

TRANSREKTAL ULTRASONOGRAFİ EŞLİĞİNDE PROSTAT BİYOPSİSİ TRANSRECTAL ULTRASOUND GUIDED PROSTATE BIOPSY

Tekrarlayan Prostat Biyopsileri Repeated Prostate Biopsies

Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Tokat

Özet | Abstract

Prostat kanseri erkekler arasında en sık tanı konulan solid tümördür. Prostat kanserinin tanısında transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsisi standart yöntemdir. Bununla birlikte hastaların bir kısmı birden fazla biyopsi geçirebilmektedir. Bu anlamda, ilk negatif prostat biyopsisini takiben PSA yüksekliği devam eden ya da PSA seviyesi artan, şüpheli parmakla rektal muayenesi olan ya da patolojide atipik glandüler yapıları olan durumlar hem hasta hem de ürolog için oldukça stresli olabilmektedir. Tekrarlayan biyopsilerde prostat kanserini öngören faktörler tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu nedenle en ideal biyopsi stratejisi hala tartışmalıdır. Literatürde, ilk biyopsisi negatif olan olguların tekrar biyopsilerinde prostat kanserini ve gereksiz biyopsileri öngörebilmek için PSA, PSA velositesi, serbest/total PSA oranı, prostat kanser antijen gen 3 (PCA-3), yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi, atipik small asiner proliferasyon, prostat volümü ve radyolojik yöntemler gibi pek çok faktör incelenmiştir. Bu derlemenin amacı ilk biyopsisi negatif olup şüpheli prostat kanseri olan olguların tekrar biyopsi özelliklerini literatürler eşliğinde değerlendirmektir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, PSA, tanı, tekrar biyopsi

Prostate cancer is the most commonly diagnosed solid tumor in men. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is the standard method for the diagnosis of prostate cancer. However, some patients undergo multiple prostate biopsies. In this context, patients who have a persistently elevated or a rising prostate-specific antigen (PSA) levels, suspicious digital rectal examination and atypical glandular pathology following a prior negative prostate biopsy, it can be a stressful situation for both the urologist and the patient. The factors that predict prostate cancer detection on repeat biopsy have not been well established. For this reason, the most useful repeat strategy is still controversial. To predict prostate cancer and unnecessary repeat prostate biopsies in cases with a negative initial biopsy, several factors such as PSA, PSA velocity, free and total PSA ratio, prostate cancer antigen gene 3 (PCA-3), high grade intraepithelial neoplasia, atypical small acinar proliferation, prostate volume and radiologic methods have been evaluated in the literature. The aim of this review is to evaluate the repeat biopsy features in patients with suspected prostate cancer and first negative biopsy in the light of the relevant literature.

Key words: Prostate cancer, PSA, diagnosis, repeat biopsy

Yapılan incelemelerde prostat kanserinin Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında en sık tanı konulan kanser olduğu ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında da ikinci sırada yer aldığı bildirilmektedir. Buna göre 2009 yılında 192000 yeni tanı konulduğu ve bu hastalığa bağlı yıllık 27000 ölüm olduğu bildirilmiştir.(1, 2) Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada da en sık görülen 6. kanser olduğu ve %6.1 oranında saptandığı anlaşılmaktadır.(3) Yaygınlığı bu kadar sık olan prostat kanserinde prostata özgü bir belirteç olan prostat spesifik antijenin (PSA) 1990'lı yıllarda kullanıma girip günümüzde de halen tek belirteç olarak kullanılmasına ilave olarak iletişim araçlarının yaygınlaşması ve insanların sağlık konusunda daha fazla bilinçli olmalarına bağlı olarak daha çok erkek olgu üroloji kliniklerinde prostat kanseri açısından değerlendirilmektedir. Buna bağlı olarak prostat kanserinin tanısında esas olan prostat biyopsilerinin sayısında dramatik bir artış olmaktadır. Yıllık biyopsi sayısının yaklaşık 1.300.000'e ulaştığı bildirilmektedir.(4) Günümüzde radyoloji klinikleri ile pek çok üroloji kli-

niğinin kendi içerisinde transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi rutin olarak yapılmaktadır. Prostat kanserinde genel olarak parmakla rektal muayenede (PRM) asimetri, şüpheli nodül ya da sertlik olması ve serum PSA seviyelerinin normal sınırların üzerinde olması transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi alma endikasyonlarını oluşturmaktadır. Günümüzde geçmiş yıllarda yapılan 6 kadran biyopsi ile %20-25 oranında saptanan prostat kanserinin 12 kadrana çıkarılması ile prostat kanseri görülme oranlarının belirgin olarak arttığı ve bu uygulamanın tüm dünyada standart yaklaşım olduğunu biliyoruz.(5) Güncel biyopsi tekniğinde biyopsilerin prostat kanserinin %70 oranında ortaya çıktığı periferik zon ile lateral bölgelerden alındığı, transzyonel zondan ise %1.9-2.1 oranında kanser saptandığı için rutin biyopsi alınmadığı bilinmektedir.(6)

Bu genel bilgilere karşın olguların bir kısmında ilk biyopsi sonucu negatif olarak bildirilmesine rağmen prostat kanseri şüphesi devam etmekte ya da ekarte edilememektedir. Prostat kanseri şüphesinin devam ettiği durumlar ilk biyop-

side atipik yapılar olan yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi (HGPIIN) ile atipik small asiner proliferasyon (ASAP) olarak bilinen histolojik tanıların olması, PSA yüksekliğinin devam etmesi ve PRM'de anormal bulguların olması şeklinde sıralanabilir. Tekrarlayan prostat biyopsisi çoğu zaman yüksek PSA nedeniyle daha az oranda da; anormal PRM ya da ASAP ve HGPIIN gibi patolojilere ikincil olarak yapılmaktadır. Örneğin Pinsky ve arkadaşlarının çalışmalarında PSA nedeniyle %43 ve anormal PRM nedeniyle de %13 oranında tekrar biyopsi yapıldığı anlaşılmaktadır.(7) Burada bazı temel konuların bilinmesi gerekmektedir. Buna göre ilk biyopsi sonucu ne olursa olsun yapılacak ikinci biyopside kanser görülme oranı çoğu zaman %10'un üzerindedir.(8) Bundan başka arka arkaya yapılan biyopsilerde biyopsi sayısının artışına paralel olarak kanser saptama oranları azalacaktır. Yani başlangıçta yapılan biyopsiden sonraki ilk tekrar biyopside en fazla kanser saptanırken 3. ve 4. biyopsilerde giderek azalan kanser saptama oranları görülmektedir. Örneğin arka arkaya 4 kez prostat biyopsisi yapılan bir çalışmada, her ne kadar 6-8 kadran biyopsi yapılmış olsa da; sırası ile kanser saptama oranları %34, %19, %8 ve %7 olarak bildirilirken benzer tarzda yapılan bir başka çalışmada bu oranlar %22, %10, %5 ve %4 olarak bildirilmiştir.(9, 10) Bu oranlar benzer pek çok çalışmada doğrulanmıştır.(11) Farklı sonuçlar olmakla birlikte yapılan tekrar biyopsilerde tespit edilen kanserlerin patolojik olarak daha iyi olduğu belirtilmektedir. İlk biyopside ve sonraki biyopsilerde saptanan prostat kanserlerine yönelik yapılan radikal prostatektomi sonrası değerlendirmelerde bir kez biyopsi yapılanlarda organa sınırlılık oranlarının daha düşük (%61'e karşılık %75) olduğu saptanmıştır.(12) Yine yaşları 55-74 yıl arasında değişen toplam 19.970 erkek olgunun incelenmesi sonrası başlangıç biyopsisi negatif olan 3056 olgunun sonraki takiplerinde 287 olguda prostat kanseri saptanmıştır. Buna göre ilk biyopside saptanamayan kanserlerin prognozunun son derece iyi olduğu seride yalnızca 7 olgunun kaybedildiği belirtilmektedir.(13) Öte yandan alınan biyopsilerle klinik önemsiz kanser riskinin artabileceğinin belirtildiği bir çalışmada 1, 2 ve 3'ten fazla biyopsi alınanlarda klinik önemsiz kanser oranları sırası ile %31.1, %43.8 ve %46.8 olarak bildirilmektedir.(14)

Prostat kanserine yönelik olarak yapılan biyopsilerde BPH, prostatit, atrofi, adenozis, PIN ya da ASAP gibi atipik histolojik yapılar görülebilmektedir. Bunlar içerisinde PIN, duktus ve asinüslerde atipik hücrelerin premalign proliferasyonu olarak tanımlanırken ASAP, atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapılardan meydana gelen fokal odaklar şeklinde tanımlanmakta olup aslında patologun tanı için yeterli veriye sahip olmadığı ve kanser açısından kararsız kaldığı bir durumu ifade etmektedir. HGPIIN ayrıca eski terminoloji ile Grade 2 ve 3 PIN'i tanımlamaktadır. HGPIIN'in çoğu zaman kanser ile ilişkili olduğu ve sıklıkla (%85) periferik zonda bulunduğu bildirilmektedir. Bu patolojilerden HGPIIN'in prostat biyopsilerinde ortalama %5-8 oranında görüldüğü bilinmektedir.(6, 15) Geçmiş yıllarda sadece 6

kadran yapılan prostat biyopsi protokolü 12 kadrana çıkarıldığı için eskiden HGPIIN sonrası yapılan tekrar biyopsilerinde tespit edilen yüksek kanser oranlarının belirgin olarak azaldığı anlaşılmaktadır. Buna göre ilk dönem 6 kadran biyopsi ile yapılan incelemeler sonrası HGPIIN olan olguların tekrar biyopsilerinde kanser saptama oranları %35-60 olarak saptanırken sonraki yıllarda 12 kadran denilen geniş biyopsi protokolüne bağlı olarak pozitif tekrar biyopsi oranları %20-25 civarına gerilemiştir.(5, 16-18) Bununla ilişkili olarak ilk prostat biyopsilerinde 6 kadran örnek alınan olguların tekrar biyopsilerinde kanser yakalama oranlarının ilk biyopsisinde 10 örnek alınanlara göre anlamlı olacak şekilde daha yüksek saptandığı belirtilmektedir (%56.5'e karşılık %22.9). Daha önceki biyopsilerinde HGPIIN olan ve olmayanlarda kanser saptama oranları ise sırası ile %56.5 ve %28.3 olarak belirtilmiştir. Daha önce 6 kadran ve 10 kadran biyopsi yapılan olguların tekrar biyopsilerinde 4 kadran daha eklenmesi ile kanser saptama oranlarında sırası %33 ve %17 artış saptanmıştır.(19) Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi saptanan olgularda ikinci biyopsinin yapılma zamanı konusunda farklı görüşler olmaktadır. Altı kadran biyopsi tekniği ile HGPIIN tespit edilmişse en kısa zamanda (ilk 6 ay) tekrar biyopsi yapılmalı, ilk biyopsi 10 kadran ve üzerinde yapılmış ise PSA veya PRM gibi diğer parametrelere göre karar verilmelidir.(20) Bir çalışmada ilk biyopside <%20 HGPIIN saptanan olgularda takip, >%20 HGPIIN saptananlarda ise en kısa sürede tekrar biyopsi yapılması gerektiği bildirilmektedir.(21) Ayrıca bu araştırmacılar ilk biyopsilerdeki HGPIIN ile tekrar biyopsilerdeki kanser saptanan lokalizasyonlar arasında korelasyon saptamışlardır. Buradan hareketle tekrar biyopsinin sistematik alınması gerektiği ve içine eski HGPIIN alanını da alması gerektiği söylenebilir. Klasik 12 örnek prostat biyopsisi sonrası serum PSA düzeyinde belirgin yükselme olmaz ya da PRM'de belirgin değişiklik olmaz ise ikinci biyopsinin ilk biyopsiyi takip eden 1 yıl içinde yapılması çok anlamlı değildir ve önerilmemektedir. Ancak her ne olursa olsun bu parametreleri karşılamasa bile klinik gidişten bağımsız olarak 2-3 yıl içinde mutlaka prostat biyopsisi alınması gereklidir. Tekrar vurgulamak gerekirse genel olarak 2000 yılından sonra genişletilmiş olarak bilinen 12 kadran biyopsi yapılan serilerde tekrar biyopsilerde HGPIIN sonrası kanser ortalama %18.1 ve benign hastalık sonrasında ise ortalama %23 olarak verildiğinden yükselen PSA ve anormal PRM gibi ilave parametreler yokluğunda tek başına HGPIIN için biyopsi yapılması konusu tam olarak ortaya konulamamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar izole tek odakta HGPIIN varsa tekrar biyopsiyi zorunlu olarak görmemektedir.(22) İlk biyopside 4 ya da daha fazla odakta HGPIIN saptanması yaygın HGPIIN tanımına girmektedir ki bu durum Netto ve Epstein tarafından tanımlanmış olup bu durumda %39 oranında prostat kanseri saptanacağı öngörülmektedir.(23) Kronz ve arkadaşlarının çalışmalarında HGPIIN saptanan odak sayısı 1-2, 3 ve >3 ise kanser saptama oranları sırası

ile %30.2, %40 ve %75 olarak verilmiştir.(24) Buna göre araştırmacılar çok odakta PIN var ve yaş >70 ise ilk yıl biyopsi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.(25) Yine Schoenfield ve arkadaşları ilk biyopside çok odakta HGPIN olmasının sonraki biyopsilerde %80 oranında prostat kanseri ile ilişkili olduğunu belirtmiştir.(26) Buna göre çok sayıda HGPIN odağı olduğunda 6 ay sonra biyopsi önerilmektedir.(27) Yine de hepimizin yakından takip ettiği Avrupa Üroloji Derneği (EAU) kılavuzlarında yüksek PSA ve ASAP haricinde HGPIN için biyopsi endikasyonundan özel olarak bahsedilmemektedir.(28)

Prostat biyopsisinde tespit edilen diğer atipik histolojik tanı olan ASAP biyopsi spesimenlerinde %1-5 oranında görülmektedir.(29) Çalışmalarda ASAP tanısı olan olguların sonraki patolojilerinde %34-60 oranında prostat kanseri saptandığı belirtildiğinden bu olgularda tekrar biyopsi yapılması konusunda HGPIN'de olduğu gibi bir tartışma bulunmamaktadır. ASAP olan olgularda 3-6 ay sonra PSA değerinden bağımsız olarak tekrar biyopsi alınması önerilmektedir.(30, 31) 2003 ve 2008 yılları arasında prostat biyopsisi yapılan toplam 3130 hasta içinde 244 (%7.8)'ünde ASAP saptanmış olup bunların 170'ine yeniden biyopsi yapılmıştır. Bu olgular prostat kanseri saptananlar ve saptanmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Toplam 57 (%33.5) olguda prostat kanseri saptanmıştır.(32) Tekrar biyopside kanser bulma oranı yüksek olan bu patolojide ilk biyopside ASAP çıkan bölgeler üzerinde yoğun olarak durulmalıdır. Allen ve arkadaşları tekrarlanan biyopsinin eski biyopsi alanlarından alınması ile %84.8, aynı taraf komşu ve karşı taraf biyopsilerinde ise %47.8 oranında kanser saptadıklarını belirtmektedirler. Buna göre eski atipik alanlardan 3, eski alan komşuluğundan 3 ve karşı taraftan 3 ve diğer yerlerden 6 adet biyopsi alınmasını önermektedirler.(33) Aynı biyopside HGPIN ve ASAP varsa prostat kanseri yakalama oranı %58 iken tek başına ASAP düşünüldüğünde bu oran %35'tir. 1420 biyopsi içinde 98 olguya yeniden biyopsinin yapıldığı bir seride ise ASAP'ta %61.5, PIN'de %37.3 ve PIN+ASAP'ta %72.5 oranında kanser saptanmıştır. Bir başka çalışmada tekrar biyopside ASAP varsa %43.8, PIN+ASAP varsa %41.4 ve izole PIN'de %13.2 kanser saptandığı bildirilmektedir.(12, 34, 35) Kanser saptanma oranlarının hem ASAP hem de HGPIN'i olanlarda nispeten daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Ayrıca yaygın olan ve yaygın olmayan ASAP'ta kanser saptanma oranları sırası ile %49 ve %33 olarak tespit edilmiştir. Ancak izole ASAP'ı olanları içinde küçük prostati olanlarda kanser saptanma oranları büyük prostatlılara göre daha yüksek saptanmıştır.(36)

Yukarıdaki histolojik yapılarıdan başka çoklu değişkenli analizlerde histolojik olarak gösterilen inflamasyonun tekrarlayan biyopsinin %85 azaltılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(37) Makrofaj scavenger reseptör (MSR)-pozitif inflamatuvar hücreler ve tümör ilişkili makrofajların kanserleri regüle ettiği ve azalmış MSR-pozitif hücrelerin sonraki biyopsi için anlamlı prediktör olduğu da gösterilmiştir.(38)

Tekrarlayan biyopsilerde HGPIN ve ASAP benzeri atipik patolojilerin tek başına biyopsi kararı verirmede önemli oldukları bilinmekle birlikte; son yıllarda hem bu patolojilerin olduğu olgularda gereksiz biyopsi oranını azaltmak ve pozitif öngörüyü arttırmak; hem de bu patolojilerin olmadığı olgularda pozitif öngörüyü arttırmak için pek çok parametre araştırılmıştır. 2011 yılında Xu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada prostat kanseri şüphesi ile tekrar biyopsi yapılan 129 olgunun incelenmesi sonrası %26.3 oranında kanser saptanmış olup tek değişkenli analizlerde PRM, total PSA, serbest/total PSA oranı, prostat volümü, PSA dansitesi ve volüm/biyopsi oranı en önemli prediktif faktörler olarak saptanırken çoklu değişkenli analizlerde sadece PRM ve total PSA bağımsız prediktif faktörler olarak ortaya konulmuştur. (39) PSA seviyesi arttıkça kanser oranının arttığı bildirilmektedir. Buna göre ilk biyopsi sonrası takip PSA değeri <4 ng/ml olan olgularda prostat kanseri %33 oranında saptanırken bu değer >10 ng/ml olması ile %62 oranında prostat kanseri saptandığı bildirilmektedir.(40) Toplam 1391 olgu içinden ilk 12 ayda 100'ü yeniden biyopsi geçirmiştir. Bunların 47'sinde kanser saptanmıştır. Bu çalışmada tek prediktif faktörün PSA velositesi olduğu belirtilmektedir.(41) PSA'ya rağmen tekrar biyopsilerde %40'a varan oranlarda kanser saptanamadığı bildirildiğinden serbest/total PSA oranına bakılması önerilmektedir.(42) Toplam 1871 erkek olgu içinde 465 tekrar biyopsinin yapıldığı bir çalışmada ise en güçlü faktörler atipik yapılar haricinde PSA, prostat volümü ve tekrarlayan biyopsi sayıları olarak saptanmıştır. Bu faktörleri olanlarda kanser yakalanma olasılığının 20 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.(43) PSA ile ilgili pek çok çalışmanın yapılması kanser saptanmasında bu parametrenin önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin PSAV ve PSAD'nin negatif ikinci biyopsi öngörü prediktivitesi %94 olarak belirtilmiştir.(44) PSA ikiye katlanma zamanının sensitivitesi 30. 50. ve 70. aylarda sırası ile %36.6, %30.4 ve %10 olarak saptanmıştır. Genellikle PSA ikiye katlanma zamanı 100 ayın üzerinde olanlarda 2. biyopside kanser beklenmemektedir. (45) Serbest, total ve intakt PSA ile hK2 incelenmesi sonrası bu parametreler sonrası gereksiz biyopsi oranlarının %82 oranında azaltılabileceği belirtilmektedir. Bu sonuçlara göre bir genelleme yapacak olursak, her ne kadar bazı çalışmalarda PSA ve türevlerinin önemli olmadığı belirtilse de genel olarak PSA, serbest/total PSA ve PSAV gibi değerlerin prediktif değerlerinin oldukça yüksek olduğu ve gereksiz biyopsi oranlarını %20-30 azaltacağı görülmektedir.(46-48)

Son yıllarda tekrar biyopsilerde kanser öngörüsünü arttırmak için Prostat Kanseri Gen 3 (PCA3) parametresinin kullanılmasının anlamlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir.(49) Bu parametrenin serbest PSA'dan daha değerli olduğu gösterilmiştir.(50) PCA3 skoru <5 ise %12, PCA3 skoru >100 ise %50 oranlarında kanser yakalanabildiği (51) ve PCA3'ün gereksiz biyopsiyi %44 oranında azaltılabileceği bildirilmek-

tedir.(52) Bir başka çalışmada gereksiz biyopsiyi %67 azalttığı buna karşın %9-21 oranında yüksek dereceli tümörleri atlayabileceği belirtilmektedir. Bununla ilişkili olarak bir çalışmada PCA3 artışının özellikle beraberinde HGPIN varsa tekrar biyopside kanser saptama oranlarını anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir.(53)

Tekrar biyopsinin yapılacağı hastaları belirlemek için tek bir ideal parametrenin bulunmadığı ve bu durumun önemli bir sorun oluşturduğu anlaşılmaktadır. Sonraki yıllarda yukarıdaki PSA türevlerine ilave olarak biyopsi patolojisi ve prostat volümü dahil pek çok parametrenin kullanılması ile biyopsi sonucunu öngörmede kullanılan nomogramlar oluşturulmuştur. Bununla ilgili olarak ilk nomogram 2000 yılında O'Dowd ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur.(54) Arkasından Lopez-Corona tarafından yapılmış ve doğruluğu %71 olarak bildirilmiştir. Bu nomogramda risk faktörleri olarak yaş, aile hikayesi, PSA, PSA velositesi, rektal inceleme bulguları, ilk biyopsi işleminden sonra geçen süre, kümülatif negatif odak sayısı ve önceki biyopsilerde HGPIN/ASAP tanısı olması gibi parametreler kullanılmıştır. Bu risk faktörleri dikkate alındığında nomogramın ROC eğrisi alanı 0.71 ile bu faktörlerin her birinden daha yüksek bulunmuştur.(55) Bu çalışmada ikinci biyopsilerde kanser saptanma oranları %20 olarak belirtilmektedir. Burada, önceki alınan biyopsi sayısı, PSA seyri, HGPIN ve ASAP, tekrarlayan biyopsi sonuçları ile ilişkili olarak saptanmıştır.(56) Bu nomogramın retrospektif olması, serbest/total PSA, PSAD, prostat volümü ve biyopsi stratejisine yer verilmemesi eleştirildiğinden daha ileri nomogram çalışmalarına ihtiyaç olduğu, yazarlar tarafından da vurgulandığından bu nomogramların yetersiz olabileceği belirtilerek ilki Walz ve arkadaşları tarafından olmak üzere yeni nomogramlar oluşturulmuştur. Walz ve arkadaşlarının satürasyon biyopsisi için önerdikleri nomogramda da; HGPIN ve ASAP gibi risk faktörlerine, sayının sınırlı olması nedeniyle yer verilmemesi eksiklik olarak değerlendirilebilir. (57) Buna göre takip eden dönemlerde pek çok nomogram yapılmıştır. Örneğin yaş, prostat kanser aile hikayesi, VKİ, PRM, PSA, prostat volümü, biyopsi sayısı, ASAP, HGPIN ve biyopsi süresi gibi parametreleri içine alan bir nomogramda bu protokolün kanser saptamada faydalı olduğu bildirilmiştir.(58) Serbest/total (f/t) PSA oranı, PSAD, PSAD-TZ ve total ve transizyonel zon volümlerinin değerlendirildiği bir araştırmada yaş, PSA, serbest/total PSA oranı, PRM, PSA velositesi, TRUS prostat volümü, transizyonel zon (TZ) volümü, PSAD, ve PSA-TZ kullanılması ile tekrarlayan biyopsilerde öngörü değerinin önemli olduğu ve bu parametrelerin incelenmesi ile elde edilen nomogramın tekrar gereksiz biyopsileri %68 oranında azalttığı gösterilmiştir.(59) Klinik çalışmalar, nomogramların, klinik belirleyicilere göre daha doğru sonuç verdiğini vurgulayıp kullanılmalarını önerdiğinden birçok nomogram oluşturulmuştur.(60-62) Bunların bir kısmının eksternal validasyonu yapılmıştır.(63, 64)

Radyoloji

İkinci biyopsilerde kanser saptanma oranının artırılmasında biyokimyasal faktörlerin haricinde radyolojik yöntemlerin de araştırıldığı ve bununla ilişkili olarak en sık kullanılan ya da çalışılan incelemenin manyetik rezonans (MR) olduğu görülmektedir.(65) Toplam 71 olgunun incelendiği bir çalışmada MR eşliğinde yapılan biyopside kanser saptanma oranının %59 olduğu ve bunun klasik TRUS biyopsiden anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.(66) MR kullanıldığında biyopsi pozitifliği sensitivitesi %57-100, spesifitesi de %44-96 olarak belirtilmektedir. Bu kombinasyonla %54 kanser saptanmıştır.(16) MR ile pozitif prediktif değerler %20.4 ile %24.4 arasında belirtilmiştir.(67) Bundan başka 3D TRUS ile yapılan incelemelerin de anlamlı sonuç verdiği gösterilmiştir.(68-70) Renkli doppler USG kullanımının kanser saptama oranlarını arttırabileceği belirtilmektedir. (71) Başlangıçta HGPIN saptanan 104 olgunun incelenmesi sonrası 6 ay sonra yapılan 2. biyopsilerde periferel zonda hipervasküler alanlardan yapılan biyopsilerde klasik biyopsiye göre kanser saptanma oranının yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir.(72)

Prostat Hacmi ve Tekrar Biyopsi

Tekrarlayan biyopsi sonuçlarını içeren çalışmalarda prostat volümünün de önemli olabileceği belirtilmektedir. Örneğin tekrar biyopsilerin incelendiği bir çalışmada büyük prostatı olanlarda prostat volümü hariç diğer hiçbir parametrenin öngörü değeri olmadığı belirtilmektedir.(73) Benzer sonuçları içeren bir diğer çalışmada büyük prostat volümü olan olgularda daha fazla biyopsi yapılması gerektiği belirtilmektedir.(74) Djavan ve arkadaşları, PSA'sı 4-10 ng/ml arasında olan 1051 erkeği kapsayan çalışmalarında, klasik altı kadran olarak uygulanan ve ilk biyopsi sonuçları kanser açısından negatif bildirilen 820 erkeğe, ilk biyopsiyi takiben 6 hafta sonra tekrar biyopsi işlemi uygulamışlardır.(8) Bunların %10'unda kanser belirlenmiştir. Bu çalışmada serbest/total PSA haricinde total prostat volümü ve transizyonel zon volümünün, ilk biyopsi sonucu pozitif olan hastalara göre tekrar biyopsi sonucu pozitif olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle altı kadran biyopsi tekniği ile prostatın oldukça küçük bir kısmı örneklendiğinden prostat volümü yükseldikçe kanseri belirleme olasılığının azalacağı da bildirilmektedir.(75-77) Levine ve arkadaşlarının çalışmasında, ilk biyopside kanser tanısının 30 cc'den küçük prostatlarda %43, 30-50 cc prostatlarda %27 ve 50 cc'den büyük prostatlarda %24 oranlarında konulduğu, bunlara yapılan ikinci tekrar biyopsilerde ise büyük volümlü prostatlarda diğerlerine göre iki kat daha fazla oranda pozitif sonuç elde edildiği gösterilmiştir.(78) Bu bilgilere göre prostat hacmi arttıkça örneklem sayısının artırılması gerektiği anlaşılmaktadır. Djavan ve arkadaşları ile Vashi ve arkadaşları, prostat büyüklüğü ve yaşa göre artan sayıda biyopsi örnekleme yapılması için bir nomogram önermişlerdir.(79, 80) Viyana nomogramı olarak adlandırılan

bu tablonun kullanımında kanser tespit oranının teorik olarak %90 olduğu ifade edilmiştir. Ocak 1999 ve Mart 2004 tarihleri arasında 132 olguya radikal prostatektomi yapılmış olup bunlar içerisinde 109 olguda ilk biyopside, kalan olgularda da tekrarlayan biyopsilerde prostat kanseri tanısı konulmuştur. Bu çalışmanın sonucunda ilk biyopside atlanan kanserlerin olasılıkla büyük prostatlardaki düşük kanser volümüne bağlı olduğu ancak patolojik sonuçları açısından anlamlı fark olmadığı belirtilmektedir.(81) 1137 olgu içinde ilk biyopside %32 ve sonrasında yapılan ikinci biyopside %24.2 oranında kanser saptanmıştır. Total prostat ve TZ volümlerinin tekrar biyopsi yapılan grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan biyopsilerde 20 cc ve 79 cc'nin üzerinde olanlarda ya da transizyonel zon volümü <9 cc ve >41 cc olanlarda kanser saptanması son derece düşük olduğundan bu olguların PSA ile takip edileceği bildirilmektedir.(82)

Tekrar Biyopsi Teknikleri

Tekrarlanan biyopsilerin ilk kez alınan klasik biyopsilerden en önemli farklarından bir tanesi klasik biyopsilerde alınmayan transizyonel zon biyopsilerinin alınmasıdır.(62) Özellikle PSA değeri yüksek olan hastalarda bu kurala uyulması önem arz etmektedir. Total PSA değeri ortalaması 4.1 ng/ml'in üzerinde olan 50 yaş üstü 166 erkeğin incelendiği bir çalışmada 1. ya da 2. biyopsileri negatif olup PSA yüksekliği bulunan olguların tekrar biyopsilerinde periferik zona ilave olarak 2 adet transizyonel zon biyopsisi yapılması ile periferik zonda %74 ve transizyonel zonda da %10 kanser saptanmıştır.(83) Tekrar biyopside transizyonel zondan biyopsi alınması sürekli yükselen PSA, büyük prostat ve çok fazla biyopsi yapıldığı halde kanser saptanmayan olgularda özellikle düşünülmelidir.(84) İlk biyopsilerde, homojen bir dağılım gösteren kanserin, tekrar biyopsilerde daha çok apiko-dorsal bölgelerde yoğunlaştığı ortaya konulduğundan bu bölgelerin örneklenmesi tekrar biyopsilerin içinde yer almalıdır.(85, 86) Tekrar biyopsilerde 12 parça biyopsi alınmalı ve apeksi içermelidir.(87) Ayrıca daha fazla biyopsi kor sayısının önceki biyopsisi negatif olanlarda kanser tanısını %34 oranında arttıracakı belirtilmektedir.(88) Tekrar biyopsilerde eski HGPIN ve ASAP bölgeleri son derece önemli olmakla birlikte sadece HGPIN ve ASAP bölgelerine biyopsi yapılırsa kanserlerin %53 oranında atlanacağı belirtilmektedir.(89) Bununla ilişkili olarak kanserlerin %26'sının ASAP/HGPIN komşuluğunda olduğu belirtilmektedir. Eğer tekrar biyopsi negatifse ve klinik şüphe varsa satürasyon biyopsisi yapılabilir ki bu kavram ilk kez Borboroglu ve arkadaşlarının ortaya konulmuş olup bu teknikte en az 20-24 adet arasında doku örneği alınmaktadır. Bu işlemden prostatın bölgesel anatomisine bakılmaksızın tamamında örnek dokular alınmaktadır. Bu işlemler sonrası prostat kanseri yakalanma oranları %20-45 arasında değişmektedir.(90) Ancak Walz ve arkadaşlarının çalışmalarında bu oran %41 olarak verilmiştir. Buna göre bu araştırmacılar ikinci biyopsi yapılan

olgular arasında prostat hacmi ve periferik zon hacmi büyük olanlarda kanser saptanma oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.(91) Elbette bu biyopsi tekniğinde klinik önemsiz kanserlerin yakalanma oranının yüksek olması da bir sakınca olarak görülmektedir. Tekrarlayan biyopsilerde özellikle ikiden fazla biyopsisi olanlarda satürasyon biyopsisinin kanser tanısını arttırdığı belirtilmiştir. Jones ve arkadaşları, ilk biyopsi için 24 kadran satürasyon biyopsisi ile 10 kadran biyopsi sonuçlarını karşılaştırmış ve ilk uygulama için satürasyon biyopsisine gerek olmadığı sonucuna varmışlardır.(92) Buna karşılık önceki iki biyopsi sonucu negatif olan hastalarda satürasyon biyopsileri ile kanser belirleme oranları %20-34 arasındadır.(92-95) Büyük prostat ve küçük transizyonel zon volümlerinde kanser riski artmaktadır. Klinik önemsiz tümörlerin belirlenmesi ve buna bağlı olarak morbiditenin artması gerek ilk, gerekse tekrar biyopsilerin bir sakıncasıdır. Oniki kadran biyopside %33.5, altı kadran biyopside %22.7 olarak rapor edilen bu oran, satürasyon biyopsisinde %15.6 olarak bulunmuştur.(91) Öte yandan Epstein ve arkadaşları radikal prostatektomi materyalinde yaptıkları incelemede, satürasyon biyopsisinin tümör hacmi ve derecesini standart biyopsiye oranla daha iyi belirlediğini ve dolayısıyla aktif izlem hastalarının takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.(20)

Tekrar biyopsilerde akla gelen önemli bir konu da morbiditedir. Morbidite ilk ve 2. biyopsilerde %2.1 ve %2.4 olarak saptanmıştır. Ateş, hematüri, dizüri, üriner infeksiyon oranları grup 2'de daha yüksek olarak saptansa da bu farkın anlamlı olmadığı belirtilmektedir. Nam ve arkadaşlarının 1996-2005 tarihleri arasında prostat biyopsisi geçiren 75000 olguyu inceledikleri çalışmalarında işleme bağlı komplikasyon oranı %1.9 olarak verilmiştir.(96) Ancak riskin muhtemelen antibiyotik direnci ile ilişkili olmak üzere 1996'da %1 seviyesinden 2005 yılında %4.1 seviyesine geldiği belirtilmektedir.(62) Tekrar biyopsi genel olarak ilk biyopsiden sonraki 6 hafta içinde anlamlı ağrı ya da morbiditeye neden olmadan yapılabilir. Burada daha genç hastaların daha fazla rahatsızlık duyduğu görülmektedir.(97, 98) 224 olgunun incelendiği bir seride ortalama 23 kadran biyopsi yapılması ile komplikasyon oranlarının %12 oranında bildirildiği 1 olguda sepsis ve 12 olguda da hospitalizasyon gerektiren hematüri olduğu 10 olguda da üriner retansiyon gözlemlendiği bildirilmektedir.(99) Özellikle satürasyon biyopsisi yapılanlarda %10 civarında üriner retansiyon görüleceği bildirilmiştir.(100)

Sonuç olarak prostat kanseri tanısına yönelik olarak yapılan ilk biyopsi sonrası negatif çıkıp kanser şüphesi devam eden olgular için aşağıdaki maddeler daima göz önünde bulundurulmalıdır;

- İkinci biyopsilerde kanser oranı artmaktadır.
- Alınan örnek sayısı arttıkça kanser saptanma oranı artmaktadır.
- İzole HGPIN için PSA yüksekliği yoksa hemen biyopsi düşünülmemelidir.

- Çok odakta HGPIIN var ya da ASAP varsa PSA'dan bağımsız tekrar biyopsi düşünülebilir.
- PSA ve türevlerinin tekrar biyopsiyi öngörmede önemli oldukları görülmektedir.
- Tekrar biyopsilerdeki komplikasyon oranları ilk biyopsilere göre anlamlı olacak şekilde yüksek değildir.
- Biyopsi sayısı arttıkça (3. ve 4. biyopsiler) kanser yakalama oranları giderek azalmaktadır.

Kaynaklar

1. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6. [\[CrossRef\]](#)
2. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Haydaroglu A, Bölükbaşı Y, Özşaran Z. Ege Üniversitesi'nde kanser kayıt analizleri: 34134 Olgunun değerlendirmesi. 2007;22:22-8.
4. Fine S, Gopalan A, Leversha M. Are there morphologic correlates of prostate cancer associated with TMPRSS2-ERG molecular abnormalities ? [abstract 659]. San Diego (CA): USCAP; 2007.
5. Öbek C, Yencilek F. Transrektal prostat ultrasonografisi ve transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi. *Üroonkoloji Kitabı*. Editörler: Özen H, Türkeri L. 2007. Ertem Basım Yayım. 633-648.
6. Polat Ö, Yapanoğlu T. Prostat kanseri. Tekrar biyopsi. *The Euresian Journal Of Medicine* 2007;39:124-9.
7. Pinsky PF, Crawford ED, Kramer BS, Andriole GL, Gelmann EP, Grubb R, et al. Repeat prostate biopsy in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *BJU Int* 2007;99:775-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, Ghawidel K, Basharkhah A, Schulman CC, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000;163:1144-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994;151:1571-4.
10. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, et al. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop ? *J Urol* 2001;166:1679-83. [\[CrossRef\]](#)
11. Tan N, Lane BR, Li J, Moussa AS, Soriano M, Jones JS. Prostate cancers diagnosed at repeat biopsy are smaller and less likely to be high grade. *J Urol* 2008;180:1325-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler TM, Reuter VE, Scardino PT, Kattan MW, et al. Prostate cancer diagnosed after repeat biopsies have a favorable pathological outcome but similar recurrence rate. *J Urol*. 2006;175:923-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Schröder FH, van den Bergh RC, Wolters T, van Leeuwen PJ, Bangma CH, van der Kwast TH, et al. Eleven-year outcome of patients with prostate cancers diagnosed during screening after initial negative sextant biopsies. *Eur Urol* 2010;57:256-66. [\[CrossRef\]](#)
14. Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, Vanarsdalen KN, Tomaszewski JE, Wein AJ, et al. Repeat prostate biopsy and the incremental risk of clinically insignificant prostate cancer. *Urology* 2011;77:548-52. [\[CrossRef\]](#)
15. Noguchi M, Yahara J, Koga H, Nakashima O, Noda S. Necessity of repeat biopsies in men for suspected prostate cancer. *Int J Urol* 1999;6:7-12. [\[CrossRef\]](#)
16. Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, Venturino E, Giberti C. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* 2008;72:628-32. [\[CrossRef\]](#)
17. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int* 2007;99:765-9. [\[CrossRef\]](#)
18. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003;170:1184-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: results of the 14-core prostate biopsy technique. *Int Urol Nephrol* 2007;39:189-95. [\[CrossRef\]](#)
20. Katto K, Takahashi M, Taue R, Nakatsuji H, Kishimoto T, Izaki H, et al. Strategy for repeat prostate biopsy: predictors of positive biopsy and additional biopsy location. *Urol Int* 2008;81:173-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int* 2007;99:765-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-34. [\[CrossRef\]](#)
23. Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1184-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one followup biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001;25:1079-85. [\[CrossRef\]](#)
25. Kamoi K, Troncoso P, Babaian RJ. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2000;163:819-23. [\[CrossRef\]](#)
26. Schoenfeld L, Jones JS, Zippe CD, Reuther AM, Klein E, Zhou M, et al. The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first-time saturation needle biopsy, and the subsequent risk of cancer. *BJU Int* 2007;99:770-4. [\[CrossRef\]](#)
27. De Nunzio C, Trucchi A, Miano R, Stoppacciaro A, Fattahi H, Cicione A, et al. The number of cores positive for high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial biopsy is associated with prostate cancer on second biopsy. *J Urol* 2009;181:1069-74. [\[CrossRef\]](#)
28. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Repeat biopsy EAU Guidelines on Prostate Cancer. 2010;16.
29. Robinson K, Creed J, Reguly B, Powell C, Wittcock R, Klein D, et al. Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:126-31. [\[CrossRef\]](#)

30. Amin MM, Jeyaganth S, Fahmy N, Bégin L, Aronson S, Jacobson S, et al. Subsequent prostate cancer detection in patients with prostatic intraepithelial neoplasia or atypical small acinar proliferation. *Can Urol Assoc J* 2007;1:245-9.
31. Presti JC. Prostate biopsy strategies. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:505-11. [\[CrossRef\]](#)
32. Ryu JH, Kim YB, Lee JK, Kim YJ, Jung TY. Predictive factors of prostate cancer at repeat biopsy in patients with an initial diagnosis of atypical small acinar proliferation of the prostate. *Korean J Urol* 2010;51:752-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Allen EA, Kahane H, Epstein JI. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 1998;52:803-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173:70-2. [\[CrossRef\]](#)
35. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004;22:7-10. [\[CrossRef\]](#)
36. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Dehò F, Raber M, Briganti A, et al. Atypical small acinar proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies: predictive factors of cancer detection on repeat biopsies. *Arch Ital Urol Androl* 2005;77:31-6. [\[CrossRef\]](#)
37. Kopp RP, Parsons JK, Shiau J, Wang-Rodriguez J, Palazzi-Churas K, Silberstein JL, et al. Prostate atypia: clinical and pathological variables associated with cancer diagnosis on repeat biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:149-54. [\[CrossRef\]](#)
38. Nonomura N, Takayama H, Kawashima A, Mukai M, Nagahara A, Nakai Y, et al. Decreased infiltration of macrophage scavenger receptor-positive cells in initial negative biopsy specimens is correlated with positive repeat biopsies of the prostate. *Cancer Sci* 2010;101:1570-3. [\[CrossRef\]](#)
39. Xu B, Min Z, Cheng G, Mi Y, Tong N, Feng N, et al. Evaluating possible predictors of prostate cancer to establish a scoring system for repeat biopsies in chinese men. *J Ultrasound Med* 2011;30:503-8.
40. Raviv G, Zlotta AR, Janssen T, Descamps F, Vanegas JP, Verhest A, et al. Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma? *Cancer* 1996;77:2103-8. [\[CrossRef\]](#)
41. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001;166:866-70. [\[CrossRef\]](#)
42. Letran JL, Blase AB, Loberiza FR, Meyer GE, Ransom SD, Brawer MK. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J Urol* 1998;160:426-9. [\[CrossRef\]](#)
43. Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ, Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. *J Clin Oncol* 2010;28:1714-20. [\[CrossRef\]](#)
44. Yuasa T, Tsuchiya N, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, Saito M, et al. Characterization of prostate cancer detected at repeat biopsy. *BMC Urol* 2008;8:14. [\[CrossRef\]](#)
45. Shimbo M, Tomioka S, Sasaki M, Shima T, Suzuki N, Murakami S, et al. PSA doubling time as a predictive factor on repeat biopsy for detection of prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:727-31. [\[CrossRef\]](#)
46. Remzi M, Djavan B, Wammack R, Momeni M, Seitz C, Erne B, et al. Can total and transition zone volume of the prostate determine whether to perform a repeat biopsy ? *Urology* 2003;61:161-6. [\[CrossRef\]](#)
47. Matsumoto K, Egawa S, Suyama K, Satou T, Iwamura M, Kuwao S, et al. Indication of repeat prostatic biopsy following previous negative findings. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1999;90:41-8. [\[CrossRef\]](#)
48. Benchikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lijla H, et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer* 2010;10:635. [\[CrossRef\]](#)
49. Aubin SM, Reid J, Sarno MJ, Blase A, Aussie J, Rittenhouse H, et al. PCA3 molecular urine test for predicting repeat prostate biopsy outcome in populations at risk: validation in the placebo arm of the dutasteride REDUCE trial. *J Urol* 2010;184:1947-52. [\[CrossRef\]](#)
50. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8. [\[CrossRef\]](#)
51. Marks LS, Fradet Y, Deras IL, Blase A, Mathis J, Aubin SM, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, Marberger M, Stenzl A, Mulders PF, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-8. [\[CrossRef\]](#)
53. Remzi M, Haese A, Van Poppel H, De La Taille A, Stenzl A, Hennenlotter J, et al. Follow-up of men with an elevated PCA3 score and a negative biopsy: does an elevated PCA3 score indeed cancer?. *BJU Int* 2010;106:1138-42. [\[CrossRef\]](#)
54. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000;55:553-9. [\[CrossRef\]](#)
55. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003;170:1184-8. [\[CrossRef\]](#)
56. Remzi M, Anagnostou T, Ravery V, Zlotta A, Stephan C, Marberger M, et al. An artificial neural network to predict the outcome of repeat prostate biopsies. *Urology* 2003;62:456-60. [\[CrossRef\]](#)
57. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505. [\[CrossRef\]](#)
58. Okada K, Okihara K, Kitamura K, Mikami K, Ukimura O, Kawauchi A, et al. Community-based prostate cancer screening in Japan: predicting factors for positive repeat biopsy. *Int J Urol* 2010;17:541-7. [\[CrossRef\]](#)
59. Okegawa T, Kinjo M, Ohta M, Miura I, Horie S, Nutahara K, et al. Predictors of prostate cancer on repeat prostatic biopsy in men with serum total prostate-specific antigen between 4.1 and 10 ng/mL. *Int J Urol* 2003;10:201-6. [\[CrossRef\]](#)
60. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol* 2005;12:654-9. [\[CrossRef\]](#)

61. Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, Reuter VE, Gonen M, Kattan MW. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003;170:1184-8. [\[CrossRef\]](#)
62. Resnick MJ, Lee DJ, Magerfleisch L, Vanarsdalen KN, Tomaszewski JE, Wein AJ, et al. Repeat Prostate Biopsy and the Incremental Risk of Clinically Insignificant Prostate Cancer. *Urology* 2011;77:548-52. [\[CrossRef\]](#)
63. Yanke BV, Gonen M, Scardino PT, Kattan MW. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:421-4. [\[CrossRef\]](#)
64. Chun FK, Briganti A, Graefen M, Porter C, Montorsi F, Haese A, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol*. 2007;177:510-5. [\[CrossRef\]](#)
65. Portalez D, Rollin G, Leandri P, Elman B, Mouly P, Jonca F, et al. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies. *Eur Radiol* 2010;20:2781-90. [\[CrossRef\]](#)
66. Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, Bouwense SA, Huisman H, Yakar D, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol* 2010;183:520-7. [\[CrossRef\]](#)
67. Cheikh AB, Girouin N, Colombel M, Maréchal JM, Gelet A, Bissery A, et al. Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy. *Eur Radiol* 2009;19:770-8. [\[CrossRef\]](#)
68. Karnik VV, Fenster A, Bax J, Gardi L, Gyacskov I, Montreuil J, et al. Evaluation of inter-session 3D-TRUS to 3D-TRUS image registration for repeat prostate biopsies. *Med Image Comput Assist Interv* 2010;13:17-25. [\[CrossRef\]](#)
69. Cool DW, Connolly MJ, Sherebrin S, Eagleson R, Izawa JI, Amann J, et al. Repeat prostate biopsy accuracy: simulator-based comparison of two- and three-dimensional transrectal US modalities. *Radiology* 2010;254:587-94. [\[CrossRef\]](#)
70. Hara T, Yokoyama S, Tsutahara K, Fukuhara S, Mori N, Yamaguchi S, et al. Repeat biopsy of the suspicious prostate cancer: especially the usefulness of MRI. *Hinyokika Kyo*. 2005;51:373-6.
71. Remzi M, Dobrovits M, Reissigl A, Ravery V, Waldert M, Wiunig C, et al. Can Power Doppler enhanced transrectal ultrasound guided biopsy improve prostate cancer detection on first and repeat prostate biopsy ? *Eur Urol*. 2004;46:451-6. [\[CrossRef\]](#)
72. Mitterberger M, Horninger W, Aigner F, Pinggera GM, Rehder P, Steiner E, et al. Contrast-enhanced colour Doppler-targeted vs a 10-core systematic repeat biopsy strategy in patients with previous high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* 2010;105:1660-2. [\[CrossRef\]](#)
73. Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology* 1997;50:66-72. [\[CrossRef\]](#)
74. Rietbergen JB, Kruger AE, Hoedemaeker RF, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH. Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J Urol* 1998;160:2121-5. [\[CrossRef\]](#)
75. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995;45:2-12. [\[CrossRef\]](#)
76. Billebaud T, Villers A, Astier L, Boccon-Gibod L, Dauge MC, Sibert A, et al. Advantage of systematic random ultrasound-guided biopsies, measurement of serum prostatic specific antigen levels and determination of prostate volume in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 1992;21:6-14.
77. Djavan B, Marqreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. *World J Urol* 2007;25:11-7. [\[CrossRef\]](#)
78. Levine MA, Ittman M, Melamed J, Lepor H. Two consecutive sets of transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;159:471-6. [\[CrossRef\]](#)
79. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hruby S, et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999; 54: 846-52. [\[CrossRef\]](#)
80. Vashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998;159:920-4. [\[CrossRef\]](#)
81. Miyake H, Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H. Clinicopathological features of prostate cancer in Japanese men diagnosed on repeat transrectal ultrasound-guided biopsy. *Int J Clin Oncol* 2005;10:30-4. [\[CrossRef\]](#)
82. Remzi M, Djavan B, Wammack R, Momeni M, Seitz C, Erne B, et al. Can total and transition zone volume of the prostate determine whether to perform a repeat biopsy ? *Urology* 2003;6:161-6. [\[CrossRef\]](#)
83. Keetch DW, Catalona WJ. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1995;154:1795-7. [\[CrossRef\]](#)
84. Fink KG, Hutarew G, Esterbauer B, Pytel A, Jungwirth A, Dietze O, et al. Evaluation of transition zone and lateral sextant biopsies for prostate cancer detection after initial sextant biopsy. *Urology* 2003;61:748-53. [\[CrossRef\]](#)
85. Chappell B, McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: part I. *BJU Int* 2005;95:1135-40. [\[CrossRef\]](#)
86. Mazal PR, Haitel A, Windischberger C, Djavan B, Sedivy R, Moser E, et al. Spatial distribution of prostate cancers undetected on initial needle biopsies. *Eur Urol* 2001;39:662-8. [\[CrossRef\]](#)
87. Terris MK. Strategies for repeat prostate biopsies. *Curr Urol Rep* 2009;10:172-8. [\[CrossRef\]](#)
88. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-91. [\[CrossRef\]](#)
89. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *Urol* 2001;165:1409-14. [\[CrossRef\]](#)
90. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol* 2000;163:158-62. [\[CrossRef\]](#)
91. Walz J, Graefen M, Chun FK, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. *Eur Urol* 2006;50:498-505. [\[CrossRef\]](#)
92. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:485-8. [\[CrossRef\]](#)

93. Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001;166:86-92. [\[CrossRef\]](#)
94. Chan TY, Chan DY, Stutzman KL, Epstein JI. Does increased needle biopsy sampling of the prostate detect a higher number of potentially insignificant tumors? *J Urol* 2001;166:2181-4. [\[CrossRef\]](#)
95. Taylor JA, Gancarczyk KJ, Fant GV, McLeod DG. Increasing the number of core samples taken at prostate needle biopsy enhances the detection of clinically significant prostate cancer. *Urology* 2002;60:841-55. [\[CrossRef\]](#)
96. Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Loblaw A, et al. Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol* 2006;2:2-10. [\[CrossRef\]](#)
97. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol* 2001;166:856-60. [\[CrossRef\]](#)
98. Quinlan MR, Casey RG, Flynn R, Grainger R, McDermott TE, Thornhill JA. A review of repeat prostate biopsies and the influence of technique on cancer detection: our experience. *Ir J Med Sci* 2009;178:287-90. [\[CrossRef\]](#)
99. Chun FK, Epstein JI, Ficarra V, Freedland SJ, Montironi R, Montorsi F, et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2010;58:851-64. [\[CrossRef\]](#)
100. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol* 2006;176:1376-81. [\[CrossRef\]](#)