УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
БРОЈ: 61206-2338/2-25
ДАТУМ: 17.06.2025. године
Б Е ОГ Р А Д

УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Поштовани чланови Већа,

Поступајући по **ЗАКЉУЧКУ** Већа научних области Универзитета у Београду са седнице одржане 17. јуна 2025. године у вези са ОДЛАГАЊЕМ разматрања захтева за давање сагласности на одлуку Наставно-научног већа Медицинског факултета о прихватању теме докторске БРАНИСЛАВА МИЛОШЕВИЋА, под називом: „Испитивање учесталости и анализа исхода трудноће код пацијенткиња са малигним болестима дијагностикованим у току трудноће“, и одређивању ментора са СУГЕСТИЈАМА да Факултет у примереном року отклони следеће недостатке:

- Неопходно је навести број испитиваних пацијената укупно, као и по групама,
- Навести који ће се видови терапија пратити,

достављамо Вам на поновно разматрање предмет са коригованим Образложењем теме и Извештајем комисије са наведеним бројем планираних испитиваних пацијенткиња, такође је појашњено да с обзиром да се ради о ретким болестима и у складу са саветима статистичког консултанта, пацијенткиње се неће додатно стратификовати по хистопатолошким групама већ ће се испитивати само укупни узорак.

Поред тога у делу који се односи на материјал и метод је прецизно наведено који ће се сви видови терапија пратити код испитиваних пацијенткиња.

Срдачно,

В.Д. ДЕКАН
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Милић

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

Uvod

Sve više žena odlučuje da odloži trudnoću za kasnije životno doba, uglavnom u želji da završi školovanje i započne karijeru. Kako se, sa druge strane, učestalost malignih bolesti pomera ka mlađem životnom dobu, kancer udružen sa trudnoćom postaje sve veći problem [1].

Učestalost kancera u trudnica je slična onoj u oštoj populaciji žena istog životnog doba. Rizik da će trudnoća biti udružena sa malignom bolešću iznosi 0,07% do 0,1% (oko 1 slučaj na svakih 1000 porođaja) [2]. Prema rezultatima jedne od najvećih studija malignih tumora u trudnoći koja je uključila skoro hiljadu slučajeva, najčešće se sreću karcinomi dojke i grlića materice, zatim melanom, limfomi i leukemije, karcinomi želuca i rektuma i sarkomi kostiju i mekih tkiva [3]. Prema velikoj švedskoj retrospektivnoj studiji kancera u trudnoći incidencija ovih oboljenja je 37,4 slučajeva na 100 000 porođaja [4].

Lečenje kancera u trudnoći je posebno delikatno. I dijagnostičke i terapeutske intervencije moraju se izvoditi pažljivo, imajući u vidu udružene faktore rizika i za trudnicu i za fetus. Maligna bolest u trudnoći komplikuje postupak i sa kancerom i sa trudnoćom. Jedan od osnovnih problema koje nosi maligna bolest u trudnoći je kasna dijagnoza [5,6,7]. Zakašnjenje u dijagnostici kancera tokom trudnoće je posledica nekoliko faktora: 1) mnogi od prezentujućih simptoma kancera se često pripisuju trudnoći, 2) anatomske i fiziološke promene trudnoće mogu kompromitovati fizikalni pregled, 3) serumski markeri su i normalno povišeni tokom trudnoće, 4) mogućnost primene vizuelnih metoda ("imidžing" ispitivanja) ili invazivnih dijagnostičkih procedura često je izmenjena.

Izbor metoda koje se u trudnoći bezbedno mogu primeniti u cilju dijagnostike je ograničen. Neke dijagnostičke metode su nepouzdane, kao mamografije ili tumorski markeri, a neke, kao kompjuterizovana tomografija (CT), radioizotopska ispitivanja ili konizacija, mogu biti štetne fetus.

Tokom poslednjih godina došlo je do evolucije u konceptu lečenja maligne bolesti u trudnoći, od potpunog zanemarivanja trudnoće i čestih odmah obavljanih prekida trudnoće do mnogo ozbiljnijeg pristupa koji ima za cilj da smanji rizik od smrti ili povrede za oboje [5,7]. Pri tome, specifični problemi koji se postavljaju su: 1) teškoće u odredjivanju stadijuma bolesti, 2) rizik od terapeutskih intervencija tokom trudnoće, 3) suportivna nega trudnice sa kancerom i 4) 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 [5, 8, 9].

Fiziološke hemodinamske promene u trudnoći utiču kako na perioperativni postupak, tako i na eventualnu primenu citotoksičnih agenasa. Hirurška intervencija moguća je u svim tromesečjima, ali 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 [10].

Laparoskopija u trudnoći je izvodljiva, ali zavisi od gestacijske starosti, iskustva hirurga, vrste tumora i vrste zahvata koji se planira. Nedavna studija, koja je upoređivala trudnice koje su podvrgnute laparotomiji i laparoskopiji, otkrila je da je laparoskopija u trudnoći bila povezana sa manje štetnih efekata na fetus, kraćim operativnim vremenom i kraćim boravcima u bolnici [11, 12, 13].

Hemoterapija je kontraindikovana u prvom tromesečju trudnoće kako bi se izbegao uticaj na organogenezu, pošto je rano izlaganje ploda hemoterapeuticima povezano sa rizikom od 10-20% od pojave velikih malformacija nakon 14 nedelja gestacije, primena brojnih hemoterapijskih lekova je izvodljiva, uključujući taksane, agense platine, antracikline, etopozid i bleomicin [9,14].

U dostupnoj literaturi do sada je objavljeno svega nekoliko studija o toku i ishodu trudnoće koja koindicira sa malignitetom kao i tretmanu takvih pacijentkinja. Šta više, rezultati prethodnih studija su različiti što ukazuje da su potrebne sveobuhvatnije studije sa većim brojem ispitanica koje bi adekvatno ispitale koji je optimalan pristup pacijentkinjama kojima se tokom trudnoće dijagnostikuje kancer [5, 6, 10].

Radna hipoteza

Tokom trudnoća pacijentkinja sa malignim bolestima otkrivenim u trudnoći komplikacije se mogu javiti češće i u većem broju. Broj žena kod kojih je dijagnostikovana maligna bolest tokom trudnoće je u porastu. Ishod trudnoće tokom koje je dijagnostikovana maligna bolest zavisi najviše od vrste i proširenosti maligne bolesti kao i od perioda trudnoće u kojem je malignitet otkriven. Trudnoća komplikovana malignitetom može se dovesti do termina ukoliko je bolest majke moguće kontrolisati. Trudnoća ne utiče direktno na ubrzani tok maligne bolesti.

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.

Materijal i metode

Tip studije: Kohortna studija

Mesto i period istraživanja

Istraživanje će biti sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije i uključiće sve trudnice sa kancerom lečene tokom prethodnih 20 godina (retrospektivno do 2024. godine) kao i sledećih 6 meseci (prospektivni deo). Planira se da se uključi oko 100 pacijentkinja (retrospektivno 90 i prospektivno 10 pacijentkinja).

Selekcija ispitanika

Osnovni parametar uključivanja u studiju je da pacijentkinji koja ima ultrasonografski potrvđenu intrauterusnu vitalnu trudnoću i histopatološku potvrdu postojanje kancera u trudnoći. S obzirom da se u studiji ispituju retka oboljenja ne planira se stratifikacija ispitanika po histopatološkim dijagnozama već se ishodi trudnoće analizirati u ukupnom uzorku.

Instrumenti merenja

Za svaku pacijentkinju biće registrovani sledeći parametri:

- anamnestički ginekološki podaci (životna dob, menarha, redovnost menstrualnog ciklusa, poslednja menstruacija, termin porođaja, tok i ishod prethodnih trudnoća, hronična oboljenja, simptomi i tegobe)
- trimestar trudnoće u kome je postavljena dijagnoza kancera
- tip i lokalizacija tumora (i ginekoloških i ne-ginekoloških)
- primenjeno lečenje (hirurška terapija, hemoterapija, radioterapija, kombinovana hirurška i adjuvantna i hormonska terapija)
- vreme primene terapije (tokom trudnoće, posle trudnoće ili oboje)
- onkološki ishod (regresija bolesti, stabilna bolest, progresija bolesti)
- Tok trudnoće i prateće komplikacije (gestaciona oboljenja, kontrakcije, prevremena ruptura vodenjaka, malformacije i stanje fetusa – dobro ili pogoršano tokom trudnoće, tj. intrauterini zastoj u rastu i/ili znaci asfiksije prema Dopler ispitivanju protoka kroz umbilikalne arterije)
- gestacijska starost u kojoj je završena trudnoća (pobačaj ili porođaj)
- vreme porođaja na osnovu nedelje trudnoće – prevremeno ili terminsko;
- način porođaja – vaginalni ili carski rez
- stanje majke
- stanje ploda
- apgar ocena novorodjenčeta
- telesna masa i stanje deteta posle rođenja
- Neželjeni neonatalni ishodi – respiratorni distres sindrom (RDS), intraventrikularna hemoragija (IVH) i nekrotizirajući enterokolitis (NEC).

Statistička analiza

Dobijeni podaci će biti statistički analizirani pomoću SPSS 17 softvera za Windows i korišćenjem standardnih metoda deskriptivne (učestalost, procenat, srednja vrednost, standardna devijacija) i analitičke statistike (Hi2 i t test za procenu razlika u testiranim parametrima između pacijenata, a korelacija za istraživanje povezanosti različitih karakteristika pacijenta i tumora sa ishodima trudnoće). Preživljavanje bez znakova bolesti kao i ukupno preživljavanje pacijentkinja i njihove dece analiziraće se Kaplan Majerovim metodom. U analizi prediktivnih faktora od značaja za ishod trudnoće i maternalne i neonatalne ishode koristiće se Cox-ov proporcijalni, hazardni regresioni model.

Procena kandidata o naučnom doprinosu

Savremeni trendovi u postupku sa malignom bolešću dijagnostikovanom tokom trudnoće kreću se ka što ranijoj detekciji i predviđanju mogućih maternalnih i fetalnih komplikacija. Očekuje se da predložena studija pruži uvid u dimenzije problema u našoj sredini pošto do sada slične studije nisu sprovođene.

Studija bi pružila podatke o toku maligne bolesti u trudnoći, bezbednosti primene različitih modaliteta lečenja što bi omogućilo planiranje personalizovane terapije. Takođe podaci dobijeni analizom maternalnih i neonatalnih ishoda trudnoće dobile bi se nove smernice za prevenciju neželjenih dogadjaja u ovim aspektima.

Literatura

1. Frejka S, Sardon JP. First birth trends in developed countries.: persisting parenthood postponement. Demographic research ;15:147-80;2006.
2. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, Filassi JR, Francisco RPV, Zugaib M, O'Connor TL, Martin MG. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. World J Oncol. 2019 Feb;10(1):28-34. doi: 10.14740/wjon1177. Epub 2019 Feb 26.
3. Pavlidis NA: Coexistence of pregnancy and malignancy. The Oncologist, 2002; 7: 279-87
4. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. Obstet Gynecol , 2009; 114: 568-5724
5. Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok CAR et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. Curr Oncol Rep. 2020. doi: 10.1007/s11912-020-0862-7.
6. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019; 30(10): 1601-1612.
7. Lee Y, Roberts C, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al; Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. Br J Obstet Gynaecol. 2012; 119: 1572–1582.
8. Evans SRT, Sarani B, Bhanot P, Feldman E. Surgery in pregnancy. Curr Probl Surg 2012; 49(6): 333–388.
9. Danet C, Araujo M, Bos-Thompson MA, Portolan G, Gautier S, Vanlemmens L, Bonenfant S, Jonville-Béra AP, Cottin J, Vial T, Bavoux F, Montastruc JL, Damase-Michel C, Benevent J, Bourgeois-Mondon I, Lacroix I. Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Dec;27(12):1302-1308.
10. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1601-1612.
11. Shigemi D, Aso S, Matsui H, et al. Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy: a nationwide retrospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26(3): 501–506
12. Montes de Oca MK, Dotters-Katz SK, Kuller JA, Previs RA. Adnexal Masses in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2021 Jul;76(7):437-450.
13. Ye P, Zhao N, Shu J, et al. Laparoscopy versus open surgery for adnexal masses in pregnancy: a meta-analytic review. Arch Gynecol Obstet 2019; 299(3): 625–634.
14. Ngu S-F, Ngan H. Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 33: 86–101.

NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o oceni naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije

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

Kandidat: Dr. Branislav Milošević

Odlukom Nastavno naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 23. 11. 2023. godine imenovana je Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije " "ISPITIVANJE UČESTALOSTI I ANALIZA ISHODA TRUDNOĆE KOD PACIJENTKINJA SA MALIGNIM BOLESTIMA DIJAGNOSTIKOVANIM U TOKU TRUDNOĆE" kandidata dr. Branislav Miloševića, u sastavu:

1. Prof. dr Saša Kadija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Željko Miković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Kesić, profesor u penziji, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. N.sar dr Snežana Šušnjar, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
5. Prof. dr Nenad Šulović, Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Mentor: Prof. dr Katarina Stefanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije, članovi Komisije podnose Nastavno naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Branislav Milošević, rođen 22.08.1988. godine u Beogradu. Upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2007. godine. Diplomirao je 2013. godine sa prosečnom ocenom tokom studiranja 9.48. Od 2013. volonterski rad na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKCS. Od 2015. godine je zaposlen na Klinici za ginekologiju i akušerstvo UKCS. Specijalističke studije iz oblasti ginekologije i akušerstva je upisao 2017. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a završni specijalistički ispiti položio sa odličinim uspehom u aprilu 2021. Specijalističke akademske studije iz humane reprodukcije, perinatologije i neonatologije je upisao 2014. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu a u junu 2016. godine završio sa odličnom ocenom i specijalističkim akademskim radom: ,,Savremena hirurška terapija karcinoma jajnika''. Doktorske studije na smeru „Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija" upisao je 2017.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, pod mentorstvom prof. dr Katarine Stefanović. U martu 2021. godine je izabran za kliničkog asistenta na katedri za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

ОРИГИНАЛНИ РАДОВИ in extenso У ЧАСОПИСИМА СА JCR (Journal Citation Reports) ЛИСТЕ

1. Dokic M**, Milošević B,** Bila J, Šljivančanin D, Karić U, Beleslin A. Impact of COVID-19 pandemic on changing the ratio of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies. Srp Arh Celok Lek 2024. Online First May 30, 2024. DOI: 10.2298/SARH230320043D **M23 IF 0,2**

2. Jovanović L, Milenković S, Andrić L, Stefanović R, **Milošević B**, Micić J, Pilić I, Beleslin A, Mihaljević O, Dokić M. Uterine Leiomyomas with Specific Histology Features of Two Fumarate Hydratase/Succinate Dehydrogenase-Deficient Tumors: A Double Case Report. Medicina (Kaunas). 2024 May 17;60(5):825. doi: 10.3390/medicina60050825. PMID: 38793008; PMCID: PMC11122719. **M22 IF 2,9**

3**. 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 Jan 12. doi: 10.1111/aogs.14756. **M21 IF 4,54**

4. Andric B, Cvetkovic DM, Blagojevic S, Stankovic M, Kokosar NS, Sretenovic D, Sljivancanin D, **Milosevic B**, Milosev DB, Arsenijevic PS. Expression Analysis of COPB2 and Bcl-2 in Early Stages of Endometrial Carcinoma. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2023, 50(12), 254; https://doi.org/10.31083/j.ceog5012254 **M23 IF 0,2**

5. Jovandaric MZ, Dokic M, Babovic IR, Milicevic S, Dotlic J, **Milosevic B**, Culjic M, Andric L, Dimic N, Mitrovic O, Beleslin A, Nikolic J, Jestrovic Z, Babic S. The Significance of COVID-19 Diseases in Lipid Metabolism Pregnancy Women and Newborns. Int J Mol Sci. 2022 Dec 1;23(23):15098. doi: 10.3390/ijms232315098. **M21 IF 6,208**

6. Dokić M, Milenković S, Jovanović L, **Milošević B**, Andrić L, Šaponjski D, Kesić V. Curious Case of Superfitial Spreading Cervical Squamocellular Carcinoma with Adnexal Involvement. Medicina (Kaunas). 2022 Nov 16;58(11):1655. doi: 10.3390/medicina58111655. **M22 IF 2,948**

7. Jovandaric MZ, Milenkovic SJ, Dotlic J, Babovic IR, Jestrovic Z, **Milosevic B**, Culjic M, Babic S. Neonatal Pneumothorax Outcome in Preterm and Term Newborns. Medicina (Kaunas). 2022 Jul 20;58(7):965. doi: 10.3390/medicina58070965. **M22 IF 2,948**

8. Likic Ladjevic I, Nesic D, Stefanovic A, Kadija S, Vilendecic Z, Pilic I, Dotlic J, Radojevic M, **Milosevic B**, Stefanovic K. Oncologic and reproductive outcomes of fertility-sparing surgery for borderline ovarian tumors: first presentation of 10-year experience from a Serbian referral center. Arch Biol Sci. 2022;74(3):283-290. **M23 IF 0,856**

9. Dotlic J, Nicevic S, Kurtagic I, Radovanovic S, Rancic B, Markovic N, **Milosevic B**, Gazibara T. Hormonal therapy in menopausal transition: implications for improvement of health-related quality of life. Gynecol Endocrinol 2020; 36:327-332 **M23 IF 2,260**

10. Dotlic J, Radovanovic S, Rancic B, **Milosevic B**, Nicevic S, Kurtagic I, Markovic N, Gazibara T.

Mental health aspect of quality of life in the menopausal transition. J Psychosom Obstet Gynaecol 2020. DOI: 10.1080/0167482X.2020.1734789 **M22 IF 2,949**

11. Glisic A, Divac N, Ilic-Mostic T, Bila J, **Milosevic B**, Basailovic M. Surgical complications of cesarean section. Srp Arh Celok Lek 2019;147:688-691 **M23 IF 0,142**

12. Dotlic J, Kurtagic I, Nurkovic S, Kovacevic N, Radovanovic S, Rancic B, **Milosevic B**, Terzic M, Gazibara T. Factors associated with general and health-related quality of life in menopausal transition among women from Serbia. Women Health 2018; 58:278-296 **M22 IF 1,162**

13. Gazibara T, Nurkovic S, Kovacevic N, Kurtagic I, Rancic B, Radovanovic S, **Milosevic B**, Terzic M, Dotlic J. Factors associated with sexual quality of life among midlife women in Serbia. Qual Life Res 2017; 26:2793-2804 **M21 IF 2,392**

14. Dotlic J, Gazibara T, Radovanovic S, Rancic B, **Milosevic B**, Nurkovic S, Kurtagic I, Kovacevic N. Serbian version of the Women Health Questionnaire – psychometric properties. Climacteric 2015; 18:643-650 **M21 IF 2,492**

15. Dotlic J, Gazibara T, Rancic B, Radovanovic S, **Milosevic B**, Kurtagic I, Nurkovic S, Kovacevic N, Utian W. Translation and validation of the Utian Quality of Life Scale in Serbian peri- and postmenopausal women. Menopause 2015; 22:984-992 **M21 IF 3,172**

ОСТАЛИ РАДОВИ У ЧАСОПИСИМА СА JCR ЛИСТЕ

1. STARSurg Collaborative [**Milosevic B**, local collaborative]; EuroSurg Collaborative. Association between multimorbidity and postoperative mortality in patients undergoing major surgery: a prospective study in 29 countries across Europe. Anaesthesia. 2024 May 27. doi:10.1111/anae.16324. Epub ahead of print. **M21a, IF: 10.7/2 = 5.35**

2. STARSurg Collaborative [**Milosevic B**, local collaborative]; EuroSurg Collaborative. Impact of postoperative cardiovascular complications on 30-day mortality after major abdominal surgery: an international prospective cohort study. Anaesthesia. 2024 Feb 2. doi: 10.1111/anae.16220. Epub ahead of print. PMID: 38303634. **M21a, IF: 10.7/2 = 5.35**

РАД У ЧАСОПИСУ КОЈИ ЈЕ УКЉУЧЕН У БАЗУ ПОДАТАКА MEDLINE

1. Dokic M, Sljivancanin D, Babic S, **Milosevic B**. Extreme obesity and total laparoscopic hysterectomy – case report. Serbian medical journal 2022 Jun vol 3:2: 224-227. **M54**

РАД У ЧАСОПИСУ МЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА

1. Dokić M, **Milošević B**, Dotlić J, Đerić T, Andrić L, Babić S, Šljivancanin D. Implikacije pandemije Kovida 19 na laparoskopsku i abdominalnu hirurgiju benignih adneksalnih stanja - iskustvo jednog centra. Medicinska istraživanja. 2023;56(3):19-25. doi: 10.5937/medi56-42044

2. Likić Lađević I, Stefanović K, **Milošević B**, Pilić I, Vilendečić Z, Stojnić J, Beleslin A, Mihaljevic O, Dotlic J. Disgerminom u trudnoći - prikaz slučaja. Medicinska istraživanja. 2023;56(3):91-4. doi: 10.5937/medi56-44402

ЦЕО РАД У ЗБОРНИКУ СА НАЦИОНАЛНОГ СКУПА

1. Plećaš D, Plešinac S, Stojanović N, Pavlović I, **Milošević B**, Petrović D. Feticid – akušerska operacija za prekid odmakle trudnoće. Zbornik radova 61. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 2017;145-151

2. Glišić A, Bila J, Mostić T, **Milošević B**. Hirurške komplikacije carskog reza. Zbornik radova 60. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 2016;154-161

3. Pilić I, Likić Lađević I, Stefanović A, Kadija S, Vilendečić Z, Jeremić K, Terzić M, Pantović S, **Milošević B**, Radojević M, Repac S. Postoperativne komplikacije nakon radikalne vulvektomije sa ingvinofemoralnom limfadenektomijom. Zbornik radova 59. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 2015;337-345.

4. Ljuština S, Buzadžić S, Dotlić J, **Milošević B**, Milić S, Milanović I, Argirović R. Pouzdanost preoperativne dijagnostike u detekciji metastatskih depozita karcinoma endometrijuma u adneksa. Zbornik radova 58. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 2014;379-388

5. Dotlić J, Pantović S, Stefanović A, Jeremić K, Kadija S, **Milošević B**, Milić S, Likić I. Klinička predikcija karcinoma endometrijuma u korelaciji preoperativnih dijagnostičkih metoda i postoperativnog histopatološkog nalaza. Zbornik radova 58. Ginekološko-akušerske nedelje SLD, Beograd, 2014;389-400

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo)

2. PREDMET RADA:

Predmet rada će biti ispitivanje učestalosti trudnoća sa malignim bolestima otkrivenim u toku trudnoće i analiza dijagnostike u toku tih trudnoća, kao i analiza lečenja i ishoda (maternalnih i neonatalnih ishodi) kod pacijentkinja sa malignim bolestima otkrivenim u trudnoći.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

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.

4. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA:

Tokom trudnoća pacijentkinja sa malignim bolestima otkrivenim u trudnoći komplikacije se mogu javiti češće i u većem broju. Broj žena kod kojih je dijagnostikovana maligna bolest tokom trudnoće je u porastu. Ishod trudnoće tokom koje je dijagnostikovana maligna bolest zavisi najviše od vrste i proširenosti maligne bolesti kao i od perioda trudnoće u kojem je malignitet otkriven. Trudnoća komplikovana malignitetom može se dovesti do termina ukoliko je bolest majke moguće kontrolisati. Trudnoća ne utiče direktno na ubrzani tok maligne bolesti.

5. METODE ISTRAŽIVANJA:

Istraživanje će biti sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije i uključiće sve trudnice sa kancerom lečene tokom prethodnih 20 godina (retrospektivno do 2024. godine) kao i sledećih 6 meseci (prospektivni deo). Planira se da se uključi oko 100 pacijentkinja (retrospektivno 90 i prospektivno 10 pacijentkinja).

Selekcija ispitanika

Osnovni parametar uključivanja u studiju je da pacijentkinji koja ima ultrasonografski potvrđenu intrauterusnu vitalnu trudnoću i histopatološku potvrdu postojanje kancera u trudnoći. S obzirom da se u studiji ispituju retka oboljenja ne planira se stratifikacija ispitanika po histopatološkim dijagnozama već se ishodi trudnoće analizirati u ukupnom uzorku.

Instrumenti merenja

Za svaku pacijentkinju biće registrovani sledeći parametri:

- anamnestički ginekološki podaci (životna dob, menarha, redovnost menstrualnog ciklusa, poslednja menstruacija, termin porođaja, tok i ishod prethodnih trudnoća, hronična oboljenja, simptomi i tegobe)
- trimestar trudnoće u kome je postavljena dijagnoza kancera
- tip i lokalizacija tumora (i ginekoloških i ne-ginekoloških)
- primenjeno lečenje (hirurška terapija, hemoterapija, radioterapija, kombinovana hirurška i adjuvantna i hormonska terapija)
- vreme primene terapije (tokom trudnoće, posle trudnoće ili oboje)

- Tok trudnoće i prateće komplikacije (gestaciona oboljenja, kontrakcije, prevremena ruptura vodenjaka, malformacije i stanje fetusa – dobro ili pogoršano tokom trudnoće, tj. intrauterini zastoj u rastu i/ili znaci asfiksije prema Dopler ispitivanju protoka kroz umbilikalne arterije)
- gestacijska starost u kojoj je završena trudnoća (pobačaj ili porođaj)
- vreme porođaja na osnovu nedelje trudnoće – prevremeno ili terminsko;
- način porođaja – vaginalni ili carski rez
- stanje majke
- stanje ploda
- apgar ocena novorodjenčeta
- telesna masa i stanje deteta posle rođenja
- Neželjeni neonatalni ishodi – respiratorni distres sindrom (RDS), intraventrikularna hemoragija (IVH) i nekrotizirajući enterokolitis (NEC).

Statistička analiza

Dobijeni podaci će biti statistički analizirani pomoću SPSS 17 softvera za Windows i korišćenjem standardnih metoda deskriptivne (učestalost, procenat, srednja vrednost, standardna devijacija) i analitičke statistike (Hi2 i t test za procenu razlika u testiranim parametrima između pacijenata, a korelacija za istraživanje povezanosti različitih karakteristika pacijenta i tumora sa ishodima trudnoće). Preživljavanje bez znakova bolesti kao i ukupno preživljavanje pacijentkinja i njihove dece analiziraće se Kaplan Majerovim metodom. U analizi prediktivnih faktora od značaja za ishod trudnoće i maternalne i neonatalne ishode koristiće se Cox-ov proporcijalni, hazardni regresioni model.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Očekuje se da će se komplikacije trudnoće javiti češće i u većem broju tokom trudnoća pacijentkinja sa malignim bolestima otkrivenim u trudnoći a da ishod trudnoće tokom zavisi najviše od vrste i proširenosti maligne bolesti kao i od perioda trudnoće u kojem je malignitet otkriven. Rezultati bi trebalo da pokažu da je broj žena kod kojih je dijagnostikovana maligna bolest tokom trudnoće je u porastu. Očekuje se da trudnoća komplikovana malignitetom može se dovesti do termina ukoliko je bolest majke moguće kontrolisati i da trudnoća ne utiče direktno na ubrzani tok maligne bolesti

7. NAUČNI DOPRINOS:

Savremeni trendovi u postupku sa malignom bolešću dijagnostikovanom tokom trudnoće kreću se ka što ranijoj detekciji i predviđanju mogućih maternalnih i fetalnih komplikacija. Očekuje se da predložena studija pruži uvid u dimenzije problema u našoj sredini pošto do sada slične studije nisu sprovođene.

Studija bi takođe pružila podatke o toku maligne bolesti u trudnoći, bezbednosti primene različitih modaliteta lečenja što bi omogućilo planiranje i personalizovanu terapiju. Takođe podaci dobijeni analizom maternalnih i neonatalnih ishoda trudnoće pružili bi osnovu za pravljenje novih smernica za prevenciju neželjenih dogadjaja u ovim trudnoćama.

8. SPISAK KORIŠĆENE LITERATURE:

1. Frejka S, Sardon JP. First birth trends in developed countries.: persisting parenthood postponement. Demographic research ;15:147-80;2006.
2. Hepner A, Negrini D, Hase EA, Exman P, Testa L, Trinconi AF, Filassi JR, Francisco RPV, Zugaib M, O'Connor TL, Martin MG. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. World J Oncol. 2019 Feb;10(1):28-34. doi: 10.14740/wjon1177. Epub 2019 Feb 26.
3. Pavlidis NA: Coexistence of pregnancy and malignancy. The Oncologist, 2002; 7: 279-87
4. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. Obstet Gynecol , 2009; 114: 568-5724
5. Maggen C, Wolters VERA, Cardonick E, Fumagalli M, Halaska MJ, Lok CAR et al. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy (INCIP). Pregnancy and Cancer: the INCIP Project. Curr Oncol Rep. 2020. doi: 10.1007/s11912-020-0862-7.
6. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019; 30(10): 1601-1612.
7. Lee Y, Roberts C, Dobbins T, Stavrou E, Black K, Morris J, et al; Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study. Br J Obstet Gynaecol. 2012; 119: 1572–1582.
8. Evans SRT, Sarani B, Bhanot P, Feldman E. Surgery in pregnancy. Curr Probl Surg 2012; 49(6): 333–388.
9. Danet C, Araujo M, Bos-Thompson MA, Portolan G, Gautier S, Vanlemmens L, Bonenfant S, Jonville-Béra AP, Cottin J, Vial T, Bavoux F, Montastruc JL, Damase-Michel C, Benevent J, Bourgeois-Mondon I, Lacroix I. Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Dec;27(12):1302-1308.
10. Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, Halaska MJ, Hasenburg A, Johansson ALV, Lambertini M, Lok CAR, Maggen C, Morice P, Peccatori F, Poortmans P, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, van Gerwen M, van den Heuvel-Eibrink M, Zagouri F, Zapardiel I. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Ann Oncol. 2019 Oct 1;30(10):1601-1612.
11. Shigemi D, Aso S, Matsui H, et al. Safety of laparoscopic surgery for benign diseases during pregnancy: a nationwide retrospective cohort study. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26(3): 501–506
12. Montes de Oca MK, Dotters-Katz SK, Kuller JA, Previs RA. Adnexal Masses in Pregnancy. Obstet Gynecol Surv. 2021 Jul;76(7):437-450.
13. Ye P, Zhao N, Shu J, et al. Laparoscopy versus open surgery for adnexal masses in pregnancy: a meta-analytic review. Arch Gynecol Obstet 2019; 299(3): 625–634.
14. Ngu S-F, Ngan H. Chemotherapy in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2016; 33: 86–101.

D. ZAKLJUČAK

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije " Ispitivanje učestalosti i analiza ishoda trudnoće kod pacijentkinja sa malignim bolestima dijagnostikovanim u toku trudnoće'' kandidata dr Branislava Miloševića značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na detaljnije sagledavanje dijagnostike, toka, lečenja i ishoda trudnoća kod pacijentkinja sa malignim bolestima otkrivenim u toku trudnoće.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Branislava Miloševića, ali i mentora prof. dr Katarine Stefanović, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Branislavu Miloševiću odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

_____

1. Prof. dr Saša Kadija

_____

2. Prof. dr Željko Miković

_____

3. Prof.dr Vesna Kesić

_____

4. N. sar. dr Snežana Šušnjar

_____

5. Prof. dr Nenad Šulović

Beograd, 17. 07. 2025. godine