



İlk Prostat Biyopsisi Sonucu Yüksek Dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi Gelen Hastaların Tekrar Biyopsi Sonuçları

Rebiopsy Results of the Patients in Which the First Biopsy Revealed High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

Dr. Şakir Ongün¹, Dr. Ozan Bozkurt², Dr. Kaan Çömez², Dr. Ömer Demir², Dr. Güven Aslan², Dr. Burçin Tuna³, Dr. Kutsal Yörükoğlu³, Dr. İlhan Çelebi²

¹Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) tanısı sonrası tekrar biyopsilerde prostat adenokarsinomu (PKA) sıklığı, biyopsilerde kadran sayısındaki artışla birlikte azalma göstermiştir. YDPİN saptanan olgularda tekrar biyopsilerinde PKA çıkma olasılığı, eski literatür bilgilerinin aksine, diğer olgulardan daha yüksek değildir. Çalışmamızda ilk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastaların tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ya da parmakla rektal muayene bulgusu nedeniyle transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastadan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya alındı. Hastalardan lokal anestezi altında ilk biyopside 10 kor ve ikinci biyopside ise 12 kor biyopsi örneği alındı.

Bulgular: İlk prostat biyopsisi sonucu YDPİN olarak gelen 353 hastadan 100'üne tekrar prostat biyopsisi uygulandı. Bu hastaların %48'inin sonucu benign (prostat dokuları ve prostatit), %21'inin YDPİN, %11'inde malignite kuşkulu odak ve %20'sinde PKA saptandı. Tekrar biyopsi yapılan hastalardan sonucu PKA gelen 20 hasta ile diğer 80 hasta yaş, PSA, PSA dansitesi (PSAD), rektal tuşe bulgusu ve ilk biyopsideki YDPİN odak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadı. Ancak ilk biyopsisinde 4 veya daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların %35'inde PKA, 3 veya daha az kadranda YDPİN bulunan hastaların ise %17'sinde PKA saptanmıştır.

Sonuç: Biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastalarda tekrar biyopsilerde PKA çıkma olasılığı diğer olgulardan farklı değildir. Biyopsi sonucuna göre 4 veya daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların ise daha yakın takibi ve tekrar biyopsi açısından değerlendirilmeleri gerekir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, prostat biyopsisi, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi

Summary

Objective: The incidence of the prostate adenocarcinoma (PCA) in the repeat prostate biopsy after the high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) diagnosis has decreased with the increase of the quadrant numbers. Contrary to the former literature, PCA incidence after the HGPIN diagnosis was not increased as compared to cases without HGPIN. In this study the re-biopsy results of the patients whose first prostate biopsy results were HGPIN were evaluated.

Materials and Methods: A total of 2,758 patients who underwent transrectal ultrasound guided prostate biopsy in our institute between January 2005 to June 2013 due to increased prostate specific antigen (PSA) levels or abnormal digital rectal examination results were examined and 353 of these patients with the diagnosis of HGPIN were included in the study. Under local anesthesia, 10 cores taken in the first and 12 cores taken in the second biopsies.

Results: From the 353 patients whose first prostate biopsy pathology was HGPIN, 100 of them underwent repeat prostate biopsy. It was found that 48% of these patients had benign (prostate tissues and prostatitis), 21% had HGPIN, 11% of them had malignancy suspected focus and 20% patients had PCA. The patients whose re-biopsy results revealed PCA 20 patients and the other 80 patients had no significant difference in age, PSA, PSA density, digital rectal examination finding and number of HGPIN focus in the first biopsy. However, in patients with positive HGPIN in ≥ 4 quadrants PCA rate was 35% and was 17% in patients with positive HGPIN in ≤ 3 quadrants.

Conclusion: The incidence of PCA in the re-biopsies of patients in whom first biopsy results revealed HGPIN was not different from other cases. Patients with positive HGPIN in ≥ 4 cores should be followed-up closely and evaluated for re-biopsy.

Keywords: Prostate cancer, prostate biopsy, high grade prostatic intraepithelial neoplasia

Giriş

Prostat spesifik antijenin (PSA) klinik pratikte kullanıma girmesiyle birlikte prostat kanserinin prevalansı da artmıştır (1). Artmış PSA seviyeleri veya digital rektal incelemede pozitif bulgu saptanması prostat biyopsisini gerektirir.

Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (YDPİN) prostatik duktus ve asini epitelinde polimorfizm, hiperkromazi, nükleus ve nükleoluslarda büyümenin de eşlik ettiği proliferasyon gösteren, prostat kanserinin öncüsü olarak kabul edilen lezyonlardır (2). Biyopsilerdeki insidansı %0,7 ile %24 arasında değişmektedir (3,4,5,6). Yapılan çalışmalarda YDPİN tanısı sonrası prostat kanseri tanısı konma olasılığı %22-60 arasında değişmektedir (7,8,9,10).

YDPİN tanısının prostat kanserini öngörmedeki etkinliği üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu 6 kor biyopsi protokollerini içermektedir. Dört-altı kor biyopsi tekniği uygulanan olgularda YDPİN sonrası yapılan rebiyopsilerde prostat kanseri saptama olasılığı %25-%79 arasında değişmektedir (11,12). Klasik altı kadran biyopsilerin yerini daha çok örnekleme dayanan biyopsi protokolleri almaya başladıkça, YDPİN sonrası tekrar biyopsilerde kanser belirleme oranları düşmüştür.

Güncel serilerde 10 kor ve üzeri örneklemelemlerle prostat biyopsisi yapılan ve YDPİN tanısı alan hastaların tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri saptama olasılığı %20 olarak bulunmuştur (13). İlk prostat biyopsi patolojisi benign olarak gelen hastaların da tekrar biyopside prostat kanseri saptanma olasılığı %10-20 arasındadır (14). Tüm bunlar YDPİN tanısı sonrası prostat kanserini öngörmede ek parametrelere ihtiyacımız olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda ilk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen hastaların tekrar biyopsi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde PSA yüksekliği (PSA>2,5 ng/ml) ve/veya parmakla rektal incelemede anormal bulgular saptanması nedeniyle ilk kez transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya alındı. İlk biyopsi sonucu YDPİN olarak gelen 353 hastanın verileri incelenerek yaşları, PSA değerleri, parmakla rektal inceleme bulguları, prostat volümleri, PSA dansiteleri (PSAD), YDPİN'nin kaç odakta pozitif olduğu ve tekrar biyopsi yapıldıysa sonuçları kaydedildi.

Olguların hepsine işlem öncesi antibiyotik profilaksisi olarak florokinolon veya fosfomisin verildi ve işlem günü rektal lavman ile barsak temizliği yapıldı. Hastalardan yazılı onam alındı. İşlem öncesi tüm hastalara intrarektal 20 ml (çift uygulama) %2'lik lidokain hidroklorid jel (5 cc perianal bölgeye kalan 15 cc rektum içine) instilasyonu yapıldı. Biyopsi endorektal prob kılavuzluğunda otomatik biyopsi tabancası kullanılarak 18 Gauge Tru-cut biyopsi iğnesiyle, ilk biyopside 10 ve ikinci biyopside ise 12 kadranda gerçekleştirildi.

Tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri gelen hastaların verileri diğer hastalarla karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için ki-kare ve student-t testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 programında yapıldı.

Bulgular

Ocak 2005'ten Haziran 2013'e kadar kliniğimizde ilk kez TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 2,758 hastanın verileri incelendiğinde bu hastalardan patolojisi YDPİN olarak gelen 353'ü çalışmaya dahil edildi. Bu 353 hastanın yaş ortalaması 63,3±7,0 (minimum 41-maksimum 83) PSA ortalaması 6,9±5,2 ng/ml (minimum 0,6-maksimum 47), prostat volümlerinin ortalaması 46,2±22,2 cm³ (minimum 14-maksimum 170) ve PSAD ortalamaları 0,17±0,13 (minimum 0,02-maksimum 1,02) olarak saptandı. Yirmi beş hastanın (%7) parmakla rektal inceleme bulgusu pozitif. YDPİN pozitifliği ortalama %12,7 olarak saptandı. YDPİN 204 (%57,7) hastada tek odakta pozitif, 88 (%25) hastada iki odakta pozitif, 26 (%7,3) hastada üç odakta pozitif ve 35 (%10) hastada dört veya daha fazla odakta pozitif olarak bulundu.

Patoloji sonucu YDPİN olarak gelen hastaların takip verileri incelendiğinde 100'üne ikinci biyopsi yapıldığı saptandı. Bu hastaların %48'inin sonucu benign (prostat dokuları ve prostatit), %21'inin YDPİN, %11'inde malignite kuşkulu odak ve %20'sinde prostat adenokarsinomu (PKA) saptandı. Patoloji sonucu prostat kanseri gelen 20 hastanın 17'si Gleason 3+3=6; 2'si 3+4=7 ve bir tanesi de 4+4=8 olarak geldi. Tekrar biyopsi yapılan hastalardan sonucu PKA gelen 20 hasta ile diğer 80 hasta yaş, PSA, PSAD, rektal tuşe bulgusu ve ilk biyopsideki YDPİN odak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuca ulaşamadı. YDPİN tanısı sonrası ikinci biyopsi patolojisi prostat kanseri gelen ve diğer hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması ile istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

YDPİN pozitif odak sayılarının ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı sonuç olmasa da, ilk biyopsisinde 4 veya

Tablo 1. Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi tanısı sonrası ikinci biyopsi patolojisi prostat kanseri gelen ve diğer hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması

	Prostat kanseri n=20	Diğer sonuçlar (YDPİN, benign ve malignite kuşkulu odak) n=80	p
Yaş (yıl)	62,80±7,49	62,16±6,82	0,715
PSA (ng/ml)	6,27±4,05	6,96±5,81	0,621
PSAD (ng/ml/cm ³)	0,18±0,10	0,17±0,15	0,696
YDPİN odak sayısı	2,2±1,3	1,9±1,3	0,510
Pozitif rektal tuşe bulgusu	2 (%10)	10 (%12,5)	0,758

YDPİN: Yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi, PSA: Prostat spesifik antijen

daha fazla kadranda YDPİN bulunan hastaların %35'inde PKA, 3 veya daha az kadranda YDPİN bulunan hastaların ise %17'sinde PKA saptanmıştır.

Tartışma

YDPİN prostat biyopsisi sonrası %0,7-24 insidansa sahip olması ve %22 ile %60 arasında değişen kanser riski ile dikkate alınması gereken önemli bir tanıdır (3,4,5,6,13,15). Klinisyenin elinde prostat kanserini öngörebilecek bir parametre henüz yoktur ve YDPİN tanısı sonrası hasta takip planı tartışmalıdır (16,17,18).

Literatürdeki bazı çalışmaların YDPİN sonrası %50'den fazla kanser yakalama olasılığı vermesi tekrar biyopsiyi desteklemektedir (12,19). Ancak dikkate alınması gereken bir durum da, altı kadranda prostat biyopsisinin yerini 10-12 kadranda biyopsi protokolleri alması ile birlikte YDPİN sonrası tekrar biyopsilerde prostat kanseri yakalama oranında azalma görülmüştür (20). Eskicorapci ve ark. (19), önceki 6 kor biyopsilerinde YDPİN bulunan hastalarda tekrar biyopside kanser saptama oranını %56,5 olarak saptamalarına rağmen bu oran ilk biyopside 10 kor örneklem yapılmış hastalarda %22,9'a düşmektedir. On kor ve üzeri örneklemelerle prostat biyopsisi yapılan ve YDPİN tanısı alan hastaların tekrar biyopsi sonucu prostat kanseri saptama olasılığı %20 olarak bulunmuştur ki bu oran ilk prostat biyopsi patolojisi benign olarak gelen hastalardaki kanser saptama olasılıkları ile benzerdir (13,14).

YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside prostat kanserini öngörebilecek en kuvvetli parametre günümüzde yaygın YDPİN'dir. Bostwick ve ark. (21) yaptığı bir çalışmada sadece 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunması prostat kanserinde anlamlı bulunmuştur ve bu hastalarda %39 oranında prostat kanseri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunan hastaların tekrar biyopsilerinde %35 oranında prostat kanseri saptanmıştır.

Literatürde YDPİN tanısı sonrası prostat kanserini öngörebilmek için nomogramlar geliştirilmiştir. Roscigno ve ark. (22) yaptığı çalışmada YDPİN tanısı sonrası ileri yaş, artmış PSA ve birden fazla odakta YDPİN pozitifliği tekrar biyopside prostat kanseri olasılığını arttırmaktadır. Ayrıca YDPİN tanısı 12 kordan az bir biyopsi ile konulmuş ise bu da tekrar biyopside prostat kanseri olasılığını arttırmaktadır (22). Roscigno ve ark. (22) yaptığı nomogram %72 doğruluk oranı ile çalışmaktadır. Bizim çalışmamızda yaş ve PSA değerleri YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside anlamlı olarak bulunmadı ancak Roscigno ve ark. (22) yaptığı çalışmada tekrar biyopside tüm hastalara satürasyon biyopsisi yapıldığı ve prostat kanseri yakalama oranının %32 civarındadır. Lee ve ark. (23) yaptığı çalışmada YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopside satürasyon biyopsisi olarak yapıldığında %30 prostat kanseri, 14 kor veya daha fazla yapıldığında %20 prostat kanseri saptamışlardır. YDPİN tanısı sonrası tekrar biyopsi satürasyon biyopsisi şeklinde yapılsa bile, 4 kor veya daha fazla odakta YDPİN bulunan hastaların tekrar biyopsideki prostat kanseri yakalama oranlarını (%35) geçememektedir.

YDPİN saptanan olgularda ikinci biyopsinin yapılma zamanı konusunda farklı görüşler vardır. Altı kadranda biyopsi tekniği ile YDPİN tespit edilmişse en kısa zamanda (ilk 6 ay) tekrar biyopsi yapılmalı, ilk biyopsi 10 kadranda ve üzerinde yapılmış ise PSA veya parmakla rektal muayene (PRM) gibi diğer parametrelere göre karar verilmelidir (24). Bir çalışmada ilk biyopside <%20 YDPİN saptanan olgularda takip, >%20 YDPİN saptananlarda ise

en kısa sürede tekrar biyopsi yapılması gerektiği bildirilmektedir (25). Ayrıca bu araştırmacılar ilk biyopsilerdeki YDPİN ile tekrar biyopsilerdeki kanser saptanan lokalizasyonlar arasında korelasyon saptamışlardır (25). Buradan hareketle tekrar biyopsinin sistematik alınması gerektiği ve içine eski YDPİN 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.

PKA3 geni prostat kanserli dokuda %95'den fazla bir oranda eksprese edilir (26). İlk biyopsi sonucu negatif gelen hastaların PKA3 skorları incelendiğinde YDPİN tanısı alanların sonuçları almayanlardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla bulunmuştur (27). Bu sonuç YDPİN tanısı alan hastalarda prostat kanseri riskinin artmış olduğu ve tekrar biyopsi yapmamız yönünde hüküm verse de, PKA3 ve YDPİN ile ilgili daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Biyopside 4 ve daha fazla odakta YDPİN saptanma durumunda rebiyopside kanser görülme oranı %39 civarında olduğuna dikkat edilmelidir (20). Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur; retrospektif oluşu ve çeşitli sebeplerden sadece hastaların 1/3'üne tekrar biyopsi yapılabildiği. Tekrar biyopsinin ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur ancak 10-12 kor biyopsi sonrası, PSA'da anormal bir yükselme olmaz veya rektal muayenede değişiklik olmazsa tekrar biyopsi yapmak gereksiz gibi gözükmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışmadır, Hasta Onayı: Retrospektif bir çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Şakir Ongün, Güven Aslan, Ozan Bozkurt, İlhan Çelebi, Konsept: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Güven Aslan, Ömer Demir, Dizayn: Şakir Ongün, Kutsal Yörükoğlu, Burçin Tuna, İlhan Çelebi, Veri Toplama veya İşleme: Şakir Ongün, Kaan Çömez, Ömer Demir, Analiz veya Yorumlama: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Güven Aslan, Kutsal Yörükoğlu, Burçin Tuna, Literatür Arama: Şakir Ongün, Ozan Bozkurt, Yazan: Şakir Ongün.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Moore CK, Karikahalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol 2005;173:70-72.
2. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, et al. 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;38:218-224.
3. Bostwick DG, Montironi R. Prostatic intraepithelial neoplasia and the origins of prostatic carcinoma. Pathol Res Pract 1995;191:828-832.
4. Gokden N, Roehl K, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. Urology 2005;65:538-542.

5. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-633.
6. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:929-933.
7. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-834.
8. Joniau S, Goeman L, Pennings J, Van Poppel H. Prostatic Intraepithelial neoplasia (PIN): importance and clinical management. *Eur Urol* 2005;48:379-385.
9. Eggener SE, Roehl KA, Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/mL and an initially negative biopsy. *J Urol* 2005;174:500-504.
10. Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):49-52.
11. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005;173:70-72.
12. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005;65:538-542.
13. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic Intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-633.
14. Gallo F, Chiono L, Gastaldi E, et al. Prognostic significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN): risk of prostatic cancer on repeat biopsies. *Urology* 2008;72:628-632.
15. Dovey Z, Corbishley CM, Kirby RS. Prostatic intraepithelial neoplasia: a risk factor for prostate cancer. *Can J Urol* 2005;12(Suppl 1):49-52.
16. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahim el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int* 2004;94:528-533.
17. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 2004;63:1105-1110.
18. Fowler JE, Bigler SA, Lynch C, et al. Prospective study of correlations between biopsy-detected high grade prostatic intraepithelial neoplasia, serum prostate specific antigen concentration and race. *Cancer* 2001;91:1291-1296.
19. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, et al. 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;39:189-195.
20. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175:820-834.
21. Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA. Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000:3-10.
22. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, et al. Diagnosis of isolated high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia: proposal of a nomogram for the prediction of cancer detection at saturation re-biopsy. *BJU Int* 2012;109:1329-1334.
23. Lee MC, Moussa AS, Zaytoun O, et al. Using a saturation biopsy scheme increases cancer detection during repeat biopsy in men with high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia. *Urology* 2011;78:1115-1119.
24. 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;30:1184-1188.
25. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-5979.
26. Haese A, de la Taille A, van Poppel H, et al. Clinical utility of the PCA urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54:1081-1088.
27. Katto K, Takahashi M, Taue R, et al. Strategy for repeat prostate biopsy: predictors of positive biopsy and additional biopsy location. *Urol Int* 2008;81:173-178.
28. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, et al. 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;99:765-769.