

Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

Composizione del gruppo

A.Fandella, A. Bertaccini, C. Introini, P. Consonni, R. Gunelli,

Metodi

Il processo metodologico seguito può essere così schematizzato :

1) individuazione delle domande a cui la revisione della letteratura doveva rispondere.

- esiste un valore di PSA totale per il quale, dopo una prima serie biptica negativa, è necessario programmare nei tre mesi successivi una rebiopsia?
- è necessario aumentare il numero di prelievi rispetto alla prima serie biptica?
- dopo la 1^a biopsia negativa, un reperto rettale sospetto/positivo è sufficiente per eseguire una rebiopsia?
- dopo la 1^a biopsia negativa, un reperto ecografico sospetto/positivo è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo la 1^a biopsia negativa, un reperto istologico di HGPIN è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo un reperto istologico di ASAP è sufficiente per eseguire nell'immediato una rebiopsia?
- dopo la 1^a biopsia negativa e un valore di PSA totale compreso nella zona grigia, un valore di PSA libero/totale patologico è condizione sufficiente per una immediata rebiopsia?
- dopo diagnosi di ASAP o HGPIN e di serie biptiche negative, dopo quante serie negative si può concludere che non c'è tumore?
- dopo la prima rebiopsia negativa, si può verificare un incremento del PSA con PSAV patologica, quindi è necessario porre una indicazione ad eseguire una rebiopsia. Quale deve essere l'intervallo di tempo tra un dosaggio del PSA ed il successivo?

2) stesura delle strategie di ricerca bibliografica per l'identificazione degli studi

MEDLINE (1966-2003)

Search prostate rebiopsy OR prostate rebiopsies OR prostate re-biopsy OR prostate re-biopsies OR prostatic rebiopsy OR prostatic rebiopsies OR prostatic re-biopsy OR prostatic re-biopsies OR repeat prostate biopsy OR repeat prostate biopsies OR repeat prostatic biopsy OR repeat prostatic biopsies Field: All Fields, Limits: English, Human

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

CL (1 issue, 2004)

prostate biopsy OR prostatic biopsy OR prostate cancer OR prostatic cancer

3) definizione dei criteri di inclusione/esclusione degli studi in termini tipo di popolazione, tipo di intervento, tipo di misura di esito.

Sono stati inclusi studi che soddisfano le seguenti caratteristiche:

Tipo di pazienti: uomini che sono sottoposti a rebiopsia dopo una prima (o successive) biopsia/e negativa/e

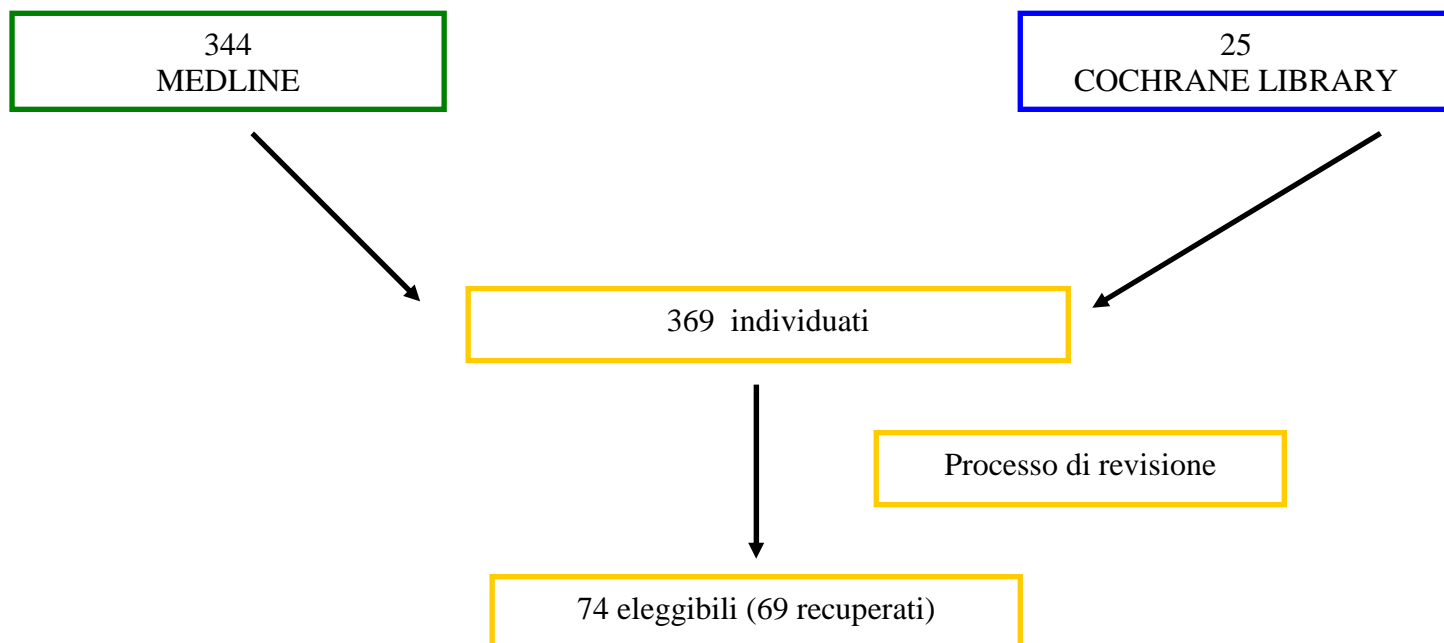
Tipo di interventi: PSA totale e derivati, DRE

Tipo di misure di esito: vedi gruppo indicazioni alla biopsia

Sono stati **esclusi** studi che valutavano il PSA su popolazioni asiatiche ed africane (De Antoni EP Crawford ED e coll. Urology 1996;48:234-239).

4) selezione degli studi

Il processo di selezione degli studi è riassunto nel seguente diagramma:



Descrizione delle Evidenze

Sono state prese in considerazione le voci bibliografiche dell'elenco di bibliografia fornito. Per queste voci bibliografiche è stata compilata una tabella (fornita in allegato) che, per ogni voce bibliografica, indica il “**Tipo di Studio**” (Randomizzato, prospettico, retrospettivo, ecc), il “**Livello di Prova e di Efficacia**” e “**La Forza delle Raccomandazioni**” (secondo CeVEAS). Tra le voci bibliografiche esaminate ne sono state reperite 2 (Stroumbakis e coll. e Rietbergen e coll.) con livello di prova II e forza delle raccomandazioni di tipo A; 1 con livello di prova II è stata valutata C, 6 voci con livello di evidenza III; 12 voci con livello di evidenza IV; 45 voci con livello di evidenza V; 3 con livello di evidenza VI; per quanto riguarda la forza delle raccomandazioni la situazione è più fluida, nonostante la mancanza di evidenze I e solo 2 di livello II, 14 lavori per la numerosità dei casi osservati, per il numero di citazioni o per la metodologia intrinseca sono stati considerati di forza A, 6 intermedi tra A/B, 36 B, e 13 C.

✓ Indicazione del quesito principale:

Quando ripetere la biopsia

Ellis e Brawer (1) (livello V, forza A) affermano che, pur non essendoci una chiara evidenza su quando e come rebiopsiare e che non sia disponibile alcun fattore predittivo l'assenza di tumore in una prostata dopo una prima biopsia negativa, sia consigliabile farlo per PSA elevato e reperti anatomico patologici sospetti.

Fleshner e coll. (2) (livello IV, forza B) affermano invece che risulta impossibile definire con certezza un sottogruppo di persone in cui la rebiopsia non sia necessaria.

Morgan e coll. (3) (livello III, forza A/B) valutano in modo prospettico se il PSA libero e la ratio libero/totale (L/T) migliorano la specificità del PSA e può essere utile per evitare biopsie prostatiche ripetute in pazienti con persistente elevazione del PSA, esplorazione rettale normale e precedenti biopsie prostatiche negative. Secondo gli Autori un cut-off del PSA L/T pari al 10% ha una sensibilità del 91% ed una specificità dell'86% ed è fortemente predittivo di carcinoma anche dopo 2 biopsie negative.

Keetch e coll. (4) (livello V, forza A) riportano su 1136 pazienti sottoposti ad una o più biopsie prostatiche per alterato valore del PSA, sospetta esplorazione rettale o TRUS alterata, 427 presentavano iniziale biopsia prostatica negativa. Dei 427 con iniziale biopsia negativa il 19% avevano cancro alla seconda biopsia. Il tumore determinato alla seconda o successive biopsie è più spesso organo-confinato (73% versus 62%).

Dei 203 uomini con persistenti anomalie 16 (8%) aveva cancro alla terza biopsia e 6 di 91 (7%) aveva cancro alla quarta biopsia.

Gli AA concludono che gli uomini con PSA persistentemente elevato dovrebbero essere sottoposti ad almeno una seconda rebiopsia per escludere la presenza di carcinoma prostatico. Una terza biopsia andrebbe considerata in pazienti con alterata esplorazione rettale o PSA persistentemente elevato >10ng/ml.

Roehborn e coll. (5) (livello V, forza B) esaminano 123 pazienti che avevano eseguito almeno 2 biopsie. I valori di PSA superiore ai 10 ng/ml presentavano un rischio maggiore di positività alla 2° serie biopsica, 23 % (28 pazienti).

Keetch e coll. (6) (livello V, forza C) il tumore insorge nella zona di transizione nel 25% dei casi e più spesso è di basso grado, organo-confinato con bassa incidenza di invasione capsulare, delle vescicole seminali e margini positivi o PIN associato. Non esistono dati a favore della biopsia della zona di transizione eseguita routinariamente in uomini con PSA persistentemente elevato ed esplorazione rettale normale.

Stroumbakis e coll. (7) (livello II, forza A) in uno studio prospettico randomizzato condotto al Memorial Sloan Ketterin Cancer Center (MSCKK) evidenziano come in una popolazione con biopsia prostatica positiva e sottoposti ad una seconda serie biptica a sestante prima dell'intervento chirurgico, la sensibilità della rebiopsia prostatica a sestante in pazienti con malattia clinicamente localizzata sia dell'80%, cioè la rebiopsia risulta falsa negativa nel 20% dei pazienti. Anche **Rabbani e coll.** (8) della stessa istituzione (livello prova V, forza B) su una sperimentazione clinica simile hanno il 25% di falsi negativi. Le implicazioni sono quelle di una rebiopsia a sestante negativa in presenza di carcinoma clinicamente significativo. Non è stata rilevata correlazione fra rebiopsia negativa o positiva e PSA o PSAD. Trend nelle rebiopsie negative verso un volume prostatico maggiore e uno stadio clinico più basso.

Infatti il volume prostatico viene preso in esame come motivo per rebiopsiare, alcuni lavori **Rietbergen e coll.** (9) (livello II, forza A), **Basillotte e coll.** (10) (livello V, forza C), **Remzi e coll.** (11) (livello V, forza B) sostengono che conviene rebiopsiare le prostate con volume maggiore e che a queste va riservato un numero maggiore di prelievi; diversi lavori, **Durkan e coll.** (12) (livello V, forza C) e **Perachino e coll.** (13) (livello V, forza A/B)) sostengono che PSA totale e PSAV (>1ng/ml anno) sono i predittori migliori di una rebiopsia positiva; il lavoro di **Letran e coll.** (14) (livello IV, forza C) sostiene la superiorità del L/T-PSA sul PSA totale nel predire una rebiopsia positiva; 2 lavori **Hayek e coll.** (15) (livello IV, forza C) ed **Ukimura e coll.** (16) (livello V, forza B)) sostengono che gli indici di PSA non sono superiori al solo PSA totale nel predire una rebiopsia positiva; **Ukimura e coll.** (16) (livello V, forza B/C) sostengono inoltre che il PSA-Volume-referenced sia il più precoce predittore di una rebiopsia positiva. **Djavan e coll.** (17,18) (livello V, forza B) danno importanza al PSA libero/totale con cut off del 30% e alla PSA density della zona transizionale (PSADtz). **Keetch e coll.** (19) (livello V, forza B) indica come fattori prognostici fondamentali per una re-biopsia positiva la PSAD e la PSA velocity (cioè l'incremento nel tempo del PSA totale).

Così altri lavori (20, 21) di forza raccomandazione B hanno cercato di creare degli alberi decisionali su quando ripetere la biopsia, questo appare convincente riguardo il consiglio di ripeterla alla presenza di anomalie istologiche alla prima biopsia (ASAP e HGPIN), e se il PSA risulta superiore a 10 ng/ml, gli altri fattori presi in considerazione come i derivati del PSA sono meno ben definiti per quanto riguarda la riproducibilità dei dati, specie per la decisione di adottare un livello di PSA L/T del 30% sotto il quale ripetere la biopsia nel caso di PSA tra 4 e 10 ng/ml e riguardo la PSADtz (20).

Applewhite e coll. (22) cercano di dimostrare (livello prova 5, forza raccomandazione B) che la metodica di prelievo sulle 5 regioni prostatiche sia superiore al sestante, dai loro dati parrebbe di sì, ma anche i pazienti che hanno subito come prima serie biptica il prelievo delle 5 regioni hanno una percentuale di positività alla rebiopsia paragonabile a quelli sottoposti al sestante.

Mian e coll. (23) (livello prova 5, forza raccomandazione A) utilizzano uno schema a 10 –11 prelievi con prelievi periferici e sui corni anteriori, con questo schema affermano di avere una percentuale di positivi alla rebiopsia superiore allo schema a sestante, e che se la prima biopsia era stata effettuata con il loro schema la percentuale di positivi alla 2° biopsia sia bassa, con unica eccezione per le anomalie anatomo-patologiche.

Remzi e coll. (24) (livello V, forza B), suggerisce che l'utilizzo di una rete neuronale aggiornata (advanced neural network) sia utile per decidere la ripetizione della biopsia, gli autori avrebbero così ridotto le rebiopsie inutili del 68%, mantenendo una specificità del 68% ed una sensibilità del 95%, questo modello appare complesso e in attesa di validazione (forza di raccomandazione B).

Lopez-Corona, e coll. (25) (livello V, forza B) che lavora con Kattan al MSKCC, hanno sviluppato un nomogramma che avrebbe un indice di concordanza di 0,7, il nomogramma in attesa di validazione, è basato sull'età, la storia familiare, il PSA, la PSAV, DRE, i mesi dalla biopsia iniziale, il numero di biopsie precedenti negative, la presenza di HGPIN e ASAP, anche questo è in attesa di validazione..

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

Per quanto riguarda l'utilizzo come rebiopsia della saturation biopsy, **Borboroglu e coll.** (26, 27) (livello III, forza B) e **Stewart e coll.** (28) (retrospettivo con livello di prova V e forza B) effettuano una media di 23 prelievi dopo una prima biopsia negativa con una detection rate del 32% per PSA elevato, del 31% per HGPIN e del 43% per ASAP. Altri affermano che queste percentuali non sono migliori di quelle ottenute da altri schemi tipo quello di Presti con 10 prelievi, come riportano **Chon e coll.** (29) con 38% di detection rate dopo 1° biopsia negativa con lo schema di Presti (livello V, forza B).

Riguardo al quesito dopo quanto tempo attendere prima di ripetere una biopsia, **Djavan e coll.** (30) (livello V, forza A/B) hanno evidenziato che la rebiopsia può essere effettuata quando ci sia una motivazione clinica importante a 6 settimane dalla prima serie senza che sia presente un aumento delle complicanze.

Gli articoli presi in esame suggeriscono di ripetere la biopsia per valori di PSA persistentemente elevati ed alla presenza di PIN di alto grado che spesso si associa a carcinoma invasivo (come l'antisignano **Brawer e coll.** (31) (livello V, forza A)).

Weinstein e Epstein (32) (livello V, forza A) esaminano 33 pazienti di cui 14 con PIN associato ad adenocarcinoma e 19 sono stati sottoposti a rebiopsia per il rilievo di PIN alla biopsia iniziale. Essi rilevano 10 carcinomi su 19 (53%) alla rebiopsia ed ancora si evidenzia che la sede del carcinoma è spesso ipsilaterale alla sede del PIN ma nei pazienti con adenocarcinoma simultaneo è spesso controlaterale, da mappare quindi tutta la ghiandola. Il significato clinico del PIN di alto grado viene sottolineato rilevando la frequente associazione fra PIN e carcinoma e quindi la necessità di un attento follow up di tali pazienti comprendendo anche la rebiopsia, gli Autori trovano un significativo numero di pazienti (27%) possono avere PIN di alto grado sulla biopsia iniziale senza evidenza di carcinoma alla seconda biopsia e pertanto la prostatectomia radicale o la radioterapia non sono raccomandabili in tali situazioni.

Ecografia prostatica transrettale ed esplorazione rettale non sono di aiuto per la diagnosi differenziale fra PIN e carcinoma.

Langer e coll. (33) (livello V, forza B) la rebiopsia, per ottimizzare la detection rate di carcinoma, deve comprendere non solo la sede della precedente PIN alla prima biopsia o aree alterate all'ecografia prostatica transrettale ma la biopsia random dell'intera ghiandola prostatica in quanto il PIN e il carcinoma prostatico sono multifocali.

Zlotta e coll. (34) (livello III, forza A) attraverso una metanalisi della letteratura e dalla rivalutazione di 93 pazienti con diagnosi di PIN isolata senza concomitante carcinoma definisce i parametri predittivi di diagnosi di carcinoma in rebiopsie successive. Il PIN di alto grado ha un alto valore predittivo per il rilievo di carcinoma alla rebiopsia (50-100%) indipendentemente dal valore del PSA, anche quando $<4\text{ng/ml}$. Il PIN di basso grado sembra avere lo stesso comportamento dell'ipertrofia prostatica benigna infatti l'incidenza di ca è estremamente bassa se il $\text{PSA} < 4\text{ng/ml}$ ed è alta quando il $\text{PSA} > 10\text{ng/ml}$. I pazienti con PIN di alto grado dovrebbero essere sistematicamente rebiopsiati dopo 3-6 mesi per escludere un ca in quanto potrebbero avere un ca non diagnosticato. Ulteriori studi sono necessari per ottimizzare il management dei pazienti con PIN di basso grado e valori di PSA intermedi (10% di carcinomi successivi alla rebiopsia).

Raviv e coll. (35,36) (livello V, forza B) valutano retrospettivamente su 93 pazienti con PIN al momento della biopsia iniziale il valore predittivo del PSA e della PSAD nel discriminare pazienti con successiva diagnosi di carcinoma alla rebiopsia. La detection rate sulle rebiopsie è del 13.3% in pazienti con PIN di basso grado e 47.7% per pazienti con PIN di alto grado. La rebiopsia è fortemente raccomandata alla presenza di PIN di alto grado indipendentemente dal valore del PSA ed alla presenza di PIN di basso grado ma con valori di $\text{PSA} > 10\text{ng/ml}$ (42.8%) perché in tali situazioni l'incidenza di carcinoma è alta. PSAD non fornisce informazioni aggiuntive.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

Shepherd e coll. (37) (livello V, forza A) in 66 pazienti con HGPIN alla prima biopsia trova una incidenza di carcinoma nel 47%, il 64% di questi tumori è ipsilaterale al PIN. La tecnica di rebiopsia ottimale dovrebbe comprendere la biopsia sistematica della prostata: i prelievi diretti sulla sola sede del PIN possono misconoscere approssimativamente il 35% dei carcinomi .

Perachino e coll. (13) (livello V, forza A/B) riporta 60 carcinomi (40.5%) prostatici su 148 pazienti sottoposti a 2 o più biopsie per sospetto carcinoma prostatico comprendendo 19 su 41 (46.4%) con PIN e 45 su 107 (42.1%) con tessuto prostatico normale o atrofia prostatica epiteliale alla biopsia iniziale. Il 20% dei pazienti con PIN di basso grado e il 71.1% dei pazienti con PIN di alto grado presentavano cancro alla rebiopsia.

Il PIN di alto grado (II-III) si associa ad alta incidenza di carcinoma (71.4%). In presenza di PIN III alla prima biopsia il tumore determinato con biopsie successive e a prostatectomie radicale è ipsilaterale nel 62.5% e controlaterale nel 37.5% dei casi.

Sul PIN di basso grado, problematica che pareva superata, un recente articolo di **Goeman e coll.** (38) (livello V, forza B) evidenzia come, nella loro casistica, anche il PIN di basso grado abbia una percentuale di positività alla rebiopsia del 30%. Da notare che i valori del PSA in questo gruppo erano però elevati con una media di 7,84 ng /ml (da 2,92 a 34,13).

Gli articoli presi in esame per quando ripetere la biopsia suggeriscono di ripeterla in tutti i casi di “Atipia” e/o “Sospetto ma non diagnostico per carcinoma.” Come per esempio la presenza nel primo set biptico di HGPIN, ASAP, AAHP ecc.(39-52), la maggior parte di questi articoli (livelli prova 6 IV, 7 V, 1 VI; forza 2 A/B, 6 B, 1 B/C, 5 C) suggerisce di biopsiare la zona sospetta ma di non trascurare un mappaggio di tutta la prostata. Pochi lavori contraddicono la necessità di un’immediata rebiopsia per il HGPIN, **Lefkowitz e coll.** (53) livello V, forza B, **Meng e coll.** (54) (livello VI, forza B) e **San Francisco e coll.** (55) (livello IV, forza B) la ritengono superflua ma solo se sono stati effettuati alla prima serie 12 o più prelievi (in questo caso Lefkowitz e coll. (53) hanno una positività per cancro solo del 2,3% alla rebiopsia immediata) e se il PSA resta poi invariato, così come la DRE; **Fowler e coll.** (56) (livello V, forza B) che attribuiscono più importanza al rapporto PSA L/T come fattore prognostico per la positività che alla presenza di HGPIN. **Lefkowitz e coll.** (57) nel 2002 evolvono i loro concetti suggerendo che tutti i HGPIN scoperti in pazienti sottoposti ad almeno 12 prelievi, andrebbero monitorizzati e sottoposti a rebiopsia dopo 3 anni anche senza siano avvenute modificazioni del PSA o cliniche per la alta percentuale di rilievo di tumore in questa popolazione. L’associazione tra le 2 condizioni (HGPIN ed ASAP) porta la positività alla rebiopsia dal 51% al 75% (**Alsikafi e coll.** (58) (livello V, forza A) e **Park e coll.** (59) (livello V, forza B)).

Sintesi del Documento rispetto al quesito “Quando ripetere la Biopsia”:

La biopsia **dovrebbe** essere ripetuta se la prima biopsia è da considerarsi sotto un livello di qualità standard (sotto i 6 prelievi, con frammenti piccoli o non leggibili) (livello V forza A)

La rebiopsia prostatica è **obbligatoria** alla presenza ASAP, di PIN di alto grado alla prima biopsia. I pazienti con alterazioni anatomo-patologiche sospette **dovrebbero** essere sistematicamente rebiopsiati entro 6 - 12 mesi perché potrebbero avere un carcinoma non diagnosticato (livello V, forza B).

Questi pazienti se ulteriormente negativi e senza altri fattori di rischio dovrebbero essere attentamente seguiti e sottoposti forse a rebiopsie cadenzate. (livello V, forza B).

Il PIN di basso grado (non dovrebbe essere riportato nella diagnosi istologica) sembra avere lo stesso comportamento dell’ipertrofia prostatica benigna infatti l’incidenza di carcinoma è estremamente bassa se il PSA <4ng/ml ed è alta quando il PSA >10ng/ml. In caso di PIN di basso grado la biopsia andrebbe ripetuta solo alla presenza di PSA >10ng/ml e quando la PSA velocità è superiore ad 0, 75 –1 ng/ml. (livello III, forza A).

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

La biopsia **dovrebbe** essere ripetuta per valori di PSA maggiori di 10 ng/ml, dovrebbe essere presa in considerazione la ripetizione anche per reperti biotipici negativi e reperto rettale sospetto.

Per valori di PSA tra 4 e 10 ng/ml ci sono deboli evidenze sia per la ripetizione immediata sia per il follow-up (livello V, forza B).

La decisione per la ripetizione in questo contesto (PSA 4-10) può essere rafforzata per valori sospetti del rapporto PSA L/T, sotto il valore soglia del laboratorio del centro dove si lavora (fattore di rischio un rapporto inferiore al “10-30%” secondo i vari Autori) (livello III, forza A).

. Anche prostate di volume aumentato sono più sospette, il valore “soglia” del volume da considerarsi sospetto non è chiaro, comunque se prostate voluminose (> 40-50 cc) sono state sottoposte a 6 prelievi può essere consigliabile una rebiopsia (livello II, forza A).

L'utilizzo della PSA D e della PSADtz per la decisione di rebiopsiare è consigliabile solo nei centri dove sia maturata una esperienza sull'utilizzo di tali parametri (livello V, forza B).

Il numero dei prelievi nel caso di rebiopsia dovrebbe essere aumentato rispetto alla prima serie e verosimilmente comprendere anche la zona di transizione, non ci sono evidenze sul numero dei prelievi da eseguire o sullo schema biotipico più adeguato, anche se 6 prelievi paiono insufficienti (livello V, forza A).

In caso di sorveglianza clinica i parametri più importanti per decidere una rebiopsia (quindi a distanza) sono la PSAv (>0,75 anno) e modificazioni del reperto obiettivo (livello III, forza A).

Quante volte ripetere la biopsia

Keetch e coll. (4) (livello V, forza A) prendono in esame la necessità di ripetere la biopsia in pazienti con una prima biopsia negativa . 427 pazienti su 1136 negativi alla 1° biopsia (391 pazienti positivi per carcinoma 34%) venivano sottoposti a rebiopsia per PSA>4ng/ml, anomalie all'esplorazione rettale o al quadro ecografico: 82(19%) avevano un cancro alla seconda biopsia. Dei 203 pazienti con persistenti alterazioni 16 (8%) erano positivi alla terza biopsia e 6 di 91 (7%) alla quarta o più biopsia . Pertanto il 96% dei tumori era determinato con la biopsia 1e 2. Gli uomini con PSA persistentemente elevato dopo una prima biopsia hanno almeno il 17% di probabilità di avere un carcinoma alla seconda biopsia pertanto i pazienti con PSA persistentemente elevato dovrebbero essere sottoposti ad almeno 2 set di biopsie prostatiche per escludere un carcinoma. La terza biopsia andrebbe considerata in pazienti con esplorazione rettale sospetta o PSA >10ng/ml

Roehrborn e coll. (5) (livello V, forza B) prendono in considerazione una terza biopsia in uomini con sospetto di carcinoma per valori di PSA elevati o alterazione all'esplorazione rettale; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 23% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 9%; La positività alla seconda biopsia era 19 % se il PSA era <= uguale a 4 ng/ml, 15% con PSA fra 4 e 10 ng/ml e 37% se il PSA era >10ng/ml. la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa.

Morgan e coll. (3) (livello V, forza A/B) in questo studio prospettico vengono presi in considerazione 77 pazienti con 2 precedenti sets di biopsie negative e persistente sospetto; gli Autori dimostrano come, in questi pazienti, F/T PSA con un cut-off </=10% abbia una sensibilità del 91% ed una specificità del 86% nell'identificare i pazienti con cancro. Terza biopsia quindi sulla base del PSA libero.

Perachino e coll. (13) (livello V, forza A/B) riporta 60 carcinomi (40.5%) prostatici su 148 pazienti sottoposti a 2 o più biopsie ad intervallo variabile da 1 a 38 mesi dalla procedura iniziale, per sospetto carcinoma prostatico 115 pazienti furono sottoposti a 2 biopsie (77.7%), 24 pazienti a 3 biopsie (16.2%), 5 pazienti a 4 biopsie (3.4%) e 4 pazienti a 5 biopsie (2,7%) senza alcuna complicazione. La casistica comprende 19 su 41 (46.4%) con PIN e 45 su 107 (42.1%) con tessuto

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

prostatico normale o atrofia prostatica epiteliale alla biopsia iniziale. Il 20% dei pazienti con PIN di basso grado e il 71.1% dei pazienti con PIN di alto grado presentavano cancro alla rebiopsia.

Il PIN di alto grado (II-III) si associa ad alta incidenza di carcinoma (71.4%). In presenza di PIN III alla prima biopsia il tumore determinato con biopsie successive e a prostatectomie radicale è ipsilaterale nel 62.5% e controlaterale nel 37.5% dei casi.

Durkan e coll. (12) (livello V, forza C) prendono in considerazione una terza biopsia; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 21% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 10%; la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa. In questo studio, per la verità numericamente poco consistente, 15 pazienti (31%) avevano un cancro dopo una prima biopsia negativa; di questi 15 pazienti 11 (73%) sono risultati positivi alla seconda biopsia, mentre 4 (27%) dopo la terza biopsia.

Djavan e coll. (60-61) (livello III, forza A) la positività per cancro è stata del 22%, 10%, 5% e 4% alla biopsia 1, 2, 3 e 4 rispettivamente. Non vi è differenza statisticamente significativa nei cancri diagnosticati con la biopsia 1 e 2, rispetto allo, stadio, Gleason score, percentuale di Gleason 4 e 5, PSA ed età. Al contrario i cancri diagnosticati con le biopsie 3 e 4 mostrano una somma di Gleason più bassa, una minore percentuale di Gleason 4 e 5, un volume ed uno stadio più basso. Le complicanze sono state simili per la biopsia 1 e 2, un poco maggiori per le biopsie 3 e 4; gli Autori concludono che le biopsie 3 e 4 dovrebbero essere riservate a casi selezionati.

Secondo loro la 4° serie può dare risultati a neoplasie insignificanti dal punto di vista clinico.

Boccon-Gibod (62) nella sua review (livello VI forza B) sullo scenario di un PSA in incremento afferma che dopo la 2° biopsia negativa la percentuale ulteriore di positività scende al 2%.

Sulle serie di rebiopsie **Steiner e coll.** (63) (livello V, forza B) in uno studio retrospettivo su 653 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, questi hanno suddiviso i pazienti a seconda che la diagnosi fosse stata effettuata al primo set bioptico o sui successivi. Gli autori rilevano come i tumori diagnosticati alla prima serie bioptica fossero più significativi (Gleason score, stadio e volume tumorale) di quelli diagnosticati successivamente, ma che questa differenza scompaia comparando la seconda serie con le successive fino alla quinta (la numerosità però diminuisce).

Sul ruolo della TURP come mezzo diagnostico di eteroplasia prostatica dopo biopsia negativa **Rovner e coll.** (64) (livello V, forza B) affermano che la Turp non abbia un ruolo diagnostico nel carcinoma prostatico dopo una o più serie di biopsie ecoguidate negative.

Sintesi del Documento rispetto al quesito “Quante volte ripetere la Biopsia”:

L'argomento è controverso ed in evoluzione, i lavori non sono comparabili perché utilizzano schemi bioptici diversi, tempi e concetti di ripetizione diversi e popolazioni di pazienti differenti (valori di PSA non comparabili, popolazione sottoposte a screening o già sospette).

Con questo presupposto la ripetizione dopo la seconda biopsia, se questa è stata effettuata con un numero di prelievi adeguato, può essere riservata nell'immediato a una stretta cerchia di pazienti (ASAP, PSA persistentemente elevato > 10 ng/ml) (livello V, forza A).

Nel periodo successivo (follow-up) la presenza di HGPIN può essere motivo di ripetizione ulteriore di biopsia, così l'incremento del PSA (PSAv) e modificazioni del reperto obiettivo prostatico (livello V, forza A).

La TURP pare non avere un ruolo in questo contesto (livello V, forza B).

TABELLA LIVELLO DI PROVA E DI EFFICACIA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

Anno	I Autore	Fonte	Titolo	Tipo Studio	Livello Prova	Forza Raccomandazione
1991	Brawer MK	Urology 38 (2):103-107	Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on	Retrospettivo	V	A
1993	Weinstein MH	Hum.Pathol. 24 (6):624-629	Significance of high-grade prostatic intraepithelial	Retrospettivo	V	A
1994	Keetch DW	J.Urol. 151 (6):1571-1574	Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk	Retrospettivo	V	A
1995	Davidson D	J Urol, 154: 1295	Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk	Retrospettivo	IV	B
1995	Keetch DW	J.Urol. 154 (5):1795-1797	Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative	Retrospettivo	V	C
1995	Aboseif S	Br.J.Urol. 76 (3):355-359	The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia	Retrospettivo	V	B
1995	Keetch DW	J.Urol. 154 (2 Pt 1):347-351	Morphometric analysis and clinical followup of isolated	Retrospettivo	IV	A/B
1995	Ellis WJ	J.Urol. 154 (4):1295-1299	Repeat prostate needle biopsy: who needs it?	Retrospettivo	V	A

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

1996	Morgan TO	Urology 48 (6A Suppl):76-80,.	Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat	Prospettico	III	A/B
1996	Raviv G	J.Urol. 156 (3):1050-1054	Prostatic intraepithelial neoplasia	Retrospektivo	IV	A
1996	Shepherd D	J.Urol. 156 (2 Pt 1):460-462	Repeat biopsy strategy in men with	Retrospektivo	V	A
1996	Keetch DW	J.Urol. 156 (2 Pt 1):428-431	Prostate specific antigen density	Retrospektivo	V	B
1996	Raviv G	Cancer 77 (10):2103-2108	Do prostate specific antigen and prostate specific	Retrospektivo	V	B
1996	Roehrborn CG	Urology 47 (3):347-352	Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided	Retrospektivo	V	B
1996	Zlotta R	Eur.Urol. 30 (2):249-255	Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate	Review	III	A
1996	Langer JE	J.Urol. 155 (1):228-231,.	Strategy for repeat biopsy of patients	Prospettico	V	B
1997	Perachino M	Eur Urol 32(2): 155-9	Results of rebiopsy for suspected prostate cancer...	Retrospektivo r Prospettico c	V	A/B
1997	Stroumbakis N	Urology Mar; (3A Suppl.) 113-8	Clinical significance of repeat sextant...	Randomizzato	II	A
1997	Rovner ES	J Urol Jul; 158(1): 138-42	Transurethral biopsy of the...	Prospettico	V	B
1997	Ukimura O	Urology Jul;50(1):66-72	Role of PSA and its indices in...	Retrospektivo	V	B
1997	Fleshner NE	J Urol Aug;158(2):505-9	Prevalence and predictors of a...	Prospettico	IV	B

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

1998	Iczkowski KA	Urology May;51(5):749-58	Diagnosis of “suspicious for...	Retrospettivo	IV	C
1998	Renshaw AA	J Urol Jun;159(6):2018-22	Clinicopathological characteristics...	Retrospettivo	IV	C
1998	Letran JL	J Urol Aug;160(2):426-9	Repeat ultrasound guided prostate...	Retrospettivo	IV	C
1998	Allen EA	Urology Nov;52(5):803-7	Repeat biopsy strategies for men...	Retrospettivo	IV	C
1998	Rabbani F	J Urol 159; 1247-50	Incidence and clinical significance	Retrospettivo	V	B
1998	Rietbergen JB	J Urol Dec;160(6Pt1):2121-5	Repeat screening for prostate cancer after...	Randomizzato	II	A
1999	Iczkowski KA	Semin Urol Oncol Nov;17(4):177-86	Prostate biopsy 1999: strategies and...	Review	V	C
1999	Chan TY	Urology Feb;53(2):351-5	Follow-up of atypical needle biopsies...	Retrospettivo	IV	B
1999	Durkan GC	BJU Int. Jan;83(1):34-8	Elevated serum prostate specific...	Retrospettivo	V	C
1999	Hayek OR	Curr Opin Urol Sep;9(5):371-5	The necessity of a second prostate...	Prospettico	IV	C
2000	O’Dowd GJ	Urology Apr;55(4):553-9	Analysis of repeated biopsy results...	Retrospettivo	IV	C
2000	Borboroglu PG	J Urol Jan;163(1):158-62	Extensive repeat ultrasound guided...	Prospettico	III	B
2000	Haggman MJ	Scand.J.Urol.Nephrol. Suppl (205):44-49	Clinical management of premalignant lesions	Review	VI	B
2000	Djavan B	Eur.Urol. 38 (2):218- 224	Is one set of sextant biopsies enough	Prospettico	V	A/B
2000	Djavan B	J.Urol. 163 (4):1144- 1148	Optimal predictors of prostate cancer on	Prospettico	V	B

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

			repeat			
--	--	--	--------	--	--	--

2000	Kamoi K	J.Urol. 163 (3):819-823	Strategy for repeat biopsy in patients with high grade	Retrospettivo	V	B
2000	Fowler JEjr	J.Urol. 163 (3):813-818	Predictors of first repeat biopsy cancer	Retrospettivo	V	B
2001	Lefkowitz GK	Urology 58 (6):999-1003,.	Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic	Retrospettivo	V	B
2001	Boccon-Gibod L	Eur.Urol. 40 Suppl 2:3-8	Rising PSA with a negative biopsy	Review	VI	B
2001	Borboroglu PG	J.Urol. 166 (3):866-870	Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar	Retrospettivo	V	A/B
2001	Djavan B	J.Urol. 166 (3):856-860,.	Safety and morbidity of first and repeat	Prospettico	V	A/B
2001	Kronz JD	Am.J.Surg.Pathol. 25 (8):1079-1085	Predicting cancer following a diagnosis of high-grade	Retrospettivo	V	B
2001	Igel TC	J.Urol. 165 (5):1575-1579	Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy	Retrospettivo	V	B
2001	Park S	J.Urol. 165 (5):1409-1414	Prostate cancer detection in men with prior high grade	Retrospettivo	V	B
2001	Djavan B	Prostate 47 (2):111-117	Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat	Prospettico	III	A

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

2001	Ouyang RC	BJU.Int. 87 (1):70-74	The presence of atypical small acinar proliferation	Retrospettivo	V	B
2001	Alsikafi NF	Urology 57 (2):296-300	High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with	Retrospettivo	V	A
2001	Stewart CS	J.Urol. 166 (1):86-91	Prostate cancer diagnosis using a saturation	Retrospettivo	V	B
2002	Mian BM	Urology 60 (5):836-840	Predictors of cancer in repeat extended multisite	Retrospettivo	V	A
2002	Lefkowitz GK	J.Urol. 168 (4 Pt 1):1415-1418	Followup interval prostate biopsy 3 years	Retrospettivo	V	C
2002	Djavan B	Eur.Urol. 42 (2):93-103	Repeat prostate biopsy: who, how and when?	Review	III	A
2002	Applewhite JC	J.Urol. 168 (2):500-503	Results of the 5 region prostate biopsy method:	Prospettico	V	B
2002	Terris MK	Urol.Clin.North Am. 29 (1):205-12, xi,	Prostate biopsy strategies	Review	III	B
2002	Chon CH	J.Urol. 167 (6):2457-2460	Use of extended systematic sampling	Retrospettivo	V	B
2003	Remzi M	Urology 62 (3):456-460,	An artificial neural network to predict	Prospettico	V	B
2003	Djavan B	Urol.Clin.North Am. 30 (2):253-62, viii,	When to biopsy and when to stop	Review	III	A
2003	San Francisco F	BJU.Int. 91 (4):350-354	Clinical management of prostatic intraepithelial	Retrospettivo	IV	C
2003	J. B. Basillote	Urology 61 (1):167-171	Influence of prostate volume in the	Retrospettivo	V	C

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

			detection o			
--	--	--	-------------	--	--	--

2003	Remzi RB	Urology 61 (1):161-166	Can total and transition zone volume	Prospettico	V	B
2003	Meng MV	Urol.Oncol. 21 (2):145-151	Significance of high-grade prostatic intraepithelial	Review	VI	B
2003	Goeman LS	Prostate Cancer Prostatic.Dis. 6 (4):305-310	Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia	Retrospektivo	V	B
2004	Steiner H	Prostate 58 (3):277-282	Clinical and pathologic features	Retrospektivo	V	B
2004	Lopez-Corona E	J.Urol. 170 (4 Pt 1):1184-1188	A nomogram for predicting a positive repeat	Retrospektivo	V	B
2004	Naya Y	Urology 63:503-508	Can the number of cores with high-grade prostate...	Retrospektivo	V	B
2004	Roscigno M	Urology 63:1105-1110	Monofocal and plurifocal high-grade prostatic....	Retrospektivo	V	B
2004	Sing H	J Urol 171(5):1850-4	Predictors of prostate cancer after initial...	Prospettico	V	B
2004	Postma R	Prostate 61:260-266	Lesions predictive for prostate cancer in a screened....	Prospettico	II	C

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

2004	Abdel-Khalek M	BJU International 94:528- 533	Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic..	Retrospettivo	V	B
------	----------------	----------------------------------	--	---------------	---	---

Referenze bibliografiche

1. M. Abdel-Khalek, M. El Baz, and el Ibrahiem. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU.Int.* 94 (4):528-533, 2004.
2. Y. Naya, A. G. Ayala, P. Tamboli, and R. J. Babaian. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology* 63 (3):503-508, 2004.
3. R. Postma, M. Roobol, F. H. Schroder, and T. H. van der Kwast. Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate* 61 (3):260-266, 2004.
4. M. Roscigno, V. Scattoni, M. Freschi, M. Raber, R. Colombo, R. Bertini, F. Montorsi, and P. Rigatti. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63 (6):1105-1110, 2004.
5. H. Singh, E. I. Canto, S. F. Shariat, D. Kadmon, B. J. Miles, T. M. Wheeler, and K. M. Slawin. Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy. *J.Urol* 171 (5):1850-1854, 2004.
1. H. Steiner, P. Moser, M. Hager, A. P. Berger, H. Klocker, R. Spranger, H. Rogatsch, G. Bartsch, and W. Horninger. Clinical and pathologic features of prostate cancer detected after repeat false-negative biopsy in a screening population. *Prostate* 58 (3):277-282, 2004.
2. E. Lopez-Corona, M. Otori, P. T. Scardino, V. E. Reuter, M. Gonen, and M. W. Kattan. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J.Urol.* 170 (4 Pt 1):1184-1188, 2003.
3. M. Remzi, T. Anagnostou, V. Ravery, A. Zlotta, C. Stephan, M. Marberger, and B. Djavan. An artificial neural network to predict the outcome of repeat prostate biopsies. *Urology* 62 (3):456-460, 2003.
4. B. Djavan, M. Remzi, and M. Marberger. When to biopsy and when to stop biopsying. *Urol.Clin.North Am.* 30 (2):253-62, viii, 2003.
5. F. San Francisco, A. F. Olumi, J. Kao, S. Rosen, and W. C. DeWolf. Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies. *BJU.Int.* 91 (4):350-354, 2003.
6. J. B. Basillote, N. A. Armenakas, D. A. Hochberg, and J. A. Fracchia. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. *Urology* 61 (1):167-171, 2003.
7. M. Remzi, B. Djavan, R. Wammack, M. Momeni, C. Seitz, B. Erne, M. Dobrovits, S. Alavi, and M. Marberger. Can total and transition zone volume of the prostate determine whether to perform a repeat biopsy? *Urology* 61 (1):161-166, 2003.
8. M. V. Meng, K. Shinohara, and G. D. Grossfeld. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy. *Urol.Oncol.* 21 (2):145-151, 2003.
9. L. Goeman, S. Joniau, D. Ponette, Aa F. Van der, T. Roskams, R. Oyen, and H. Van Poppel. Is low-grade prostatic intraepithelial neoplasia a risk factor for cancer? *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 6 (4):305-310, 2003.
10. B. M. Mian, Y. Naya, K. Okihara, F. Vakar-Lopez, P. Troncoso, and R. J. Babaian. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 60 (5):836-840, 2002.
11. G. K. Lefkowitz, S. S. Taneja, J. Brown, J. Melamed, and H. Lepor. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J.Urol.* 168 (4 Pt 1):1415-1418, 2002.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

12. B. Djavan, M. Remzi, C. C. Schulman, M. Marberger, and A. R. Zlotta. Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review. *Eur.Urol.* 42 (2):93-103, 2002.
13. J. C. Applewhite, B. R. Matlaga, and D. L. McCullough. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J.Urol.* 168 (2):500-503, 2002.
14. M. K. Terris. Prostate biopsy strategies: past, present, and future. *Urol.Clin.North Am.* 29 (1):205-12, xi, 2002.
15. C. H. Chon, F. C. Lai, J. E. McNeal, and J. C. Presti, Jr. Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy. *J.Urol.* 167 (6):2457-2460, 2002.
16. G. K. Lefkowitz, G. S. Sidhu, P. Torre, H. Lepor, and S. S. Taneja. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? *Urology* 58 (6):999-1003, 2001.
17. L. Boccon-Gibod. Rising PSA with a negative biopsy. *Eur.Urol.* 40 Suppl 2:3-8, 2001.
18. P. G. Borboroglu, R. L. Sur, J. L. Roberts, and C. L. Amling. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J.Urol.* 166 (3):866-870, 2001.
19. B. Djavan, M. Waldert, A. Zlotta, P. Dobronski, C. Seitz, M. Remzi, A. Borkowski, C. Schulman, and M. Marberger. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J.Urol.* 166 (3):856-860, 2001.
20. J. D. Kronz, C. H. Allan, A. A. Shaikh, and J. I. Epstein. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am.J.Surg.Pathol.* 25 (8):1079-1085, 2001.
21. T. C. Igel, M. K. Knight, P. R. Young, M. J. Wehle, S. P. Petrou, G. A. Broderick, R. Marino, and R. O. Parra. Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk. *J.Urol.* 165 (5):1575-1579, 2001.
22. S. Park, K. Shinohara, G. D. Grossfeld, and P. R. Carroll. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J.Urol.* 165 (5):1409-1414, 2001.
23. B. Djavan, P. Mazal, A. Zlotta, R. Wammack, V. Ravery, M. Remzi, M. Susani, A. Borkowski, S. Hruby, L. Boccon-Gibod, C. C. Schulman, and M. Marberger. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European Prostate Cancer Detection study. *Prostate* 47 (2):111-117, 2001.
24. R. C. Ouyang, D. N. Kenwright, J. N. Nacey, and B. Delahunt. The presence of atypical small acinar proliferation in prostate needle biopsy is predictive of carcinoma on subsequent biopsy. *BJU.Int.* 87 (1):70-74, 2001.
25. N. F. Alsikafi, C. B. Brendler, G. S. Gerber, and X. J. Yang. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology* 57 (2):296-300, 2001.
26. C. S. Stewart, B. C. Leibovich, A. L. Weaver, and M. M. Lieber. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J.Urol.* 166 (1):86-91, 2001.
27. M. J. Haggman, J. Adolfsson, S. Khoury, J. E. Montie, and J. Norlen. Clinical management of premalignant lesions of the prostate. WHO Collaborative Project and Consensus Conference on Public Health and Clinical Significance of Premalignant Alterations in the Genitourinary Tract. *Scand.J.Urol.Nephrol.Suppl* (205):44-49, 2000.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

28. B. Djavan, A. R. Zlotta, S. Ekane, M. Remzi, G. Kramer, T. Roumeguere, M. Etemad, R. Wolfram, C. C. Schulman, and M. Marberger. 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.* 38 (2):218-224, 2000.
29. B. Djavan, A. Zlotta, M. Remzi, K. Ghawidel, A. Basharkhah, C. C. Schulman, and M. Marberger. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J.Urol.* 163 (4):1144-1148, 2000.
30. K. Kamoi, P. Troncoso, and R. J. Babaian. Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J.Urol.* 163 (3):819-823, 2000.
31. J. E. Fowler, Jr., S. A. Bigler, D. Miles, and D. A. Yalkut. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J.Urol.* 163 (3):813-818, 2000.
32. P. G. Borboroglu, S. W. Comer, R. H. Riffenburgh, and C. L. Amling. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J.Urol.* 163 (1):158-162, 2000.
33. G. J. O'Dowd, M. C. Miller, R. Orozco, and R. W. Veltri. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 55 (4):553-559, 2000.
34. O. R. Hayek, C. B. Noble, Taille A. de la, E. Bagiella, and M. C. Benson. The necessity of a second prostate biopsy cannot be predicted by PSA or PSA derivatives (density or free:total ratio) in men with prior negative prostatic biopsies. *Curr.Opin.Urol.* 9 (5):371-375, 1999.
35. G. C. Durkan and D. R. Greene. Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy? *BJU.Int.* 83 (1):34-38, 1999.
36. T. Y. Chan and J. I. Epstein. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology* 53 (2):351-355, 1999.
37. K. A. Iczkowski and D. G. Bostwick. Prostate biopsy 1999: strategies and significance of pathological findings. *Semin.Urol.Oncol.* 17 (4):177-186, 1999.
38. J. B. Rietbergen, A. E. Kruger, R. F. Hoedemaeker, C. H. Bangma, W. J. Kirkels, and F. H. Schroder. Repeat screening for prostate cancer after 1-year followup in 984 biopsied men: clinical and pathological features of detected cancer. *J.Urol.* 160 (6 Pt 1):2121-2125, 1998.
39. E. A. Allen, H. Kahane, and J. I. Epstein. Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy. *Urology* 52 (5):803-807, 1998.
40. J. L. Letran, A. B. Blase, F. R. Loberiza, G. E. Meyer, S. D. Ransom, and M. K. Brawer. Repeat ultrasound guided prostate needle biopsy: use of free-to-total prostate specific antigen ratio in predicting prostatic carcinoma. *J.Urol.* 160 (2):426-429, 1998.
41. K. A. Iczkowski, T. J. Bassler, V. S. Schwob, I. C. Bassler, B. S. Kunnel, R. E. Orozco, and D. G. Bostwick. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology* 51 (5):749-757, 1998.
42. A. Renshaw, W. F. Santis, and J. P. Richie. Clinicopathological characteristics of prostatic adenocarcinoma in men with atypical prostate needle biopsies. *J.Urol.* 159 (6):2018-2021, 1998.
43. F. Rabbani, N. Stroumbakis, B. R. Kava, M. S. Cookson, and W. R. Fair. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J.Urol.* 159 (4):1247-1250, 1998.
44. N. E. Fleshner, M. O'Sullivan, and W. R. Fair. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 158 (2):505-508, 1997.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

45. O. Ukimura, O. Durrani, and R. J. Babaian. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology* 50 (1):66-72, 1997.
46. E. S. Rovner, F. J. Schanne, S. B. Malkowicz, and A. J. Wein. Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies. *J.Urol.* 158 (1):138-141, 1997.
47. N. Stroumbakis, M. S. Cookson, V. E. Reuter, and W. R. Fair. Clinical significance of repeat sextant biopsies in prostate cancer patients. *Urology* 49 (3A Suppl):113-118, 1997.
48. M. Perachino, L. di Ciolo, V. Barbetti, S. Ardoino, A. Vitali, C. Introini, G. Vigliercio, and P. Puppo. Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur.Urol.* 32 (2):155-159, 1997.
49. T. O. Morgan, D. G. McLeod, E. S. Leifer, G. P. Murphy, and J. W. Moul. Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen. *Urology* 48 (6A Suppl):76-80, 1996.
50. G. Raviv, T. Janssen, A. R. Zlotta, F. Descamps, A. Verhest, and C. C. Schulman. Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer. *J.Urol.* 156 (3):1050-1054, 1996.
51. D. Shepherd, D. W. Keetch, P. A. Humphrey, D. S. Smith, and D. Stahl. Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J.Urol.* 156 (2 Pt 1):460-462, 1996.
52. D. W. Keetch, J. M. McMurtry, D. S. Smith, G. L. Andriole, and W. J. Catalona. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J.Urol.* 156 (2 Pt 1):428-431, 1996.
53. G. Raviv, A. R. Zlotta, T. Janssen, F. Descamps, J. P. Vanegas, A. Verhest, and C. C. Schulman. 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* 77 (10):2103-2108, 1996.
54. C. G. Roehrborn, G. J. Pickens, and J. S. Sanders. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels. *Urology* 47 (3):347-352, 1996.
55. R. Zlotta, G. Raviv, and C. C. Schulman. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur.Urol.* 30 (2):249-255, 1996.
56. J. E. Langer, E. S. Rovner, B. G. Coleman, D. Yin, P. H. Arger, S. B. Malkowicz, H. L. Nisenbaum, S. E. Rowling, J. E. Tomaszewski, A. J. Wein, and J. E. Jacobs. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J.Urol.* 155 (1):228-231, 1996.
57. D. W. Keetch and W. J. Catalona. Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol.* 154 (5):1795-1797, 1995.
58. S. Aboseif, K. Shinohara, N. Weidner, P. Narayan, and P. R. Carroll. The significance of prostatic intraepithelial neoplasia. *Br.J.Urol.* 76 (3):355-359, 1995.
59. D. W. Keetch, P. Humphrey, D. Stahl, D. S. Smith, and W. J. Catalona. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J.Urol.* 154 (2 Pt 1):347-351, 1995.
60. W. J. Ellis and M. K. Brawer. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J.Urol.* 153 (5):1496-1498, 1995.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

61. D. Davidson, D. G. Bostwick, J. Qian, P. C. Wollan, J. E. Oesterling, R. A. Rudders, M. Siroky, and M. Stilmant. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J.Urol.* 154 (4):1295-1299, 1995.
62. D. W. Keetch, W. J. Catalona, and D. S. Smith. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol.* 151 (6):1571-1574, 1994.
63. M. H. Weinstein and J. I. Epstein. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum.Pathol.* 24 (6):624-629, 1993.
64. M. K. Brawer, S. A. Bigler, O. E. Sohlberg, R. B. Nagle, and P. H. Lange. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 38 (2):103-107, 1991.

Quesito n° 6a – Rebiopsia dopo prima biopsia negativa