

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-БМ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„ Испитивање учесталости и анализа исхода трудноће код пацијенткиња са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће “**

кандидата др Бранислава Милошевића, запосленог у Клиници за гинекологију и акушерство Универзитетског Клиничког центра Србије у Београду.

<b>Име и презиме ментора</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Катарина Стефановић	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

<b>Име и презиме члана комисије</b>	<b>Звање</b>	<b>Научна област</b>	<b>Установа у којој је запослен</b>
др Саша Кадија	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Жељко Миковић	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Весна Кесић	Професор емеритус	Гинекологија и акушерство	МФУБ
др Снежана Шушњар	Примаријус, Виши научни сарадник	Интернастичка онкологија	ИОРС
др Ненад Шуловић	Професор	Гинекологија и акушерство	МФУП

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторске дисертације**

Докторска дисертација др Бранислава Милошевића написана је на укупно 78 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, радна хипотеза, циљеви студије, материјал и

методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 24 табеле, 5 графикана и 2 слике. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата и податке о комисији.

У **уводу** је наведено како се дефинише малигна болест у трудноћи, као и како постојање малигне болести у трудноћи компликује поступак и са малигном болести и са трудноћом. Приказана је досадашња позната епидемиологија малигнух болести у трудноћи укупно, као и по групама малигнитета, зависно од локализације. Наведена је до сада позната могућа дијагностика малигнух болести у трудноћи кроз различите радиолошке, лабораторијске методе, као и њихов потенцијални утицај на трудноћу. На адекватан начин су у потпуности описане све методе лечења малигнух болести у трудноћи: хируршко лечење, хемиотерапија и зрачење. Сваки модалитет лечења детаљно је разматран код малигнух болести у трудноћи различите локализације са утицајем на трудноћу са једне стране, као и на исход лечења малигне болести са друге стране. Код свих метода лечења, прецизно је наглашавано у ком периоду трудноће су безбедни за плод.

Такође је у уводу приказано праћење трудноћа са малигним болестима. Разматрано је како одређене методе скрининга које се иначе примењују и у физиолошким трудноћама могу указати на потенцијално присуство малигнитета у трудноћи. Приказани су досадашњи подаци из литературе о исходима трудноћа удружених са малигним болестима, најчешћим компликацијама, као и начину и времену завшетка трудноће. Увод садржи и значајан преглед утицаја примене различитих модалитета лечења на сам плод и евентуалну појаву конгениталних аномалија.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се од процене учесталости малигнух болести дијагностикованих током трудноће у односу на укупан број порођаја у испитиваном периоду и процена исхода трудноће у односу на начин лечења код трудница са малигним болестима. Такође, циљ је био анализирати матернални и неонатални исход трудноће.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да је делом ретроспективна, а делом проспективна студија укључила све труднице са дијагностикованим малигнитетом у трудноћи, лечене током периода од 1997. до 2025. године на Клиници за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра Србије (КГА УКЦС). Активно проспективно укључивање у базу података и праћење пацијенткиња почиње од 2018.

године. Пацијенткиње третиране од 1997. до 2018. анализирани су ретроспективно, али су и оне у даљем току студије праћене заједно са новоукљученим пацијенткињама. У циљу процене учесталости малигнух болести дијагностикованих током трудноће прикупљени су и упоређени подаци о укупном броју порођаја на КГА УКЦС у испитиваном периоду (1997 – 2025) као и број порођаја и побачаја након трудноће са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће.

Описани су критеријуми за укључивање у студију, као и критеријуми за искључивање из студије. Сви коришћени инструменти мерења и начин на који су коришћени су детаљно наведени у овом поглављу. Такође, описани су и поступци статистичке анализе који су коришћени у студији. Ова студија одобрена је од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, као и од стране Етичког одбора Универзитетског Клиничког центра Србије.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно на 14 страна, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** су сажети у 12 тачака и приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Ова студија пружа први увид у учесталост и анализу исхода трудноћа са малигним болестима у Србији.

Коришћена **литература** садржи списак од 136 референци.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

Вредност Симиларити индекса добијена провером оригиналности докторске дисертације „**Испитивање учесталости и анализа исхода трудноће код пацијенткиња са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће**”, аутора др Бранислава Милошевића, коришћењем програма iTenticate (iThenticate) износи 7%. Овај степен подударности последица је цитата и личних имена цитираних аутора, навођења непроменљивих дефиниција, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности

докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Студија је укључила 132 пацијенткиње којима је током трудноће дијагностикован малигнитет, а које су порођене у КГА УКЦС у периоду од 1997 до 2025 године. Просечна старост испитиваних пацијенткиња била је 32,95 +/- 5,51 година у тренутку завршетка трудноће (распон од 16 до 45 година). Жене су имале до пет трудноћа, али је за већину (44,7%) тренутна трудноћа била прва. Током протеклих 28 година, у КГА УКЦС породило се 174.953 жена, што је чинило укупну стопу малигнитета у трудноћи од 0,075.

У студији су забележени малигнитети дојке, гинеколошки малигнитети, хематолошки малигнитети, малигнитети штитасте жлезде и малигнитети централног нервног система. Преостали малигнитети регистровани су у мање од 5% случајева и због тога су анализирани заједно као једна група (остали), која је укључивала малигнитете медијастинума, ретроперитонеума (липосарком), тимуса, бубрега, плућа и коже (3 меланома), као и један случај мултипле ендокрине неоплазије (МЕН 1). Највећу учесталост у студији су имали хематолошки малигнитети (28,8%), а потом гинеколошки малигнитети (28%). Учесталост карцинома грлића материце, одређена на 100.000 порођаја, износила је 10,85, карцинома јајника 9,14, бордерлајне тумора јајника 4, Ходжкин лимфома 9,71, леукемија 7,43, карцинома дојке 9,14, док је за остале малигнитете била значајно нижа.

У тренутку постављања дијагнозе, 64,9% испитиваних тумора било је првог и другог стадијума. Већина малигнитета (50,8%) дијагностикована је током другог триместра трудноће. Ултразвук и магнетна резонанца су биле радиолошке методе избора у студији. Од примене ових дијагностичких метода нису биле забележене последице по децу. Такође, резултати показују да се успешно и безбедно може спровести хируршка биопсија туморских промена у циљу дијагностике и хистолошке верификације стања.

Током трудноће могуће је применити све модалитете онколошког лечења, али најчешће се примењују хирургија и хемиотерапија. Резултати указују да су и хирургија и хемиотерапија безбедне методе у трудноћи јер за већину деце није било последица у смислу превременог завршетка трудноће, нити феталних малформација након примене

ових терапијских модалитета. У студији 59,1% жена примило је терапију током трудноће. Терапија је одговарала типу малигнитета и у 31,1% случајева примењена је комбинована (хируршка/хемио) терапија. Ипак треба напоменути да су у студији и хируршко лечење и хемиотерапија примењивани у другом и трећем триместру трудноће.

Студија показује да се трудноћа са малигном болести може довести до термина уколико је болест мајке могуће контролисати. Резултати показују да се у трудноћама удруженим са малигном болести компликације могу јавити чешће и у већем броју. У овој студији најчешће компликације по плод су биле везане за прематуритет услед јатрогеног превременог завршавања трудноће због општег стања мајке и потребе за што ранијим третманом мајке. Већина деце била је у добром стању током трудноће, али је скоро 30% рођено пре 30. гестацијске недеље, већином према медицинским индикацијама због погоршања стања мајке. Просечна тежина испитиване деце била је 2217,53 +/- 1173,74 грама што је у складу са просечном гестацијском недељом завршетка трудноће која је у нашој студији била 33. недеља гестације, где је већина трудноћа завршена превремено (57%) али без укупне статистичке значајности. Статистички значајно чешће трудноћа је завршена царским резом (67,4%). Већина деце је преживела трудноћу (стопа преживљавања 84,8%) и била је доброг општег стања како на крају трудноће тако и годину дана након рођења. Међутим, током прве године живота умрло је осамнаесторо деце, а у каснијем току праћења још двадесет осмороро деце што чини укупно преживљавање деце након трудноће компликоване малигнитетом од 62,9% за период праћења од 15 година.

Прогресија малигнитета током трудноће регистрована је код 40% пацијенткиња (највише код гастроинтестиналних, а најмање карцинома штитасте жлезде) па сходно томе није статистички доказано да је трудноће утицала на прогресију малигне болести.

Резултати студије приказују да је око 95% жена преживело трудноћу компликовану малигном болести. Међутим, 73,8% жена је и даље било болесно и захтевало је даљу терапију. Такође, током даљег тока праћења умрла је још 41 жена, што даје укупну стопу преживљавања након трудноће компликоване малигном болести од 61,4% за период до 15 година праћења.

Најважнији предиктори преживљавања мајки током трудноће били су одсуство прогресије малигнитета током трудноће, наставак трудноће и порођај у каснијој гестацијској недељи. Фактори са највећим утицајем на добро стање мајки након периода

праћења били су примена терапије током трудноће и хирургија као терапијски модалитет, као и стабилан тумор током трудноће.

Што се тиче преживљавања деце, најважнији предиктори били су примена терапије након трудноће и постизање веће порођајне тежине и вишег Апгар скорa при рођењу. Параметри повезани са добрим стањем деце након периода праћења били су хирургија као терапија малигнитета, добро стање деце током трудноће и већа порођајна тежина.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Процена учесталости трудноће удружене са малигнитетом је веома тешка за проучавање. У великом броју држава регистри пацијената пре свега не обухватају заједно податке везане за трудноће и порођаје са онколошким подацима, као и регистре спонтаних побачаја или абортуса укупно, а још ређе код пацијенткиња које имају истовремено и малигну болест откривену у првом триместру трудноће. Подаци из студије показују да се током периода истраживања за 28 година породило се 174.953 жена а забележене су 132 пацијенткиње са малигном болести у трудноћи, што чини стопу малигнитета у трудноћи од 0,075 за пацијенткиње (75 на 100.000 порођаја) и одговара подацима претходно наведеним у доступној литератури за обухваћени период испитивања. Учесталост расте у последњих 7 година, а посебно у последње 4 године током којих сваке године прелази преко 0,1% што је такође у складу са најновијим подацима из литературе (1 на 1000). Овај пораст малигнитета у трудноћи у последњим годинама је у складу са општим порастом малигнитета у популацији животне доби 19 до 45 година у Европи и свету. До сада у доступној литератури нема забележених података за Србију. Када се посматрају појединачни малигнитети у испитиваној популацији најчешћи (>28%) малигнитети су хематолошки (Ходжкинов лимфом) и гинеколошки (грлића материце) малигнитети док су у свету то карцином дојке и Ходжкинов лимфом. Подаци из студије приказују да је карцином грлића био најчешћи регистровани малигнитет у трудноћи са учесталошћу од чак 10,85 на 100.000 што је значајно и изнад учесталости приказане у већини доступних студија, док је Ходжкинов лимфом био други најчешће присутни малигнитет у трудноћи што је у складу са већином података из литературе, али са учесталошћу од чак 9,71 на 100.000 што је такође изнад доступних података из светских популационих студија. Резултати студије показују такође и већу учесталост других забележених хематолошких и гинеколошких малигнитета удружених са трудноћом у односу на до сада испитиване популације. Иако је у студији карцином дојке укупно био

трећи најчешћи малигнитет у трудноћи, у свету је према већини студија на првом месту, када се резултат код каринома дојке тумачи као проценат од 0,009 на укупан број порођаја то је приближно са наведеним светским резултатима.

Резултати дисертације показују да постоји статистичка значајност у преживљавању, односно скоро 95% испитаница је преживело трудноћу. Умрло је 7 пацијенткиња што представља учесталост од 4 на 100.000 порођаја за онколошки матернални морталитет. То је мање ако поредимо и са подацима из доступних већих студија као што је и велика мета анализа из 2024 године која је приказала ризик за матерналну смрт код трудница са карциномом од чак 372 на 100.000. Такође то је значајно мање у односу на укупни морталитет код жена истих година које болују од малигнитета забележених од стране Глобокана 2021 године и износе 84 на 100.000 жена. Такође ако погледамо и резултате за укупну смртност свих праћених пацијенткиња до сада (максимално 15 година праћења) она износи 23,43 на 100.000 порођаја што је мање од светских резултата. Ипак, резултати су у складу са мањим студијама које приказују углавном серије случајева и чији подаци указују да је онколошки исход трудноћа са малигним болестима сличан као и код негравидних пацијенткиња. Шта више, једна од најновијих студија из 2025. године која се може сматрати сада и смерницама из ове области за гинеколошке малигнитете (карцином грлића и јајника) говори како трудноћа сама по себи не погоршава прогнозу малигне болести, те је очување трудноће уколико је то и жеља труднице апсолутно могуће размотрити, свакако узимајући у обзир триместар трудноће као и стадијум болести. Резултати дисертације који приказују бољи онколошки исход од већине литературних су објашњени и тиме што је већина малигнитета у дисертацији, откривана у I и II стадијуму болести (око 65%), док се у литератури у највећем броју случаја наводи закаснела дијагноза болести у односу на негравидне пацијенткиње, односно наводе се стадијуми од II до IV.

У студији је прогресија малигнитета током трудноће регистрована код 40% пацијенткиња (највише код гастроинтестиналних, а најмање карцинома штитасте жлезде) па сходно томе није статистички доказано да је трудноће утицала на прогресију малигне болести. Карциноми гастроинтестиналног тракта су такође прогредирали у трудноћама према подацима из литературе. Са друге стране, карциноми штитасте жлезде су имали најмању вероватноћу прогресије током трудноће што је у складу са подацима из литературе, те се код њих свакако може саветовати и одлагање лечења после завршетка трудноће.

У студији су хируршко лечење и хемиотерапија безбедно спровођени у другом и трећем триместру што је у складу са већином података из литературе док се у неким најновијим студијама наводи да хируршко лечење не треба одлагати ни у једном периоду трудноће јер су ризици по плод минимални, уз ограничење да је хирургија у малој карлици где може доћи до манипулације утерусом најбезбеднија од раног другог триместра до 24 недеље гестације. Хемиотерапија је успешно примењена код 36 пацијенткиња у студији. Није било статистичког значајног утицаја на погоршање стања плода и на исход код деце. Ипак, подаци из литературе се међусобно разликују. Већина студија се слаже да хемиотерапију не треба давати у првом триместру трудноће. Иако су неке студије пријавиле лоше перинаталне исходе са повећаном стопом превременог спонтаног порођаја и застојем у расту плода, већина студија је у складу са нашим резултатима да је примена различитих протокола хемиотерапије могућа и безбедна по плод и неонатус у трудноћи с тим да се саветује размак од последње дозе хемиотерапије и порођаја макар 3 недеље због потенцијалног утицаја на костну срж новорођенчета.

Радиотерапија је у испитиваној популацији примењена током трудноће само код једне пацијенткиње са лимфомом због погоршања стања мајке. Ова пацијенткиња је морала бити порођена убрзо након терапије због напредовања болести. Радиотерапија и завршетак трудноће значајно су побољшали стање мајке, али је исход за дете био неповољан. И у студијама из литературе примена радиотерапије се не саветује у трудноћи јер терапијско зрачење подразумева дозе које могу довести до појаве малформација и смрти фетуса као и до појаве малигнитета касније у детињству.

Студија показује да је већина трудноћа завршена превремено (57%), али без статистичке значајности. У просеку трудноћа је најчешће завршена у 33. недељи гестације а просечна тежина испитиване деце била је 2217,53 +/- 1173,74 грама. То је у складу са доступним подацима из литературе који наводе да код трудница удружених са карциномом долази чешће до превременог порођаја и телесне масе испод 2500г. У резултатима дисертације је забележено само нешто преко 5% спонтаних превремених порођаја док је већина била планираних превремених порођаја. Доступни подаци из литературе такође показују да је највећи број превремених порођаја јатроген.

Подаци из дисертације приказују да је укупно преживљавање деце на крају трудноће је било око 85% док је на крају периода праћења тај број био 84 од 132 (63%). Једно дете је и даље болесно и захтева даље лечење. Тај резултат је лошији од већине доступних

података из литературе. Такође ако се тај број представи у односу на укупан број порођаја у студији то је морталитет од 48 на 100.000 порођаја што је значајно више у односу податке Светске здравствене организације и Уницефа из 2024. године где у Европи неонатални морталитет је 2-4 на 1000 живорођене деце што одговара неонаталном преживљавању већем од 99% а глобална неонатална морталитетна стопа износи 17 на 1000 живорођене односно да је глобално неонатално преживљавање 98,3%. Ипак из доступне литературе једна већа данска студија из 2021 године показује неонатални морталитет од 1,7% код трудноћа са малигнитетима у испитиваној укупној популацији преко 4 милиона порођаја и регистрованих око 1068 трудноћа са малигнитетом. Такође у овој данској студији постоји посебан податак о још 24% посто индукованих побачаја као и 4,5% спонтаних побачаја код трудница са малигнитетима што онда у укупном броју представља лошије укупно преживљавање деце из трудноћа удружених са малигним болестима. У дисертацији је наведено да се овакав резултат исхода деце тумачи тиме што укључује и све побачаје, односно пацијенткиње које нису желеле да наставе трудноћу или су саветоване да одмах прекину због прогнозе болести као и 3 случаја спонтаног побачаја као и да се лимитираност ове студије огледа у томе да нема података о исходима свих порођених 174.953 пацијенткиње (живорођена или не) као ни податке о укупном броју побачаја што такође није урачунато ни у већи број светских студија. Такође укупни отежавајући фактор процене исхода код деце из трудноћа удружених са малигним болестима представља чињеница да пацијенткиње у Србији имају право да прекину трудноћу у било којем тренутку када сазнају да болују од малигне болести.

У истраживању у периоду праћења од 15 година пријављено је да је једно дете и даље на терапији док су остала преживела деца добро. Није било статистички значајног утицаја хемиотерапије на децу и након завршене трудноће а до краја периода праћења. Резултати доступни из литературе такође показују охрабрујуће дугорочне резултате деце рођене у трудноћама са малигнитетом у смислу ризика од срчаних проблема, когнитивних или психијатријских дијагноза. Ово је у складу и са доступним подацима из литературе где су неке од већих студија са преко 150 деце праћене након експозиције хемиотерапијом у трудноћи показале уредне неуроразвојне миљоказе уз појединачне случајеве благе систолне дисфункције или поремећаје визуелно просторне меморије. У тој студији нижи резултати у вербалном памћењу и пажњи, примарно су били повезане са превременошћу и смртношћу мајке, а не са мајчиним карциномом или његовим третманом.

Дисертација приказује да је трудноћа компликована малигнитетом трудноћа високог ризика и захтева мултидисциплинарни приступ у високо специјализованим реферетним центрима што је у складу са подацима из литературе.

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

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 ИФ: 3.1

Милошевић Б, Стефановић К. **Карактеристике трудноће код пацијенткиња са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће.** Медицински подмладак. 2030;81(3). doi 10.5937/mp81-64622.

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Бранислава Милошевића је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 12.05.2025. године под бројем 27/V-4 и Етичким одбором здравствене установе Универзитетског Клиничког центра Србије 26.01.2023. године, под бројем 17/11.

#### **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „Испитивање учесталости и анализа исхода трудноће код пацијенткиња са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће“ др Бранислава Милошевића, као први овакав рад у нашој популацији представља оригинални научни допринос у испитивању учесталости малигну болести у трудноћи у нашој популацији, току малигне болести у трудноћи као и безбедности примене различитих модалитета лечења малигну болести у трудноћи у нашој популацији. Такође подаци добијени анализом матерналних и неонаталних исхода трудноће компликоване малигном болести дају нам нове смернице за превенцију нежељених догађаја у овим трудноћама високог ризика које захтевају мултидисциплинарни приступ у високо специјализованим реферетним центрима. Студија показује могућност ка што ранијој детекцији малигне болести у трудноћи уз предвиђање могућих матерналних и феталних компликација, као и могуће планирање персонализоване терапије уз примену различитих модалитета лечења.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Бранислава Милошевића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 17.06.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Саша Кадија

---

Проф. др Жељко Миковић

---

Проф. емеритус др Весна Кесић

---

Прим. др Снежана Шушњар

---

Проф. др Ненад Шуловић

---

Ментор:

Проф. др Катарина Стефановић

---