

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

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 17. 3. 2026. године, број 7/XIV-3/3-ДЈ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Испитивање утицаја организованог програма скрининга карцинома грлића материце на инциденцију и морталитет и интервенције које повећавају обухват: систематски преглед и мета-анализа“

кандидата др Иване Никчевић Ковачевић, запослене у Институту за јавно здравље Црне Горе у Подгорици.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Татјана Пекмезовић	Професор	Епидемиологија	МФУБ
др Наташа Милић	Професор	Медицинска статистика и информатика	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Горица Поповић (раније Марић)	Доцент	Епидемиологија	МФУБ
др Биљана Миличић	Професор	Медицинска статистика и информатика	Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду
др Бобан Мугоша	Професор	Епидемиологија	МФУЦГ

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Иване Никчевић Ковачевић написана је на укупно 124 стране и подељена је на следећа поглавља: Увод, циљеви, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и референце. У дисертацији се налази укупно 2 слике, 8 табела и 15 графикана. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и публиковани рад из тезе.

У **уводу** дисертације се даје свеобухватан и систематичан преглед епидемиолошких карактеристика рака грлића материце као једног од водећих малигнитета код жена у свету и значајног јавно-здравственог проблема, са посебним освртом на глобалне и регионалне разлике у инциденцији, морталитету и преживљавању. Детаљно су анализирани етиолошки фактори и патофизиолошки механизми који учествују у настанку ове болести, са посебним фокусом на улогу хуманих папилома вируса (ХПВ), њихову молекуларну биологију, класификацију, онкогени потенцијал, механизме вирусне интеграције и канцерогенезе. Детаљно је анализиран природни ток ХПВ инфекције, фактори ризика за перзистенцију и прогресију ка малигној болести, те патофизиолошки механизми онкогене трансформације.

Посебна пажња посвећена је мерама превенције рака грлића материце, укључујући примарну превенцију путем вакцинације против ХПВ инфекције, као и секундарну превенцију кроз организоване програме скрининга. Детаљно су описани модели организованог и опортунистичког скрининга, основне карактеристике циљне популације, перформансе различитих скрининг тестова, укључујући конвенционалну цитологију, цитологију на течној подлози, ХПВ тестирање, визуелне методе, као и савремене приступе тријажи, додатној дијагностици, третану и даљем праћењу оболелих жена. Посебно су обрађени механизми мониторинга, евалуације и контроле квалитета организованог програма скрининга, као и баланс користи и потенцијалних штетних последица програма, укључујући ризик од лажно позитивних или негативних налаза, прекомерног скрининга, прекомерне дијагностике и лијечења.

Циљеви дисертације су јасно и прецизно дефинисани, а односили су се на испитивање утицаја организованог програма скрининга рака грлића материце на

инциденцију и морталитет од ове болести, као и на испитивање утицаја различитих стратегија позивања и интервенција на повећање обухвата циљне популације скринингом.

У поглављу **Материјал и методе** наведено је да се ради о систематском прегледу литературе и мета-анализи спроведеној у складу са PRISMA 2020 смерницама. Претраживање литературе извршено је у релевантним електронским базама података, укључујући PubMed, Scopus и Web of Science, у периоду од почетка до 23. марта 2025. године, применом унапред дефинисане стратегије претраживања. Студије су селектоване на основу јасно дефинисаних критеријума укључивања и искључивања, а поступак селекције укључивао је преглед наслова, сажетака и пуног текста публикација од стране два независна истраживача и у случају неслагања консултован је трећи независни истраживач. Детаљно су описани поступци екстракције података, процене методолошког квалитета студија, процене ризика од пристрасности, као и статистичке процедуре коришћене у синтези резултата.

Статистичка обрада података спроведена је применом одговарајућих аналитичких метода карактеристичних за систематске прегледе и мета-анализе, укључујући израчунавање мера ефекта, процену хетерогености студија и анализу публикационе пристрасности, са циљем процене утицаја организованог скрининга на инциденцију и морталитет од рака грлића материце, као и идентификације најучинковитијих интервенција за повећање обухвата скринингом.

У поглављу **Резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати. Приказан је утицај организованих програма скрининга на смањење инциденције и морталитета од рака грлића материце, уз анализу величине ефекта у различитим популацијама и контекстима. Приказани су резултати мета-анализа интервенција усмерених на повећање обухвата скринингом. Резултати су представљени прегледно, уз адекватну употребу табеларних и графичких приказа.

Дискусија је написана јасно, систематично и прегледно, уз критичко разматрање добијених резултата и њихово поређење са налазима других релевантних истраживања. Посебно су анализиране импликације резултата за јавно здравље, организацију програма скрининга и здравствену политику, са нагласком на значај организованог приступа скринингу и примене ефикасних интервенција за повећање обухвата. Ауторка

је критички и свеобухватно размотрила предности и ограничења доступних научних доказа, као и значај добијених налаза у контексту унапређења превенције рака грлића материце.

Закључци сажето, јасно и прецизно приказују најзначајније налазе који су проистекли из резултата рада. Истакнут је значај организованог скрининга у смањењу инциденције и морталитета од рака грлића материце, као и важност примјене ефикасних стратегија за повећање обухвата циљне популације, са директним импликацијама за креирање политике организованог програма скрининга, засноване на доказима.

Коришћена **литература** садржи списак од 196 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације, утврђено је подударање текста у износу од 6%.

У поступку провере оригиналности докторске дисертације уочено је одређено преклапање текста са укупно 80 извора, при чему су сва извора евидентирана у степену преклапања од 1%. Реч је о оригиналном научном раду проистеклом из истраживања у оквиру докторске дисертације др Иване Никчевић Ковачевић.

Садржајно и концептуално, дисертација представља оригиналан научни рад, а уочена поклапања не утичу на њену научну самосталност и ауторски допринос, 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

Претраживањем три електронске базе података (PubMed, Scopus и Web of Science) регистровано је 10.407 потенцијално релевантних референци, уз додатних 151 публикацију идентификовану прегледом секундарних извора. Након уклањања дупликата, прегледано је 5.538 референци у форми наслова и сажетка, а 274 студије анализиране су у фази читања пуног текста. Критеријуме за укључивање испунила је укупно 53 студије: 14 студија случајева и контрола о утицају скрининга на инциденцију, 4 о утицају на морталитет и 35 експерименталних студија о стратегијама позивања.

Методолошки квалитет опсервационих студија процењен је применом адаптиране Newcastle–Ottawa скале, а квалитет интервентних студија Cochrane Risk of Bias алатом верзије 2.0. Међу студијама о инциденцији, највећи број оцјењен је са 7–8/9 поена, а све четири студије о морталитету добиле су максималну оцену 9/9. Међу рандомизованим контролисаним студијама, низак ризик од пристрасности утврђен је у 34,4%, умерен у 34,4% и висок у 31,3% студија.

Утицај организованог скрининга на инциденцију: Укупна популација обухваћена студијама о инциденцији бројала је 174.505 жена (17.083 случаја и 157.422 контроле). Жене које су редовно учествовале у организованом програму скрининга имале су статистички значајно мању вероватноћу обољевања у поређењу са неучесницама ($OR=0,40$; 95% CI 0,29–0,55). Насупрот томе, жене које су нередовно учествовале имале су готово једнак ризик за развој рака грлића материце као и жене које нису учествовале ($OR=1,08$; 95% CI 0,46–2,53), без статистички значајне разлике. Жене које никада нису биле учеснице програма скрининга имале су значајно већи ризик за развој болести ($OR=2,69$; 95% CI 1,81–4,00). У свим анализама утврђена је висока хетерогеност међу студијама ($I^2=95,1$ – $98,0\%$), а формални тестови публикационе пристрасности (Eggerov и Beggov тест) нису указали на присуство систематске пристрасности.

Утицај организованог скрининга на морталитет: Укупна популација обухваћена студијама о морталитету бројала је 12.245 жена (1.808 случаја и 10.437 контрола). Редовне учеснице програма скрининга имале су статистички значајно мању вероватноћу смртог исхода од рака грлића материце у поређењу са неучесницама ($OR=0,31$; 95% CI 0,16–0,58), уз умерену до високу хетерогеност међу студијама

($I^2=85,1\%$). Резултати Funnel plot-a и Egger-овог теста ($p=0,290$) нису указали на публикациону пристрасност.

Стратегије позивања и обухват скринингом: Укупна студијска популација обухваћена network мета-анализом стратегија позивања бројала је 474.721 жену, подијељену на 319.269 у интервентној и 155.452 у контролним групама (без интервенције, опортунистички скрининг и уобичајни третман). Спроведене су двије network мета-анализе: Intention-to-treat и сензитивна анализа по протоколу.

У **Intention-to-treat** анализи, у поређењу са контролном групом без интервенције, статистички значајно виши обухват скринингом постигнут је примјеном следећих стратегија: телефонски позив (OR 2,03; 95% CrI 1,27–3,23), ХПВ самоузорковање (opt-in) (OR 1,75; 95% CrI 1,12–2,73), ХПВ самоузорковање (opt-out) (OR 3,10; 95% CrI 2,10–4,53), аутоматизовани позив (OR 1,95; 95% CrI 1,02–3,72) и позивно писмо са накнадним телефонским позивом (OR 3,23; 95% CrI 1,29–8,19). ХПВ самоузорковање (opt-out) издвојило се као стратегија са најшире доказаном супериорношћу – показало је значајно вишу учинковитост у поређењу са позивним писмом (OR 2,17), позивним писмом уз информативни летак (OR 2,05), едукативним памфлетом (OR 2,73), подсјетником за лјекара (OR 1,92) и ХПВ самоузорковањем (opt-in) (OR 1,76).

Сензитивна анализа (**per-protocol**), спроведена на популацији од 169.522 жене, потврдила је робусност главне анализе уз мању хетерогеност ($SD=0,51$; 95% CrI 0,32–0,80). ХПВ самоузорковање (opt-out) и телефонски позив доследно су се издвојили као стратегије супериорне у односу на све три контролне групе. ХПВ самоузорковање (opt-out) довело је до 3,24 пута вишег обухвата у односу на групу без интервенције, 3,99 пута у односу на уобичајни третман и 4,22 пута у односу на опортунистички скрининг.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Резултати приказани у овој дисертацији у складу су са подацима из литературе и представљају значајан научни допринос систематизацији доказа у овој области. Утврђена заштитна улога организованог програма скрининга на смањење инциденције за 60% и смањење морталитета за 69% у поређењу са неучествовањем у складу је са резултатима раније спроведених систематских прегледа, у којима је ризик од обољевања редовно скринираних жена смањен за 66–71% и умирања између 41% и 92%. Налаз да нередовно учешће у организованом програму скрининга не пружа

значајан заштитни ефекат ($OR=1,08$) представља важан и оригиналан допринос, наглашавајући да само постојање програма није довољно већ је кључна његова функционална имплементација и способност да обезбиједи висок и континуиран одазив циљне популације

У погледу стратегија позивања, налаз о супериорности ХПВ самоузорковања (opt-out) у односу на ХПВ самоузорковање (opt-in) и рутинско позивање у оквиру организованог програма скрининга у складу је са резултатима недавно спроведених систематских прегледа и мета-анализа. Кандидаткиња наводи да ХПВ самоузорковање (opt-out) постиже боље обухвате у старијим добним групама и у земљама у којима скрининг програм није широко доступан. Резултати моделовања указују да ће се повећањем обухвата тестирањем за само 10% смањити број умрлих жена од рака грлића материце за 81 особу на 100.000 из циљне популације у само једној години. Посебно је истакнута важност утицаја Ковид-19 пандемије на обухват скринингом и могући пораст инциденције инвазивног рака у наредним годинама. Коришћена литература обухвата 196 референци актуелних у овој области.

Е) Објављени радови који чине дио докторске дисертације

Kovačević IN, Jovanović A, Ristić J, Milić N, pekmezović T. Effect of Organized Cervical Cancer Screening Programs on Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Prevention* (2026). <https://doi.org/10.1007/s10935-026-00908-8>. M22, ИФ=2,5.

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Иване Никчевић Ковачевић је спроведено уз сагласност Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 24.02.2022. године, под бројем 1322/II-1, а изјава да истраживање за потребе дисертације није рађено у здравственој установи потписана је 16.06.2026. године .

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Испитивање утицаја организованог програма скрининга карцинома грлића материце на инциденцију и морталитет и интервенције које повећавају обухват: систематски преглед и мета-анализа" др Иване Никчевић Ковачевић истиче се по свеобухватном приступу синтези научних доказа у области превенције рака грлића материце. Ово је прва мета-анализа која истовремено обједињује процену утицаја организованог скрининга на инциденцију и морталитет са проценом учинковитости стратегија позивања, примењујући напредну мрежну мета-анализу у Bayesian оквиру.

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.

Посебна вредност дисертације огледа се у томе што представља прву мета-анализу у литератури која квантификује утицај организованог програма скрининга на инциденцију и морталитет од рака грлића материце и то управо у реалним популационим условима, у оквиру функционишућих националних програма, чиме добијени налази непосредно одражавају стварни јавноздравствени допринос организованог програма скрининга. Добијени резултати пружају снажну доказну основу за обликовање националних политика скрининга, оптимизацију алокације јавноздравствених ресурса и доношење одлука заснованих на доказима у превенцији малигних болести репродуктивног система жена.

Посебна вредност дисертације огледа се у примени мрежне мета-анализе са Bayesian моделом насумичних ефеката, чиме је омогућено истовремено поређење 26 различитих стратегија позивања. Добијени резултати могу послужити као основа за унапређење националних програма скрининга рака грлића материце, посебно у земљама у којима је обухват скринингом тренутно на ниском нивоу и као доказна основа за доносиоце одлука при увођењу или унапређивању организованих програма скрининга.

На основу свега наведеног, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Иване Никчевић Ковачевић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 16. 6. 2026. године

Чланови Комисије:

Доц. др Горица Поповић

Проф. др Биљана Миличић

Проф. др Бобан Мугоша

Ментор1:

Проф. др Татјана Пекмезовић

Ментор2:

Проф. др Наташа Милић
