasound followed by diagnostic surgery	Low malignant potential: no chemotherapy indicated, only surgery	Ideal procedure is peritoneal cytology and unilateral salpingo-oophorectomy of the affected side	N/A	
	MRI preferred to better delineate benign v malignant (pelvic CT contraindicated)	Early stage: neoadjuvant chemotherapy with pregnancy preservation might be possible	Can consider laparoscopic surgery with precaution to avoid spread		Delivery should be timed during a period without neutropenia
	CA-125 is elevated in the first trimester so therefore it is not an accurate tumor marker, improved usefulness in the second and third trimester ¹²⁵	Same adjuvant chemotherapy as that for nonpregnant patients (bleomycin, etoposide, cisplatin) ¹¹³ Advanced-stage tumor: consider termination of pregnancy to provide routine surgical treatment followed by chemotherapy Avoid bevacizumab and other targeted therapies			Induced prematurity is not needed if cancer is controlled by chemotherapy

Dakle, kao što smo već naveli u uvodnom delu ovog doktorata, postoje tri različite mogućnosti postupka sa trudnicom kod koje je dijagnostikovana maligna bolest u trudnoći. Prva je, ako se radi o uznapredovaloj bolesti i gde je neophodno odmah primeniti lečenje, onda se pristupa odmah pobačaju ili porođaju, zavisno od samog vremena trudnoće u kom smo otkrili bolest. Druga je da, ukoliko je to moguće i ako se pacijentkinja sa tim slaže, postoji jedan određeni vremenski period odlaganja samog lečenja radi sticanja zrelosti bebe za porođaj, a samo lečenje se primenjuje nakon porođaja. I treća, koja se danas najviše koristi i koja sa svakim danom, svake godine sve više napreduje, što pokazuju različite, sve brojnije studije na ovu temu, a to je da, kada se otkrije maligna bolest u trudnoći, ukoliko je to moguće, se u toku same trudnoće primeni određeno lečenje uz koje će sam onkološki ishod pacijentkinje biti isti kao i

da pacijentkinja nije trudna, a da se trudnoća uz to produži i da pokuša da se čak završi u terminu porođaja, da bi se dobilo zdravo novorođenče.

Svakako lečenje maligne bolesti u trudnoći zavisi od histopatološkog tipa tumora, agresivnosti tumora, stadijuma tumorske bolesti, opšteg stanja pacijentkinje ali i trimestra trudnoće kada je bolest otkrivena. Dakle, ukoliko je moguće, cilj lečenja trudnice sa malignom bolešću u trudnoći je postizanje terminskog završavanja trudnoće uz nastavak trudnoće, nezvano za prisustvo maligne bolesti i tretman maligne bolesti tako da se onkološki ishod ne razlikuje od negravidnih pacijentkinja, i uz sve to stalno prisutnu psihoonkološku podršku kroz savetovaništa.

Ishod lečenja maligne bolesti u trudnoći zavistan je isto kao i kod negravidnih pacijentkinja najviše od vrste maligniteta, stadijuma bolesti u trenutku dijagnoze, histopatoloških, imunoloških i genetskih parametara maligniteta i vrste i vremena primene adekvatnog lečenja. Podaci iz literature pokazuju da je moguće primeniti skoro sve modalitete lečenja u trudnoći što je već predstavljeno Slici 2 i navedeno u prethodnim delovima ovog doktorata (Silverstein J et al 2020, Amant F et al 2025, Gulersen M et al 2026). U trudnoći dodatno uticaj na onkološki ishod ima i perioda trudnoće u trenutku postavljanja dijagnoze (Smith LH et al 2003, Storgaard L et al 2022, Amant F et al 2022).

Naši rezultati pokazuju da je statistički značajna većina pacijentkinja preživela trudnoću, odnosno njih skoro 95%. Umrlo je 7 pacijentkinja što predstavlja učestalost od 4 na 100 000 porođaja za onkološki maternalni mortalitet. To je značajno manje u odnosu na ukupni mortalitet kod žena istih godina koje boluju od maligniteta zabeleženih od strane Globokana 2021 godine i iznose 84 na 100 000 žena (Sung H et al 2021). To je manje ako poredimo i sa podacima iz dostupnih većih studija. Studija iz 2003. godine koja je uočila je da je prognoza određenih karcinoma (melanom, dojka, vulva) u pogoršanju u odnosu na one dijagnostikovane van trudnoće (Smith LH et al 2003). Isto je u suprotnosti sa studijom iz 2016. godine koja je prikazala veće stope mortaliteta kod karcinoma u trudnoći, a posebno je mortalitet bio veći kod gravidnih u slučajevima karcinoma pluća, gastrointestinalnih karcinoma, tumora mozga i hematoloških maligniteta (Shim MH et al 2016). Takođe i velika meta analiza iz 2024 godine koja je prikazala rizik za maternalnu smrt kod trudnica sa karcinomom od čak 372 na 100 000 trudnoća (Walters B et al 2024). Takođe ako pogledamo i naše rezultate za ukupnu smrtnost svih praćenih pacijentkinja do sada (maksimalno 15 godina praćenja) ona iznosi 23,43 na 100 000 porođaja što je manje od svetskih rezultata. Svakako u literaturi postoje i brojne manje studije koje prikazuju uglavnom serije slučajeva čiji podaci ukazuju da onkološki ishod trudnoća sa malignim bolestima sličan kao i kod negravidnih pacijentkinja (Amant F et al 2022). Šta više jedna od najnovijih studija iz 2025. godine koja se može smatrati sada i smernicama iz ove oblasti za ginekološke malignitete (karcinom grlića i jajnika) govori kako trudnoća sama po sebi ne pogoršava prognozu maligne bolesti, te je očuvanje trudnoće ukoliko je to i želja trudnice apsolutno moguće razmotriti opet uzimajući u obzir trimestar trudnoće kao i stadijum bolesti (Amant F et al 2025). Upravo naše bolje rezultate možemo delimično objasniti i time jer je značajan broj naših pacijentkinja imao ginekološke malignitete, a najviše karcinom grlića materice. Takođe, naši rezultati se možda mogu objasniti i time što je većina maligniteta

u našoj studiji, otkrivana u I i II stadijumu bolesti (oko 65%) dok se u literaturi u najvećem broju slučajeva navodi zakasnela dijagnoza bolesti u odnosu na ne gravidne pacijentkinje, odnosno navode se stadijumi od II do IV po TNM klasifikaciji takođe najređe otkrivani u prvom, a najčešće otkrivani tek u drugom trimestru (Pavlidis NA et al 2002, Hepner A et al 2019, Johansson ALV et al 2020, Boere I et al 2022). Ovakav onkološki ishod može biti i povezan i sa dobrim odgovorom na sve modalitete terapije tokom trudnoće gde je hemioterapija bila primenjivana kod 27% pacijentkinja, hirurška terapija kod preko 30% pacijentkinja, a u dva navrata i zračna terapija, kao i na ukupni odgovor na lečenje gde je kod najvećeg broja pacijentkinja primenjivano kombinovano lečenje više modaliteta kako u trudnoći tako i nakon trudnoće. Progresija maligniteta tokom trudnoće u smislu povećanja stadijuma bolesti ili pogoršanja opšteg stanja trudnice registrovana je u oko 40% ispitivanih slučajeva dok je većina maligniteta bila stabilna u trudnoći. Ukupno u našoj studiji nije bilo statističke razlike za progresiju i stabilno ponašanje maligniteta u trudnoći. Progresija maligniteta bila je jedan od faktora rizika za nepovoljno stanje majke godinu dana nakon porođaja, kao i za dete na rođenju. Najčešće zabeleženu progresiju bolesti tokom trudnoće su imale pacijentkinje sa gastrointestinalnim karcinomima (najčešće karcinomom želuca) ali bez ukupne statističke značajnosti. Karcinomi gastrointestinalnog trakta su takođe progredirali u trudnoći prema podacima iz literature (Shim MH et al 2016). Sa druge strane, karcinomi štitaste žlezde su imali najmanju verovatnoću progresije tokom trudnoće što je u skladu sa podacima iz literature gde se kod njih svakako može savetovati i odlaganje lečenja posle završetka trudnoće (Medenica S et al 2025). Svakako da ovakav ukupan onkološki maternalni ishod u našoj studiji možemo povezati i sa adekvatnom procenom primene terapije u trudnoći i nakon trudnoće uz adekvatan trenutak završavanja trudnoće gde je ipak u našoj studiji većina trudnoća bila završena prevemeno (u proseku oko 33 nedelje gestacije), osim za karcinom dojke gde je većina završena kao terminska trudnoća, a da to nije značajno narušilo ishod kod dece iz ovih trudnoća.

U našoj studiji ukupno preživljavanje dece na kraju trudnoće je bilo oko 85% ali uključuje i sve pobačaje, odnosno pacijentkinje koje nisu želele da nastave trudnoću ili su savetovane da odmah prekinu zbog prognoze bolesti kao i 3 slučaja spontanog pobačaja u našoj studiji, dok je na kraju perioda praćena taj broj bio 84 od 132 (63%) od kojih je jedno dete i dalje bolesno i zahteva dalje lečenje. Ako taj broj predstavimo u odnosu na ukupan broj porođaja u našoj studiji to je mortalitet od 48 na 100 000 porođaja što je značajno više u odnosu podatke Svetske zdravstvene organizacije i Unicefa iz 2024. godine gde u Evropi neonatalni mortalitet je 2-4 na 1000 živorođene dece što odgovara neonatalnom preživljavanju većem od 99% a globalna neonatalna mortalitetna stopa iznosi 17 na 1000 živorođene odnosno da je globalno neonatalno preživljavanje 98,3% (WHO 2024, Unicef 2024). Ipak iz dostupne literature danska studija iz 2021 godine pokazuje neonatalni mortalitet od 1,7% kod trudnoća sa malignitetima u ispitivanoj ukupnoj populaciji preko 4 miliona porođaja i registrovanih oko 1068 trudnoća sa malignitetom (Griebler IK et al 2021). Ipak u ovoj danskoj studiji postoji poseban podatak o još 24% posto indukovanih pobačaja kao i 4,5% spontaninih pobačaja kod trudnica sa malignitetima što onda u ukupnom broju predstavlja lošije ukupno preživljavanje dece iz trudnoća udruženih sa malignim bolestima. Limitiranost poređenja naših i svetskih rezultata leži u tome da mi nemamo podatke o ishodima svih porođenih 174.953 pacijentkinje

(živorodena ili ne deca) kao ni podatke o ukupnom broju pobačaja što takođe nije uračunato ni u veći broj svetskih studija. Takođe ukupni otežavajući faktor procene ishoda kod dece iz trudnoća udruženih sa malignim bolestima predstavlja činjenica da pacijentkinje u Srbiji imaju pravo da prekinu trudnoću u bilo kojem trenutku kada saznaju da boluju od maligne bolesti.

Laboratorijski, parametri rasta i razvoja, kao i klinički neonatološki nalazi, potvrdili su da je većina dece imala dobro stanje po rođenju, iako prosečan Apgar skor nije bio veoma visok (6,15 +/- 3,18). Ipak, u našoj studiji nisu utvrđene značajne statističke razlike u učestalosti Apgar skora većeg od 8 i manjeg ili jednakog 8 (51,5% naspram 48,5%; $p=0,728$) što je u skladu sa podacima iz literature gde novorođenčad iz trudnoća udruženih sa malignitetom nisu imala statistički značajno niži Apgar skor (Cochrane C et al 2025). Naši rezultati pokazuju da je prosečna težina ispitivane dece bila je 2217,53 +/- 1173,74 g. što je u skladu sa prosečnom gestacijskom nedeljom završetka trudnoće koja je u našoj studiji bila 33. nedelja gestacije gde je većina trudnoća završena prevremeno (57%) ali bez ukupne statističke značajnost. Dostupni podaci iz danske analize koja je obuhvatila preko 4 miliona trudnoća takođe navode da kod trudnica udruženih sa karcinomom dolazi češće do prevremenog porođaja i telesne mase ispod 2500g (Grieber IK et al 2021). Ovo je potvrđeno i jednom od najvećih meta analiza karcinom u trudnoći iz 2024. godine koja je obuhvatila preko 70 miliona trudnoća sa 59190 trudnoća sa malignitetom i pokazala da je trudnoća udružena sa malignitetom statistički značajno povezana sa prevremenim porođajem i telesnom masom ploda ispod 2500g (Walters B et al 2024) kao i u još nekoliko studija u poslednjih par godina (Barrois et al 2021, Storgard et al 2024, Cochrane C et al 2025). U našoj studiji je zabeleženo samo nešto preko 5% spontanih prevremenih porođaja dok je većina bila planiranih prevremenih porođaja. Dostupni podaci iz literature takođe pokazuju da najveći broj prevremenih porođaja su jatrogeni (Barrois et al 2021, Grieber IK et al 2021, Javitt et al 2023, Storgard et al 2024). Rezultate za prevremeni porođaj dobijene u našoj studiji tumačimo pre svega potrebom da se kod pacijentkinja što pre započne lečenje, a da to značajno ne naruši ishod kod dece.

Neke studije su preporučile određene vrste smernica praćenja ovih trudnoća koji podrazumevaju jasno definisanje vremenskog perioda i gestacijske starosti kada je maligna bolest otkrivena, uz ultrazvučnu procenu fetusa pre započinjanja bilo kakvog lečenja, konstatovanje normalnih biofizičkih parametara i isključivanje bilo kakvih malformacija ploda. Zatim, u slučaju započinjanja terapije, dvonedeljno praćenje fetalnog ultrazvuka koje uključuje praćenje fetalnog rasta, protok kroz arteriju uterinu, kao i procenu rizika od prevremenog porođaja, odnosno cervikometriju vaginalnom sondom (Amant F et al 2025). U našoj studiji podaci pokazuju da su trudnoća i plod bili statistički značajno dobrih parametara za gestacijsku nedelju. U našoj studiji hirurško lečenje je primenjeno kod oko 25% trudnica statistički najčešće u drugom trimestru. Sve operacije izvedene tokom trudnoće protekle su bez komplikacija i poboljšale stanje majke bez komplikacija trudnoće. Posledično, trudnoće su mogle biti nastavljene nakon operacije u proseku još 11,96 +/- 4,35 nedelja, odnosno samo hirurško lečenje u trudnoći nije statistički značajno uticalo na stanje ploda u trudnoći kao i vreme porođaja. Ipak treba navesti da je u našoj studiji sedam pacijentkinja moralo je biti porođeno tokom prvog postoperativnog meseca zbog pogoršanja fetalnog stanja. Podaci iz dostupne

literature su u skladu sa ovim i sve novije studije prihvataju hirurško lečenje kao bezbedno u drugom i trećem trimestru (Kesic V 2015, Amant F et al 2025) a neke najnovije čak da hirurško lečenje ne treba odlagati ni u jednom periodu trudnoće jer su bezbednosti rizici po plod minimalni (Gulersen M et al 2026), uz ograničenje da je hirurgija u maloj karlici gde može doći do manipulacije uterusom najbezbednija od ranog drugog trimestral do 24 nedelje gestacije (Amant F et al 2025). U našoj studiji radioterapija je primenjena tokom trudnoće samo kod jedne pacijentkinje zbog pogoršanja stanja majke. Ova pacijentkinja je takođe morala biti porođena ubrzo nakon terapije. Lečena je u 20. i porodila se u 23. gestacijskoj nedelji. Radioterapija i završetak trudnoće značajno su poboljšali stanje majke, ali je ishod za dete bio nepovoljan. Kao što je već diskutovano, i u studijama iz literature primena radioterapije se ne savetuje u trudnoći jer terapijsko zračenje podrazumeva doze koje mogu dovesti do pojave malformacija i smrti fetusa kao i do pojave maligniteta kasnije u detinjstvu (Boere I et al 2022).

Istraživanje je pokazalo da je hemioterapija uspešno primenjena zbog zdravstvenog stanja majki tokom trudnoće kod 36 pacijentkinja (9 sa karcinomom dojke, 22 sa hematološkim malignitetima, 2 gastrointestinalna, 2 moždana maligniteta i 1 sa medijastinalnim tumorom) u drugom i trećem trimestru trudnoće. Pacijentkinje su tokom trudnoće primile od jednog do šest ciklusa hemoterapije između 17. i 33. gestacijske nedelje. Stanje ploda se kod nekoliko trudnica privremeno pogoršalo nakon primene hemioterapije, ali registrovan je samo jedan spontani prevremeni porođaj (28. NG) nedelju dana nakon primanja hemoterapije, dok su ostale trudnoće uspešno nastavljene, u proseku još 7,13 +/- 1,79 gestacijskih nedelja te nije bilo statističkog značajnog uticaja na pogoršanje stanja ploda i na ishod kod dece. Ipak, podaci iz literature se međusobno razlikuju. Većina studija se slaže da hemioterapiju ne treba davati u prvom trimestru trudnoće (van Gerven M et al 2021, Amant F et al 2021, Gulersen M et al 2026). Iako su neke studije prijavile loše perinatalne ishode sa povećanom stopom prevremenog spontanog porođaja i zastojem u rastu ploda, posebno pre 15 nedelje gestacije (Cardonick E et al 2019) većina studija je u skladu sa našim rezultatima da je primena različitih protokola hemioterapije moguća i bezbedna po plod i neonatus u trudnoći s tim da se savetuje razmak od poslednje doze hemioterapije i porođaja makar 3 nedelje zbog potencijalnog uticaja na kostnu srž novorođenčeta (Cochrane C et al 2025, Amant F et al 2025, Gulersen M et al 2026).

U našem istraživanju je jednogodišnja stopa preživljavanja dece iznosila 70,45%, a ukupna stopa preživaljavanja 62,9%. Kao što je već navedeno u našem istraživanju u periodu praćenja do 15 godina prijavljeno je da je jedno dete i dalje na terapiji dok su ostala preživela deca sva dobro. Nije bilo statistički značajnog uticaja hemioterapije na decu i nakon završene trudnoće a do kraja perioda praćenja. Rezultati dostupni iz literature takođe pokazuju da dugoročno praćenje dece rođene u trudnoćama sa malignitetom pokazalo je ohrabrujuće rezultate bez rizika od srčanih problema, kognitivnih ili psihijatrijskih dijagnoza (Amant F et al 2012, Danet C et al 2018, Griebler IK et al 2022). Ovo je u skladu i sa dostupnim podacima iz literature gde su neke od većih studija sa preko 150 dece praćene nakon ekspozicije hemioterapijom u trudnoći pokazale uredne neurorazvojne miljokaze uz pojedinačne slučajeve blage sistolne disfunkcije ili poremećaje vizuelno prostorne memorije (Van Assche IA et al 2023, Huis Veld EA et al 2025) U toj studiji niži rezultati u verbalnom pamćenju i pažnji, primarno

su bili povezane sa prevremenošću i smrtnošću majke, a ne sa majčinim karcinomom ili njegovim tretmanom (Huis Veld EA et al 2025). Limitiranost naše studije je što sva deca u period praćenja nisu pregledana od strane jednog ili iste grupe pedijataru što može donekle uticati na procenu stanja deteta, ali ne značajno jer su parametric procene za svako dete u skladu sa pedijatrijskim normama za rast i razvoj u skladu sad obi deteta.

Konačno, treba napomenuti da u našoj studiji primanje hemioterapije tokom trudnoće nije bilo povezano statistički sa pojavom malformacija kod dece. Uticaj lečenja u trudnoći je najveći u prvom trimestru trudnoće, gde su određene studije pokazale da, ukoliko dođe do značajnog uticaja u prve dve nedelje, to će biti po efektu sve ili ništa, odnosno ako nakon tog perioda dođe do razvoja ploda, možemo smatrati da onda nije bilo nekog uticaja. Nakon toga, u periodu embriogeneze od druge do osme nedelje, postoji najveći uticaj gde može doći do razvoja velikih kongenitalnih anomalija, najčešće na nivou srčanog razvoja, onda razvoja neuralne tube, oštećenja ekstremiteta, oštećenja usne, oštećenja očiju, oštećenja sluha, potom takođe i oštećenja srca, manjih oštećenja srca, zatim oštećenja genitalnog sistema kod ženskih fetusa. A ako posle toga govorimo o periodu od drugog trimestra, onda možemo očekivati uticaj na kognitivne funkcije neonatusa, takođe na uticaj na nepce, onda razvoj opšte i oštećenje ušiju i očiju, kao i najkasnije, nakon neke od šesnaeste do tridesete do samog termina porođaja, uticaj na centralni nervni sistem i uticaj na spoljašnje genitalije fetusa (Gulersen M et al 2026). Rizik za malformacije od četvrte do osme nedelje prilikom primene hemioterapije je prema podacima iz literature 10% za monohemioterapiju a 20% za polihemioterapiju (Kesić V 2015). U jednoj od najvećih studija urađenih još 2008. godine, sa preko 826, odnosno preko 800 žena koje su primale hemioterapiju u trudnoći, bilo je zabeleženo nešto oko 11%, odnosno 92 fetalne malformacije, hromozomopatije, Daunov sindrom, mozaicizam grupe C, poremećaji razvoja skeleta, poremećaji stopala, nedostatak prstiju, kratki udovi, sindaktilija, kranijalna disostoza, poremećaji odložene osifikacije, ageneza radijusa, okularni poremećaji, nedostatak irisa, kardijalni defekti, jedna leva koronarna arterija, ventrikulomegalija, dilatativna kardiomiopatija, bikuspidalna aortna valvula, urogenitalni defekti, bilateralni uretralni refluks, unilateralna ili bilateralna renalna agenezija, ambigvinalne genitalije, gastrointestinalni poremećaji, imperforirani anus, stenoza pilorusa, atrezija ezofagusa i neurološki poremećaji, hidrocefalus, brahicefalija, hipoplazija baze lobanje, gluhoća, hipoplazija srednjeg grebena lica, makrognatija i rasep nepca (Cardonick E et al 2004). Od svih hemioterapeutika antimetaboliti imaju najveći rizik za nepovoljan neonatalni ishod. Kod primene antimetabolita zabeležena je pojava kranijalnih disostoza sa poremećajem osifikacije, hipertelorizam, mikrognatija, anomalije uha, široke nozdrve, deformiteti ekstremiteta, kao i promene u centralnom nervnom sistemu (Reynosso EE et al 1987). Takođe, kod antimetabolita, u slučaju veće primene metotreksata u prvom trimestru, dolazi do povećanog rizika od spontanog abortusa (Peres RM et al 2001), a bili su i zabeleženi neki slučajevi fetusmortusa in utero, kao i zastoja u rastu prilikom kombinacije 5-fluorouracila sa ciklofosamidom i metotreksatom, čak i u drugom i trećem trimestru trudnoće (Aviles A et al 2006). Ipak postoje studije primene metotreksatom u trećem trimestru gde neonatalni ishod bio povoljan (Kesić V 2015). Takođe, jedna veća studija iz 2001. godine sa 93 slučajaja ekspozicije citarabinu u terapiji akutne leukemije u trudnoći pokazala je samo četiri malformacije ekstremiteta kod primene u prvom trimestru .

Bilo je još komplikacija kod preostalih trudnica, ali uglavnom su bile vezane više za opšte stanje majke, kao i razvoj infekcije zbog samog toka bolesti, bez jasnog dokaza da je hemioterapija uticala na pojavu zastoja u rastu ili fetus mortua in utero (Cunningham FG et al 2001). Upotreba bleomicina u trudnoći povezana je sa urođenim malformacijama poput plagiocefalije i sindaktije prstiju (Ngu i Ngan, 2016). Pored toga, plućna toksičnost je česta, ali značajna neželjena posledica bleomicina koja može dovesti do plućne fibroze i povećane smrtnosti (Brandt i Gerriets, 2022). Tokom trudnoće dolazi do promena u disajnom sistemu, uključujući smanjenje rezidualnog volumena, rezidualnog kapaciteta i pokretljivosti grudnog zida (LoMauro i Aliverti, 2015). Takođe cisplatina imala je uticaja na ototoksičnost fetusa kao i nefrotoksičnost majke. Nakon 14 nedelja gestacije, primena brojnih hemioterapijskih lekova je izvodljiva. Dakle većina hemioterapeutika se ne primenjuje tokom trudnoće zbog neželjenih efekata (dokazanih ili potencijalnih) ali u našoj studiji kao i prema iskustvima iz prakse i studija pokazuju da se u trudnoći mogu primenjivati Taksani - paklitaksel (karcinom grlića materice i dojke), agensi platine (karcinom grlića materice), ABVD protokol - doksorubicin/bleomicin/vinblastin/dakarbazin (za hematološke malignitete) i ciklofosfamid (karcinom dojke) (Ngu SF et al 2016, Maggen C et 2020, Gerwen V et al 2021, Amant F et al 2025, Gulersen M et al 2026). U našoj studiji samo četvoro (3%) dece imalo je malformacije. Od toga samo jedna pacijentkinja je primala hemioterapiju u trudnoći. Ove fetalne malformacije dijagnostikovane su tokom trudnoće kod troje (dve srčane malformacije - tetralogija Fallot i hipoplastično levo srce - kod pacijentkinja hirurški lečenih tokom trudnoće zbog limfoma gde su trudnoće prekinute zbog odluke porodice i intestinalna stenoza kod pacijentkinje sa melanomom) i po rođenju kod jednog deteta pacijentkinje sa karcinomom dojke lečene hemoterapijom tokom trudnoće (hipoplazija ovarijuma i uterusa). Kod dvoje dece sa srčanim malformacijama trudnoća je završena, dok je dete sa intestinalnom stenozom umrlo zbog malformacija i komplikacija prevremenog rođenja. Za dete sa genitalnim malformacijama terapija je planirana godinu dana nakon rođenja.

Uzroci nepovoljnih ishoda kod dece bili su infekcije (sepsa) i u većini slučajeva različite komplikacije prematuriteta (63,8%). Pored toga, još 9,1% dece bilo je živo, ali sa nepovoljnim stanjem (bolesno) godinu dana postpartum. Od prevremeno rođene dece većina je bila nerazvijena za svoj uzrast, dok je troje imalo neurološke komplikacije (blage abnormalnosti mišićnog tonusa) i primalo različite terapije (medikamentnu i fizikalnu terapiju) u skladu sa svojim stanjima. Nisu uočene značajne razlike u karakteristikama dece u odnosu na vreme porođaja.

5.1. Limitacije studije

Osnovna limitacija činjenica da su različiti tipovi maligniteta kombinovani i analizirani zajedno te su upoređeni ishodi maligniteta različitih tipova i posledično različitog toka i lečenja. Ipak, cilj ove studije je bio usmeren uglavnom na procenu preživljavanja majki i njihove dece nakon trudnoće sa bilo kojom vrstom maligniteta s obzirom da svaka maligna bolest predstavlja

rizik po ishod trudnoće i za majku, a naročito za dete. Pored toga, slični maligniteti su pronađeni kod svih pacijenata bez obzira na njihove ishode. Štaviše, tip maligniteta je testiran i nije dokazan kao konfauding faktor koji značajno utiče na ishod trudnoće. Svakako, potrebna su dalja istraživanja na većim uzorcima. To bi takođe omogućilo detaljniju analizu specifičnih tretmana po grupama maligniteta. Trenutno smo se fokusirali na tip lečenja i potvrdili da su i hirurgija i nova hemoterapija bezbedni. Stoga očekujemo da će analiza specifičnih tretmana odgovarati trenutno dobijenim rezultatima.

Još jedno ograničenje naše studije je donekle mali uzorak. Međutim, dijagnoza maligniteta u trudnoći je srećom retka, jer su trudnice uglavnom mlade i zdrave. Pored toga sigurno postoji jedan broj pacijentkinja sa malignitetom u trudnoći koji nije analiziran našom studijom što zbog neadekvatnog dijagnostikovanja što zbog tretmana u drugim ustanovama. Kontinuirano pratimo naše pacijentkinje koliko god možemo, ali jedan broj je sigurno izgubljen u praćenju, posebno oni koji su lečeni pre mnogo godina. Ipak treba napomenuti da je ovo istraživanje u toku u našoj ustanovi i nadamo se da ćemo u budućnosti dobiti još više podataka o ovoj temi.

6. ZAKLJUČCI

1. Rezultati naše studije su u skladu sa podacima iz dostupne literature i ukazuju da je broj žena kod kojih je dijagnostikovana maligna bolest tokom trudnoće u porastu, a najčešće se kod trudnica u našoj populaciji otkrivaju hematološki i ginekološki maligniteti od kojih najviše Hodgkinov limfom i karcinom grlića materice.
2. Ultrazvuk i magnetna rezonanca su radiološke metode izbora u trudnoći što je pokazano i u našoj studiji gde nije bilo posledica po decu od primene ovih dijagnostičkih metoda. Takođe, uspešno i bezbedno se može sprovesti hirurška biopsija tumorskih promena u cilju dijagnostike i histološke verifikacije stanja.
3. Tokom trudnoće moguće je primeniti sve modalitete onkološkog lečenja, ali najčešće se primenjuju hirurška i hemioterapija. Naši rezultati ukazuju da su i hirurgija i hemioterapija bezbedne metode u trudnoći jer za većinu dece nije bilo posledica u smislu prevremenog završetka trudnoće niti fetalnih malformacija nakon primene ovih terapijskih modaliteta.
4. Ipak treba napomenuti da su u našoj studiji i hirurško lečenje i hemioterapija primenjivani u II i III trimestru trudnoće.
5. Sa današnjim saznanjima trudnoća sa malignom bolešću se može dovesti do termina ukoliko je bolest majke moguće kontrolisati. Prosečno vreme završetka trudnoće naših pacijentkinja bila je 33 nedelja gestacije. Ipak, tokom trudnoća komplikovane malignom bolesti komplikacije se mogu javiti češće i u većem broju. U našoj studiji komplikacija po plod najčešće su bile vezane za prematuritet usled neophodnost prevremenog završavanja trudnoće zbog opšteg stanja i potrebe za što ranijim tretmanom majke.
6. U našoj studiji je progresija maligniteta tokom trudnoće registrovana kod 40% pacijentkinja (najviše kod gastrointestinalnih, anajmanje karcinoma štitaste žlezde) pa shodno tome nije statistički dokazano da je trudnoće uticala na progresiju maligne bolesti.
7. U našoj studiji oko 95% žena preživelo je trudnoću komplikovanu malignom bolesti. Međutim, 73,8% žena je i dalje bilo bolesno i zahtevalo je dalju terapiju. Takođe, tokom daljeg toka praćenja umrla je još 41 žena, što daje ukupnu stopu preživljavanja nakon trudnoće komplikovane malignom bolešću od 61,4% za period do 15 godina praćenja.
8. Većina dece bila je u dobrom stanju tokom trudnoće ali je skoro 30% rođeno je pre 30. gestacijske nedelje većinom prema medicinskim indikacijama zbog pogoršanja stanja majke. Većina dece je preživela trudnoću (stopa preživljavanja 84,8%) i bila je dobrog opšteg stanja kako na kraju trudnoće tako i godinu dana nakon rođenja. Međutim, tokom prve godine života umrlo je 18-oro dece, a u kasnijem toku praćenja još 28-oro dece što čini ukupno preživljavanje dece nakon trudnoće komplikovane malignitetom od 62,9% za period praćenja od 15 godina.

9. Najvažniji prediktori preživljavanja majki tokom trudnoće bili su odsustvo progresije maligniteta tokom trudnoće, nastavak trudnoće i porođaj u kasnijoj gestacijskoj nedelji. Faktori sa najvećim uticajem na dobro stanje majki nakon perioda praćenja bili su primena terapije tokom trudnoće i hirurgija kao terapijski modalitet, kao i stabilan tumor tokom trudnoće.

10. Što se tiče preživljavanja dece, najvažniji prediktori bili su primena terapije nakon trudnoće i postizanje veće porođajne težine i višeg Apgar skora pri rođenju. Parametri povezani sa dobrim stanjem dece nakon perioda praćenja bili su hirurgija kao terapija maligniteta, dobro stanje dece tokom trudnoće i veća porođajna težina.

11. Trudnoća komplikovana malignitetom je trudnoća visokog rizika i zahteva multidisciplinarni pristup u visoko specijalizovanim referentnim centrima. Savremeni trendovi u postupku sa malignom bolešću dijagnostikovanom tokom trudnoće kreću se ka što ranijoj detekciji i predviđanju mogućih maternalnih i fetalnih komplikacija.

12. Potrebne su dodatne studije koje bi pružile još podataka o toku maligne bolesti u trudnoći, bezbednosti primene različitih modaliteta lečenja što bi omogućilo planiranje personalizovane terapije sa još boljim maternalnim i neonatalnim ishodima uz formiranje preciznijih i standardizovanih smernica za prevenciju neželjenih događaja u ovim aspektima.

7. LITERATURA

Abd-Elsayed AA, Díaz-Gómez J, Barnett GH et al. *A case series discussing the anaesthetic management of pregnant patients with brain tumours.* F1000Research. 2013;2:92.

Agarwal K, Patel M, Agarwal V. *A complicated case of acute promyelocytic leukemia in the second trimester of pregnancy successfully treated with all-trans retinoic acid.* Case Reports in Hematology. 2015:634252.

Akhlaqi M, Ghofrani A, Najdi N et al. *A systematic review and meta-analysis of pregnancy-associated breast cancer incidence rate.* BMC Cancer. 2025;25(1):660.

Alpuim Costa D, Nobre JG, de Almeida SB et al. *Cancer During Pregnancy: How to Handle the Bioethical Dilemmas?* Front Oncol. 2020;10:598508.

Amant F, Berveiller P, Boere IA et al. *Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting.* Ann Oncol. 2019;30(10):1601-1612.

Amant F, Han SN, Gziri MM et al. *Chemotherapy during pregnancy.* Curr Opin Oncol. 2012;24:580-586.

Amant F, Nekljudova V, Maggen C et al. *Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls.* Eur J Cancer. 2022;170:54-63.

Amant F, Planchamp F, Berveiller P et al. *ESGO/INCIP Guidelines for the management of patients with gynecological cancers during pregnancy.* Int J Gynecol Cancer. 2025;35(9):101975.

Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M et al. *Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy.* N Engl J Med. 2015;373(19):1824-1834.

Amant F, von Minckwitz G, Han SN et al. *Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy.* J Clin Oncol. 2013;31(20):2532-2539.

Andersson TM, Johansson AL, Fredriksson I et al. *Cancer during pregnancy and the postpartum period: a population-based study.* Cancer. 2015;121:2072-2077.

Arnold M, Sierra MS, Laversanne M et al. *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality.* Gut. 2017;66(4):683-691.

Akimoto N, Ugai T, Zhong R et al. *Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action.* Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(4):230-243.

Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. *Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: A meta-analysis.* Cancer Treat Rev. 2012;38(7):834-842.

- Barrois M, Anselem O, Pierga JY et al.** *Cancer during pregnancy: Factors associated with termination of pregnancy and perinatal outcomes.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;261:110-115.
- Betchen M, Grunberg VA, Gringlas M, Cardonick E.** *Being a mother after a Cancer Diagnosis During Pregnancy: Maternal Psychosocial Functioning and Child Cognitive Development and Behavior.* Psycho-Oncology. 2020;29(7):1148–55.
- Bettegowda C.** *Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies.* Sci Transl Med. 2014;6:224.
- Bianchi DW, Chiu RWK.** *Sequencing of Circulating Cell-free DNA during Pregnancy.* N Engl J Med. 2018;379(5):464–473.
- Boere I, Lok C, Poortmans P et al.** *Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;82:46-59.
- Bonfield CM, Engh JA.** *Pregnancy and brain tumors.* Neurol Clin. 2012;30:937–946.
- Bray F, Laversanne M, Sung H et al.** *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M.** *Malignancies in Pregnancy 3 Haematological cancers in pregnancy.* Lancet. 2012;379:580–87.
- Brison N.** *Accuracy and clinical value of maternal incidental findings during noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidies.* Genet Med. 2017;19(3):306–313.
- Bui LN, Ding Q.** *Logistic regression modeling: methodological insights and roadmap.* Curr Pharm Teach Learn. 2025 Dec;17(12):102460. doi: 10.1016/j.cptl.2025.102460.
- Burotto M, Gormaz JG, Samtani S et al.** *Viable pregnancy in a patient with metastatic melanoma treated with double checkpoint immunotherapy.* Semin Oncol. 2018;45:164–169.
- Cavalieri M, Gitto L, Guccio C.** *Reimbursement systems and quality of hospital care: an empirical analysis for Italy.* Health Policy. 2013;111:273-289.
- Cochrane C, Anderson C, Mitra S et al.** *Cancer Diagnosis During Pregnancy and Livebirth Outcomes in the Adolescent and Young Adult Horizon Study.* J Womens Health. 2025;34(1):27-35.
- Cochet C, Simonet M, Cattin J et al.** *Arsenic Trioxide Treatment During Pregnancy for Acute Promyelocytic Leukemia in a 22-Year-Old Woman.* Case Reports in Hematology. 2020:3686584.

- Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D et al.** *Pregnancy Outcome Following Non-Obstetric Surgical Intervention.* Am J Surg. 2005;190(3):467–73.
- Committee Opinion No. 723.** *Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation.* Obstet Gynecol. 2017;130(4):210-216.
- Cottreau CM, Dashevsky I, Andrade SE et al.** *Pregnancy-associated cancer: A population-based study.* J Womens Health. 2019;28(1):67–75.
- Danet C, Araujo M, Bos-Thompson MA et al.** *Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(12):1302-1308.
- Dalmartello M, Negri E, La Vecchia C et al.** *Pregnancy-associated cancer: A systematic review.* Cancer Epidemiol. 2020.
- Decroocq J, Wu S, Barrois M et al.** *Hémopathies malignes associées à la grossesse.* Med Sci (Paris). 2025;41(4):374-379.
- Demir R, Seval Y, Huppertz B.** *Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta.* Acta Histochem. 2007;109:257-265.
- Dessolle L, Dalmon C, Roche B, Daraï E.** *Placental metastases from maternal malignancies: review of the literature.* J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2007;36(4):344-53.
- Eckenstein M, Thomas AA.** *Benign and malignant tumors of the central nervous system and pregnancy.* In Neurology and Pregnancy. Handbook of Clinical Neurology. 2020;172:239–257.
- Ercan Ş, Kaymaz Ö, Yücel N, Orçun A.** *Serum concentrations of CA 125, CA 15-3, CA 19-9 and CEA in normal pregnancy: a longitudinal study.* Arch Gynecol Obstet. 2012;285(3):579-84.
- Evans SRT, Sarani B, Bhanot P, Feldman E.** *Surgery in pregnancy.* Curr Probl Surg. 2012;49(6):333–388.
- Ferrari F, Faccio F, Peccatori F, Pravettoni G.** *Psychological Issues and Construction of the Mother-Child Relationship in Women With Cancer During Pregnancy.* BMC Psychology. 2018;6(1):10.
- Folkins S., Miller, A., Nash, C.M.** *Risk of Venous Thromboembolism in Pregnant Patients With Active Malignancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(4):645–652.
- Frejka, S., Sardon, J.P.** *First birth trends in developed countries: persisting parenthood postponement.* Demogr Res. 2006;15:147–80.
- Gallagher, K., Brown, F., Bilal, A., et al.** *The use of anti-VEGF agents in pregnancy.* Eye (Lond). 2024;38(9):1614-1615.

Giagounidis, A.A.N., Beckmann, M.W., Giagounidis, A.S., et al. *Acute Promyelocytic Leukemia and Pregnancy*. Eur J Haematol. 2000;64(4):267–71.

Gjelsteen, A.C., Ching, B.H., Meyermann, M.W., et al. *CT, MRI, PET, PET/CT, and Ultrasound in the Evaluation of Obstetric and Gynecologic Patients*. Surg Clin North Am. 2008;88(2):361–90.

Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. Int J Ayurveda Res. 2010 Oct;1(4):274-8. doi: 10.4103/0974-7788.76794.

Greiber, I.K., Mikkelsen, A.P., Karlsen, M.A., et al. *Cancer in pregnancy increases the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study*. BJOG. 2021;128:1151-1159.

Greiber, I.K., Viuff, J.H., Mellekjær, L., et al. *Cancer in pregnancy and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a nationwide cohort study*. BJOG. 2022;129:1492-1502.

Greiber, I.K., Viuff, J.H., Storgaard, L., et al. *Longterm morbidity and mortality in children after in utero exposure to maternal cancer*. J Clin Oncol. 2022;40:3975-3984.

Gu, H., Wang, R., Beeraka, N.M., et al. *Global burden and trends of breast cancer: GLOBOCAN 2022 estimates of incidence and mortality in 185 countries*. Chin Med J (Engl). 2026;139(3):404-414.

Gulersen, M., Bonanno, C., Justin, S., et al. *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #76: Cancer in pregnancy*. Pregnancy. 2026;2:e70221.

Guttmacher. 2026. <https://www.guttmacher.org/state-policy/explore/abortion-reporting-requirements>

Han, S.N., Lotgerink, A., Gziri, M.M., et al. *Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review*. BMC Med. 2012;10:86.

Hayat MJ. Understanding statistical significance. Nurs Res. 2010 May-Jun;59(3):219-23.

Hepner, A., Negrini, D., Hase, E.A., et al. *Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview*. World J Oncol. 2019;10(1):28-34.

Hjalgrim, H., Melbye, M., Laggiou, P. *Hodgkin lymphoma*. Textbook Cancer Epidemiol. 2018.

Hognas, E., Kauppila, A., Hinkula, M., et al. *Incidence of cancer among grand multiparous women in Finland*. Acta Oncol. 2016;55(3):370-6.

Huang, J., Pang, W.S., Lok, V., et al. *Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis*. J Hematol Oncol. 2022;15(1):57.

- Huang, X., Zhang, C., Zhu, J., et al.** *Influence of cancer in pregnancy on obstetric and neonatal outcomes.* J Gynecol Oncol. 2024;35(6):e74.
- Javitt, M.C.** *Cancer in pregnancy: overview and epidemiology.* Abdom Radiol (NY). 2023;48(5):1559-1563.
- Johansson, A.L.V., Stensheim, H.** *Epidemiology of Pregnancy-Associated Breast Cancer.* Adv Exp Med Biol. 2020;1252:75-79.
- Jorgensen, J.R., Brewer, M.A., Runowicz, C.D.** *Ovarian cancer in pregnancy.* Semin Perinatol. 2025;49(2):152043.
- Karunaratne, K., Premaratne, S., Hapuachchige, C., et al.** *Counselling pregnant women with cancer.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;33:117-123.
- Kesic, V.** *Kancer, fertilitet i trudnoća.* Beograd; 2015.
- Khosla, H., Jain, A., Tatawadiya, S., et al.** *First Report of Successful Management of Acute Promyelocytic Leukemia in a Pregnant Female With All-Trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide-Based Induction Regimen.* Blood Cells Mol Dis. 2020;85:102476.
- Kobayashi, Y., Tabata, T., Omori, M., et al.** *A Japanese survey of malignant disease in pregnancy.* Int J Clin Oncol. 2019;24(3):328-333.
- Kosir, U., Wiedemann, M., Wild, J., Bowes, L.** *Psychiatric Disorders in Adolescent Cancer Survivors: A Systematic Review.* Cancer Rep. 2019;2(3):e1168.
- Kumari, S.** *Screening for Cervical Cancer in Pregnancy.* Oncol Rev. 2023;17:11429.
- Lambertini, M., Peccatori, F.A., Azim, H.A.** *Targeted agents for cancer treatment during pregnancy.* Cancer Treat Rev. 2015;41:301–309.
- Lambertini, M., Martel, S., Campbell, C., et al.** *Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with HER2-positive early breast cancer.* Cancer. 2019;125(2):307-316.
- Lee, G.E., Mayer, E.L., Partridge, A.H.** *Pregnancy-associated breast cancer: Epidemiology, clinical characteristics, and outcomes.* Lancet Oncol. 2019;20(10):e610–e618.
- Lee, Y.Y., Roberts, C.L., Dobbins, T., et al.** *Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia.* BJOG. 2012;119(13):1572-82.
- Lejarraga, H.A.** *Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy.* Arch Argent Pediatr. 2016;114:e121-e122.
- Lenaerts, L., Jatsenko, T., Amant, F., et al.** *Noninvasive prenatal testing and detection of occult maternal malignancies.* Clin Chem. 2019;65:1484–1486.

- Lenaerts, L., Van Calsteren, K., Che, H., et al.** *Pregnant women with confirmed neoplasms should not have noninvasive prenatal testing.* *Prenat Diagn.* 2019;39:1162–1165.
- Lenaerts, L., Theunis, M., Amant, F., Vermeesch, J.R.** *Non-invasive prenatal testing: when results suggests maternal cancer.* *Med Genet.* 2023;35(4):285-295.
- Lenaerts, L.** *Breast cancer detection and treatment monitoring using a noninvasive prenatal testing platform.* *Clin Chem.* 2020.
- Leyendecker, J.R., Gorengaut, V., Brown, J.J.** *MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy.* *Radiographics.* 2004;24:1301-1316.
- Lishner, M., Avivi, I., Apperley, J.F., et al.** *Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting.* *J Clin Oncol.* 2016;34(5):501-8.
- Lu, D., Ludvigsson, J.F., Smedby, K.E., et al.** *Maternal cancer during pregnancy and risks of stillbirth and infant mortality.* *J Clin Oncol.* 2017;35:1522-1529.
- Lundberg, F.E., Johansson, A.L.V., Rodriguez-Wallberg, K.A., et al.** *Pregnancy-associated cancer in Sweden: Incidence and maternal outcomes.* *Int J Cancer.* 2023;153(2):219–229.
- Lundberg, F.E., Johansson, A.L.V., Rodriguez-Wallberg, K.A., et al.** *Pregnancy-associated cancer in Sweden: Incidence and maternal outcomes.* *Int J Cancer.* 2023;153(2):219–229.
- Lundberg, F.E., Stensheim, H., Ullenhag, G.J., et al.** *Risk factors for the increasing incidence of pregnancy-associated cancer in Sweden.* *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024;103(4):669-683.
- Maggen, C., Wolters, V.E.R.A., Cardonick, E., et al.** *International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project.* *Curr Oncol Rep.* 2020.
- Maggen, C., Dierickx, D., Lugtenburg, P., et al.** *Obstetric and Maternal Outcomes in Patients Diagnosed with Hodgkin Lymphoma During Pregnancy.* *Lancet Haematol.* 2019;6(11):551–61.
- Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH et al.** *Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.* *BMJ.* 2019 Mar 20;364:l869.
- Malvezzi, M., Carioli, G., Bertuccio, P., et al.** *European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer.* *Ann Oncol.* 2018;29(4):1016-1022.
- McGrath, S.E., Ring, A.** *Chemotherapy for breast cancer in pregnancy: evidence and guidance for oncologists.* *Ther Adv Med Oncol.* 2011;3(2):73-83.

- McKay, R.G., Chong, S., Ackerman, R.S., et al.** *Colorectal cancer diagnosed during pregnancy and the postpartum period.* BMC Cancer. 2024;24:112.
- Mehta, A., Kim, K.B., Minor, D.R.** *Case report of a pregnancy during ipilimumab therapy.* J Glob Oncol. 2018;4:1–3.
- Metcalfe, A., Cairncross, Z.F., Friedenreich, C.M., et al.** *Incidence of Pregnancy-Associated Cancer in Two Canadian Provinces.* Int J Environ Res Public Health. 2021;18(6):3100.
- Milosevic, B., Likic Ladjovic, I., Dotlic, J., et al.** *Cancer during pregnancy: Twenty-two years of experience from a tertiary referral center.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2024;103(4):716-728.
- Momen, N.C., Arendt, L.H., Ernst, A., et al.** *Pregnancy-associated cancers and birth outcomes in children: a Danish and Swedish population-based register study.* BMJ Open. 2018;8:022946
- Moss, J.** *Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease.* Nat Commun. 2018;9(1):1–12.
- National Institute of Child Health and Human Development.** *Fludeoxyglucose F18.* Drugs and Lactation Database (LactMed). 2006.
- Nejatisafa, A.A., Faccio, F., Nalini, R.** *Psychological aspects of pregnancy and lactation in patients with breast cancer.* Adv Exp Med Biol. 2020;1252:199–207.
- Ngu, S-F., Ngan, H.** *Chemotherapy in pregnancy.* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;33:86–101.
- Parazzini, F., Franchi, M., Tavani, A., et al.** *Frequency of Pregnancy Related Cancer: A Population Based Linkage Study in Lombardy, Italy.* Int J Gynecol Cancer. 2017;27(3):613-619.
- Paraiso, M.F., Brady, K., Helmchen, R., Roat, T.W.** *Evaluation of the Endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in Pregnant Women.* Obstet Gynecol. 1994;84(4):539–43.
- Parpinel, G., Laudani, M.E., Giunta, F.P., et al.** *Use of Positron Emission Tomography for Pregnancy-Associated Cancer Assessment: A Review.* J Clin Med. 2022;11(13):3820.
- Pavlidis, N.A.** *Coexistence of pregnancy and malignancy.* The Oncologist. 2002;7:279-87.
- Poulet, F.M., Wolf, J.J., Herzyk, D.J., et al.** *An evaluation of the impact of PD-1 pathway blockade on reproductive safety of therapeutic PD-1 inhibitors.* Birth Defects Res B. 2016;107:108–19.
- Ray, J.G., Vermeulen, M.J., Bharatha, A., et al.** *Association between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes.* JAMA. 2016;316(9):952–61.

Rasevic M. *Da li je evidentirani broj abortusa u Srbiji realan?* Stanovnistvo. 2008; 48 (2): 7-21. <https://doi.org/10.2298/STNV0802007R>

Rodrigues, A.J., Waldrop, A.R., Suharwardy, S., et al. *Management of brain tumors presenting in pregnancy: a case series and systematic review.* Am J Obstet Gynecol MFM. 2021;3(1):100256.

Róžańska, M., Orda, K., Góral, A., et al. *Melanoma in Women of Reproductive Age: From Awareness and Prevention to Pregnancy Associated Management.* Cancers. 2025;17(21):3528.

Saad, M., Murphy, M.S.Q., McGee, S.F., et al. *Pregnancy and neonatal outcomes following malignancy in pregnancy at a tertiary care Canadian center.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(1):2198631.

Saes, L., Govaerts, L.C.P., Knapen, M.F.C.M., et al. *[Incidental detection of maternal malignancy in non-invasive prenatal test].* Ned Tijdschr Geneesk. 2019;163.

Schuurman, T.N., Witteveen, P.O., van der Wall, E., et al. *Tamoxifen and pregnancy: an absolute contraindication?* Breast Cancer Res Treat. 2019;175(1):17-25.

Shigemi, D., Aso, S., Matsui, H., et al. *Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy.* J Minim Invasive Gynecol. 2019;26(3):501–506.

SEER 21. *Surveillance, epidemiology, and end results program.* Cancer stat facts: cancer among adolescents and young adults (AYAs). 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aya.html>.

Shechter Maor, G., Czuzoj-Shulman, N., Spence, A.R., et al. *Neonatal outcomes of pregnancy-associated breast cancer: Population-based study on 11 million births.* Breast J. 2019;25(1):86-90.

Shim, M.H., Mok, C.W., Chang, K.H.J., et al. *Clinical characteristics and outcome of cancer diagnosed during pregnancy.* Obstet Gynecol Sci. 2016;59:1-8.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. *Cancer statistics, 2018.* CA Cancer J Clin. 2018;68(1):7-30.

Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., Jemal, A. *Cancer statistics 2023.* CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17–48.

Silverstein, J., Post, A.L., Chien, A.J., et al. *Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy.* JCO Oncol Pract. 2020;16(9):545-557.

Smith, L.H., Danielsen, B., Allen, M.E., et al. *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry.* Am J Obstet Gynecol. 2003;189:1128-1135.

Spaander, M.C.W., Zauber, A.G., Syngal, S., et al. *Young-onset colorectal cancer*. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):21.

Storgaard, L., Greiber, I.K., Pedersen, B.W., et al. *Cancer in pregnancy – the obstetrical management*. *Acta Obstet Gynecol*.

Tanrikulu, S.; Yarman, S. Outcomes of patients with macroprolactinoma desiring pregnancy: Follow-up to 23 years from a single center. *Horm. Metab. Res.* **2021**, *53*, 371–376.

Tleubergenov MA, Zhamoldin DK, Baymukhanov DS, et al. Brain Tumors in Pregnancy: A Review of Pathophysiology, Clinical Management, and Ethical Dilemmas. *Cancers*. 2025; 17(23):3854

Tüttelmann F, Wyrwoll MJ, Steingröver J, Wieacker P. The Genetics of Female and Male Infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122(5):115-120. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0259.

Timur H, Tokmak A, Yucel A, et al. Diagnostic value of CA 19-9 in pregnancies complicated by spinal neural tube defects: a preliminary study. *Ginekol Pol*. 2016;87(12):808-813. doi: 10.5603/GP.2016.0093. PMID: 28098931

UNICEF organization, https://data.unicef.org/country/who_euro

Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, et al. Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):704-8. doi: 10.1007/s00268-013-2334-9. PMID: 24248429.

Valappil S, Kurkar M, Howell R. *Outcome of pregnancy in Women Treated With All-Trans Retinoic Acid. A Case Report and Review of Literature*. *Hematology*. 2007;12(5):415–8. <https://doi.org/10.1080/10245330701448594>.

Van Assche IA, Huis In 't Veld EA, Van Calsteren K, et al. Cognitive and Behavioral Development of 9-Year-Old Children after Maternal Cancer During Pregnancy: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41(8): 1527–32.

Van Assche IA, Van Calsteren K, Lemiere J, et al. Long-Term Neurocognitive, Psychosocial, and Physical Out comes after Prenatal Exposure to Radiotherapy: A Multicentre Cohort Study of the International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy. *Lancet Child and Adolescent Health* 2024;8(6): 433–42.

Vandenbroucke, T, Han SN, Van Calsteren K, et al. Psychological Distress and Cognitive Coping in Pregnant Women Diagnosed With Cancer and Their Partners. *Psycho-Oncology* 2017;26(8): 1215–21.

Varlas VN, Bors RG, Albu D, et al. Social Freezing: Pressing Pause on Fertility. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8088. doi: 10.3390/ijerph18158088.

van Gerwen M, Maggen C, Cardonick E, et al. Association of Chemotherapy Timing in Pregnancy With Congenital Malformation. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113180. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13180>.

Verma V, Giri S, Manandhar S et al. Acute Promyelocytic Leukemia During Pregnancy: A Systematic Analysis of Outcome. *Leukemia and lymphoma*. 2016;57(3): 616–22. <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1065977>

Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68(10):1820-1826.

Vuik FE, Nieuwenburg SA, Nagtegaal ID, et al. Clinicopathological characteristics of early onset colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Dec;54(11-12):1463-1471.

Walters B, Midwinter I, Chew-Graham CA et al. Pregnancy-Associated Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2024 Mar 16;8(2):188-199.

WHO organisation. <https://who.org>

Zhu B, Gu H, Mao Z, et al. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. *J Glob Health*. 2024 Aug 16;14:04155.

Biografija

Rođen u Beogradu 22. avgusta 1988. godine u porodici lekara od oca Živka Miloševića, specijaliste radiologije i majke Jasmine Milošević specijaliste ginekologije i akušerstva. Kao dete jedan period života od treće do desete godine proveo u Vrnjačkoj Banji gde je krenuo u osnovnu školu. Nakon toga se sa porodicom vraća u Beograd gde završava osnovnu školu i potom Treću beogradsku gimnaziju obe kao nosilac Vukove diplome. Tokom osnovnog i srednjeg školovanja učestvovao na takmičenjima iz matematike i hemije gde je osvojio nekoliko medalja, ali takođe učestvovao i na takmičenjima iz srpskog jezika kao i likovne umetnosti gde je osvojio nekoliko nagrada u osnovnoj školi.

Potom završio Medicinski fakultet u Beogradu u roku sa prosečnom ocenom 9,48. Zaposlio se u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije na Klinici za ginekologiju i akušerstvo gde i danas radi. Završio specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Tokom studija bavio se naučnim radom ali i angažovao društveno kroz rad studentskog parlamenta kao i centra za stručni i naučni rad studenata i centra za međunarodnu razmenu studenata, gde je na kraju studija u toku 2 školske godine bio i student prodekan.

Završio postdiplomske specijalističke akademske studije iz ginekologije i akušerstva na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na temu „Savremena hirurška terapija karcinoma jajnika” sa odličnom ocenom. Trenutno na doktorskim studijama na Medicinskom fakultetu u Beogradu gde čeka da odbrani doktorsku disertaciju na temu „Ispitivanje učestalosti i analiza ishoda trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima u toku trudnoće” iz uže naučne oblasti Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija. Od 2022. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Trenutno kroz rad na odeljenju Onkofertiliteta Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije kao i kroz rad Udruženja za očuvanje fertiliteta i onkofertilitet Srbije gde obavlja funkciju sekretara učestvuje u okviru više multicentričnih kliničkih istraživanja iz oblasti Onkofertiliteta kao i Karcinoma u trudnoći u saradnji sa vodećim svetskim udruženjima iz tih oblasti Oncofertility consortium i INCIP (The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy) u okviru ESGO-a (European Society for Gynecological Oncology), kao i u unapređenju timskog rada i povezivanju stručnjaka istih interesovanja iz različitih institucija u našoj zemlji.

Publikovani radovi iz teze:

1. Milosevic B, Likic Ladjevic I, Dotlic J, Beleslin A, Mihaljevic O, Pilic I, Kesic V, Gojnic M, Stefanovic A, Stefanovic K. Cancer during pregnancy: Twenty-two years of experience from a tertiary referral center. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2024 Apr;103(4):716-728. M21 IF: 3.1
2. Milosevic B, Stefanovic K. Karakteristrike trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće. *Medicinski podmladak.* doi 10.5937/mp81-64622.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime: Branislav Milošević

Broj indeksa: 5146/17

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Ispitivanje učestalosti i analiza ishoda trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 22.06.2026. godine

Potpis doktoranda



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Branislav Milošević

Broj indeksa: 5146/17

Studijski program: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

Naslov rada: Ispitivanje učestalosti i analiza ishoda trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće

Mentor: Prof. dr Katarina Stefanović

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao radi pohranjena u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 22.06.2026. godine

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Ispitivanje učestalosti i analiza ishoda trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo – nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerada
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 22.06.2026. godine

Potpis doktoranda

