

# Prostat biyopsilerinin klinik yorumu

Dr. Murat Bozlu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Mersin

## ABSTRACT

Prostate cancer is among the leading cancers of the men and still remains among the leading causes of cancer deaths. Today, the prostate needle biopsy is the standard for the detection of prostate cancer. In most cases management can be decided on biopsy data, supplemented by clinical and biochemical data. Therefore, as prostate biopsy continues to have an important role in the management of prostate cancer, it should be carried out with care. Therefore, communication between urologists and pathologists will be improved. This review outlines the clinical importance of prostate biopsy.

**P**rostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ve en sık ölüme neden olan kanserlerden biri olduğu için her zaman ürologların ilgi odağı olmuştur (1). Son yıllarda prostat spesifik antijen (PSA) 'nin taramalarda kullanılmasıyla birlikte prostat kanserine olan ilgi daha da artmıştır. Tanı için kullanılan standart yöntem prostat biyopsileridir. Günümüzde PSA değeri yüksek ya da parmakla rektal muayenesinde prostat kanseri şüphesi olanlara prostat biyopsisi önerilmektedir (2).

Geçmişte prostat kanserinin doku tanısı için açık biyopsiler, transperineal iğne aspirasyonu, parmak kılavuzluğunda transrektal ve perineal biyopsi gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (3). İlk kez Hodge ve arkadaşları tarafından 1989' da tanımlanan ve prostatın parasagittal düzleminden transrektal ultrasonografi (TRUS) kılavuzluğunda alınan sistematik 6 kor biyopsi (sağ ve soldan olmak üzere taban, orta ve apikal loblar) günümüzde kullanılan birçok protokolün temelini oluşturmaktadır (4). Bu yöntem ultrasonografik olarak normal olan prostatta da tümör saptanabileceğini göstermiştir. Gri skala ultrasonografinin duyarlılığını artırmak için renkli ve power Doppler, mikrobaloncuk oluşturan kontrast ajanlar, 3 boyutlu ve dinamik görüntülemeler, ultrason elastografi ve impedans endotomografi gibi yöntemler geliştirilmektedir (5).

TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsileri, prostat kanserinin tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir. Hasta hazırlığı, yapılış tekniği, alınan materyallerin patolojiye gönderilmesi, patologlar tarafından raporlanması ve mevcut raporun üroloji uzmanı tarafından yorumlanması gibi birçok aşama gerektirir. Hasta hazırlığı ve teknik yönünden farklılıklar olmasına rağmen; en sık kullanılan yöntem TRUS kılavuzluğunda yapılan prostat iğne biyopsileridir (6). Biyopsilerin patolojik değerlendirilmesinde % 20-67 olguda prostat kanseri saptanırken; geri kalanlarında kanser dışı lezyonlar raporlanabilir (5). İlk biyopside kanser saptanmaması, prostat kanseri olmadığı anlamı-

na gelmez. Çünkü ilk biyopsilerinde kanser dışı lezyon olarak rapor edilenlerin önemli bir kısmında, değişik nedenlerle yapılan tekrar biyopsilerde prostat kanseri saptanabilir (7). Doku örneklerinde prostat kanseri saptananların tedavi planları yapılırken iğne biyopsilerine ait patoloji raporları çok önemlidir. Bu nedenlerden dolayı gerek kanser dışı lezyonlar (tablo), gerekse de prostat kanseri olarak raporlanan prostat biyopsilerinin yorumlanması oldukça önem taşımaktadır.

## Prostat biyopsisinde kanser dışı lezyonların saptanması

**Benign prostat hiperplazisi:** Gland, epitel hücre ve fibromüsküler stromanın artışıyla karakterize benign lezyondur. En sık görülen lezyonlardan biridir. Bazal hücrelerdeki devamlılık immünohistokimyasal olarak sitokeratin 34βE12 (CK903) ve p63 boyamalarıyla gösterilebilir (8). Klinik ya da biyokimyasal olarak şüphe yoksa rutin olarak izlenebilir.

**İnflamasyon:** Prostat biyopsilerinde fokal akut ve özellikle de kronik inflamasyonlar sık görülmektedir. PSA yüksekliğiyle seyredebilir. Sıklıkla antibiyotik tedavisi uygulanır. Klinik ya da biyokimyasal olarak şüphe yoksa rutin olarak izlenebilir (9).

**Atrofi:** Kanser taklit eden lezyonlardan biridir. Benign lezyonlardaki tipik özellik olarak lobüler yapı korunur. Lobüler/glandüler ünitelerin boyutu azalır ve sekretuar hücreler yassılaşır. Sıklıkla bazal hücrelerin hiperplazisi ve fokal olarak devamlılığının bozulması şeklindedir. PSA yüksekliği olabilir. Klinik olarak kanıtlanmış veriler olmakla beraber, fokal atrofının prostatik karsinogenezde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). İzole atrofi tekrar biyopsi endikasyonu değildir. Klinik, aile öyküsü ve parmakla rektal muayenedeki özelliklerin yanı sıra PSA derivelere takip edilerek tekrar biyopsi kararı verilmelidir.

**Şeffaf hücreli kribriform hiperplazi:** Kanser taklit edebilir. Bazal hücrelerde devamlılık söz konusudur. Tamamen benign olmasına rağmen, kribriform intraduktal yapısı nedeniyle kanser şüphesi uyandırabilir. Rutin olarak izlenir.

**Seminal vezikül veya ejakülatuar kanal:** Seminal vezikül hücreleri hiperkromatik nükleuslu ve büyük nükleoluslu olduğu için, iğne biyopsisinde prostat kanseriyle karışabilir. Bu tarz hücre yapısı atipik olmasına rağmen, duktusların etrafındaki glandların düzgün yerleşimiyle kanserden ayrımı yapılabilir. İntraprostatik ejakülatuar kanal da aynı histolojik yapıya sahip olduğu için kanserle karıştırılmamalıdır.

**Adenozis/atipik adenomatöz hiperplazi (AAH):** Lobüllerdeki küçük glandüler ünitelerin proliferasyonunu ifade eder. Bazal tabakanın devamlılığı fokal olarak bozulabilir. Düşük dereceli transiz-

**Tablo.** İğne biyopsilerinde prostat adenokanseriyle karışan psödoneoplazmlar (8).

1. Atipik adenomatöz hiperplazi	9. Verumontanum mukozal gland hiperplazi
2. Atrofi	10. Transizyonel hücre metaplazi
3. Yoğun benign glandlar	11. Prostatit
4. Bazal hücre hiperplazisi	12. Malakoplaki
5. Sklerozan adenozis	13. Endometriozis
6. Kribriform hiperplazi	14. Cowper glandları
7. Mezonefrik hiperplazi	15. Sinir ve iskelet kaslarına komşu benign glandlar
8. Nefrojenik metaplazi	

yonel hücreli kanser için prekürsor olduğu düşünülse de premalign lezyon olarak kabul edilmez (11). Alınan iğne biyopsisinde AAH' nin küçük bir kenarı örneklenmişse kanserle karışabilir.

**Prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN):** Yapı olarak atipik hücrelerle döşenmiş benign gland ve duktuslardan oluşur. Düşük dereceli ve yüksek dereceli PIN olarak sınıflandırılır. Prostat biyopsilerinin % 0.7-30' unda yüksek dereceli PIN görülür ve prostat kanseri için prekürsor olarak kabul edilir (12). Yapılan çalışmalar yüksek dereceli PIN' in % 30 ihtimalle prostat kanseri riski taşıdığını göstermektedir (13). Genişletilmiş biyopsi serilerinde bu risk daha düşüktür (14). Daha önce yüksek dereceli PIN saptandığında hemen tekrar biyopsi önerilirken; günümüzde daha değişik yaklaşımlar öne sürülmektedir. Yüksek dereceli PIN sekstant yöntemle yapılan ilk biyopside saptanmışsa hemen tekrar

biyopsi önerilmektedir. Eğer genişletilmiş teknikle yapılan biyopsi sonucunda yüksek dereceli PIN gelmişse, hastanın parmakla rektal muayene ve serum PSA değeriyle yakın takibi önerilmektedir. Bir başka yaklaşım, alınan kordaki yüksek dereceli PIN oranına bakılmasıdır. Eğer kordaki oran % 20' den fazlaysa en kısa zamanda tekrar biyopsi önerilmektedir (15).

**Atipik small asiner proliferasyon (ASAP):** Atipik gland varlığını ifade eden bir terimdir. Bu atipik odak hiperplastik nodül, AAH, ejakülatuar kanal ya da kansere ait olabilir. İğne biyopsilerinde ASAP oranı %1.5-5.5 arasında değişmektedir (13,16). İlk biyopside ASAP saptanan olguların yapılan tekrar biyopsilerinde yarısından fazla prostat kanseri saptanırken; son zamanlarda kullanılan immünohistokimyasal yöntemlerle (34βE12, p63 ve AMACR gibi) bu oran üçte birine inmiştir (17). Yüksek kanser oranları nedeniyle ilk biyopside ASAP saptananlara 3 ay içerisinde tekrar biyopsi önerilmekte ve özellikle atipik alanın olduğu yerlerden fazla örnekleme alınmasının gerektiği bildirilmektedir. Tekrar biyopsilerde, ilk biyopside ASAP saptanan bölgenin dışındaki odaklarda da prostat kanseri saptanabilir (18). Bu nedenle sadece ASAP olan bölgelerden değil, diğer bölgelerden de örnekleme alınması gerekmektedir. ASAP saptanan olguların tekrar biyopsilerinde yüksek oranda kanser görüldüğü için parmakla rektal muayene ve serum PSA bulgularına bakılmaksızın tekrar biyopsi yapılmalıdır.

### Prostat biyopsisinde kanser saptanması

Klinik lokalize prostat kanserinin tanısı prostat iğne biyopsisiyle alınan örneklerin histopatolojik değerlendirilmesiyle konulmaktadır. Hematoksilin ve eozinle boyanan örneklerde majör ve minör doku özellikleri değerlendirilmektedir (8). Kanserli doku tanısı için majör kriterler infiltratif glandüler büyüme paterni, bazal hücrelerin izlenmesi ve nükleer atipidir. Prostat kanseri tanısında kullanılan bazal hücre belirleyicileri

*“Daha önce yüksek dereceli PIN saptandığında hemen tekrar biyopsi önerilirken; günümüzde daha değişik yaklaşımlar öne sürülmektedir. Yüksek dereceli PIN sekstant yöntemle yapılan ilk biyopside saptanmışsa hemen tekrar biyopsi önerilmektedir. Eğer genişletilmiş teknikle yapılan biyopsi sonucunda yüksek dereceli PIN gelmişse, hastanın parmakla rektal muayene ve serum PSA değeriyle yakın takibi önerilmektedir. Bir başka yaklaşım, alınan kordaki yüksek dereceli PIN oranına bakılmasıdır. Eğer kordaki oran % 20'den fazlaysa en kısa zamanda tekrar biyopsi önerilmektedir”*

(34βE12, p63, cystatin A, calcyclin gibi) oldukça önemli bilgiler verir (8). Prostat kanserli dokuların büyük çoğunluğunda bazal hücre tabakası kaybolduğu için sitokeratin 34βE12 (CK903) ve p63 ile boyanma olmaz (8). Neoplastik glandüler epitelyumdan selektif olarak sentezlenen α-methylacyl coenzyme A racemase (AMACR) boyaması da prostat kanseri tanısını desteklemektedir (8). Hematoksilin ve eozin boyasıyla değerlendirme yapılmadan, tek başına bu yöntemlerle prostat kanseri tanısı konulmamalıdır.

Prostat biyopsisinde kanser saptanan olgularda patoloji raporu çok iyi incelenmelidir. Patoloji raporunda tümörün Gleason skoru, miktarı, lokalizasyonu ve perinöral ya da seminal vezikül invazyonu hakkında bilgi verilmesi önem taşımaktadır. Çünkü bu bilgiler klinik (yaş, genel durum) ve biyokimyasal (PSA değeri) verilerle birleştirildiğinde tümörün klinik davranışı hakkında yorum yapılmasını sağlayacaktır.

**Gleason Skoru:** Gleason grade sistemi Donald Gleason ve arkadaşları tarafından

*“Tekrar biyopsilerde, ilk biyopside ASAP saptanan bölgenin dışındaki odaklarda da prostat kanseri saptanabilir (18). Bu nedenle sadece ASAP olan bölgelerden değil, diğer bölgelerden de örnekleme alınması gerekmektedir. ASAP saptanan olguların tekrar biyopsilerinde yüksek oranda kanser görüldüğü için parmakla rektal muayene ve serum PSA bulgularına bakılmaksızın tekrar biyopsi yapılmalıdır.”*

*“Prostat iğne biyopsisiyle radikal prostatektomi örneklerine ait Gleason skorları her zaman benzer olmayabilir (22). İğne biyopsisinde skorun yüksek olması genellikle final patolojiyle uyum gösterirken; skorun düşük olması radikal prostatektomi örneğiyle uyumlu olmayabilir (23). İğne biyopsisinde yüksek olarak gradelenmiş tümörlerde biyokimyasal progresyon riski ve ileri evre hastalık olasılığı yüksektir. Düşük riskli kanser olarak bildirilmiş raporlarda ise derecelendirmenin düşük yapılmış olma ihtimali yüksektir.”*

tanımlanan ve günümüzde prostat adenokanserinin gradelemesinde en çok kabul gören yöntemdir (19). Prostat kanseri için sık kullanılan nomogramlarda özellikle yer almaktadır. Tümörün histopatolojik yapısına göre 1 (iyi diferansiyel) ile 5 (kötü diferansiyel) arasında derecelendirilir. Tümörde en sık görülen patern birinci, ikinci sıklıkta görülen patern ise ikinci sırada yazılır. Örneğin en sık görülen patern 3 ve ikinci sıklıkta görülen 4 ise Gleason skoru 3+4=7 olarak verilir. Eğer tümörde tek bir patern varsa, iki kere yazılarak ifade edilir. Örneğin sadece 3 varsa 3+3=6 gibi. Birinci ve ikinci paternin yanı sıra, üçüncü paternin 4 ya da 5 olduğu durumlarda prognoz kötü yönde etkilenir.

Prostat biyopsilerinde saptanan prostat kanserinin Gleason skorlaması, kanserin davranışı ve klinik prognozu için önemli bir parametredir. Bu nedenle Partin ve Kattan gibi nomogramlarda da kullanılır (20,21). Final patolojik evre, biyokimyasal nüks ve lokal tedavi sonrası hastalık progresyonunu belirlemede kullanılabilir. Prostat iğne biyopsisiyle radikal prostatektomi örneklerine ait Gleason skorları her zaman benzer olmayabilir (22). İğne biyopsisinde skorun yüksek olması genellikle final patolojiyle uyum

gösterirken; skorun düşük olması radikal prostatektomi örneğiyle uyumlu olmayabilir (23). İğne biyopsisinde yüksek olarak gradelenmiş tümörlerde biyokimyasal progresyon riski ve ileri evre hastalık olasılığı yüksektir. Düşük riskli kanser olarak bildirilmiş raporlarda ise derecelendirmenin düşük yapılmış olma ihtimali yüksektir. Alınan parça sayısının artırılması iğne biyopsisine ait Gleason skorlamasının doğruluk değerini artırabilir (23, 24).

**Kanser miktarlarının ölçümü:** Biyopsiyle alınan prostat örneklerinde kanser miktarlarının ölçümü ekstraprostatik yayılım, seminal vezikül invazyonu ve cerrahi sınır pozitifliğiyle ilişkili olabilir (22). Bu ölçüm değişik metotlarla yapılabilir. En sık kullanılan yöntemler kanser pozitif olan kor sayıları ve her bir kordaki kanser yüzdesidir (23). Biyopsideki kanser miktarının tek başına prognostik değeri çok açık değildir. Ancak PSA, Gleason skoru ve klinik evre gibi diğer klinik parametrelerle değerlendirildiğinde daha anlamlı olmaktadır (7). İğne biyopsilerinde kanser miktarlarının ölçümünde yaşanan en büyük problem, değerlendirmeye gönderilen örneklerin parçalanmasıdır. Bu sorunun giderilebilmesi için, her bir kor yerine tüm korlardaki toplam tümör yüzdesinin verilmesi önerilebilir (25).

**Kanserin lokalizasyonu:** Tartışmalı da olsa; prostat biyopsilerinde kanserin lokalizasyonunun bilinmesi klinisyene yol gösterici olabilir. Tümörün iki taraflı olup olmadığının bilinmesinin yanı sıra final patolojik evre veya prognoz hakkında yorum yapmaya yardımcı olabilir. Her ne kadar kesin kanıtları olmasa da, lokalize hastalık olarak değerlendirilen uygun vakalarda, tümör olan taraftaki nörovasküler demetin çıkarılması yararlı olabilir. Prostat kanseri multifokal olabileceği için fazla örnek alınması hata ihtimalini azaltır ve iki taraflı tümörün atlanmasını engelleyebilir (24). Bir diğer tartışmalı nokta, biyopside alınan her bir örneğin ayrı ayrı işaretlenmesidir (23,26). Her ne kadar maliyeti artırsa da, örneklerin ayrı ayrı işaretlenmesi önerilmektedir. Çünkü bu işlem, ilk biyopsisi şüpheli gelen ve tekrar biyopsi gereken olgularda şüpheli lokalizasyonların tanımlanmasına olanak verecektir (13).

**Perinöral ve seminal vezikül invazyonu:** Perinöral invazyon kanser hücrelerinin periprostatik dokuya yayılmasını sağlayan temel mekanizmadır. Radikal prostatektomi örneklerinin patolojik incelemesinde anlamlı olmasa da; prostat biyopsilerinde perinöral invazyon saptanması ekstraprostatik yayılım ve radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksü belirlemede önem

taşımaktadır (27). Perinöral invazyonu olanlarda tek ya da iki taraflı olarak nörovasküler demetin çıkarılması, cerrahi sınır pozitiflik oranını azaltabilir (28). Teknik olarak ilk biyopsilerde seminal veziküllerden rutin örnek alınmamaktadır. Prostat iğne biyopsilerinde seminal veziküle ait örnekler olabilir. Burada kanser saptanması durumunda patolojik evre T3 olur. Prostat kanserinin seminal veziküle invazyonu kötü prognostik kriterlerden biridir. Seminal vezikülden biyopsi alınan bir çalışmada, olguların %44'ünde prostat kanseri saptanmış ve evre yükselmesi olduğu için radikal cerrahi uygulanılmasından vazgeçilmiştir (29).

**Küçük hacimli kanser ve klinik önemsiz kanser:** Prostat biyopsilerinde küçük bir alanda kanser saptanması klinik önemsiz kanser anlamına gelmez. Prostat biyopsilerinde düşük hacimli (<0.5 cc) prostat kanseri saptandığı halde olguların önemli bir kısmının radikal prostatektomi örneklerinde Gleason skoru  $\geq 7$  ve pozitif cerrahi sınır saptanabilir (30). Değişik tanımlamalara rağmen en çok kabul gören klinik önemsiz prostat kanseri kriterleri; Gleason skoru <7, kanserli kor sayısının <3 olması, her korda %50'den daha az kanser ve PSA dansitesi <0.15 ng/ml/cm<sup>3</sup> olmasıdır (31).

**Vanishing karsinom:** Prostat biyopsisinde kanser olduğu halde radikal prostatekto-

*“Perinöral invazyon kanser hücrelerinin periprostatik dokuya yayılmasını sağlayan temel mekanizmadır. Radikal prostatektomi örneklerinin patolojik incelemesinde anlamlı olmasa da; prostat biyopsilerinde perinöral invazyon saptanması ekstraprostatik yayılım ve radikal prostatektomi sonrası biyokimyasal nüksü belirlemede önem taşımaktadır (27). Perinöral invazyonu olanlarda tek ya da iki taraflı olarak nörovasküler demetin çıkarılması, cerrahi sınır pozitiflik oranını azaltabilir (28).”*



mi örneğinin patolojik incelemesinde kanser saptanamamasıdır. Radikal prostatektomilerin %1'inde bu fenomen görülebilir (32).

## Prostat kanseri tanısında moleküler yöntemler

Son yıllarda, prostat biyopsilerindeki morbidite oranlarını azaltmak için daha az invaziv yöntemler gündeme gelmiştir. Bu yöntemler reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) gen ekspresyonu oranı (33) ve kanserli dokuda sentezlenen değişik proteinlerin surface enhanced laser

desorption/ionization (SELDI) yöntemiyle analizidir (34). Moleküler tekniklerde tanı için biyopsiden daha az dokuya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu konularda çalışmalar devam etmektedir (3).

## Sonuç

Prostat biyopsileri prostat kanserine yaklaşımda önemli bir basamak olup, biyopsi sonucunun yorumlanması da ciddi önem taşımaktadır. Çünkü prostat biyopsileri sadece prostat kanseri tanısı konulmasında değil, yapılacak tedavi yaklaşımları için de yol gös-

tericidir. Çeşitli biyopsi teknikleri kullanıldığı için, kanser yakalama oranları da bu tekniklere bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. İlk prostat biyopsisinde kanser dışı lezyonların saptanması kanser olmadığı anlamına gelmez. İmmünohistokimyasal yöntemlerden de yararlanılarak, şüpheli bulgularda tekrar biyopsiler planlanabilir. Biyopside kanser saptanan olgularda Gleason skoru, kanser miktarı ve tümör lokalizasyonu gibi önemli parametreler prognoz ve tedavi yaklaşımları hakkında yol göstericidir. Bu konuda üroloji ve patoloji uzmanı sürekli iletişim halinde olmalıdır.

## Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-30.
2. Matlaga BR, Eskew LA, McCullough DL. Prostate biopsy: indications and technique. *J Urol* 2003; 169:12-7.
3. Siletti JP, Gordon GJ, Bueno R, Jaklitsch M, Loughlin KR. Prostate biopsy: past, present, future. *Urology* 2007; 69:413-6.
4. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate. *J Urol* 1989; 142:71-4.
5. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006; 61:142-52.
6. Bozlu M, Akduman B, Mungan U ve ark: Üroonkoloji Derneği Çok Merkezli Çalışma Grubu. Ultrasonografi kılavuzluğunda yapılan prostat biyopsisinde hasta hazırlığı ve teknik anketi: üroonkoloji derneği çok merkezli çalışması. *Türk Üroloji Dergisi* (Basımda).
7. Chappell B, McLoughlin J. Technical considerations when obtaining and interpreting prostatic biopsies from men with suspicion of early prostate cancer: part II. *BJU Int* 2005; 95:1141-5.
8. Humphrey PA. Diagnosis of adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue. *J Clin Pathol* 2007; 60:35-42.
9. Difuccia B, Keith I, Teunissen B, Moon T. Diagnosis of prostatic inflammation: efficacy of needle biopsies versus tissue blocks. *Urology* 2005; 65:445-8.
10. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, et al. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155:1985-92.
11. Helpap B, Bonkhoff H, Cockett A, et al. Relationship between atypical adenomatous hyperplasia (AAH), prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate adenocarcinoma. *Pathologica* 1997; 89:288-95.
12. San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, Rosen S, DeWolf WC. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU Int* 2003; 91:350-4.
13. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166:402-10.
14. Lefkowitz GK, Sidhu GS, Torre P, et al. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology* 2001; 58:999-1003.
15. Keith JD, Akhavan A, Bastacky SI, Cari C, Wang Y, Nelson JB. Extent of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) on initial biopsy is significantly associated with prostate cancer on repeat biopsy. *J Urol* 2006; 175:173-7.
16. Flury SC, Galgano MT, Mills SE, Smolkin ME, Theodorescu D. Atypical small acinar proliferation: biopsy artefact or pathological entity? *BJU Int* 2007; 99:780-5.
17. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1201-7.
18. 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(3 Pt 1):929-33.
19. Amin MB, Grignon D, Bostwick D, Reuter V, Troncoso P, Ayala AG. Recommendations for the reporting of resected prostate carcinomas. Association of directors of anatomic and surgical pathology. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:667-70.
20. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997; 277:1445-51.
21. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:766-71.
22. Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC Jr. SEARCH Database Study Group. Upgrading and downgrading of prostate needle biopsy specimens: risk factors and clinical implications. *Urology* 2007; 69:495-9.
23. Zhou M, Epstein JI. The reporting of prostate cancer on needle biopsy: prognostic and therapeutic implications and the utility of diagnostic markers. *Pathology* 2003; 35:472-9.
24. Makhlof AA, Krupski TL, Kunkle D, Theodorescu D. The effect of sampling more cores on the predictive accuracy of pathological grade and tumour distribution in the prostate biopsy. *BJU Int* 2004; 93:271-4.
25. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002; 59:698-703.
26. Taneja SS, Penson DF, Epelbaum A, et al. Does site specific labeling of sextant biopsy cores predict the site of extracapsular extension in radical prostatectomy surgical specimen? *J Urol* 1999; 162:1352-8.
27. de la Taille A, Katz A, Bagiella E, et al. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology* 1999; 54:1039-43.
28. Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, et al. Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology* 1999; 53:752-6.
29. Wymenga LF, Duisterwinkel FJ, Groenier K, Mensink HJ. Ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3:100-6.
30. El-Gabry E, Zhou M, Skacel M, et al. Low-volume prostatic cancer is not necessarily pathologically and clinically insignificant. *Modern Pathol* 2005; 18:138A.
31. Epstein JI, Sanderson H, Carter HB, et al. Utility of saturation biopsy to predict insignificant cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2005; 66:356-60.
32. Gao Y, Hay R, Trpkov K. No residual cancer on radical prostatectomy after positive ten-core biopsy: incidence, DNA identity analysis and biopsy findings. *Modern Pathol* 2005; 18:142A.
33. Bueno R, Loughlin KR, Powell MH, et al. A diagnostic test for prostate cancer from gene expression profiling data. *J Urol* 2004; 171:903-6.
34. Cazares IH, Adam R, Ward MD, et al. Normal, benign, preneoplastic, and malignant prostate cells have distinct protein expression profiles resolved by surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2541-52.