

MINISTARSTVO ZDRAVSTVA

Posebni program za probir i rano
otkrivanje raka prostate

Zagreb, siječanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	3
1.1 PREGLED ISTRAŽIVANJA O PROGRAMIMA PROBIRA.....	3
1.2 DOSADAŠNJE SPOZNAJE	5
1.3 SAŽETAK ISKUSTAVA IZ DOSADAŠNJIH STUDIJA.....	6
1.4 PREDLOŽENI ALGORITAM EUROPSKE RADNE SKUPINE	7
1.5 EPIDEMIOLOŠKI PODATCI	7
1.6 INCIDENCIJA I MORTALITET U RH I EUROPI.....	7
2. POSEBNI PROGRAM ZA PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PROSTATE	11
2.1. UVOD	11
2.2 ORGANIZACIJA POSEBNOG PROGRAMA	12
2.2.1 OČEKIVANA VELIČINA POPULACIJE U POSEBNOM PROGRAMU	12
2.2.2 CILJNA SKUPINA	12
2.2.3 POPULACIJA U RIZIKU U REPUBLICI HRVATSKOJ I U GRADU ZAGREBU	13
2.2.4 TESTOVI PROBIRA I DALJNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI.....	13
2.2.5 PROTOKOL POSEBNOG PROGRAMA	16
2.2.6. CILJEVI POSEBNOG PROGRAMA	19
2.2.7 DIJAGRAM TOKA ZA POSEBNI PROGRAM	20
3. KONTROLA KVALITETE POSEBNOG PROGRAMA ZA PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PROSTATE	21
3.1 STANDARDIZIRANA DOKUMENTACIJA	21
3.2 STANDARDI KVALITETE POSEBNOG PROGRAMA	22
3.3 KONTROLA KVALITETE	22

3.4 TEHNIČKI ZAHTJEVI OPREME	23
3.5 PROCJENA RIZIKA I OGRANIČENJA PROBIRA	23
4. POKAZATELJI PROVEDBE I ODGOVARAJUĆE BAZE PODATAK ZA IZVJEŠTAVANJE	24
5. PRAĆENJE I EVALUACIJA POSEBNOG PROGRAMA	26
6. PROCJENA FINACIJSKIH SREDSTAVA	27
7. RASPODJELA SREDSTAVA PO DTP-U ZA POSEBAN PROGRAM	28
8. INFORMATIČKA I PODATKOVNA PODRŠKA	32
9. DODATNE AKTIVNOSTI	34
10. KLJUČNI DIONICI	35
11. ZAŠTITA PODATAKA	36
12. ZAKLJUČAK	37
13. ČLANOVI RADNE SKUPINE	38
14. REFERENCE	39

1. UVOD

Rak prostate jedan je od vodećih uzroka smrti od raka u mnogim razvijenim zemljama (1). Bolest ima dugotrajnu, asimptomatsku fazu ograničenu na prostatu, a obično je neizlječiva kada se pojave simptomi. Mjerenje razine prostata specifičnog antigena (PSA) uvedeno je u Hrvatsku tijekom 1990-ih kako bi se identificirali asimptomatski muškarci s rakom prostate. PSA iako ima veliku osjetljivost kao marker potencijalno smrtonosnog raka prostate, ali ima nisku specifičnost (2). Umjereno povišene vrijednosti PSA (4-10 ng/mL) češće su uzrokovane benignom hiperplazijom prostate nego rakom prostate (3, 4). Budući da digitorektalni pregled i transrektalni ultrazvuk ne mogu isključiti klinički značajan rak prostate, sistematska biopsija prostate postala je standardna dijagnostička metoda za muškarce s povišenim vrijednostima PSA (≥ 4 ng/mL). Rezultati višegodišnje, multicentrične randomizirane probirne studije koja se provodi u Europi pokazuju da se smrtnost od raka prostate može smanjiti probirom, ali i da upotreba sistematskih biopsija dovodi do neprihvatljivo visokih stopa prekomjerno dijagnosticiranog raka prostate (5).

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, provedeno je više istraživanja koja su posvećena razvoju dijagnostičkih metoda koje selektivnije identificiraju muškarce s potencijalno smrtonosnim rakom prostate. Važan napredak bilo je uvođenje multiparametrijske magnetske rezonancije (mpMR) prije biopsije i biopsija usmjerena na lezije identificirane na mpMR (6-10). Ostali važni pomaci uključuju biomarkere i nomograme koji mogu pomoći u identifikaciji muškaraca koji, unatoč umjereno povišenoj vrijednosti PSA, vjerojatno nemaju potencijalno smrtonosni rak prostate (11). Osim toga, izmjene Gleasonovog sustava određivanja gradusa raka prostate dovele su do definicije najnižeg zbroja (Gleasonov zbroj 3+3=6) koja sada isključivo obuhvaća klinički neznčajne, polako rastuće karcinome s minimalnim metastatskim potencijalom (12-15).

Ovi pomaci potaknuli su Vijeće Europske unije te je u prosincu 2022. godine u okviru plana „Europe beating cancer“ podržano uvođenje ranog otkrivanja raka prostate (16). Preporukom se predlažu mjere te procjena izvedivost i učinkovitost organiziranog probira na rak prostate za muškarce na temelju testiranja prostata specifičnog antigena (PSA) u kombinaciji s multiparametrijskom magnetnom rezonancijom.

1.1 PREGLED ISTRAŽIVANJA O PROGRAMIMA PROBIRA

U tijeku je više različitih randomiziranih istraživanja probira i više manjih studija koje koriste probir raka stratificiran prema riziku. Ovdje su prikazane tri velike reprezentativne studije.

PROSCREEN – Finska

ProScreen studija istražuje algoritam probira koji uključuje PSA, serumski panel s četiri kalikreina (4Kscore)

i mpMR s ciljanim biopsijama. Primarni ishod je smrtnost od raka prostate nakon 15 godina praćenja. Sekundarni ishodi uključuju kumulativnu incidenciju niskog stupnja karcinoma te lokalno uznapredovanog ili metastatskog raka prostate nakon 5 godina.

ProScreen obuhvaća ciljnu dobnu skupinu od 55 do 63 godine u cijeloj muškoj populaciji na području istraživanja. Ukupno 117.000 muškaraca (početni protokol: 67.000 muškaraca) randomizirano je u omjeru 1:3 u skupinu probira i kontrolnu skupinu (uključivanje je u tijeku). Kako bi se osigurala reprezentativna populacija unutar studije, randomizacija se provodi prije pristanka u skupinu probira i bez pristanka u kontrolnu skupinu. Muškarci u skupini s probirom s PSA $\geq 3,0$ ng/mL imaju test 4Kscore, a oni s pozitivnim rezultatom 4Kscore ($\geq 7,5\%$) upućuju se na mpMR prostate. Muškarci sa sumnjivom lezijom na mpMR-u (PI-RADS ocjena ≥ 3) upućuju se na ciljanu biopsiju prostate; oni s ne-sumnjivom na mpMR-u i gustoćom PSA $\geq 0,15$ ng/mL/cm³ upućuju se na sistematsku biopsiju prostate. Muškarci s PSA $< 1,0$ ng/mL ponovno su pozvani nakon 6 godina, muškarci s PSA 1,0–2,9 ng/mL nakon 4 godine, a muškarci s PSA $\geq 3,0$ ng/mL i bez raka nakon 2 godine. Rezultati ponovljenih krugova probira očekuju se unutar nekoliko godina.

ProScreen studija je uključena u rutinsku kliničku praksu, a probirna intervencija je komponenta jedinstvena za ciljnu skupinu. Ovaj pristup poboljšava izvedivost i usporedivost između skupina u studiji, smanjuje troškove i olakšava provedbu studije. Nadalje, promjene u kliničkim, dijagnostičkim ili terapijskim praksama tijekom vremena automatski su uključene.

PROBASE - Regija Münchena

PROBASE istražuje učinkovitost probira temeljenog na PSA s mpMR-om te sistematskom i ciljanom biopsijom, uspoređujući početnu dob od 45 naspram 50 godina (17, 18). Primarni ishod je metastatski rak prostate prije 60. godine. Više od 400.000 muškaraca je pozvano od 2014. do 2019. godine, od kojih je otprilike 11 % pristalo sudjelovati. Od 23.301 sudionika koji su nasumično podijeljeni u probiru od 45 godina, 1,5 % imalo je početnu PSA vrijednost $\geq 3,0$ ng/mL. Ti muškarci su ponovno testirani na PSA 2 tjedna kasnije; samo polovica njih je tada još uvijek imala PSA $\geq 3,0$ ng/mL. 179 muškaraca s ponovno povišenim PSA $\geq 3,0$ ng/mL (0,8 % od muškaraca koji su bili inicijalno testirani na PSA) i 7 muškaraca koji nisu imali ponovno testiranje PSA upućeni su na MR i biopsiju prostate. Od 120 muškaraca koji su imali biopsiju, 33 su imala Gleason-zbroj ≥ 7 (0,1% muškaraca koji su inicijalno testirani na PSA) (17). Muškarci s PSA $< 1,5$ ng/mL ponovno su pozvani nakon 5 godina, a muškarci s PSA 1,5-2,9 ng/mL nakon 2 godine. Sudjelovanje na zakazanim probirnim pregledima tijekom prvih 6 godina variralo je od 70% do 79% među skupinama s različitim rizicima (19).

Gothenburg-2 studija (Švedska)

Gothenburg-2 je populacijska, randomizirana studija koja ispituje tri glavna istraživačka pitanja (20):

- Smanjuje li algoritam probira s prebiopsijskim mpMR-om kod muškaraca s PSA $\geq 3,0$ ng/mL i ciljanim biopsijama otkrivanje klinički neznajnog karcinoma, istovremeno održavajući dovoljno otkrivanje klinički značajnog karcinoma, u usporedbi sa sistematskom biopsijom kod svih muškaraca s PSA $\geq 3,0$ ng/mL?
- Detektira li prag PSA vrijednosti od 1,8 ng/mL više klinički značajnih karcinoma bez povećanja prekomjernih dijagnoza?
- Smanjuje li probir s PSA-om, prebiopsijskim MRI-om i ciljanim biopsijama smrtnost od raka prostate u usporedbi s ne-pozvanom kontrolnom skupinom?

Od 2015. do 2020. identificirano je 58.225 muškaraca u dobi od 50 do 60 godina bez dijagnoze raka prostate putem registra stanovništva i nasumično su podijeljeni u omjeru 2:1 u skupinu probira ili kontrolnu skupinu bez prethodnog pristanka. Od 38.775 muškaraca pozvanih u skupinu probira, sudjelovalo je 17.980 (46%) i dalje su nasumično dodijeljeni u jednu od tri grane studije probira propisane algoritmom. Muškarcima se ponovno poslao poziv s razmakom od 2-8 godina do dobi od 63-76 godina. Intervali probira i dob prestanka ovisili su o vrijednosti PSA.

Rezultati dijagnostičkih ishoda prvog kruga probira za muškarce s PSA $\geq 3,0$ ng/mL nedavno su objavljeni (8). U kombiniranim grupama 2 i 3 (samo ciljane biopsije s mpMR-om), 2,8% pozvanih muškaraca imalo je biopsiju, u usporedbi s 6,8% u skupini 1 (sistematska biopsija). Klinički neznajčan karcinom (Gleason-zbroja 3+3=6) otkriven je kod 66 muškaraca u grupama 2 i 3, i kod 72 muškaraca u skupini 1: relativni rizik 0,46 (95% CI 0,33 do 0,64), apsolutno smanjenje rizika 0,7%. Karcinom Gleason-zbroja ≥ 7 otkriven je kod 110 muškaraca u grupama 2 i 3, i kod 68 muškaraca u skupini 1: relativni rizik 0,81 (95% CI 0,6 do 1,1), apsolutno smanjenje rizika 0,2%. Od 10 karcinoma Gleason-zbroja 3+4=7 otkrivenih samo na sistematskim biopsijskim uzorcima, 7 ih je bilo stadija T1c i 6 je imalo <5% Gleasonovog uzorka 4; nijedan nije imao Gleason-zbroj $\geq 4+3=7$. Rezultati ponovljenih krugova probira planiraju se objaviti 2023. - 2024., a podaci o smrtnosti od raka prostate u 2027. godini.

1.2 DOSADAŠNJE SPOZNAJE

Europska randomizirana studija za probir na rak prostate koristila je prostata specifični antigen (PSA) >3 ng/mL ili suspektni digitorektalni pregled (DRP) za odabir muškaraca za standardnu transrektalnu biopsiju. Studija je izvijestila o smanjenju smrtnosti od raka prostate za 20% nakon 16 godina, ali bila je povezana s značajnim stupnjem pretjerane dijagnoze i pretjeranog liječenja (5).

Niz studija je pokazao da, kod muškaraca s povišenim PSA i/ili suspektnim digitorektalnim pregledom

(DRP), mpMR pregled između PSA i biopsije prostate smanjuje nepotrebne biopsije i kasniju dijagnozu neagresivne bolesti; te detektira više klinički značajnih bolesti nego standardna biopsija sama (21-23).

U PROMIS studiji, u kliničkoj populaciji definiranoj povišenim PSA-om ili suspektnim digitorektalnim pregledom (DRP), utvrđeno je da je više od polovine značajnih karcinoma vidljivih na mpMR-u bilo propušteno pri standardnoj transrektalnoj biopsiji (24).

mpMR lezije su pozitivno korelirane s višim histološkim stupnjem i volumenom raka prostate(25).

1.3 SAŽETAK ISKUSTAVA IZ DOSADAŠNJIH STUDIJA

Prema istraživanjima drugih nacija i skupina za očekivati je sljedeće ishode:

1. U pozvanoj populaciji odaziv će biti oko 30-50%
2. U populaciji 50-63 godine starosti oko 10% muškaraca će imati povišene vrijednosti PSA
3. Od muškaraca s povišenim vrijednostima PSA 50% će imati pozitivan nalaz na mpMR-u
4. Potreba za mpMR-om se može smanjiti upotrebom testova poput 4K ili Stockholm3 koji će biti pozitivni u 70% muškaraca s povišenim vrijednostima PSA
5. Ako je PSA povišen, a mpMR negativan onda treba planirati sistematsku biopsiju kod gustoće PSA>0.15
6. Kod muškaraca s povišenim PSA i pozitivnim mpMR-om biopsija će biti pozitivna u 50% slučajeva

U nastavku praćenja muškaraca s negativnim vrijednostima PSA preporuka je koristiti početnu vrijednost PSA za procjenu termina novog testiranja u razdoblju od 6 mjeseci do 5 godina.



Slika 1. Prolazak sudionika kroz predloženi program probira i očekivani rezultat

1.4 PREDLOŽENI ALGORITAM EUROPSKE RADNE SKUPINE

Europsko urološko društvo je 2021. godine, kao odgovor na ranije preporuke o smanjenju upotrebe PSA testiranja te posljedično uočenu migraciju bolesti prema višim stadijima, izdalo prijedlog preporuka o korištenju PSA testiranja uz prilagodbu rizika (26, 27). U predloženom algoritmu koristi se razina PSA, digitorektalni pregled, obiteljska anamneza, gustoća PSA i nomogram kako bi se odredilo koji pacijenti trebaju učiniti mpMR. Nakon što je poznat mpMR nalaz, vrši se reklasifikacija rizika za rak prostate te odluka o biopsiji prostate. Na ovaj način se očekuje smanjenje stupnja pretjeranog dijagnosticiranja i pretjeranog liječenja.

1.5 EPIDEMIOLOŠKI PODATCI

Rak prostate je najčešći novodijagnosticirani rak muškaraca u Europskoj uniji (EU). Prema procjenama Europske komisije za 2020. godinu, bilo je preko 335.000 novih slučajeva raka prostate u EU-27 zemljama (23% svih dijagnosticiranih zloćudnih bolesti u muškaraca u 2020.). Sa 70.000 smrti u 2020. u EU-27 (10% svih smrti od raka), rak prostate je bio na trećem mjestu po smrtnosti u muškaraca, iza raka pluća i raka debelog i završnog crijeva.

Od 2016. godine, rak prostate je najčešći novodijagnosticirani rak u muškaraca u Hrvatskoj, s godišnjim brojem novih slučajeva koji se približavao broju od 3000. Međutim, prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak u 2020. godini dijagnosticirano je 2.299 (gruba stopa 116,8/100 000) slučajeva raka prostate, što je pad od oko 20% u odnosu na prethodne godine, a što je povezano s COVID-19 pandemijom.

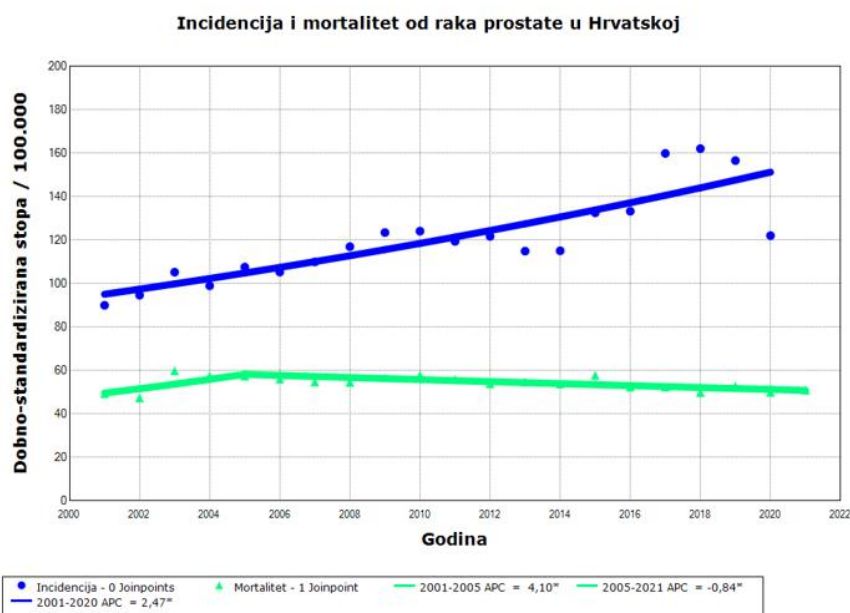
Prema posljednjim dostupnim podacima o mortalitetu u Hrvatskoj u 2021. godini je rak prostate bio 9. vodeći uzrok smrti kod muškaraca, s 805 (gruba stopa 43,1/100 000) smrtnih slučajeva. To je treći najčešći zloćudni uzrok smrti u muškaraca, nakon raka pluća i raka debelog i završnog crijeva. Najviše dobro specifične stope incidencije bilježimo u dobi od 70-74 i 75-79 godina, dok mortalitet raste s dobi i najviši je u skupini 85+. Prosječna dob pri dijagnozi (medijan) u 2020. godini je bila 70 godina.

1.6 INCIDENCIJA I MORTALITET U RH I EUROPI

Prema procjenama Zajedničkog istraživačkog centra (engl. *Joint Research Centre, JRC*) Europske komisije za 2020. godinu smo na 23. mjestu po incidenciji raka prostate u EU-27 (nižu stopu imaju Rumunjska, Grčka, Italija i Poljska, a najvišu Irska, Estonija i Švedska), dok smo po mortalitetu na visokom 10. mjestu, iznad prosjeka EU-27. Najviši mortalitet zabilježen je u baltičkim zemljama, Slovačkoj i Poljskoj, a najniži na

jugu Europe, u Italiji, Španjolskoj i Malti.

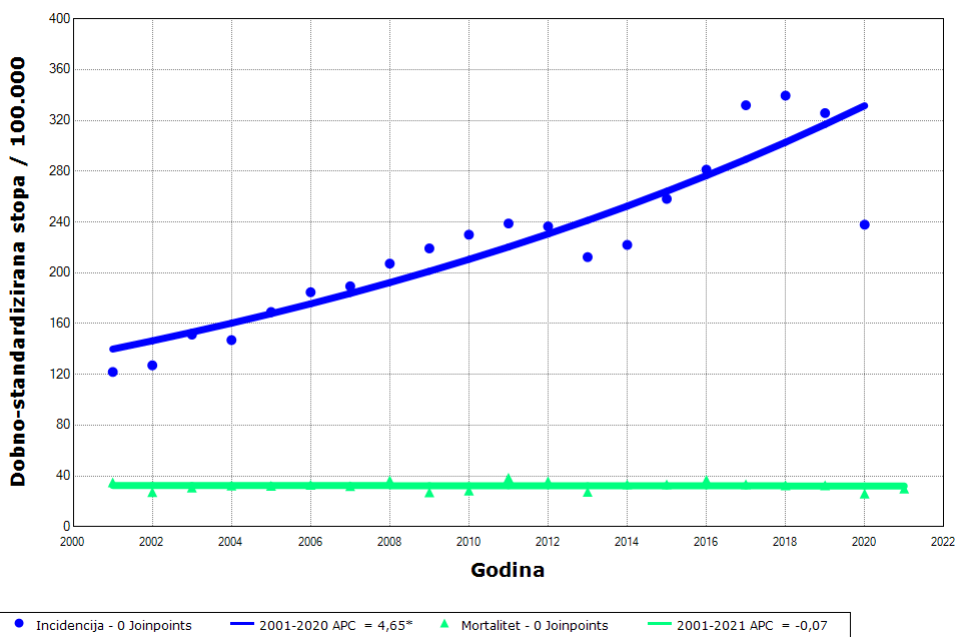
Incidencija raka prostate je u porastu u većini razvijenih zemalja svijeta (iako je u nekima stabilna, pa čak i pada), dok je mortalitet u padu. Takav trend bilježimo i u Hrvatskoj, u posljednjih 20 godina (2001.-2020.) prosječan godišnji porast dobno standardizirane stope incidencije iznosi 2,5%, dok od 2005. do 2021. godine dobno standardizirana stopa smrtnosti od raka prostate pokazuje prosječan godišnji pad od -0,8%.



Slika 2. Trendovi dobno-standardiziranih stopa incidencije (2001.-2020.) i mortaliteta (2001.- 2021.) od raka prostate u Hrvatskoj (Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

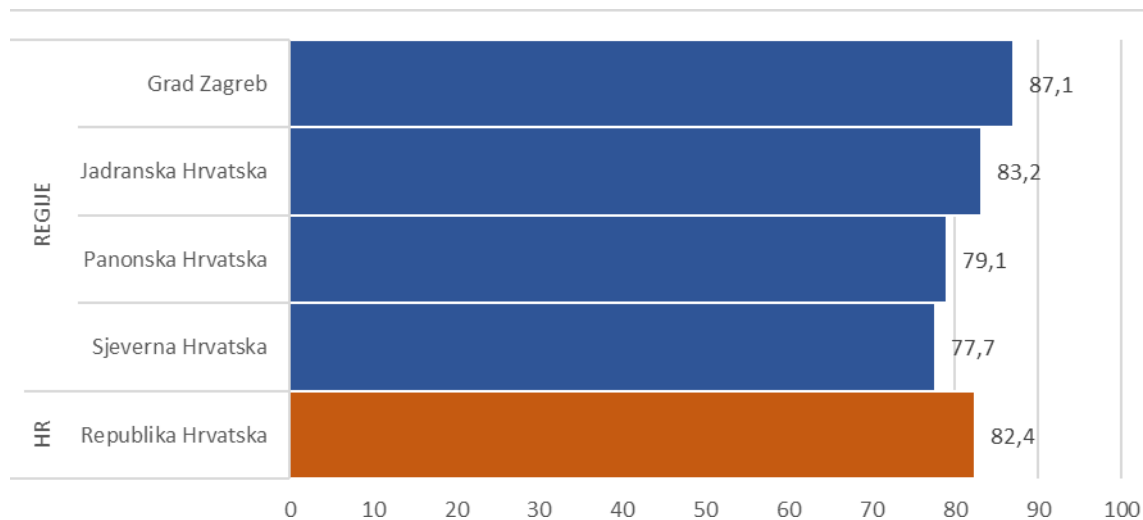
Kod muškaraca u dobi od 55 do 69 godina porast incidencije je izraženiji i iznosi prosječno 4,6% godišnje od 2001. do 2020. godine, dok je trend mortaliteta stabilan u cijelom promatranom razdoblju.

Incidencija i mortalitet od raka prostate u Hrvatskoj, dob 55-69



Slika 3. Trendovi dobno-standardiziranih stopa incidencije (2001.-2020.) i mortaliteta (2001.- 2021.) od raka prostate u Hrvatskoj u dobi od 55-69 godina (Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

Petogodišnje čisto preživljenje (engl. *net survival*) od raka prostate prema CONCORD-3 istraživanju za bolesnike dijagnosticirane između 2010.-2014. godine u Hrvatskoj je iznosilo 80,9%, što nas je smještalo u skupinu 5 europskih zemalja s najlošijim preživljenjem. Prema najnovijim dostupnim podacima Registra za rak, petogodišnje čisto preživljenje za bolesnike dijagnosticirane od 2012. do 2016. godine (i praćene do kraja 2021. godine) iznosi 82,4%, uz prisutne značajne razlike po regijama prebivališta bolesnika (od 77,7% u Sjevernoj Hrvatskoj do 87,1% u Gradu Zagrebu).



Slika 4. Petogodišnje čisto preživljenje za bolesnike s rakom prostate dijagnosticirane od 2012.- 2016. (Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

Podaci o ukupnoj prevalenciji raka prostate (broju osoba koje žive s dijagnozom raka prostate postavljenom nekad tijekom života) pokazuju da je na kraju 2020. godine u Hrvatskoj bilo 20.115 muškaraca, odnosno oko 1% ukupne muške populacije u Republici Hrvatskoj.

Recentni trendovi incidencije i mortaliteta od raka prostate u Hrvatskoj u 21. stoljeću slični su trendovima drugih usporedivih zemalja. Smanjenje mortaliteta, iako ohrabrujuće, vidljivo je samo kod muškaraca starijih od 70 godina i nije toliko izraženo kao u zemljama sjeverne i zapadne Europe.

2. POSEBNI PROGRAM ZA PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PROSTATE

2.1. UVOD

Posebni program za probir i rano otkrivanje raka prostate (Posebni program) implementira se na temelju preporuke Vijeća Europske unije iz prosinca 2022. o probiru raka, a kako bi se smanjila smrtnost povezana s rakom i incidencija invazivnih vrsta raka. Preporukom Vijeća od 9. prosinca 2022. o jačanju prevencije ranim otkrivanjem: novi pristup EU-a probiru raka kojom se zamjenjuje Preporuka Vijeća 2003/878/EZ 2022/C 473/0 utvrđuju se preporuke o probiru raka u EU za pojedina sijela raka. Njome se države članice EU potiče da provode populacijske programe probira s osiguranom kvalitetom te je ključna za poboljšanje probira raka i osiguravanje pristupa većine ljudi u ciljnim dobnim skupinama, iz svih socioekonomskih kategorija i iz svih područja, organiziranim probirima.

Napominje se kako se pri provedbi novih programa probira treba uzeti u obzir nacionalni kontekst, koji uključuje ljudske i financijske resurse, cjenovnu pristupačnost, kao i kapacitete zdravstvene zaštite u državama članicama. Uzimajući u obzir preliminarne dokaze i brojne oportunističke probire koji su u tijeku u Europi i u svijetu, države bi trebale razmotriti postupno djelovanje, među ostalim pilot-projekte i daljnje istraživanje, pri ocjenjivanju izvedivosti i djelotvornosti provedbe organiziranih programa kojima je cilj osigurati odgovarajuće upravljanje i kvalitetu na temelju provjere vrijednosti antigena specifičnog za prostatu (PSA) kod muškaraca i dodatne magnetne rezonancije (MR) kao kontrolnog testa.

Slijedom preporuka, Posebni program implementirat će se i provesti sa svrhom ocjenjivanja izvedivosti i djelotvornosti provedbe organiziranog programa probira na nacionalnoj razini. Prije sveobuhvatnog nacionalnog programa probira provest će se Posebni program u trajanju od 12 mjeseci unutar kojih se obavlja odabir pacijenata i provode dijagnostički testovi. U planu je provesti analizu rezultata i ishoda. Temeljem analize i, u međuvremenu, eventualnih novih spoznaja u literaturi, Povjerenstvo za izradu Nacrta prijedloga Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka prostate (Povjerenstvo) će izvršiti dodatne promjene pri pripremi i organizaciji Nacionalnog programa probira na rak prostate u Hrvatskoj (Nacionalni program). Nakon provedenog Posebnog programa u planu je donijeti i započeti provedbu Nacionalnog programa te kroz sljedeće 3 godine, uključiti/pozvati ciljanu populaciju na nacionalnoj razini. Temeljem rezultata i evaluacije Posebnog programa, organizirat će se i implementirati Nacionalni program, imajući na umu učinkovitost, financijsku isplativost i preporuke stručnih institucija.

2.2 ORGANIZACIJA POSEBNOG PROGRAMA

2.2.1 OČEKIVANA VELIČINA POPULACIJE U POSEBNOM PROGRAMU

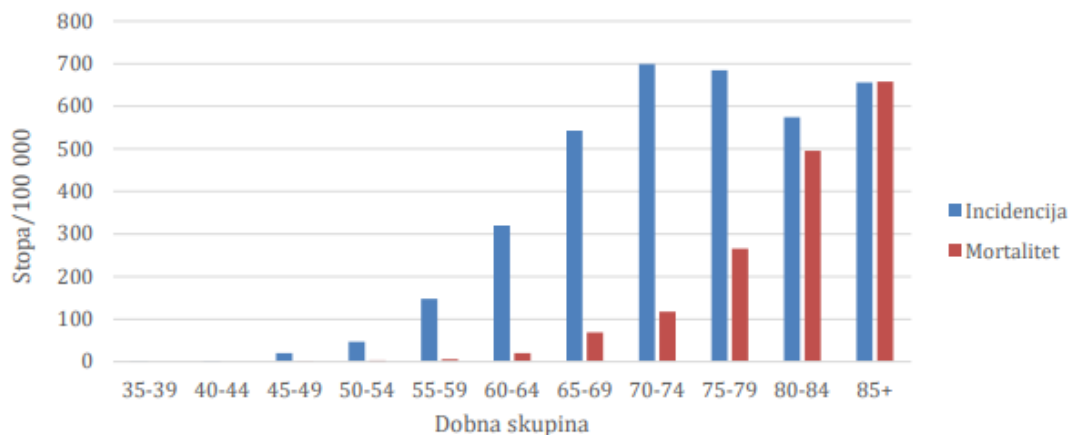
Broj muškaraca (55-69g)	10.000
PSA	11.000
mpMR	1.000
Pregled urologa	1.000
Biopsija prostate	500
Nalaza patologa	500
Ponovljeni pregled urologa	500
Dijagnosticiran rak prostate	250
Pregleda na konziliju (MDT-u)	250

Tablica 1. Očekivana veličina populacije unutar posebnog programa i očekivani broj provedenih postupaka

2.2.2 CILJNA SKUPINA

Na temelju preporuka stručnih društava, Posebni program bit će usmjeren na muškarce životne dobi od 55 do 69 godina:

- Smjernice Europskog urološkog društva preporučuju izvođenje prvog PSA testa kod starijih od 50 godina, kao i prekid izvođenja procesa probira kad očekivano preživljenje bude kraće od 15 godina.
- Smjernice USPSTF iz SAD-a sugeriraju opciju probira kod muškaraca u dobima od 55-69 uz napomenu da kod starijih od 70 ne sugeriraju provođenje PSA testiranja.
- Studija PROBACE istraživala je korisnost PSA kao i DRP-a kod muškaraca u dobi 45 godina. Njihovi rezultati upućuju na a) nisku stopu raka prostate u ovoj dobnoj skupini (0.2% prevalencije), b) neučinkovitost DRP-a uz prevalenciju 0.03% i to karcinoma ISUP gradusa 1.
- PROSCREEN studija istraživala je populaciju 55-67 godina. Četvrtina populacije pozvana je u aktivno istraživanje.
- Gothenburg2 studija istraživala je populaciju muškaraca u dobi 50-60 godina. Inicijalna randomizacija uključivala je odnos 1:1 između kontrolne i testne skupine. U tijeku regrutacije promijenjena je u 1:2 kao odgovor na niži stupanj odaziva u testnu skupinu.
- Incidencija raka prostate prema dobnim skupinama u Republici Hrvatskoj:



Slika 5. Dobno specifične stope incidencije (2019.) i mortaliteta (2021.) od raka prostate u Hrvatskoj (Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo).

2.2.3 POPULACIJA U RIZIKU U REPUBLICI HRVATSKOJ I U GRADU ZAGREBU

Prema podacima popisa stanovništva za 2021. godinu (28) u dobnoj skupini 55-69 nalazi se 400.721 muškarac.

Dobna skupina	40 – 44	45 – 49	50 – 54	55 – 59	60 – 64	65 – 69	70 – 74
Muškaraca	134.213	130.035	127.953	134.655	136.338	129.728	100.506

Tablica 2. Broj muškaraca po dobnim skupinama prema popisu stanovništva Republike Hrvatske 2021. godine.

Prema podacima popisa stanovništva za 2021. godinu (28) u dobnoj skupini 55-69 u Gradu Zagrebu nalazi se 64.526 muškaraca.

Dobna skupina	40 – 44	45 – 49	50 – 54	55 – 59	60 – 64	65 – 69	70 – 74
Muškaraca	28.706	26.071	23.930	22.512	21.198	20.816	16.660

Tablica 3. Broj muškaraca u Gradu Zagrebu po dobnim skupinama prema popisu stanovništva Republike Hrvatske 2021. godine.

2.2.4 TESTOVI PROBIRA I DALJNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

PSA

Korištenje prostata specifičnog antigena (PSA) ključno je za rano otkrivanje raka prostate, no određivanje prikladne razine PSA koja će služiti kao prag za probir izaziva kontroverze unutar struke. PSA je protein koji se stvara u prostati, a povišene razine mogu ukazivati na različite bolesti prostate, uključujući rak. Tradicionalno se pragom za daljnju obradu, poput biopsije prostate, smatra vrijednost 4,0 ng/mL. Međutim, ovaj prag ima svoja ograničenja. Snižavanje praga PSA na 2,5 ng/mL povećava osjetljivost testa, ali može rezultirati s više lažno pozitivnih rezultata, uzrokujući nepotrebnu anksioznost i dodatne terapijske

postupke. Suprotno tome, viši prag može propustiti neke slučajeve raka. Vrijednosti PSA unutar tzv. „normalnog" raspona (<3 ng/mL) u dobi od 45-60 godina snažno su povezane s rizicima naprednog, metastatskog i smrtonosnog raka prostate tijekom 25 godina (2, 29-35). Međutim, vrijednosti PSA ispod medijana za dob (npr. 1,1 ng/mL u dobi od 60 godina) povezane su s rizicima smrtonosnog raka prostate tijekom 15 i 25 godina daleko ispod prosjeka populacije(2, 29, 30, 34, 35). Stoga se individualne vrijednosti PSA mogu koristiti za prilagodbu intervala nastavka probiranja kao i dobi za prekid probira na temelju predviđenog dugoročnog rizika od smrtonosnog raka prostate kod muškaraca (36).

mpMR

Upotreba mpMR-a i biopsija ciljana na lezije značajno smanjuje otkrivanje raka prostate s Gleasonovim zbrojem 6 i donekle povećava otkrivanje raka s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 u usporedbi sa sistematskom biopsijom prostate(6, 8, 23, 37). Sistematski pregled i meta-analiza 5.831 pacijenata iz 26 kliničkih studija usporedila je mpMR i biopsije usmjerene na lezije sa sistematskim biopsijama i pokazala relativnu stopu otkrivanja od 0,65 (95% CI 0,55 do 0,77) za rak s Gleasonovim zbrojem 6 i 1,3 (95% CI 1,2 do 1,4) za rak s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 (6).

Nedavno su također prikazani podatci iz probirnih studija. Studija Stockholm-3- MR provedena na populaciji dodijelila je slučajnim odabirom 1.532 muškarca u dobi od 50-75 godina s PSA ≥ 3 ng/mL ili samo sistematskoj biopsiji ili mpMR-u te ciljanim i sistematskim biopsijama(23). Dijagnoza raka s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 bila je slična u obje skupine. Rak s Gleasonovim zbrojem 6 otkriven je kod 4% muškaraca iz skupine s mpMR-om i kod 12% muškaraca iz skupine sa sistematskom biopsijom (razlika od 8%, 95% CI 5% do 11%). Pedeset i šest posto muškaraca s PSA ≥ 3 ng/mL imalo je uredan nalaz mpMR-a i izbjeglo je biopsiju. mpMR također je ocijenjen kao primarni probirni test: studija IP-Prostagram probirala je 403 muškarca u dobi od 50-69 godina s PSA, transrektalnim ultrazvukom i mpMR-om (38). Svi muškarci s barem jednim pozitivnim probirnim testom imali su sistematsku biopsiju; muškarci s mpMR-om ili ultrazvučnom lezijom također su imali ciljanu biopsiju. Dijagnostički algoritam s PIRADS ≥ 4 rezultirao je pozitivnim testovima u 10,6%, otkrivanjem raka s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 u 2,7% i raka s Gleasonovim zbrojem 6 u 1,2%. Prag PSA ≥ 3 ng/mL rezultirao je pozitivnim testovima u 23,7% te otkrivanjem raka s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 u 1,7% i raka s Gleasonovim zbrojem 6 u 1,6% muškaraca. Slični rezultati nedavno su prikazani iz studije MVP (mpMRI versus PSA in Prostate Cancer Screening)(39).

PSA gustoća

Serumski PSA je nespecifičan test za bolesti prostate. Međutim, rak s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 povezan je s većim porastom serumskog PSA po jedinici volumena u usporedbi s rakom s Gleasonovim zbrojem 6 i benignom hiperplazijom prostate (3, 40). Ovaj omjer između serumskog PSA i volumena prostate (PSA

gustoća) stoga je bolji marker za rak s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 od samog serumskog PSA(41). PSA gustoća može se koristiti za odabir muškaraca sa sumnjivim ili neodređenim rezultatima mpMR-a za odluku o biopsiju (42). Muškarci s umjereno povišenom vrijednošću PSA, urednim mpMR-om i PSA gustoćom $< 0,1$ ng/mL/cm³ nemaju veću vjerojatnost za rak prostate s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 od muškaraca u općoj populaciji (42).

Nomogram validacija i izrada

Prva skupina kalkulatora za procjenu rizika od dijagnostičkog raka prostate uključivala je kliničke varijable radi odabira muškaraca s umjereno povišenim vrijednostima PSA za biopsiju (43). Malo njih je vanjski validirano, što je preduvjet za pravilno procjenjivanje njihove kliničke vrijednosti (44-50). Kalkulatori rizika koji također uključuju volumen prostate procijenjen transrektalnim ultrazvukom bolje identificiraju muškarce s rakom s Gleasonovim zbrojem ≥ 7 (41, 51, 52). Nedavno su razvijeni kalkulatori rizika koji zamjenjuju digitorektalni pregled s mpMR-om, neki od njih uključuju i nove biomarkere (53, 54). Nedavna sustavna analiza identificirala je 18 kalkulatora rizika koji uključuju rezultate mpMR-a(54). Svi su poboljšali predviđanje raka Gleasonovog zbroja ≥ 7 bolje od kalkulatora rizika bez mpMR-a, ali samo su sedam njih bili vanjski validirani, a još manje ih ispunjava zahtjeve za rutinsku upotrebu (54).

Ciljana i ciljana + sistematska biopsija i sistematska biopsija

Biopsija prostate je ključni dijagnostički postupak i zlatni standard u otkrivanju i potvrđivanju dijagnoze raka prostate. Postoje dvije glavne vrste biopsije: sistematska i ciljana biopsija, koje se koriste kako bi se uzorci tkiva prostate dobili za analizu. Sistematska biopsija uključuje uzimanje sistematski propisanih uzoraka tkiva iz različitih dijelova prostate. Obično se izvodi pomoću transrektalnog ultrazvuka za vođenje igle do različitih područja prostate po unaprijed propisanoj shemi. Iako je ova metoda široko prihvaćena i često se koristi, može propustiti manje tumore ili nepravilnosti ako se nalaze na specifičnim mjestima u prostati. Dodatno ova metoda može imati veću stopu otkrivanja klinički nesignifikantnih tumora. S druge strane, ciljana biopsija, usmjerava iglu prema specifičnim područjima prostate koja se već prethodno identificiraju kao sumnjiva ili problematična. Ova metoda se obično izvodi nakon što se pomoću mpMR-a ili drugih slikovnih tehnika prikaže sumnjiva zona u prostati. Ciljana biopsija može povećati preciznost u detekciji tumora i smanjiti broj lažno negativnih rezultata i povećati stopu otkrivanja kliničkih signifikantnih tumora.

Cilj ovako strukturiranog Posebnog programa jest uspostavljanje probira raka stratificiranog prema riziku korištenjem dostupnih znanstvenih i stručnih elemenata kako bi se smanjilo pretjerano dijagnosticiranje. Naime, osim korištenja vrijednosti PSA, potrebno je svim rizičnim pacijentima učiniti multiparametrijsku magnetnu rezonanciju. Prilikom odlučivanja, potiče se korištenje već razvijenih kalkulatora rizika. Također,

istražuje se i preporučuje se korištenje alata poput dodatnih serumskih testova kao što su 4K test i Stockholm3 test.

Kod pacijenata kod kojih je indicirana biopsija preporuka je učiniti ciljanu + sistematsku biopsiju prostate.

2.2.5 PROTOKOL POSEBNOG PROGRAMA

LOKACIJA

Obzirom na dostupnost i protočnost unutar potrebnih kapaciteta za provođenje posebnog programa isti se planira provesti na razini Grada Zagreba i Zagrebačke županije u suradnji s liječnicima obiteljske opće medicine iz 4 Doma zdravlja (Centar, Istok, Zapad i MUP RH). Provođenje potrebnih dijagnostičkih bolničkih testova planirano je u sklopu Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

1. KORAK - UKLJUČIVANJE PACIJENATA

Uključivanje pacijenata je na razini liječnika obiteljske medicine Grada Zagreba i Zagrebačke županije.

Uključni kriterije su:

- a) Muškarci životne dobi 55-69 godina
- b) Oni koji nemaju C61 dijagnozu
- c) Oni kod kojih nije provedeno PSA testiranje unatrag 12 mjeseci
- d) Dozvoljeno je tzv. oportunističko uključivanje pacijenata koji su ranije kontrolirani, ako nisu imali multiparametrijski MR unatrag 12 mjeseci i/ili biopsiju prostatu unatrag 6 mjeseci

Liječnici obiteljske (opće) medicine popis svojih pacijenata koji odgovaraju kriterijima dobit će u svoj elektronski sandučić od strane HZJZ-a/HZZO-a. Prilikom uključivanja pacijenta liječnik obiteljske (opće) medicine upućuje ga na PSA testiranje ispunjavanjem eUputnice na kojoj će ubilježiti dijagnozu Z12.5 te odabrati dogovorenu DTP oznaku.

2. KORAK – PSA TESTIRANJE

Uključeni pacijenti upućuju se u područni laboratorij na razini primarne zdravstvene zaštite. Na razini predmetnih laboratorija vrši se unos rezultata testa u centraliziranu online databazu. Validacija upućenih pacijenata i validacija izvršenih PSA testiranja odrađuje se temeljem navedenog unosa.

3. KORAK – ANALIZA REZULTATA PRVOG PSA TESTIRANJA

Pacijenta o rezultatu testa informira liječnik obiteljske (opće) medicine. Nalaz prvog PSA testiranja može

biti:

- PSA < 1 ng/ml. Preporuka je ponoviti PSA za 5 godina
- PSA 1-3 ng/ml. Preporuka je ponoviti PSA za 1-3 godine
- PSA 3-4 ng/ml. Preporuka je ponoviti PSA za 6-12 mjeseci
- PSA > 4 ng/ml. Pacijentu LOM dogovorno određuje termin ponovljenog PSA testiranja, idealno za 3-5 tjedana od prethodnog testiranja. LOM pacijenta upućuje na PSA+kreatinin testiranje ispunjavanjem eUputnice na kojoj će ubilježiti dijagnozu Z12.5 te odabrati dogovorenu DTP oznaku.

4. KORAK – PONOVLJENO PSA TESTIRANJE + KREATININ

Testiranje se provodi u područnom laboratoriju na razini primarne zdravstvene zaštite. Na razini predmetnih laboratorija vrši se unos rezultata testa u centraliziranu online databazu i ovaj unos služi za validaciju izvršenog testa. Kreatinin će se koristiti u slučaju odluke za izvođenje mpMR-a. Pacijenta o rezultatu ponovljenog PSA testiranja informira liječnik obiteljske (opće) medicine. Rezultat ponovljenog PSA testiranja može biti:

- a) $PSA \leq 4$ ng/ml. U ovom slučaju postupiti prema ranijim preporukama za rezultat prvog testiranja.
- b) $PSA > 4$ ng/ml. U ovom slučaju LOM upućuje pacijenta u bolnički sustav u KBC Zagreb ili KBC Sestre milosrdnice. Upućuje ga s K uputnicom na KZN 1842 s dijagnozom Z12.5. Termin koji se dobije ovom prilikom samo je okvirni jer će pacijent unutar 14 dana biti kontaktiran i u dogovoru s njim odabrat će se optimalni termin za daljnju obradu.

5. KORAK – multiparametrijski MR prostate

Pacijenta kontaktira i informira medicinski suradnik NPP-a i određuje mu termin za mpMR prostate i izdaje internu uputnicu. U slučaju specifičnih nemogućnosti tj. kontraindikacija za izvođenje mpMR-a (npr. proteza kuka, elektrostimulator srca, povišeni kreatinin i sl.) pacijenta se upućuje na pregled urologa u dogovorene termine. Snimanje se vrši korištenjem ranije utvrđenih učinkovitih protokola snimanja za multiparametrijski MR prostate. Stručna skupina snažno preporučuje korištenje MR strojeva snage magnetnog polja 3T. Za očitavanje nalaza zaduženi su radiolozi s iskustvom u očitavanju ovakvih snimanja. Unos nalaza u centraliziranu online databazu je na razini Zavoda za radiologiju. Ovaj nalaz služi za validaciju učinjenog snimanja.

6. KORAK – ANALIZA REZULTATA MULTIPARAMETRIJSKOG MR-a PROSTATE

Već prilikom određivanja termina za mpMR pacijent će odmah dobiti i termin za urologa koji će biti oko 14 dana nakon snimanja i izdaje mu se interna uputnica. Neovisno o nalazu mpMR-a pacijent će biti pregledan po urologu u dogovorenom terminu.

7. KORAK – PREGLED UROLOGA

Pregled urologa uključuje anamnezu, pregled, digitorektalni pregled, analizu do sad učinjenih pretraga. Za izračun gustoće PSA koristiće se volumen prostate procijenjen mpMR pregledom. Prema analizi nalaza, želji i informiranju pacijenta donosi se odluka o daljnjem postupanju i dijagnostici. Odluka će značajno biti vođena temeljem trenutnih preporuka Europskog urološkog društva (EAU) u tumačenju nalaza mpMR-a (55). Prema ovim smjernicama ili prema kliničkoj odluci urolog će uputiti pacijenta na biopsiju prostate ili na nastavak kliničkog praćenja. Klinika za urologiju zadužena je za unos nalaza u centraliziranu online bazu i ovaj unos služi za validaciju izvršenog pregleda. Prilikom ovog pregleda urolog izdaje internu uputnicu i određuje termin biopsije prostate.

8. KORAK – BIOPSIJA PROSTATE

Izvodi se ciljana biopsija prostate korištenjem pristupa (transrektalno ili transperinealno) i tehnike (kognitivna ili fuzijska) prema iskustvu i dostupnoj opremi u pojedinom centru. Iznimno, u slučaju kad na MR-u nema suspektne lezija, ali pacijent ima veliku gustoću PSA učinit će se sistematska biopsija prostate. Ciljana biopsija osim ciljanih biopsijskih cilindara treba uključivati i standardnu sistematsku biopsiju periferne zone prostate. Povjerenstvo snažno preporučuje korištenje transperinealnog pristupa i fuzijske biopsije prostate. Materijal dobiven biopsijom upućuje se u Zavod za patologiju u dodatne termine. Istovremeno pacijente se odmah naručuje za 3 tjedna na dodatni termin za pregled urologa s ciljem tumačenja nalaza i dogovora za daljnje praćenje/liječenje. Klinika za urologiju unosi nalaz izvršenja biopsije u centraliziranu online bazu i ovaj unos služi za validaciju izvršene biopsije. Prilikom biopsije prostate urolog izdaje uputnicu za patologiju i kontrolni pregled urologa te naručuje pacijenta na kontrolni pregled urologa.

9. KORAK – PATOHISTOLOŠKA ANALIZA

Materijal dobiven biopsijom prostate analizira se u Zavodu za patologiju od strane specijalista patologa s iskustvom očitavanja uzoraka biopsije prostate. Nalaz treba sadržavati izvještaj za svaki biopsijski cilindar posebno, a u slučaju pozitivnog nalaza za svaki cilindar potrebno je navesti Glesonov zbroj i zahvaćenost cilindra tumorom. Zavod za patologiju zadužen je za unos nalaza u centraliziranu online bazu i ovaj unos služi za validaciju izvršene pretrage.

10. KORAK – PREGLED UROLOGA NAKON BIOPSIJE PROSTATE

Prilikom ovog pregleda analiziraju se svi nalazi i u dogovoru s pacijentom donosi se odluka o daljnjem praćenju ili liječenju. U slučaju kad nije dokazan rak prostate nastavak praćenja i dinamika se određuje prema stručnim preporukama. U slučaju dokazanog raka prostate pacijent se upućuje na mišljenje multidisciplinarnog tima radi multidisciplinarne odluke o optimalnom daljnjem liječenju. Urolog izdaje

internu uputnicu i naručuje pacijenta na mišljenje multidisciplinarnog tima.

11. KORAK – MIŠLJENJE MULTIDISCIPLINARNOG TIMA ZA RAK PROSTATE

Multidisciplinarni tim u dogovoru s pacijentom nakon analize nalaza donosi odluku o optimalnoj daljnjoj obradi ili liječenju raka prostate. S mišljenjem tima pacijent se upućuje dalje u obradu i liječenje u zdravstvenom sustavu.

2.2.6. CILJEVI POSEBNOG PROGRAMA

Cilj ovog posebnog programa provesti je probir na rak prostate među 10 000 muškaraca u životnoj dobi 55-69 godina na teritoriju Hrvatske. Na temelju podataka prikupljenih u tijeku trajanja posebnog programa cilj je i učiniti iduće:

- Utvrditi udio muškaraca koji su se odazvali na prvo PSA testiranje temeljem uputnice izdane u sklopu Posebnog programa
- Utvrditi udio pozitivnih prvih PSA testova
- Utvrditi udio pozitivnih drugih PSA testova
- Utvrditi udio pozitivnih mpMR pretraga
- Utvrditi udio pozitivnih nalaza biopsije prostate
- Utvrditi udio klinički insignifikantnih i klinički signifikantnih karcinoma prostate
- Analizirati potencijalna uska grla u procesu dijagnostike i pregleda

3. KONTROLA KVALITETE POSEBNOG PROGRAMA ZA PROBIR I RANO OTKRIVANJE RAKA PROSTATE

3.1 STANDARDIZIRANA DOKUMENTACIJA

PSA: validiran i ovjeren nalaz ukupnog PSA izdan od strane specijalista medicinske biokemije i laboratorijske medicine, a izražava se u jedinicama ng/ml na tri decimale.

mpMR: Standard za izvještavanje i tumačenje snimaka mpMR je The Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2)(56). Razvijen je kako bi pružio dosljedan i strukturiran način za procjenu i komunikaciju rezultata snimanja mpMR-a prostate. PI-RADS v2 pomaže u procjeni vjerojatnosti klinički značajnog raka prostate na temelju karakteristika slika.

Nalaz radiologa trebao bi sadržavati: volumen prostate u mililitrima i sve tri dimenzije prostate u milimetrima, detaljan opis svake lezije, uključujući njezinu lokaciju unutar prostate, veličinu i PIRADS ocjenu. Opis limfnih čvorova, ako nema uvećanih limfnih čvorova to isto treba naglasiti. Opis lezija na kostima, ako nema istih to treba naglasiti. Također, trebao bi obuhvatiti sve dodatne nalaze ili relevantne kliničke informacije koje su primijećene tijekom interpretacije snimaka.

Korištenje sektorske mape prema preporuci PI-RADS v2 važno je prilikom sastavljanja nalaza (mapa je dostupna na internetu u slobodnoj verziji navedene reference). Ova mapa omogućuje radiolozima, urolozima, patolozima i drugima da precizno lociraju nalaze opisane u mpMR nalazima. Osim toga, predstavlja vrijedno vizualno pomagalo tijekom razgovora s pacijentima o mogućnostima biopsije i liječenja.

Prvi pregled urologa: Treba neophodno sadržavati podatke o obiteljskoj anamnezi, DRP, PSA, mpMR volumen prostate, broj i PIRADS kategoriju lezija, terapiju antikoagulantnim ili antiagregacijskim lijekovima. Na kraju nalaza treba sadržavati jasnu preporuku za praćenje ili biopsiju prostate s terminima za biopsiju i ponovni pregled urologa.

PHD nalaz: U dijagnozi treba biti vidljiv najviši Gleason zbroj te ukupni broj pregledanih i pozitivnih cilindara. Nalaz treba sadržavati opis svakog primljenog cilindra, a za pozitivne cilindre treba sadržavati najviši Gleason te postotak prisutnosti tumora u cilindru.

Nalaz urologa nakon biopsije: treba sadržavati izvještaj o eventualnim komplikacijama biopsije prostate (febrilni uroinfekt, hematospermija, klinički signifikantna hematurija, klinički signifikantna rektoragija, ostalo). Kod pacijenata koji imaju novodijagnosticirani rak prostate nalaz treba dodatno sadržavati: T klasifikaciju prema DRP-u i prema mpMR, popis svih lijekova koje pacijent uzima, ranije signifikatne bolesti koje mogu utjecati na odluku o liječenju, popis terapijskih opcija koje su raspravljene s pacijentom, a

prikladne su za njegovo liječenje. Na kraju nalaza slijedi termin za multidisciplinarni konzilij.

3.2 STANDARDI KVALITETE POSEBNOG PROGRAMA

Aktivnosti Posebnog programa provodit će se u probirnim centrima koji imaju odgovarajuće iskustvo i tehničke standarde.

Medicinsko-biokemijski laboratoriji za PSA testiranje treba biti akreditiran prema standardu kvalitete EN ISO 15189, s važećom akreditacijom i važećim certifikatom vanjske procjene kvalitete za pretragu PSA tijekom cijelog razdoblja provođenja programa.

Snimanje mpMR izvodi se centrima koji imaju godišnje minimalno 400 izvršenih snimanja, a radiolog koji očitava snimke mpMR-a treba imati godišnje iskustvo očitavanja minimalno 100 snimanja.

Biopsija prostate izvodi se u centrima koji imaju više od 200 biopsija prostate godišnje od čega minimalno 70 ciljanih biopsija prostate. Liječnici urolozi koji izvode ciljane biopsije trebaju imati prethodno iskustvo od minimalno učinjenih 50 ciljanih biopsija.

Zavodi za patologiju koji očitavaju nalaze biopsije trebaju imati godišnje iskustvo od minimalno 200 biopsija prostate, a specijalisti patolozi koji očitavaju uzorke biopsija prostate minimalno iskustvo od 50 očitanih biopsija godišnje.

Odluka u daljnjem liječenju za svakog pacijenta s dijagnosticiranim rakom prostate treba se donijeti u okviru pregleda na multidisciplinarnom timu (MDT). MDT treba uključivati minimalno tri specijalista u kombinaciji dvije specijalnosti (urologija, radioterapija/onkologija). MDT treba imati uobičajeno iskustvo od minimalno 80 odluka godišnje za novodijagnosticirane pacijente.

3.3 KONTROLA KVALITETE

U cilju osiguranja kontrole kvalitete imenovat će se Povjerenstvo za kontrolu kvalitete provedbe programa. U njegovom radu sudjelovat će priznati stručnjaci iz područja urologije, radiologije, patologije, epidemiologije i obiteljske medicine, kako iz Hrvatske tako i iz inozemstva. Za svrhu kontrole kvalitete ispitivanja, pregleda i uključivanja pacijenata u program probira, 5% pacijenata iz tekuće godine bit će slučajno odabrano i provjereno. Radi analize uspješnosti i korisnosti posebnog programa, te kasnije nacionalnog programa za probir raka prostate, kontinuirano će se analizirati podaci u bazi podataka. Povjerenstvo za kontrolu kvalitete pratit će kvalitetu obrade podataka i na kraju provedbe će dostaviti izvješće Povjerenstvu.

3.4 TEHNIČKI ZAHTJEVI OPREME

PSA TESTIRANJE

Najmanje 2 imunokemijska analizatora kapaciteta minimalno 100 analiza/sat.

mpMR

Multiparametrijska magnetska rezonancija (mpMR) predstavlja važan alat u ranoj dijagnozi raka prostate i posebno je korisna u otkrivanju, određivanju lokalnog stadija i procjeni agresivnosti lezija raka prostate(57, 58). mpMR uključuje T2 mjerenu sliku u sve tri ravnine, T1 mjerenu sliku sa supresijom masti, DCE sekvenca (engl. *dynamic contrast enhancement*, dinamičko pojačanje kontrasta), difuzijski mjerenu sekvencu u transverzalnoj ravnini te ADC mape koje su se automatski izračunate računalnim programom radne stanice MR uređaja. Radna skupina snažno potiče korištenje 3T strojeva za mpMR.

TRANSREKTALNI UZV I TRANSPERINEALNA FUZIJSKA BIOPSIJA

Biopsije će se izvoditi prema uobičajenom protokolu u probirnom centru, a koristit će se dostupni transrektalni ultrazvuci. Prema novim stručnim preporukama potiče se korištenje transperinealnog pristupa. Ciljana biopsija izvodit će se korištenjem kognitivne ili softverske fuzije. Prema dostupnosti potiče se korištenje softverske fuzije pogotovo u slučaju mpMR lezija manjih od 5mm. U svim slučajevima potrebno je učiniti shematsku biopsiju od 10-12 biopsijskih cilindara te kad su opisane mpMR lezije uzeti ukupno dodatnih 2-6 cilindara u vodećim lezijama. Svakako je preporuka koristiti visokofrekvente transrektalne sonde i kad je dostupno multiplanarni prikaz. Kao oblik anestezije preporuka je koristiti tzv. periprostatični blok.

3.5 PROCJENA RIZIKA I OGRANIČENJA PROBIRA

Najveći rizik probira nalazi se u potencijalnim lažno pozitivnim nalazima. Isto se nastoji smanjiti ponavljanim vrijednostima PSA kao i redovitom kontrolom kvalitete svih parametara programa uključujući i nalaz mpMR-a. Drugi potencijalni rizik je porast stupnja tzv. pretjeranog liječenja. Isto se planira prevenirati jasnim kriterijima za biopsiju prostate kao i odlukom o liječenju na razini multidisciplinarnog tima. Od iskusnog multidisciplinarnog tima očekuje se korištenje individualizirano optimalnih metoda liječenja uključujući i aktivnih nadzor.

4. POKAZATELJI PROVEDBE I ODGOVARAJUĆE BAZE PODATAK ZA IZVJEŠTAVANJE

U svrhu izvještavanja o provedbi Posebnog programa prikupljat će se podaci iz dostupnih javnozdravstvenih baza podataka Hrvatske i analizirat će se idući pokazatelji:

	INDIKATOR	BROJNIK/NAZIVNIK	IZVOR PODATAKA - BROJNIK	IZVOR PODATAKA - NAZIVNIK
1	Udio muškaraca upućenih na prvo PSA testiranje u odnosu na očekivani broj sudionika pilot projekta	Broj muškaraca od 55-69 upućenih na prvo PSA testiranje/ 10 000	HZZO uputnice	10 000
2	Udio realiziranih uputnica za prvo PSA testiranje	Broj realiziranih uputnica za prvo PSA testiranje/ Broj muškaraca od 55-69 upućenih na prvo PSA testiranje	HZZO uputnice	
3	Udio pozitivnih prvih PSA testova (PSA>4)	Broj pozitivnih prvih PSA testova/Broj realiziranih uputnica za prvo PSA testiranje	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)	HZZO uputnice
4	Udio pozitivnih drugih PSA testova (PSA>4)	Broj pozitivnih drugih PSA testova/Broj pozitivnih prvih PSA testova	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)	
5	Udio učinjenih mpMR	Broj mpMR uputnica/ Broj pozitivnih drugih PSA testova	HZZO uputnice	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)
6	Udio pozitivnih mpMR	Broj pozitivnih mpMR pretraga/ broj mpMR pretraga	BIS	HZZO uputnice
7	Udio učinjenih biopsija	Broj uputnica za biopsiju/ broj pozitivnih drugih PSA testova	HZZO uputnice	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)
8a	Udio pozitivnih biopsija (u odnosu na broj učinjenih biopsija)	Broj pozitivnih nalaza biopsije/broj učinjenih biopsija	BIS	
8b	Udio pozitivnih biopsija (u odnosu na broj realiziranih uputnica za prvo PSA testiranje)	Broj pozitivnih nalaza biopsije/broj realiziranih uputnica za prvo PSA testiranje	BIS	HZZO uputnice
8c	Udio pozitivnih biopsija (u odnosu na broj pozitivnih prvih PSA testova)	Broj pozitivnih nalaza biopsije/broj pozitivnih prvih PSA testova	BIS	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)

	INDIKATOR	BROJNIK/NAZIVNIK	IZVOR PODATAKA - BROJNIK	IZVOR PODATAKA - NAZIVNIK
8d	Udio pozitivnih biopsija (u odnosu na broj pozitivnih drugih PSA testova)	Broj pozitivnih nalaza biopsije/broj pozitivnih drugih PSA testova	BIS	CEZIH (Evidencija PSA rezultata iz PZZ laboratorija)
9	Udio klinički insignifikantnih karcinoma prostate	Broj klinički insignifikantnih karcinoma prostate/ broj pozitivnih biopsija	BIS	
10	Udio klinički signifikantnih karcinoma prostate	Broj klinički signifikantnih karcinoma prostate/ broj pozitivnih biopsija	BIS	

5. PRAĆENJE I EVALUACIJA POSEBNOG PROGRAMA

Cilj praćenja provedbe i evaluacije Posebnog programa je utvrditi zadovoljavanje ciljeva istog te otkrivanje i definiranje potencijalnih problema u provedbi Nacionalnog programa koji se planira u bližoj budućnosti. Povjerenstvo će pratiti provedbu Posebnog programa. Povjerenstvo će nakon provedbe Posebnog programa dostaviti izvješće ministru zdravstva koje će sadržavati pregled postignutih rezultata i analizu provedbe. Također Povjerenstvo će davati prijedloge i mišljenja za unapređenje Posebnog programa i stručnih smjernica te će predlagati i druge aktivnosti koje su neophodne radi cjelovite provedbe. Prema potrebi Povjerenstvo će predlagati dopunu popisa i evaluacije centara u kojima se provodi Poseban program kao i promjene popisa dionika provedbe na razini primarne zdravstvene zaštite.

Koordinaciju Posebnog programa provodit će Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Klinika za urologiju KBC-a Zagreb. Koordinatore Posebnog programa, kao i koordinatore u centrima, imenovat će ministar zdravstva.

Financiranje provedbe Posebnog programa osigurava se u okviru Financijskog plana Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

6. PROCJENA FINANCIJSKIH SREDSTAVA

R.B.	Postupak	Šifra DTP	Naziv DTP	Cijena po DTP- u EUR	Posebni program - obuhvat	Sredstva za Posebni program
1	Prva konzultacija doktora medicine/specijalista OM za uključivanje bolesnika u NPP ranog otkrivanja raka prostate s upućivanjem na PSA		Prva konzultacija liječnika opće medicine za NPP prostate	15,18	10.000,00	151.840,00
2	Upis bolesnika s nalazom u centralni sustav NPP-a za rano otkrivanje raka prostate s upućivanjem na PSA+ kreatinin (I FAZA)		Upisivanje podataka za NPP prostate I	8,15	1.000,00	8.151,00
3	Upis bolesnika s nalazom u centralni sustav NPP-a za rano otkrivanje raka prostate s upućivanjem na SKZZ (II FAZA)		Upisivanje podataka za NPP prostate II	8,15	1.000,00	8.151,00
4	PSA	LB327	Ukupni prostata-specifični antigen	14,35	10.000,00	143.520,00
5	PSA + kreatinin	LB327 +LB043	PSA + kreatinin	16,90	1.000,00	16.900,00
6	Multiparametrijski MR prostate na 1.5T	MG001	Magnetska rezonanca (MR) po anatomskoj regiji	133,14	1.000,00	133.144,00
7	Pregled urologa prvi	SK117	Prvi složeni pregled doktora medicine specijalista/subspecijalista	29,39	1.000,00	29.393,00
8	Biopsija prostate	UL002	Transrektalna biopsija prostate pod kontrolom UZV-a	198,65	500,00	99.326,50
9	Phd biopsije prostate	LP005	Pregled uzoraka biopsije razine složenosti 4, s 4 ili više blokova tkiva	114,66	500,00	57.330,00
10	Pregled urologa drugi	SK118	Kontrolni složeni pregled doktora medicine specijalista/subspecijalista	21,63	500,00	10.816,00
11	Timsko mišljenje	SK008	Timska konzultacija tri doktora medicine specijalista	29,28	250,00	7.319,00
SVEUKUPNO						665.890,50

7. RASPODJELA SREDSTAVA PO DTP-U ZA POSEBAN PROGRAM

R.B.	Postupak	Šifra DTP-a	Naziv DTP-a	Opis DTP-a	Cijena po DTP- u EUR	Posebni program - obuhvat	Sredstva za Posebni program	Raspodjela sredstava po djelatnicima za Poseban program
1	Prva konzultacija doktora medicine/specijalista OM za uključivanje pacijenta u NPP ranog otkrivanja raka prostate s upućivanjem na PSA			Prva konzultacija liječnika opće medicine za NPP prostate	15,18	10.000,00	151.840,00	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik
2	Upis bolesnika s nalazom u centralni sustav NPP-a za rano otkrivanje raka prostate s upućivanjem na PSA+ kreatinin (I FAZA)			Upisivanje podataka za NPP prostate I	8,15	1.000,00	8.151,00	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik
3	Upis bolesnika s nalazom u centralni sustav NPP-a za rano otkrivanje raka prostate s upućivanjem na SKZZ (II FAZA)			Upisivanje podataka za NPP prostate II	8,15	1.000,00	8.151,00	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik
4	PSA	LB327 ili primarni laboratoriji LB 004	Ukupni prostata-specifični antigen	Ukupni prostata-specifični antigen	14,35	10.000,00	143.520,00	20 % ustanova; 80% provoditeljima

R.B.	Postupak	Šifra DTP-a	Naziv DTP-a	Opis DTP-a	Cijena po DTP- u EUR	Posebni program - obuhvat	Sredstva za Posebni program	Raspodjela sredstava po djelatnicima za Poseban program
5	PSA + kreatinin	LB327 +LB043	PSA + kreatinin	PSA + kreatinin	16,90	1.000,00	16.900,00	20 % ustanova ostalo provoditeljima
6	Multiparametrijski MR prostate	MG001	Magnetska rezonanca (MR) po anatomskoj regiji	U cijenu je uključeno nativno snimanje i snimanje s kontrastom. Ne uključuje anesteziju.	133,14	1.000,00	133.144,00	20% ustanova, 40 % liječnik i 2 tehničara x 20% svakom tehničaru
7	Pregled urologa prvi	SK117	Prvi složeni pregled doktora medicine specijalista/subspecijalista	Pregled dr. med. spec./subspec. uključuje uzimanje anamneze, dijagnostičke metode specifične za struku (otoskopiju, rinoskopiju, orofaringoskopiju, indirektnu laringoskopiju (zrcalom), endoskopiju faringosa, pregled u spekulima, kolposkopiju, digitorektalni pregled i sl.), malo previjanje, davanje injekcija, skrb manje rane, sitne kirurške zahvate i druge jednostavne neinvazivne postupke, analizu i vođenje medicinske dokumentacije, davanje uputa, edukaciju i savjetovanje. Ponovno se može obračunati za istog pacijenta za istu kategoriju bolesti po isteku 6 mjeseci od prethodnog pregleda (prvog ili kontrolnog). Ne uključuje trošak nužno apliciranih lijekova tijekom pregleda, osim antiseptika i dezinficijensa.	29,39	1.000,00	29.393,00	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik

R.B.	Postupak	Šifra DTP-a	Naziv DTP-a	Opis DTP-a	Cijena po DTP- u EUR	Posebni program - obuhvat	Sredstva za Posebni program	Raspodjela sredstava po djelatnicima za Poseban program
8	Biopsija prostate	UL002	Transrektalna biopsija prostate pod kontrolom UZV	Uključuje UZV pregled.	198,65	500,00	99.326,50	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik
9	Phd biopsije prostate	LP005	Pregled uzoraka biopsije razine složenosti 4, s 4 ili više blokova tkiva	Uključuje: disekciju uzorka, potpunu obradu tkiva, bojenje HE, svjetlosni mikroskop. Ne može se obračunati uz LP001, LP002, LP003, LP004, LP006, LP007, LP008 i LP009.	114,66	500,00	57.330,00	20% ustanova; 30% tehničari; 50 % liječnik
10	Pregled urologa drugi	SK118	Kontrolni složeni pregled doktora medicine specijalista/subspecijalista	Pregled dr. med. spec./subspec. uključuje uzimanje anamneze, dijagnostičke metode specifične za struku (otoskopiju, rinoskopiju, orofaringoskopiju, indirektnu laringoskopiju (zrcalom), endoskopiju faringosa, pregled u spekulima, kolposkopiju, digitorektalni pregled i sl.), malo previjanje, davanje injekcija, skrb manje rane, sitne kirurške zahvate i druge jednostavne neinvazivne postupke, analizu i vođenje medicinske dokumentacije, davanje uputa, edukaciju i savjetovanje. Ne uključuje trošak nužno apliciranih lijekova tijekom pregleda, osim antiseptika i dezinficijensa.	21,63	500,00	10.816,00	20% ustanova; 30% medicinska sestra; 50 % liječnik

R.B.	Postupak	Šifra DTP-a	Naziv DTP-a	Opis DTP-a	Cijena po DTP- u EUR	Posebni program - obuhvat	Sredstva za Posebni program	Raspodjela sredstava po djelatnicima za Poseban program
11	Timsko mišljenje	SK008	Timska konzultacija tri doktora medicine specijalista	Uključuje pisani savjet ili pisano mišljenje o ocjeni stanja pacijenta i/ili o najpogodnijem načinu liječenja, koje na zahtjev izabranog doktora izdaju tri dr. med. spec. iste ili različite specijalnosti.	29,28	250,00	7.319,00	20% ustanova: 20% medicinska sestra; 3 liječnika x 20%

8. INFORMATIČKA I PODATKOVNA PODRŠKA

U svrhu provedbe Posebnog programa namjera je u što većoj mjeri iskoristi postojeće informatičke i podatkovne kapacitete. Iza ove namjere stoji nekoliko izuzetno bitnih trenutnih i dugoročnih ciljeva. U trenutne ciljeve (one koji su usko vezani uz provedbu Posebnog programa u razdoblju od 1.2.2024.–31.12.2024.) ulaze:

- Analiza postojećih podatkovnih izvora dostupnih kod uključenih dionika i izazova vezanih uz pribavljanje i korištenje navedenih podataka za potrebe provedbe Posebnog programa
- Podatkovna integracija dostupnih izvora za potrebe kreiranja pozivnih baza pacijenata koji odgovaraju kriterijima za uključivanje u Poseban program
- Podatkovna integracija nalaza i drugih podatkovnih izvora potrebnih za evaluaciju provedbe Posebnog programa
- Metodološka podrška i izrada izvještajne komponente s ključnim indikatorima bitnim za periodičko praćenje i evaluaciju uspješnosti Posebnog programa

U dugoročne ciljeve (vezane uz kasniju provedbu Nacionalnog programa), te planirane uspostave centraliziranog aplikativnog rješenja za sve nacionalne preventivne programe) ulaze:

- Analiza iskustava i izazova nastalih tokom provedbe Posebnog programa za probir i rano otkrivanje raka prostate (1.2.2024. – 31.12.2024.)
- Analiza postojećih podatkovnih izvora dostupnih kod uključenih dionika i potencijalnih izazova i perspektiva koje je potrebno razriješiti kako bi se ti podaci mogli koristiti za ostvarenje dugoročnih ciljeva
- Izrada informatičkih i podatkovnih prijedloga i smjernica u smjeru implementacije potrebnih aplikativnih dorada za servisno orijentirani model prikupljanja podataka na nacionalnoj razini
- Izrada metodoloških i izvještajnih prijedloga i smjernica s ciljem unaprjeđenja praćenja provedbe i evaluacije nacionalnih programa

U pogledu trenutnih ciljeva podatkovna integracija će se vršiti prikupljanjem i objedinjavanjem potrebnih setova podataka iz slijedećih izvora:

- Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske (u ostatku teksta CEZIH)
- Nacionalni javnozdravstveni informacijski sustav (u ostatku teksta NAJS)
- Bolnički informacijski sustavi (u ostatku teksta BIS)

Iz navedenih sustava prikupljat će se slijedeći setovi podataka koji će zatim biti integrirani unutar skladišta podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (detaljan popis u poglavlju: 2.2.5 PROTOKOL

POSEBNOG PROGRAMA ovog dokumentu):

- CEZIH (podaci o posjetima i uputnicama zabilježenim na razini ordinacija djelatnosti obiteljske (opće) medicine uključenih u Poseban program, podaci o nalazima PSA iz medicinsko-biokemijskog laboratorija na razini primarne zdravstvene razine)
- BIS (podaci o nalazima generiranim na bolničkoj razini zdravstvene zaštite)
- NAJS (podaci o trenutnoj incidenciji raka prostate i drugi podaci potrebni za kreiranje pozivnih baza temeljem podataka Registra za rak)

Temeljem prikupljenih podataka radit će se izračun indikatora i drugih pokazatelja potrebnih za izvještavanja i evaluaciju Posebnog programa (popis temeljnih indikatora naveden je u poglavlju 2.2.6. CILJEVI POSEBNOG PROGRAMA). Kroz informatičko/podatkovnu podršku omogućit će se periodičan i realan uvid u status ostvarenja ciljeva Posebnog programa.

9. DODATNE AKTIVNOSTI

1. Edukacija zdravstvenih radnika sudionika programa (obiteljska medicina, urologija, radiologija, patologija, medicinska biokemija). Nositelj aktivnosti: Klinički bolnički centar Zagreb, Ministarstvo zdravstva, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.
2. Izrada promotivnih materijala i medijska kampanja. Nositelj aktivnosti: Klinički bolnički centar Zagreb, Ministarstvo zdravstva, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatsko društvo bolesnika s rakom prostate,

10. KLJUČNI DIONICI

- Liječnici obiteljske (opće) medicine
- Specijalisti medicinske biokemije
- Radiolozi
- Urolozi
- Patolozi
- Epidemiolozi
- Onkolozi
- Podatkovni i informatički stručnjaci

11. ZAŠTITA PODATAKA

Svi podaci prikupljeni za potrebe provedbe i evaluacije Posebnog programa bit će pohranjeni i analizirani na sigurnom okruženju za obradu podataka s ograničenim i strogo kontroliranim pristupom. Prikupljeni podaci će se koristiti isključivo u svrhe navedene unutar provedbe Posebnog programa.

12. ZAKLJUČAK

Provedbom Posebnog programa u trajanju od 12 mjeseci dobit će se ključni elementi za uspostavu i daljnju organizaciju i provedbu Nacionalnog programa. Temeljem analize i evaluacije rezultata i ishoda Posebnog programa te eventualnih novih spoznaja iz stručne literature Povjerenstvo će predložiti dodatne promjene u organizaciji i implementaciji Nacionalnog programa, uvažavajući učinkovitost, financijsku isplativost i preporuke stručnih institucija. Nakon provedenog Posebnog programa u planu je donijeti i započeti provedbu Nacionalnog programa te kroz sljedeće 3 godine, uključiti/pozvati ciljanu populaciju na nacionalnoj razini.

13. ČLANOVI RADNE SKUPINE

Željko Kaštelan, Tomislav Kuliš, Mario Šekerija, Marija Gamulin, Maja Prutki, Dunja Rogić, Borislav Spajić, Josip Španjol, Oliver Pavlović, Marijan Šitum, Krešimir Karlović, Tomislav Sorić, Marijana Ćorić, Ino Protrka, Jelena Rakić Matić, Jurica Kravaršćan, Ines Balint, Dragan Soldo, Nataša Ban Toskić, Zrinka Huđek Leskovar, Krunoslav Capak, Ivana Brkić Biloš, Gordan Sarajlić, Hrvoje Šušković, Tatjana Bekić, Ivana Delić, Sanjica Kiš, Hrvoje Belani, Andreja Bičanić, Dunja Skoko - Poljak, Marija Bubaš

Napomena: Prilikom izrade ovog programa uključeno je Hrvatsko društvo bolesnika s rakom prostate. U kontaktu s društvom izložen je plan posebnog programa i Nacionalnog programa za probir i rano otkrivanje raka prostate (NPP) te su učinjene prilagodbe plana sukladno prijedlozima.

14. REFERENCE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Bjork T, Gerdtsson A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj.* 2013;346:f2023.
3. Palsdottir T, Nordstrom T, Aly M, Lindberg J, Clements M, Egevad L, et al. Are Prostate Specific-Antigen (PSA) and age associated with the risk of ISUP Grade 1 prostate cancer? Results from 72 996 individual biopsy cores in 6 083 men from the Stockholm3 study. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218280.
4. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1297-301.
5. Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43-51.
6. Xie J, Jin C, Liu M, Sun K, Jin Z, Ding Z, et al. MRI/Transrectal Ultrasound Fusion-Guided Targeted Biopsy and Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy for Diagnosis of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:880336.
7. Kasivisvanathan V, Emberton M, Moore CM. MRI-Targeted Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;379(6):589-90.
8. Hugosson J, Mansson M, Wallstrom J, Axcrone U, Carlsson SV, Egevad L, et al. Prostate Cancer Screening with PSA and MRI Followed by Targeted Biopsy Only. *N Engl J Med.* 2022;387(23):2126-37.
9. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;4(4):CD012663.
10. Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, Lebastchi AH, Mehralivand S, Gomella PT, et al. MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):917-28.
11. Becerra MF, Atluri VS, Bhattu AS, Punnen S. Serum and urine biomarkers for detecting clinically significant prostate cancer. *Urol Oncol.* 2021;39(10):686-90.
12. Kweldam CF, Wildhagen MF, Bangma CH, van Leenders GJ. Disease-specific death and metastasis do not occur in patients with Gleason score ≤ 6 at radical prostatectomy. *BJU Int.* 2015;116(2):230-5.
13. Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36(9):1346-52.
14. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International

Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42.

15. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244- 52.

16. Council Recommendation of 9 December 2022 on strengthening prevention through early detection: A new EU approach on cancer screening replacing Council Recommendation 2003/878/EC 2022/C 473/01 [Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.C_.2022.473.01.0001.01.ENG.

17. Arsov C, Albers P, Herkommer K, Gschwend J, Imkamp F, Peters I, et al. A randomized trial of risk- adapted screening for prostate cancer in young men-Results of the first screening round of the PROBASE trial. *Int J Cancer.* 2022;150(11):1861-9.

18. Arsov C, Becker N, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Herkommer K, Gschwend JE, et al. Prospective randomized evaluation of risk-adapted prostate-specific antigen screening in young men: the PROBASE trial. *Eur Urol.* 2013;64(6):873-5.

19. Krilaviciute A, Albers P, Lakes J, Radtke JP, Herkommer K, Gschwend J, et al. Adherence to a risk- adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial. *Int J Cancer.* 2023;152(5):854-64.

20. Kohestani K, Mansson M, Arnsrud Godtman R, Stranne J, Wallstrom J, Carlsson S, et al. The GOTEBOURG prostate cancer screening 2 trial: a prospective, randomised, population-based prostate cancer screening trial with prostate-specific antigen testing followed by magnetic resonance imaging of the prostate. *Scand J Urol.* 2021;55(2):116-24.

21. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI- Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1767-77.

22. Kasivisvanathan V, Stabile A, Neves JB, Giganti F, Valerio M, Shanmugabavan Y, et al. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy Versus Systematic Biopsy in the Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(3):284-303.

23. Eklund M, Jaderling F, Discacciati A, Bergman M, Annerstedt M, Aly M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med.* 2021;385(10):908-20.

24. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815-22.

25. Norris JM, Simpson BS, Parry MA, Allen C, Ball R, Freeman A, et al. Genetic Landscape of Prostate Cancer Conspicuity on Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Systematic Review and Bioinformatic Analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2020;20:37-47.

26. Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, Hogenhout R, Collen S, Roobol M. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nat Rev Urol.* 2022;19(9):562-72.

27. Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, Catto JWF, N'Dow J, Sonksen J, et al. Prostate-specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021. *Eur Urol.* 2021;80(6):703-11.
28. Konačni rezultati popisa 2021. u RH [Available from: <https://dzs.gov.hr/vijesti/objavljeni-konacni-rezultati-popisa-2021/1270>].
29. Vickers AJ, Cronin AM, Bjork T, Manjer J, Nilsson PM, Dahlin A, et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death or metastasis from prostate cancer: case-control study. *Bmj.* 2010;341:c4521.
30. Sjoberg DD, Vickers AJ, Assel M, Dahlin A, Poon BY, Ulmert D, et al. Twenty-year Risk of Prostate Cancer Death by Midlife Prostate-specific Antigen and a Panel of Four Kallikrein Markers in a Large Population-based Cohort of Healthy Men. *Eur Urol.* 2018;73(6):941-8.
31. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj.* 2014;348:g2296.
32. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, Hugosson J, Kattan MW, Holmberg E, et al. Association of Baseline Prostate-Specific Antigen Level With Long-term Diagnosis of Clinically Significant Prostate Cancer Among Patients Aged 55 to 60 Years: A Secondary Analysis of a Cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1919284.
33. Preston MA, Batista JL, Wilson KM, Carlsson SV, Gerke T, Sjoberg DD, et al. Baseline Prostate-Specific Antigen Levels in Midlife Predict Lethal Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2705-11.
34. Vertosick EA, Haggstrom C, Sjoberg DD, Hallmans G, Johansson R, Vickers AJ, et al. Prespecified 4- Kallikrein Marker Model at Age 50 or 60 for Early Detection of Lethal Prostate Cancer in a Large Population Based Cohort of Asymptomatic Men Followed for 20 Years. *J Urol.* 2020;204(2):281-8.
35. Chou A, Darst BF, Wilkens LR, Marchand LL, Lilja H, Conti DV, et al. Association of Prostate-Specific Antigen Levels with Prostate Cancer Risk in a Multiethnic Population: Stability Over Time and Comparison with Polygenic Risk Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022;31(12):2199-207.
36. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The Memorial Sloan Kettering Cancer Center Recommendations for Prostate Cancer Screening. *Urology.* 2016;91:12-8.
37. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, et al. Comparison of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy With Systematic Transrectal Ultrasonography Biopsy for Biopsy-Naive Men at Risk for Prostate Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):534-42.
38. Eldred-Evans D, Burak P, Connor MJ, Day E, Evans M, Fiorentino F, et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IP1-PROSTAGRAM Study. *JAMA Oncol.* 2021;7(3):395-402.
39. Nam R, Patel C, Milot L, Hird A, Wallis C, Macinnis P, et al. Prostate MRI versus PSA screening for prostate cancer detection (the MVP Study): a randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022;12(11):e059482.
40. Andolfi C, Vickers AJ, Cooperberg MR, Carroll PR, Cowan JE, Paner GP, et al. Blood Prostate-specific

Antigen by Volume of Benign, Gleason Pattern 3 and 4 Prostate Tissue. *Urology*. 2022;170:154-60.

41. Nordstrom T, Akre O, Aly M, Gronberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(1):57-63.

42. Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int*. 2021;127(2):175-8.

43. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26(5):848-64.

44. Finne P, Finne R, Bangma C, Hugosson J, Hakama M, Auvinen A, et al. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer*. 2004;111(2):310-5.

45. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol*. 2010;57(1):79-85.

46. Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E, Walz J, Schlomm T, et al. Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol*. 2006;49(5):820-6.

47. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, Perrotte P, Valiquette L, Scardino PT, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol*. 2005;173(6):1930-4.

48. Ankerst DP, Hoefler J, Bock S, Goodman PJ, Vickers A, Hernandez J, et al. Prostate Cancer Prevention Trial risk calculator 2.0 for the prediction of low- vs high-grade prostate cancer. *Urology*. 2014;83(6):1362-7.

49. Chandra Engel J, Palsdottir T, Ankerst D, Remmers S, Mortezaei A, Chellappa V, et al. External Validation of the Prostate Biopsy Collaborative Group Risk Calculator and the Rotterdam Prostate Cancer Risk Calculator in a Swedish Population-based Screening Cohort. *Eur Urol Open Sci*. 2022;41:1-7.

50. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem*. 2002;48(8):1279-87.

51. Pereira-Azevedo N, Verbeek JFM, Nieboer D, Bangma CH, Roobol MJ. Head-to-head comparison of prostate cancer risk calculators predicting biopsy outcome. *Transl Androl Urol*. 2018;7(1):18-26.

52. Roobol MJ, Schroder FH, Hugosson J, Jones JS, Kattan MW, Klein EA, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol*. 2012;30(2):149-55.

53. Osses DF, Roobol MJ, Schoots IG. Prediction Medicine: Biomarkers, Risk Calculators and

Magnetic Resonance Imaging as Risk Stratification Tools in Prostate Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7).

54. Triquell M, Campistol M, Celma A, Regis L, Cuadras M, Planas J, et al. Magnetic Resonance Imaging-Based Predictive Models for Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2022;14(19).

55. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023.

56. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16-40.

57. Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):326-36.

58. Ueno Y, Tamada T, Bist V, Reinhold C, Miyake H, Tanaka U, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging: Current role in prostate cancer management. *Int J Urol.* 2016;23(7):550-7.