

# Prostat Kanseri Tanısı: Tekrar Biyopsi

## *Diagnosis of Prostatic Carcinoma: Re-biopsy*

Özkan Polat<sup>1</sup>, Turgut Yapanoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Yazışma Adresi:** Dr. Özkan Polat, Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 25240, Erzurum.  
Tel: 0.442.3166333, Faks: 0.442.3166340, e-posta: opolat@atauni.edu.tr

### Özet

Bu derlemede, literatür gözden geçirilerek tekrar prostat biyopsileri konusunda güncel bilgiler değerlendirilmiştir. Tekrar prostat biyopsilerinde kanser belirleme oranı % 10-20'dir. Serbest prostat spesifik antijen yüzdesi (f/t PSA) ve PSA transizyonel zon dansitesi (PSA-TZ) tekrar biyopsilerde en doğru PSA belirleyicileridir. Atipik small aciner proliferasyon (ASAP) ve özellikle anormal rektal inceleme bulgusu veya yüksek PSA ile birlikte olan yüksek grade'li prostatik intraepitelyal neoplazi (HG-PIN) varlığında tekrar biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopsiler daha fazla örnekleme içermeli veya saturasyon biyopsisi şeklinde yapılmalıdır. Nomogramlar tek başlarına klinik parametrelere göre daha doğru sonuç vermektedir. Bu nedenle tekrar biyopsiye karar vermede nomogramların kullanılması sonuçları iyileştirebilecektir. Üçüncü ve dördüncü biyopsiler, kanser belirleme oranları düşük olduğu ve bu kanserler daha düşük grade, stage ve volümde oldukları için seçilmiş vakalara uygulanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, Tekrar biyopsi, Biyopsi tekniği

### Abstract

*A review of the literature on repeat prostate biopsy was performed. In the review, current knowledge on repeat prostate biopsies was evaluated. Cancer detection rate on repeat biopsy ranges between 10% and 20%. In the repeat biopsy, percent free prostate specific antigen (f/t PSA) and PSA density of the transition zone (PSA-TZ) are the most accurate predictors. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HG-PIN), especially when associated with high PSA or abnormal digital rectal examination (DRE), and atypical small aciner proliferation (ASAP) should be considered an indication for high probability of prostate cancer, and repeat biopsies should be performed. Repeat biopsies should be based on more extended or saturation biopsies and should include the transition zone. Recent reports suggest nomograms as more accurate than clinical parameters alone. It may improve clinical judgment before the decision to repeat biopsy. Cancer detection rates on the third and fourth sets of biopsies are very low and cancers detected are of lower grade stage and volume. Therefore, biopsies 3 and 4 should be indicated in selected cases only.*

**Keywords:** Prostate cancer, Repeat biopsy, Biopsy technique

## Giriş

**G**ünümüzde organ kanserlerinde biyopsi işlemi, genellikle klinik olarak tanısı konulan tümörün histopatolojik değerlendirilmesine yönelik olarak yapılırken, T1 prostat kanserleri gibi kimi durumlarda aynı zamanda tümör şüphesini doğrulamak için uygulanmaktadır. Bunlarda pozitif biyopsi sonucu tanıyı koydurmakla birlikte, negatif biyopsi sonucunda kanser şüphesi devam edecektir. Bu durumda ne yapılmalıdır? Kaç kez daha biyopsi alınmalıdır? Biyopsi tekniği değiştirilmeli midir? Biyopsi tekrarlarında hangi parametrelere dikkat edilmelidir? Bu ve benzeri sorular pratikte sorun yaratmaya devam etmektedir [1,2].

Serum PSA yüksekliği ve/veya rektal incelemede prostat kanseri şüphesi olması, prostat biyopsisi yapılmasını gerektirmektedir. Rutin kullanılan yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda transrektal olarak biyopsi alınmasıdır. TRUS kılavuzluğunun kanseri yakalamada başarıyı artırdığı ortaya konulmuştur [1]. Bu anlamda ilk tanımlanan yöntem sistematik altı kadran biyopsi tekniğidir [2]. Bu şekilde PSA üst sınırı kullanılarak yapılan biyopsi çalışmalarında % 17-28 arasında değişen pozitif prediktivite değerleri bildirilmiştir [3-6].

İlk biyopsi sonucu negatif olan hastalarda tekrar biyopsi ile kanser yakalama oranları % 10-20 arasında değişmektedir [7,8].

## Tekrar Biyopsi İşlemlerinde PSA ve PSA Parametrelerinin Rolü

Çalışmalarda prostat kanserli hastaların yaklaşık % 75`inde PSA`nın 4 ng/ml`nin üzerinde olduğu gösterilmiştir [9]. Bu durum, tek başına PSA kullanıldığında tümörlerin yaklaşık % 20-30`unun atlanabileceğini ortaya koymaktadır. Buradan hareketle PSA`nın spesifitesini artırmak için PSA dansitesi (PSAD), PSA-TZ, PSA velositesi, f/t PSA gibi parametrelerin kullanımı gündeme gelmiştir. Çeşitli çalışmalarda PSA`nın 4-10 ng/ml arasında olduğu hastalarda bu parametrelerin kullanımının, amaçlanan sonucu verdiği ortaya konulmuştur [10-14]. Buradaki soru, bu

parametrelerin kullanımı ilk biyopsi sonucu negatif olan hastalarda tekrar biyopsiye karar vermek için etkili olacak mıdır?

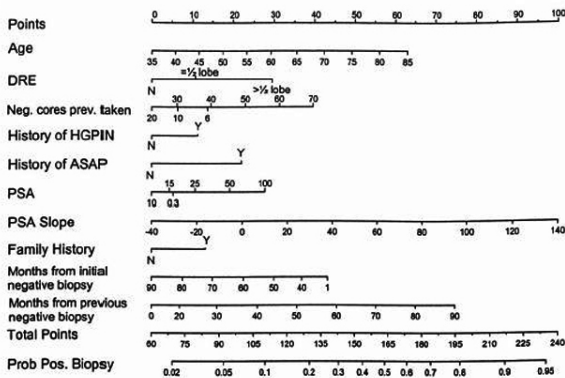
Djavan ve arkadaşları, [15] PSA` sı 4-10 ng/ml arasında olan 1051 erkeği kapsayan çalışmalarında, klasik altı kadran olarak uygulanan ve ilk biyopsi sonuçları kanser açısından negatif gelen 820 erkeğe, ilk biyopsiyi takiben 6 hafta sonra tekrar biyopsi işlemi uygulamışlardır. Bunların % 10`unda kanser belirlenmiştir. Sırasıyla % 30 ve 0,26 ng/ml/cc cutoff değerlerinde f/t PSA ve PSA-TZ`nin tekrar biyopsi işleminde pozitif sonuç için en iyi prediktör oldukları gösterilmiştir (Tablo 1). Bu çalışmada 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 (P<0,001).

Diğer taraftan PSA-TZ belirlenirken, transizyonel zon ölçümlerinin küçük veya büyük prostatlarda güç olabileceği ve bunun kısmen de kullanıcıya bağlı olarak değişkenlik gösterebileceği unutulmamalıdır [16].

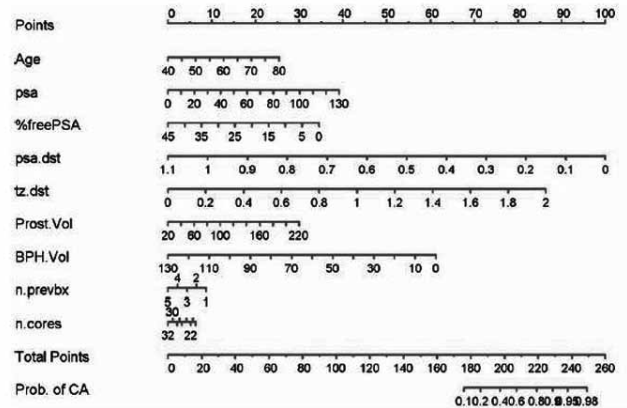
İki yıllık bir periyot içinde en az üç defa ölçülen PSA`nın yılda 0,75-0,8 ng/ml artış göstermesi benign ve malign dokuları ayırmada faydalı olabileceği bildirilmiştir [17-19]. Diğer bir çalışmada PSA`nın 4-10 ng/ml arasında olduğu ve ilk biyopsi sonucu negatif olan hastalarda yıllık 1 ng/ml artışın olmasının tekrar biyopsiye karar vermede önemli bir parametre olduğu vurgulanmıştır [20].

## Prostat Hacmi ve Tekrar Biyopsi

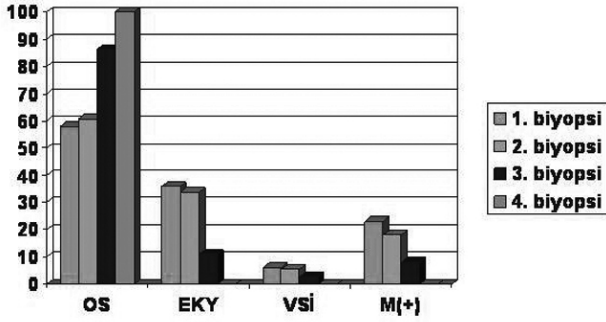
Klasik altı kadran biyopsi tekniği ile prostatın oldukça küçük bir kısmı örneklenebilmektedir. Bu miktar yaklaşık 90 mm`dir (6x15). Bu durumda, prostat volümü yükseldikçe kanseri belirleme şansı azalmaktadır [21-23]. Levine ve arkadaşlarının çalışmasında [24], ilk biyopside kanser tanısının 30 cc`den küçük prostatlarda % 43, 30-50 cc prostatlarda % 27 ve 50`cc den büyük prostatlarda % 24 oranlarında konulduğunu, bunlara yapılan ikinci tekrar biyopsilerde ise büyük volümlü prostatlarda diğerlerine göre iki kat daha fazla oranda pozitif sonuç elde edildiği gösterilmiştir.



Şekil 1 — Tekrar biyopsi nomogramı [47]



Şekil 2 — Satürasyon biyopsisi nomogramı [40]



**Şekil 3** — 1,2,3 ve 4. biyopsilerde belirlenen tümörlerin patolojik özellikleri [49] (OS: Organa sınırlı, EKY: Ekstrakapsüler yayılım, VSi: Vezikula seminalis invazyonu, M(+): Marjin pozitifliği)

Bu bilgiler, prostat hacmi ile artan bir örnekleme yöntemi gerektiğini ortaya koymaktadır. Djavan ve arkadaşları [25] ile Vashi ve arkadaşları [26], prostat büyüklüğü ve yaşa göre artan sayıda biyopsi örnekleme yapılması için bir nomogram önermişlerdir. Viyana nomogramı olarak adlandırılan bu tablonun kullanımında kanser tespit oranının teorik olarak % 90 olduğu ifade edilmiştir (Tablo 2). Ayrıca, ilk biyopside genellikle göz ardı edilen transizyonel zon ve apiko-dorsal bölgelerin örnekleme tekrar biyopsilerin içinde yer almalıdır. İlk biyopsilerde, homojen bir dağılım gösteren kanserin, tekrar biyopsilerde daha çok apiko-dorsal bölgelerde yoğunlaştığı ortaya konulmuştur [27]. İlk biyopsilerde transizyonel zon kanser oranları düşük bulunmuştur (% 1,8-2,9) [28-31]. Ancak tekrar biyopsilerde transizyonel zon örnekleme yapılması önerilmektedir [32].

## Satürasyon Biyopsileri

Satürasyon biyopsilerinin amacı tüm prostatı örnekleme. Bunun için en az 20 kadran biyopsi alınması önerilmiştir [33]. Jones ve arkadaşları [34], ilk biyopsi için 24 kadran satürasyon biyopsisi ile 10 kadran biyopsi sonuçlarını karşılaştırmış ve ilk uygulama için satürasyon biyopsisine gerek olmadığı sonucuna varmışlardır. Buna karşılık önceki iki biyopsi sonucu negatif olan hastalarda satürasyon biyopsileri ile kanser belirleme oranları % 20-34 arasındadır [34-39].

Walz ve arkadaşlarının [40], önceki iki biyopsi sonucu negatif olan ve PSA'sı yüksek seyreden 161 hastayı kapsayan çalışmalarında, satürasyon biyopsisi ile kanser belirleme oranlarını % 41 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda oluşturulan nomogramda, PSAD ve transizyonel zon volümünün, kanser açısından en önemli belirleyiciler oldukları ortaya konulmuştur. Büyük prostat ve küçük transizyonel zon volümlerinde kanser riski artmaktadır. Bu nomogramda sayının azlığı nedeniyle HGPIN ve ASAP'ın belirleyici rolü ortaya konulamamıştır. Ancak tekrar biyopsilerde bu nomogramın % 72 doğruluk oranı ile kullanılarak satürasyon biyopsisi yapılması önerilmektedir.

Klinik önemsiz tümörlerin belirlenmesi ve buna bağlı olarak morbiditenin artması gerek ilk, gerekse tekrar biyopsilerin bir sakıncasıdır. On iki kadran biyopside % 33,5, altı kadran biyopside % 22,7 olarak rapor edilen bu oran, satürasyon biyopsisinde % 15,6 olarak bulunmuştur [40].

## HGPIN ve ASAP`da Tekrar Biyopsi

PIN, 'Duktus ve asinüslerde atipik hücrelerin premalign proliferasyonu' olarak tanımlanmaktadır. Prostat biyopsilerinin % 5-7'sinde HGPIN rapor edilmektedir. Bunlarda daha sonra kanser bulunma riski % 19-30 arasındadır. Klasik altı kadran biyopsilerin yerini daha çok örnekleme dayanan biyopsi protokolleri almaya başladıkça, HGPIN sonrası tekrar biyopsilerde kanser belirleme oranları düşmüştür.

Bu nedenle altı kadran biyopsi tekniği ile HGPIN tespit edilmişse tekrar biyopsi yapılmalı, ilk biyopsi yöntemi daha fazla örnekleme temelinde alınmış ise PSA veya rektal inceleme gibi diğer parametrelere göre karar verilmelidir [41-43].

ASAP, 'atipik epitel hücrelerinin oluşturduğu küçük asiner yapılardan meydana gelen fokal odaklar' tanımlaması ile, aslında patoloğun tanı için yeterli veriye sahip olmadığı ve kanser açısından kararsız kaldığı bir durumdur. Bu nedenle bu olgulara tekrar biyopsi yapılmalıdır. Tekrar biyopside kanser bulma oranı % 19-38'dir ve bunların önemli bir kısmı ilk biyopside ASAP çıkan bölgelerde yer aldığı için, örnekleme bu alanlara yönlendirilmelidir [43-44].

**Tablo 1.** Tekrar biyopside PSA ve parametrelerine ilişkin cut off değerleri [15]

	Cut off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV	NPV
Total PSA	5.5 ng/ml	80	38	0.12	0,95
f/t PSA	% 30	90	50	0.16	0,98
PSAD	0.13 ng/ml/cc	74	44	0.12	0,93
PSA-TZ	0.26 ng/ml/cc	78	52	0.15	0,96

PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

**Tablo 2.** Viyana Nomogramı [25-26]

Boyut (cc)	Yaş			
	<50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

### Tekrar Biyopsi ve Nomogramlar

Tekrar biyopsinin yapılacağı hastaları belirlemek için tek bir ideal parametre olmaması temel sorunu oluşturmaktadır. Yukarıda da bahsedildiği gibi bir takım değişkenlerin kullanılması ideal olmaktan uzaktır. Klinik çalışmalar, nomogramların, klinik belirleyicilere göre daha doğru sonuç verdiğini vurgulamakta ve bu nedenle kullanılmalarını önermektedir [45,46].

Lopez-Corona ve arkadaşları [46] tarafından geliştirilen, daha sonra Yanke ve arkadaşları [47] tarafından validate edilen bir nomogramın tekrar biyopsiye karar vermede kullanılması önerilmiştir (Şekil 1). Nomogramda risk faktörleri olarak yaş, aile hikayesi, PSA, PSA velositesi, rektal inceleme bulguları, ilk biyopsi işleminden sonra geçen süre, kümülatif negatif odak sayısı, 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 [47].

Bu nomogram çalışmasının sınırlaması retrospektif olmasıdır. Ayrıca f/t PSA, PSAD, prostat volümü ve biyopsi stratejisine yer verilmemiştir. Bu nedenle daha ileri nomogram çalışmalarına ihtiyaç olduğu, yazarlar tarafından da vurgulanmaktadır.

Walz ve arkadaşlarının [40] satürasyon biyopsisi için önerdikleri nomogram, Yanke'nin nomogramında yer verilmeyen parametreleri içermesi açısından daha avantajlı görülmektedir (Şekil 2). Ancak bu çalışmada da HGPIN ve ASAP gibi risk faktörlerine, sayının sınırlı olması nedeniyle yer verilmemiştir.

### Tekrar Biyopsi: Nereye Kadar?

Bu sorunun cevabını verebilmek için tekrar biyopsilerde yakalanan kanser oranlarını ve bu kanserlerin patolojik özelliklerini irdelemek gerekir. İlk iki biyopsiden sonra kanser yakalama oranları azalmaktadır. Sekiz veya altı kadran biyopsi örnekleme yapılan çalışmalarda; Keetch ve arkadaşları [48], ardışık dört biyopsi için sırasıyla kanser yakalama oranlarını sırasıyla % 34, %19, % 8 ve % 7 olarak bildirmiştir. Diğer bir çalışmada ise bu oranlar sırasıyla % 22, % 10, % 5 ve % 4 olarak verilmiştir [32]. Bu son çalışmada, ilk iki biyopsi sonucu belirlenen kanserlerin patolojik özellikleri benzerlik göstermektedir. Dört biyopsi grubu arasında radikal prostatektomi uygulanan hastalarda organa sınırlı olması, ekstrakapsüler yayılım, vezikula seminalis invazyonu ve pozitif marjin bakımından yapılan karşılaştırma şekil 3`de gösterilmiştir. Organa sınırlı olması sırasıyla % 58, % 60,9, % 86,3, %100 olarak bulunmuştur. Diğer taraftan biyopsi gleason skoru, spesmen gleason skoru, Gleason skor 4/5 yüzdesi, multifokalite ve kanser volümü açısından ilk iki biyopsi sonuçları benzer özellikler gösterirken 3 ve 4. biyopsilerde belirlenen kanserler daha düşük grade, stage ve volüme sahiptirler (Tablo 3).

Bu nedenlerle ilk biyopsisi negatif olanlarda ikinci biyopsi yapılmalı, 3 ve 4. biyopsiler ise yüksek kanser şüphesinde veya 1. ve 2. biyopsideki kötü prognostik faktörlerin varlığında uygulanmalıdır.

**Tablo 3.** 1,2,3 ve 4. biyopsilerde belirlenen tümörlerin grade, skor, multifokalite ve volüm açısından karşılaştırılması [46,47]

Ortalama	1. biyopsi	2. biyopsi	P	3.biyopsi	P	4.biyopsi	P
Biyopsi Gleason Skor	6,0 ± 0,7	5,7 ± 0,5	0,25	4,6 ± 0,4	0,02	4,4 ± 0,7	0,01
Spesmen Gleason Skor	5,3 ± 0,5	4,9 ± 0,8	0,36	4,2 ± 0,3	0,001	4,0 ± 0,4	0,001
% Grade 4/5	31,1	29,8	0,1	8,2	0,02	0	-
Multifok.	2,6 ± 0,4	1,8 ± 0,2	0,009	1,6 ± 0,4	0,009	1,9 ± 0,1	0,008
Kanser Volümü	4,2 ± 0,7	4,9 ± 0,8	0,27	0,83 ± 0,5	0,001	0,79 ± 0,4	0,001

## Sonuç

Tekrar biyopsilerde prostat kanseri tanısı % 10-20 oranlarda konulmaktadır. PSA parametreleri kullanıldığında en doğru belirleyiciler f/t PSA ve PSA-TZ'dir. Ancak bu konuda ideal bir parametre saptanamamıştır.

Standart altı kadran biyopsi tekniğinin yeterli örnekleme sağlamadığı artık kabul edilmektedir. Bu nedenle gerek ilk, gerekse tekrar biyopsilerde prostat volümü büyüdükçe artan sayıda örnekleme yapılmalıdır. Burada Viyana nomogramı kullanılabilir. Ancak bu nomogram daha da geliştirilerek, yaş ve prostat volümüne göre alınması gereken örnekleme sayısını hedefleyecek prospektif bir biyopsi protokolü yapılmalıdır. Transizyonel zon örnekleme tekrar biyopsilerin protokolünde yer almalı, ayrıca

apiko-dorsal bölge de örnekleme dahil edilmelidir. İlk biyopsi sonrasında satürasyon biyopsilerinin kullanılması, artık daha sık olarak gündeme gelecek gibi görülmektedir.

Tekrar biyopsilere karar vermede nomogramların kullanılması daha iyi bir seçenek gibi durmaktadır. Çünkü nomogramların doğruluk indeksi, tek tek parametrelere göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu nomogramların da prospektif çalışmalarla geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Günümüzdeki bulgular, ikinci biyopsi kanserlerinin patolojik özelliklerinin ilk biyopsi kanserleri ile benzer olduğunu ortaya koymaktadır. Bu da ilk negatif sonuçtan sonra ikinci biyopsi işlemini haklı göstermektedir. Ancak 3 ve 4. biyopsi işlemleri daha geçerli sebeplere dayandırılmalı ve PSA'nın 10 ng/ml üzerinde olması veya yükselmeye devam etmesi, önceki biyopsilerde HGPIN ve ASAP rapor edilmesi gibi yüksek kanser şüphesinin varlığında yapılmalıdır.

## Kaynaklar

- Patel U, Rickards D. Handbook of transrectal ultrasound&biopsy of the prostate. Martin Dunitz Ltd, London, 2002; pp. 25-35.
- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71-5.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C ve ark. Early detection of prostate cancer. Ann Intern Med 1997; 126: 394-406.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR ve ark. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 1994; 151: 1283-90.
- Brawer MK, Chetner MP, Beatie J ve ark. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992; 147: 841.
- Bretton PR. Prostate specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community based study. South Med J 1994; 87: 720-3.
- Djavan B, Zlotta AR, Ekane S ve ark. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. Eur Urol 2000; 38:218-24.
- Fleshner NE, O`Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. J Urol 1997; 158: 505-9.
- Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW ve ark. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer, the United States experience. Urol Clin North Am 1997; 24: 299-306.
- Benson MC, Whang IS, Olsson CA ve ark. The use of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate-specific antigen. J Urol 1992; 147: 817-24.
- Mettlin C, Litttrup PJ, Cain RA ve ark. Relative sensitivity and specificity of serum PSA level compared to age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Cancer 1994; 74: 1615-20.
- Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. Urol Clin North Am 1993; 20: 665-70.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM ve ark. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279: 1542-7.
- Mettlin C, Chesley AE, Murphy GP ve ark. Association of free PSA percent, total PSA, age, and gland volume in the detection of prostate cancer. Prostate 1999; 39: 153-8.
- Djavan B, Zlotta A, Remzi M ve ark. Optimal predictors of prostate cancer in repeat prostate biopsy: A prospective study in 1051 men. J Urol 2000; 163: 1144-8.
- Zlotta AR, Djavan B, Damoun M ve ark. The importance of measuring prostatic transition zone: A anatomical and radiological study. Br J Urol Int 1999; 84: 661-6.
- Potter SR, Carter HB. The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection. Curr Urol Rep 2000; 1: 15-99.
- Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. J Urol 1994; 152: 1163-7.
- Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ. Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity. J Urol 1996; 155: 1655-7.
- Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. J Urol 1996; 156: 428-31.
- Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. Urology 1995;45:2-12.
- Billebaud T, Villers A, Astier L ve ark. 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.
- Djavan B, Marqreiter M. Biopsy standards for detection of prostate cancer. World J Urol 2007; 25: 11-7.
- 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.
- Djavan B, Zlotta AR, Remzi M ve ark. 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.
- 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.
- Mazal PR, Haitel A, Windischberger C ve ark. Spatial distribution of prostate cancers undetected on initial needle biopsies. Eur Urol 2001; 39: 662-8.
- Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG ve ark. Value of systematic TZ biopsies in the early detection of prostate cancer. J Urol 1996;155: 605-6.
- Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle

- biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997; 157: 204-6.
30. Morote J, López M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999; 35: 294-7.
  31. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997; 158: 1886-90.
  32. Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103.
  33. 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.
  34. Jones JS, Patel A, Schoenfield 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.
  35. 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: 186-92.
  36. 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.
  37. 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.
  38. Rabets JC, Jones JS, Patel A, Zippe CD. Prostate cancer detection with office based saturation biopsy in a repeat biopsy population. *J Urol* 2004; 172: 94-7.
  39. Patel AR, Jones JS, Rabets J, DeOreo G, Zippe CD. Parasagittal biopsies add minimal information in repeat saturation prostate biopsy. *Urology* 2004; 63: 87-9.
  40. Walz J, Graefen M, K.-H. Chun F ve ark. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy Series. *Eur Urol* 2006; 50: 498-505.
  41. Eskiçorapçı SY, Guliyev F, Islamoglu E ve ark. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: Results of the 14-core prostate biops technique. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 189-95.
  42. 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.
  43. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP, Jr 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.