

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

**PROSTAT KANSERİ TANISINDA
PROSTATİK ASPİRASYON BİOPSİSİNİN DEĞERİ**



(Uzmanlık Tezi)

Dr.Ali Ulvi ÖNDER

İstanbul - 1992

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	34
BULGULAR	36
TARTIŞMA	38
SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

G İ R İ Ő

Prostat kanseri erkekler arasında sıklıkla görülmekte olup, Amerika ve Avrupa'nın pek çok ülkesinde görülme sıklığı olarak 2. sırada, mortalite bakımından da akciğer ve kolo-rektal kanserlerden sonra 3. sırada yer almaktadır ve tüm kanserlerin % 21'ini oluşturmaktadır(1,2). Son yıllarda Amerika'da yapılan istatistiksel çalışmalarda yılda 103.000 yeni prostat kanserli hastaya rastlanmıŐ ve bu hastalıktan yıllık ölüm sayısı 28.500 olarak bildirilmiştir(5,8).

50 yaş altındaki erkeklerde nadir olmasına karşın 50 yaş üzerinde insidental karsinomlar % 5-40 oranında görülmektedir. Prostat kanserinin gerçek prevalansı bilinmemektedir, fakat basit prostatektomi materyallerindeki insidens 70-79 yaş arası % 40, 80-89 yaş arası % 67 olarak görülmektedir(1,5). Bu oranlar gözönünde tutulursa, prostat kanserinin erkekler arasında prevalansı en yüksek kanser olduğu görülür. 1981 senesinde prostat kanserinin Amerika'daki mortalitesi 100.000 erkekte 18.8 olarak bulunmuştur (Young ve arkadaşları, 1981). 1983 yılında bu sayı 24.100 olarak hesaplanmıŐtır (Silverberg ve Lubera, 1983). İlerleyen yıllarda mortalite oranı giderek artmıŐtır, fakat bu artıŐ, insidensteki artıŐ oranından daha azdır. İnsidens ve mortalite oranı arasındaki bu fark, erken tanı yöntemlerine, erken ve etkili tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır(1).

Prostat kanserinin tanısında klinik muayene (özellikle rektal tuşe), laboratuvar, radyolojik, enstrümental, sintigrafik ve patolojik anatomik muayenenin önemi bilinmektedir. Bunların yanında özellikle prostat biopsisi kesin tanıda önemli bir yer tutmaktadır.

Prostat biopsisi; iğne biopsisi (core needle biopsy), aspirasyon biopsisi (fine needle aspiration biopsy), açık perineal veya suprapubik biopsi ya da transüretral biopsi şeklinde yapılabilir.

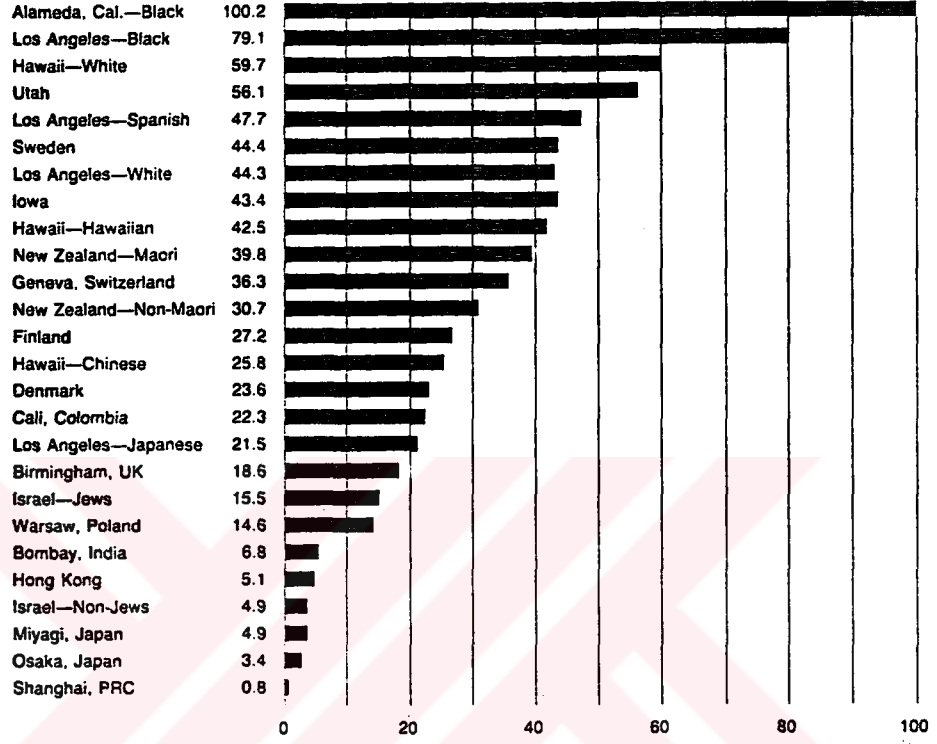
Bu çalışmada, kolay uygulanabilirliği, komplikasyon riskinin az olması, genel anestezi gerektirmemesi ve poliklinik (out patient) şartlarında anestezisiz uygulanabilmesi gibi avantajları nedeniyle prostat kanseri tanısında aspirasyon biopsisinin değerini araştırdık.

GENEL BİLGİLER

1817'de Langstaff(1780-1846) ilk olarak prostatta malign büyüme gösteren bir kaç olgu görerek tıp literatürüne geçen ilk prostat kanseri vakalarını yayınlamıştır. O tarihten bu güne kadar prostat kanserleri erkek malign tümörlerinin % 10'unu oluşturarak önemini korumuştur(3). Otopsi materyallerinde tesbit edilen prostat kanseri oranı % 20'dir. Bunlar latent olgulardır ve klinik muayenede teşhis edilemezler(4). Bu nedenle klinik tanı konulan olgu sayısı gerçek sayıdan daha düşüktür. Bu da gösteriyor ki prostat kanseri prevalansı diğer neoplazmlardan daha yüksektir(1,4).

Prostat kanserinin insidensindeki artışa genel bir epidemiyolojik eğilim vardır. Bu artışın sebebi büyük ölçüde bu hastalıktan ölümlerin fazla olması ve de hastalığın tanısı için yoğun çabaların sarfedilmesidir(8).

Etnik ve ırksal gruplar arasındaki dağılım, gerek insidens ve gerekse mortalite yönünden eşit değildir. İnsidenste Amerika (Zencilerde beyazlara göre daha fazla) ilk sırayı, İskandinav ülkeleri 2. sırayı alır ve doğuya doğru gittikçe insidensi azalır. Mortalite hızının en yüksek olduğu ülke Karayibler'dir ve daha sonra sırayı Kuzey Amerika ve Avrupa alır. En düşük mortalite hızı doğu popülasyonunda görülmektedir(8). Tablo 1 farklı popülasyonlardaki prostat kanseri insidensini göstermektedir.

Tablo 1 - Farklı popülasyonlardaki prostat kanseri insidansı.

İrksal çalışmalarda da bazı çarpıcı farklılıklar görülmektedir. Örneğin Amerika zencilerine karşılık Nijerya zencilerinde klinik olarak prostat kanseri insidansı 6 kat daha azdır. Oysa her iki zengi grubunda otopsilerdeki latent prostat kanseri sıklığı eşit bulunmuştur. Yine otopsi çalışmalarında gösterilmiştir ki, farklı uluslar ve etnik gruplarda latent prostat kanseri görülme sıklığı eşittir. Etnik gruplar arasında göçle ilgili dikkati çeken bazı özellikler de vardır. Düşük insidanslı bir yerden yüksek insidanslı bir ülkeye geçildiğinde yüksek karsinom insidansı görülmüştür. Özellikle Amerika'ya göç eden Japonlar veya Avrupalılar'da görüldüğü gibi(8).

Yine dinsel gruplardaki epidemiyolojik araştırmalarda prostat kanseri insidansı ve mortalitesi protestanlar arasında en fazla, yahudilerde en az bulunmuştur(8).

Sosyal ve ekonomik düzey ile prostat kanseri gelişmesi arasındaki ilişki için yapılan araştırmalarda sosyo-ekonomik düzeyi yüksek sınıflarda prostat kanserinin insidensi ve mortalitesi yüksek bulunmuştur(8).

Hastalığın insidensinde rol oynayan bu faktörlerin dışında aşırı yağ tüketimi, seks steroidlerinin yüksek miktarda kullanımı, fazla ve düzensiz seksüel ilişki de sorumlu tutulmaktadır.

Prostat kanseri yaşlılık hastalığıdır ve 50 yaş altında nadiren görülür. İnsidensi 8. dekatta pik yapıncaya kadar progressif olarak artar(5). Genellikle 55-74 yaşları arası 3. ölüm nedeni, 75 yaş üzerinde 2. ölüm sebebi olarak bilinmektedir. Prostat kanseri erkeklerde görülen kanserlerin % 21'ini, kanser nedeniyle meydana gelen ölümlerin de % 11'ini oluşturmaktadır. Prostat kanseri tanısı konan hastalarda 5 yıllık sürvi 1974-1976 yılları arasında beyazlarda % 67, zencilerde % 73, 1979-1984 yılları arasına yine beyazlarda % 56, zencilerde % 60 olarak bulunmuştur(8).

Prostatik obstrüksiyon semptomları bulunan hastaların yaklaşık olarak % 20'sinde prostat kanseri saptanmıştır. Prostat hipertrofisi tanısı ile prostatektomi uygulanan olguların % 20'sinde klinik olarak tanı konamayan kanser odakları tesbit edilmiştir(4). Otopside prostat kanseri tanısı konan hastaların 1/3'ünde ölümden evvel klinik olarak prostat kanseri tanısı konulmuştur (Rich, 1935)(5).

İnsidens, klinik tablo ve mortalite ile ilgili istatistiksel bilgilerin yanında bu tümörün biyolojik davranış spektrumuna sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Spektrumun bir ucunda gelişmenin yavaş olduğu, hastalığın başlangıcı ile tanısı arasında uzun bir intervalin olduğu tümörler vardır. Tümör progresyonu oldukça yavaştır ve lezyon sınırlıdır. Eğer hastalık ileri yaşlarda ortaya çıkmış ise hastanın başka bir hastalıktan öldüğü ve tümörün sadece insidental olarak teşhis edildiği durumlardır. Spektrumun diğer ucunda ise progresyonu hızlı tümörler vardır. Bu tümörler invazif ve metastatik potansiyelli koloniler oluşturan hızlı hücre bölünmesi ve mutasyona

sahiptirler. Bu agresif biyolojik davranışın sonucu olarak hastalığın başlangıcından ileri safhaya kadar geçen süre kısadır. Bu tür hastalar genellikle tanı sırasında metastatik hastalığı sahiptirler ve yaşam süreleri tanıdan sonra kısadır(5).



ANATOMİ ve HİSTOLOJİ

Prostat mesanenin hemen altında yer alan glandüler ve fibromüs-küler yapıda bir organdır. Symphysis pubis'in yaklaşık 2 cm kadar arkasındadır, aralarında gevşek bağ dokusu ve zengin ven pleksusları bulunur ve pubo-prostatik ligaman ile pubise tutunarak desteklenir.

Prostat içinde yer alan ve 2,5 cm uzunluğundaki üretra segmenti "prostatik üretra" olarak adlandırılır. Eksternal sfinkterin hemen proksimalinde ve prostatik üretra tabanında verumontanum bulunmaktadır. Prostat arkada verumontanuma açılan ejakulatuvar kanallar tarafından perforé edilir.

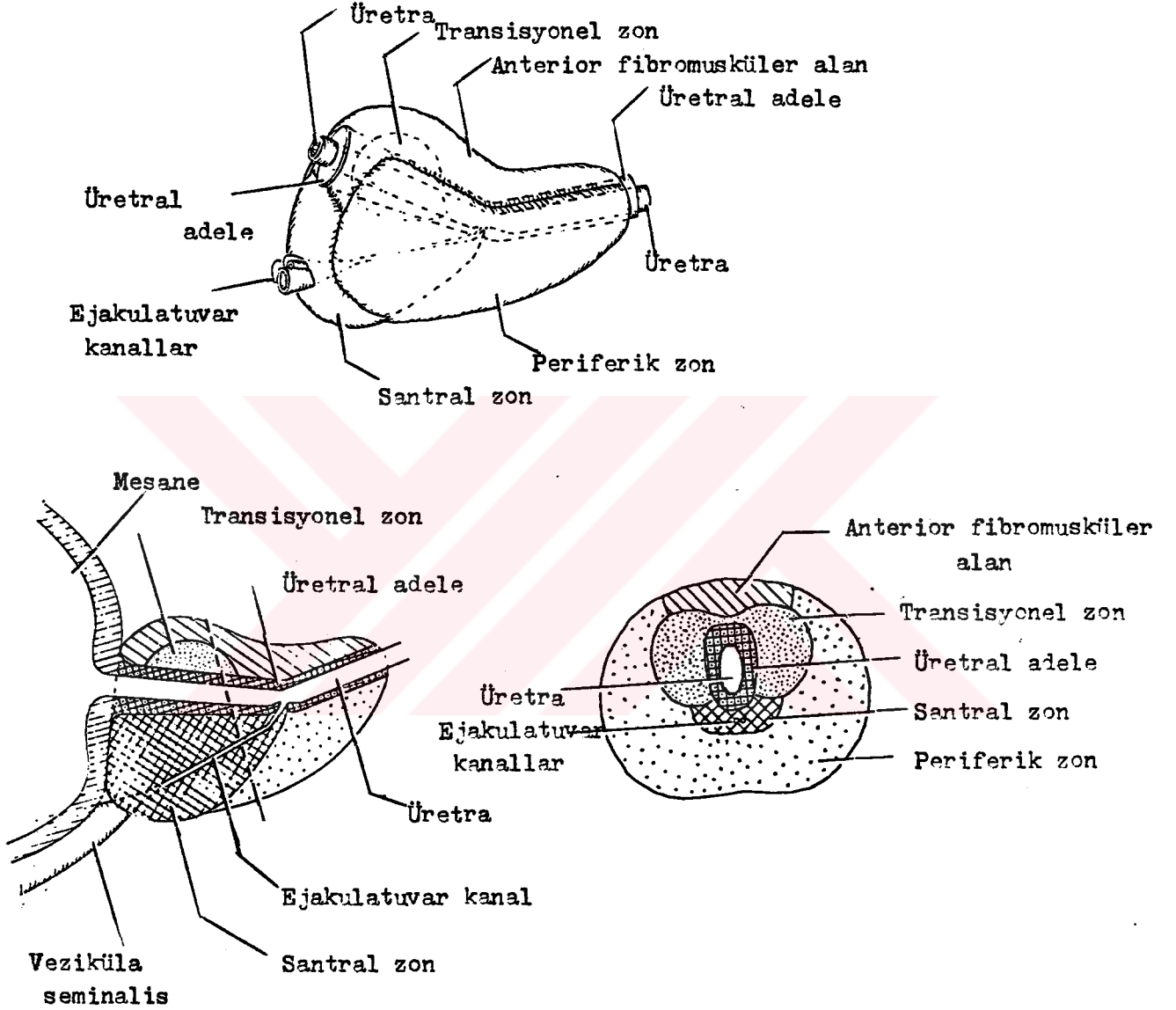
Altta ürogenital diafragma ile desteklenir.

İnfero-lateral olarak m.levator ani'nin ön yüzü ile komşudur. Prostat üst yüzü (prostat tabanı) mesane tabanı ile komşuluk gösterir.

Arkada ise rektumun ampullası ile komşudur ve aralarında vesikula seminalis, mesane tabanı ve prostatı rektumdan ayıran Denonvillier fasyası bulunur.

Prostat, Lcwsley'in klasifikasyonuna göre anterior, posterior, median, sağ ve sol olmak üzere ikisi lateral 5 lobdan oluşur.

Erişkin prostatın detaylı anatomik ve histolojik araştırmasından sonra Mc Neal (1970), prostatın santral ve periferal zon, transisyonel zon, anterior segment ve preprostatik sfinkterik zon'dan oluştuğunu göstermiştir (Resim 1). Stage A kanserler transisyonel zonda meydana gelir ve benign prostat hiperplazisi nedeniyle opere edilen hastalarda insidental olarak teşhis edilirler(1,5).



Resim 1 : Prostat ve zonlarının lateral görünüşü, boyuna ve enine kesitleri

Prostatın yaklaşık % 30'unu musküler kitle oluşturur, kalanı glandüler epitelial elemanlardan oluşur. Kanallar ve glandüler asiniler kolumnar epitelle çevrilidir. Glandüler elemanlar esas olarak lateral ve posterior bölümlerdedir. Anterior segment ise fibromuskülerdir.

ARTERLERİ:

Prostatın esas kanlanmasını a.hypogastrica'nın dalı olan a.vesicalis inferior sağlar. Bu arterler prostatı saat 5 ve 7 hizasında penetre ederler, periferal ve santral olmak üzere 2 dala ayrılırlar. Santral olanı üretra duvarını ve periüretral prostatik glandı, periferik olanı ise prostatın esas kitlesini kanlandırır. Ayrıca a.pudentalis interna ve a.rectalis media'dan (hemoroidal) da kan alırlar.

VENLERİ:

Arterlere eşlik eden venler olmasına rağmen pek çok prostat venleri vardır. Bu venler birleşerek prostat ile periprostatik şit arasında yer alan zengin periprostatik venöz pleksusu oluştururlar. Bunlar da inferior hipogastrik ve presakral-prevertebral venöz pleksusları ile ilişkidirler.

LENF DAMARLARI:

Primer lenf drenajı eksternal ve internal iliak lenf gruplarına ve obturator lenf nodlarına olur. Tüm bu lenfatikler birleşip "common iliac" ve sonra da pre-aortik lenf nodlarına dökülürler.

SİNİRLERİ:

Prostat, otonom sinir sisteminin her iki bölümünden gelen sinirler ile innerve olur. Sempatik sinirlerin muhtemelen tümü sekretuvardır ve glandüler elemanlara yayılırlar. Parasempatik lifler prostatın muskuler stromasının çoğunu innerve ederler.

ETYOLOJİ

Prostat kanserinin kesin nedeni bilinmemektedir, ancak epidemiyolojik araştırmalar hastalığın gelişmesinde rol oynayabilen çeşitli faktörlerin olduğunu göstermiştir. Bu faktörlerin kanser-zaman-doz ilişkisine sahip olduğu ve adolesan çağda başlayıp tüm yaşam boyu devam ettiği açıktır(5). Bu faktörler;

GENETİK FAKTÖRLER: Çeşitli çalışmalar prostat kanserli hastaların akrabalarında yine prostat kanseri insidensinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte HLA tiplene çalışmalarında prostat kanseri ile herhangi bir HLA halotipi arasında bir ilişki bulunmamıştır(1).

Ameriki'daki zenciler dünyada en yüksek prostat kanseri insidensine sahiptirler. Hastalık Afrikalı zencilerde çok daha az sıklıkta görüldüğü için bu yüksek insidens tümüyle genetik temele dayandırılmamaktadır. Amerikalı beyazlarda prostat kanseri insidensi zencilerin yarısı kadardır(11). Bazı yazarlar zenci erkeklerin beyaz erkeklere göre seksüel olarak daha aktif olduklarını, 10 kat daha fazla venereal hastalığa yakalandıklarını, seksüel ilişki sıklığının % 50-70 daha fazla olduğunu, 5 yıl evvel seksüel ilişkiye başladıklarını ve eşlerinin 2 kat daha fazla hamile kaldıklarını rapor etmişlerdir(11).

Klinik olarak manifest prostat kanseri insidensindeki ırksal ve ulusal farklılığa karşın, bir çok otopsi çalışmalarında bulunan insidental prostat kanseri prevalansında tüm ırk ve uluslarda benzerlik saptanmıştır(1).

HORMONAL FAKTÖRLER: Bazı gözlemler hormonal faktörlerin prostat kanserinde etyolojik olarak önemli olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler;

- Bazı prostat kanserlerinin androjene bağımlı olması,
- Östrojen ve androjenlerin kronik alınımı ile bazı fare türlerinde prostat kanseri oluşturulması gerçeği,
- Enüklerde prostat kanseri oluşmadığı gerçeği,
- Sklerotik prostat atrofisi ile prostat kanserinin sıklıkla birlikte bulunmasıdır(1).

Prostat kanserinin 50 yaşın üzerinde görülmesi endokrin sistemde yaşlılıkla meydana gelen değişiklikler ile ilgilidir. Yaşlılıkla serum testosteron seviyesi düşer ve androjen/östrojen oranı östrojen lehine değişir. Ganadian ve arkadaşları, prostat kanserli hastalarda serum testesteron seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Otopsi araştırmalarında Karaciğer sirozlu hastaların daha düşük oranda prostat kanserine sahip olduğu tespit edilmiştir(11). Prostat kanserinin androjen blokajı tedavisine cevap vermesi bu tümör ile hormonlar arasında direkt ilişkiyi gösterir(5).

DIET: Hayvansal yağın yüksek olduğu batılı diet uygulayan kişilerde prostat kanseri mortalitesi daha yüksek bulunmuştur. Yeşil ve sarı bitkilerin (A ve C vitamini içeriği nedeniyle) bu hastalıkta koruyucu etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Yüksek yağ içeren dietin, kolesterol ve steroid metabolizmasını değiştirdiği düşünülmektedir. Etlerin pişirilmesi ve hazırlanmasında meydana gelen nitrosamine gibi karsinojenik maddeler de etyolojiden sorumlu tutulmuştur(5).

ÇEVRE FAKTÖRLERİ:

Prostat kanserinde kimyasal karsinojenler ve promatörleri etyolojik faktör olarak gösteren epidemiyolojik çalışmalar vardır. Bu faktörler:

- Otomobil egzost dumanı,
- Partiküler hava kirliliği,
- Kadmiyum,
- Gübre yapım endüstrisinde kullanılan kimyasal maddeler,

- Lastik yapım endüstrisinde kullanılan kimyasal maddeler,
- Boyama endüstrisinde kullanılan kimyasal maddeler,
- Gemi yapım endüstrisinde kullanılan kimyasal maddeler,
- Yayıncılıkta kullanılan kimyasal maddelerdir.

ENFEKSİYÖZ AJANLAR:

Yapılan çeşitli araştırmalarda bazı virüs türlerinin hamster prostatında neoplastik transformasyon meydana getirdiği tesbit edilmiş, insanda da prostat kanseri dokusunda ve semende elektron mikroskopu ile gösterilmiştir. Bu virüsler:

- SV-40 DNA virüsü,
- Herpeks simpleks virüs tip 2,
- Sitomegalovirüs (CMV-DNA virüsü)
- Bazı RNA virüsüne benzer partiküllerdir.

Yine bazı araştırmacılar venereal hastalıklarla prostat kanseri arasında paralel ilişki tesbit ettiler.

PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Prostat kanserinde malign transformasyon asinar prostatik epitelin ana hücrelerinde (stem cell) oluşur. bu değişimin derecesi çeşitli prostat kanseri görünümü oluşturur. Bazı tümörleri normal prostat dokusundan ayırmak güçtür. Bazıları ise hücresel yapıda belirgin değişiklikler gösterir(5).

Normal prostatik asiniler 2 hücre kalınlığında kolumnar epitelten oluşurlar. Periferik prostatik kanallar tek sıralı kübik epitel, santral kanallar ise prostatik üretra epiteli ile karışan değişici epitel hücreleri ile döşelidir.

Prostat kanserlerinin % 95'ten fazlası asinar adenokarsinomdur. Duktal karsinom % 5'ten azını oluşturur(1). (Tablo 2)

Tablo 2 : Malign prostat tümörlerinin WHO histolojik klasifikasyonu

EPİTELİAL

Adenokarsinom

- Küçük asinar
- Büyük asinar
- Kribriform
- Solid/Trabeküler
- Diğerleri (Endometrioid, papiller, papiller kistadenokarsinom, musinöz, adenoid kistik)

Değişici epitel hücreli karsinom

Squamöz hücreli karsinom

Undiferansiye karsinom

NON-EPİTELİAL

Rabdomyosarkom

Leiomyosarkom

Diğerleri (Fibrosarkom, malign fibröz histiositom)

KARIŞIK

Karsinoid

Karsinosarkom

Malign melanom

Filloid tümör

EVRELEME

Evreleme klinik muayene, yardımcı tanı yöntemleri ve patolojik muayenedeki bulgulara göre yapılır. Klinik evreleme (staging) ve patolojik evreleme (grading) uygun tedavinin seçimi için önemlidir.









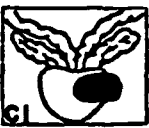






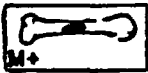
STAGING: En sık olarak kullanılan sistem ilk olarak Whitmore (1956) tarafından önerilen ve Jewett (1975) tarafından modifiye edilen sistemdir. Buna göre hastalar A'dan D'ye kadar 4 kategoride sınıflandırılır ve her birinin alt grupları vardır. Ayrıca Amerikan kanser komitesi (UICC) tarafından prostat kanserinin staging'i için tümör, nodül, metastaz (TNM) sistemi öne sürülmüştür (Wallace, 1975) (Tablo 3):

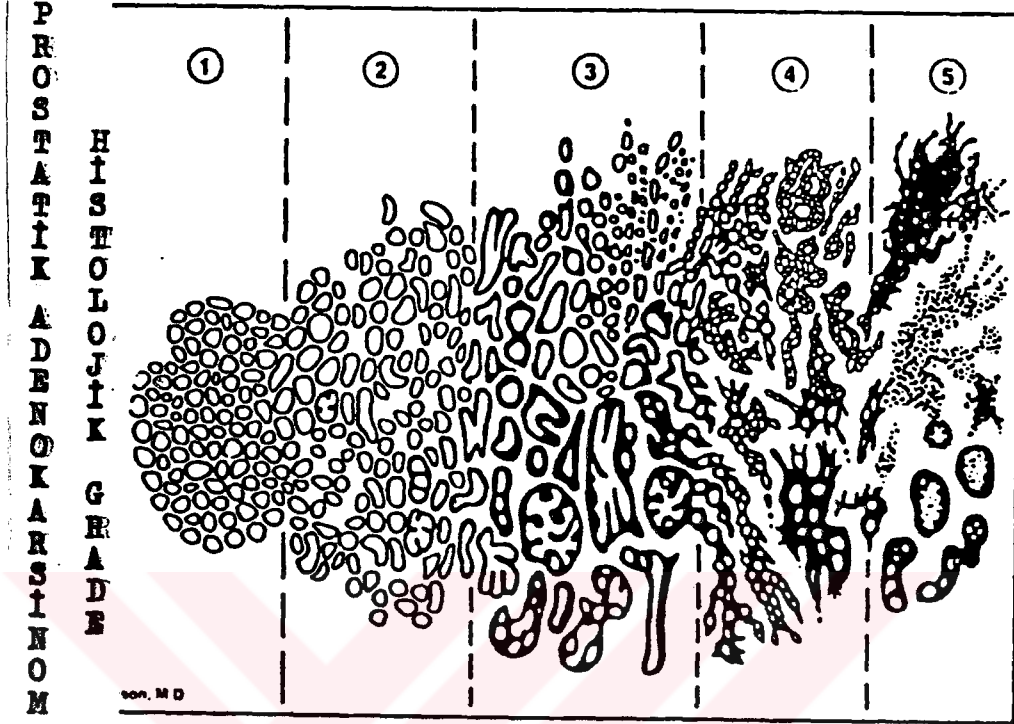
GRADING

Prostat kanseri için grading sistemleri malign glandüler yapının düzenine ve görünümüne veya kanser hücrelerinin anaplazi derecesine ya da her ikisine dayandırılmaktadır. Bir kaç farklı histolojik tablo bağımsız prognostik öneme sahiptir. Örneğin glandüler yapı, nükleer anaplazinin derecesi ve hücre sınırlarının keskinliği kanser mortalitesi ile ilişkili bağımsız değişikliklerdir(1).

Prostat kanseri hakkında pek çok grading sistemi tanımlanmıştır. Bir çok literatürde gösterildiği gibi ve çoğu merkezlerde kullanılan özellikle 2 grading sistemi önemlidir. Bunlardan; Gleason sistemi (1977), glandüler farklılaşmanın ve küçük büyütme altında prostatik stroma ile glandüler yapının ilişkisine dayanır. Selüler anaplazi hakkında bilgi vermez. Bu sistem 5 farklı histolojik grade ihtiva eder(1). Bunlar Resim 2'de görülmektedir.

Tablo 3 : Whitmore - Jewett ile TNM sistemi ve bunların lokalizasyonu görülmektedir

MODİFİYE WHITMORE JEWETT	UICC		
		Stage A ₁ (T _{0a}):	Mikroskopik fokus ve intrakapsüler tümörü,
		Stage A ₂ (T _{0b}):	Mikroskopik fakat diffüz intrakapsüler tümörü
* Az dif. = A ₂			
		Stage B ₁ (T _{1a} -T _{1b}):	Makroskopik ve 1 lobu tutan, 1,5 cm veya daha küçük tümörü,
		Stage B ₂ (T _{1c} -T ₂):	Makroskopik ve her iki lobu tutan, 1,5 cm'den büyük tümörü,
		Stage C ₁ (T ₃):	Ekstra kapsüler, lokalize ve 70 g veya daha küçük tümörü,
		Stage C ₂ (T ₄):	Ekstra kapsüler, pelvik duvara infiltrate ve 70 g'dan daha büyük tümörü,
		Stage D ₁ (N+):	Metastatik ancak pelvise sınırlı tümörü,
		Stage D ₂ (M+):	Ekstra pelvik metastatik tümörü
		Stage D ₃ (-):	Endokrin tedaviye cevap vermeyen metastatik tümörü gösterir
D ₃ Hormonal tedaviye dirençli			



Resim 2 : Gleason gradign sistemini gösteren şematik tablo görülmektedir. Bu tabloya göre;

Grade I: Aynı görünümlü, tek tek, birbirinden ayrı ve birbirine yakın glandların oluşturduğu nodülden ibarettir.

Grade II: Tümöral nodül hala oldukça sınırlı olmasına rağmen çevre dokuya minimal yayılma vardır. Bu grade'deki glandlar hala tek tek ve ayırdırlar, daha gevşek olarak düzenlenmiş ve görünümleri grade I'dekilere göre birbirinden biraz daha farklıdır.

Grade III: Tümör şekil ve boyut olarak belirgin farklılığa sahiptir ve non-neoplastik prostat dokusu içinde yayılır. Glandların pek çoğu Grade I ve II'de görülenlerden daha küçüktürler.

Grade IV: Glandlar grade I-III'deki gibi tek tek ve de ayrı değil birleşiktirler.

Grade V: Tümör glandüler farklılaşma göstermez, hücreler solid ya da santral nekrozlu kitleler halinde görülürler.

Pek çok tümörler birden fazla grade gösterdiği için primer ve sekonder grade olmak üzere 2 bölgenin diferansiyasyonu tesbit edilir. Primer grade, tümörlü bölgeyi, sekonder grade de daha az presentatif bölgeyi ifade eder. Gleason sisteminde primer ve sekonder grade'ler Gleason histolojik skoru elde etmek için birbirlerine ilave edilir. Buna göre Gleason skorları 2 ile 10 arasında değişir. Gleason ve arkadaşları (1974), tümör skor ve stage'lerini kombine ederek kanser mortalitesi için daha sağlıklı tahmin yapılabilen ve 3'ten 15'e kadar skorlanan tümör kategorisi oluşturular. Bu kategori tek başına tümör skorlaması ve staging'inden daha iyi sonuçlar vermiştir(1).

Sıklıkla kullanılan diğer grade'leme sistemi Mostofi'nin 1-3 grading sistemidir. Bu sistemde tümör grade'i iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az veya kötü diferansiye olarak değerlendirilir. 1-3 grading sisteminde sadece predominant grade kaydedilir(9). Bunlar glandüler yapı yanında selüler anaplaziyi, selüler, nükleolar ve stoplazmik karakteristikleri, nükleol varlığını, mitotik aktivite ve invazyon derecesi gibi değişikliklerin bir ya da birkaçını inceler.

Bu iki grading sistemi dışında küçük farklılıklarla aynı kriterlere dayalı Mayo Clinic Grading System, 1969; Gaeta Grading System, 1980; The M.D.Anderson Hospital Grading System, 1982; Diamond Grading System, 1982 gibi sistemler de vardır(1).

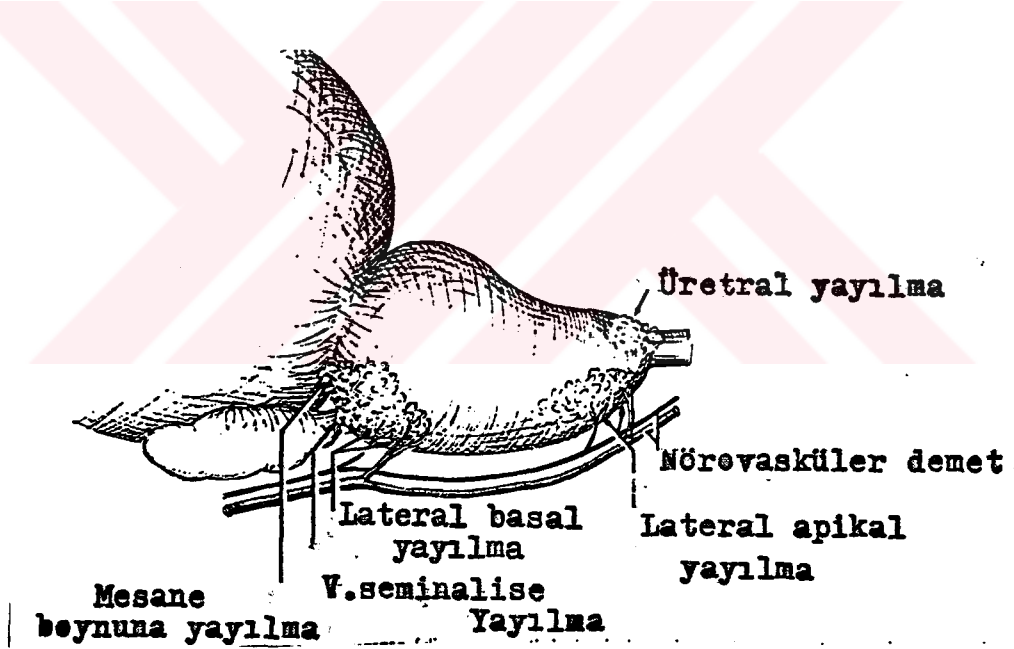
Prostatektomi piyesi ve iğne biopsisi gibi aspirasyon biopsisi de anlamlı bir şekilde grade'lendirilebilir (Esposti, 1971). Aspirasyon biopsisi tek olarak prostat hücrelerini olduğu kadar tümör fragmanlarını da içermektedir. Sitolojik aspiratın grading'i tümör fragmanlarının görünümüne, tümörün tek hücreye dissosiyasyon eğilimine ve tek hücredeki anaplazi derecesine dayanır(1).

METASTAZ

Prostat kanseri lokal invazyon, kan ve lenfatik sistem yoluyla metastaz yapar.

Lokal Yayılma:

Prostatik kapsül kanser hücrelerinin yayılmasına barier oluşturduğu için prostat kanserleri öncelikle santral olarak yayılır daha sonra kapsül penetre olur ve mesane tabanı ile periveziküler şit boyunca invaze olurlar (Resim 3). Prostat kanserlerinin % 10-35'inde üretral obstrüksiyon meydana gelir. Rektuma direkt yayılma nadirdir.



Resim 3 : Prostat kanserinin lokal yayılmasını gösteren şematik resim

Lenfatik Yayılma:

Prostat kanseri ilk olarak periprostatik dokuyu invaze ettikten sonra lenfatik embolizasyon ve sonunda hematogen olarak yayılır. Obtüratör lenf nodları en sık olarak tutulur. Prostatın lenfatik drenaj yolları primer, sekonder ve tersiyer olarak Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Prostatın lenfatik drenaj yolları

<i>PRİMER</i>	<i>SEKONDER</i>	<i>TERSİYER</i>
Perivezikal	İliak kommunis	Mediastinal
Hipogastrik	Inguinal	Supraklavikular
Obturator	Paraaortik	
Presakral		
Perisiatik		

Hematojen Yayılma:

Kemik metastazları, hematojen metastazların en sık şeklidir. İskelet sisteminin en sık tutulan yerleri sırası ile lomber vertebra, proksimal femur, pelvis, torakal vertebra, kotlar, sternum, kranium ve humerus'tur. Kemik metastazlarının % 80'i osteoblastik, % 16'sı mikst ve % 4'ü de pür osteolitik metastazlardır(1,5).

Visseral metastazlar en sık akciğer, karaciğer ve adrenal glandlara olur(1).

KLİNİK BULGULAR

- Prostat kanserli hastaların önemli bir bölümü infra vezikal obstrüksiyon semptomları gösterir. Akut idrar retansiyonlu hastaların yaklaşık % 25'inde prostat kanseri tesbit edilmiştir(1).

- Hematüri seyrek görülen semptomdur. Görüldüğünde genellikle obstrüksiyon, enfeksiyon ya da her ikisi ile birlikte dir(1).

- Uzak metastazla ilgili semptomlar; kemik ağrısı, kilo kaybı, anemi, nefes darlığı, lenfödem, nörolojik semptom ve belirtiler ve lenfadenopatidir(1).

TANI

REKTAL TUŞE: Prostat kanserinde rektal tuşede prostatın sert olması en önemli bulgudur. Tuşe bulguları;

- Sert ve ayrı bir nodül,
- Glandın tümüyle sert olması,
- Glandın asimetrik olması,
- Prostat sınırının belirsiz olması,
- Vesikula seminalislerin sert, büyük ve fikse olması şeklindedir(1).

50 yaş üzerindeki bir kişinin prostatında sert, ayrı bir nodül varlığında malign tümör olasılığı yaklaşık % 50'dir. Prostat glandının anatomik sınırlarının kaybı ya da asimetri tesbit edilmesi veya yaygın endürasyon varlığında bu olasılık % 70'in üzerine çıkar(5).

LABORATUVAR BULGULARI: Prostat kanserli hastayı değerlendirmek için rutin laboratuvar bulguları;

- Tam kan sayımı
- Sedimentasyon
- Serum multiple analiz (SMA-12)'dir.

Serum üre ve kreatin seviyelerinin yükselmesi infra-vezikal veya bilateral üreteral obstrüksiyona bağlıdır. Kan kalsiyum seviyesindeki düşüş (Hipokalsemi) osteoplastik kemik metastazlarına bağlıdır.

Bu hematolojik tetkikler yanında prostat kanserine spesifik olan tümör markerleri tanıda en değerli laboratuvar bulgularıdır. Bunlar:

ASİT FOSFATAZ: Normal prostatta asit fosfataz asinar hücrelerde yapılır ve prostatik duktal sistem çinde seminal sıvıya sekrete edilir. Normal olarak pek az miktarda asit fosfataz sirkülasyona dahil olur. Prostatik sıvıda asit fosfataz serumdakine göre 500-1000 defa daha fazladır. Prostat kanserli hastalarda serum asit fosfatazda yükselmeler olabilir. Bunun sebebi prostatik duktal sistem ile ilişkilerini kaybeden kanser hücreleri tarafından yapılan asit fosfatazın direkt olarak kana karışmasıdır. Ayrıca prostatik infarksiyon ve prostatitte de serum asit fosfataz seviyesi yükselir. Asit fosfataz en erken bulunan tümör markerlerinden biridir ve halen prostat kanserini izlemede kullanılan en yararlı biyokimyasal testlerdendir(1).

Asit fosfataz vücutta çeşitli dokularda yapılır. Bu nedenle tümör spesifik marker değildir. Ancak prostata spesifik asit fosfatazın yüksek serum seviyeleri ile prostat kanserinin yaygınlığı arasında direkt bir ilişki vardır.

Asit fosfataz düzeyi Radioimmunoassay (RIA) ve enzimatik ölçümlerle yapılabilir(1).

ALKALİ FOSFATAZ: Alkali fosfataz titreleri metastatik prostat kanserli hastalarda asit fosfataza göre daha sık olarak yükselir. Tümör markeri olarak asit fosfataza nazaran daha az spesifiktir. Alkali fosfataz çeşitli metabolik kemik hastalığına ve hepato-bilier hastalığa sahip olan kişilerde de yükselir(1).

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA): Kuriyama ve arkadaşları(1982), prostat spesifik antijen olarak bilinen, immünolojik olarak prostat kanserinin varlığını tesbit etmek için kullanılabilen diğer tümör markerini tesbit etmişlerdir. PSA ile ilk deneyimler onun serum seviyelerinin prostat volümüne bağlı olarak değiştiği şeklindedir. Bu nedenle tümör kitlesinin bir parametresi olarak kullanılabilir. Ayrıca PSA tedaviye cevabı tayin etmede mükemmel bir markerdir.

Digital rektal muayene, üretral enstümentasyon ve prostat rezeksiyonu 24-48 saat süre ile serum asit fosfataz ve PSA seviyelerinde yükselmeye sebep olabilir(1).

PSA ve prostatik asit fosfataz karşılaştırıldığında prostat kanseri tanısı için sensitivite PSA'da % 95, prostatik asit fosfataz için % 60 olarak bulunmuştur. Spesifiklik PSA için % 96,8 ve prostatik asit fosfataz için de % 98,9'dur(5).

RADYOLOJİK BULGULAR

AKCİĞER GRAFİSİ: Akciğer metastazlarını tesbit için yapılır.

İ.V. PYELOGRAFİ: Böbrek fonksiyonları, mesanedeki değişiklikler, prostatın volümü ve kemik metastazlarına ait bulgular hakkında bilgi verir.

KEMİK GRAFİSİ: Sintigrafik muayenede patolojik lezyon tesbit edildiğinde yapılır.

LENFANJİOGRAFİ: Lenf nodu metastazlarını saptamak için pedal lenfanjiografi şeklinde uygulanır.

KOMPÜTARİZE AKSİYAL TOMOGRAFİ: Prostatın mesane ve vezikula seminalis ile ve bunların da komşu yapılarla ilişkisini göstermek ve tümör stage'i için pelvik lenf nodu metastazlarını tesbit etmek amacıyla uygulanır.

NÜKLEER MAGNETİK REZONANS (NMR): Prostatta lokalize küçük kitleleri, kapsül invazyonunu ve pelvik lenfadenopati varlığını göstermede yararlıdır.

ULTRASONOGRAFİ: Prostat; suprapubik, transüretal ve transrektal ultrason (US) muayenesi ile görüntülenebilir. Suprapubik US muayenesi prostat arka lobu iyi görüntüleyemez, transüretal US ise invazif bir yöntemdir. Klinikte prostat kanseri tanısı için rutin kullanılan transrektal US'dir.

Transrektal ultrasonografi (TRUS) prostat kanserinin lokal yayılmasını göstermede ve tümörün evrelemesinde etkili ve yardımcı bir tekniktir. Genellikle küçük ve lokalize tümörlerde hipoekoik alanların görülmesi tipiktir. Oysa tümör büyüdükçe tümörün US muayenesinde hipoekoik, hiperekoik ve izoekoik olabileceği de ileri sürülmektedir(5).

Benign prostat hiperplazisi nodülleri, kistleri, infarktlar, enflamatuvar olaylar da hipoekoik görüntü vererek yanıltıcı olabilirler. Ayrıca TRUS'da prostat kapsülünün düzenliliği ve kapsüldeki deformiteler tümörün yayılımı hakkında bilgi verir. US'da anormal görüntü etyolojik tanıda yardımcı ancak kesin değildir.

Non-invazif bir yöntem olması, X ışınına maruz kalınmaması kolay uygulanabilirliği ayrıca US rehberliğinde prostat biopsisi yapılabilmesi ve radioaktif elementlerin prostat içine implantasyonunda kullanılması avantajlı yanlarıdır(10).

Rektal US ile prostat kanserinde kapsül invazyonu % 80, vezikula seminalis invazyonu % 77-90 oranında tesbit edilmiş ve ayrıca evrelemede % 64 doğruluk, % 78-99 spesifiklik ve % 59-87 sensitivite rapor edilmiştir(5).

SİNTİGRAFİK MUAYENE

KEMİK SİNTİGRAFİSİ: Kemik metastazlarını tesbit etmede en hassas muayene yöntemidir. Artmış radionüklid tutulumun Paget hastalığı veya hiperparatiroidizm gibi metabolik hastalıklarda, travma ve artrit gibi kemik metabolizmasını artıran hastalıklarda da görülebilmesi nedeniyle nispeten non-spesifik bir muayene yöntemidir(1,5). Kemik metastazı tesbitinde kemik sintigrafisi, kemik grafisinden daha yararlıdır. Tedaviyi takipte de yararlı bir yöntemdir.

LENFO SİNTİGRAFİ: Lenfatik invazyonu vizüalize etmede yararlıdır. Prostatik kapsül içine transrektal olarak ya da perianal yolla radionüklid enjekte edilerek yapılır.

ENDOSKOPIK MUAYENE

Üretro-sistoskopi ile prostat kanseri sonucu posterior üretrada ve mesanede meydana gelen değişiklikler tesbit edilir.

PROSTAT SEKRESYONUNUN SİTOLOJİK MUAYENESİ

Prostattan salgılanan sıvının sitolojik muayenesi prostat kanserli olguların 2/3'ünden fazlasında kanser hücrelerinin varlığını gösterdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte bu muayenenin genellikle prostat kanseri tanısı koymada ya da elimine etmede güvenilir bir yöntem olmadığı düşünülmektedir(1,5).

BİOPSİ

Klinik olarak prostat kanserinden şüphe edilen her hasta için prostat biopsisi endikasyonu vardır. Şüpheli nodüllere sahip hastaların prostat biopsilerinin % 50-75'inde kanser tanısı konmuştur. Bu da biopsi endikasyonunu doğrulamaktadır(1).

Prostat biopsisi çeşitli şekillerde yapılabilir. Bunlar;

AÇIK PROSTAT BİOPSİSİ: Perineal ya da retropubik yaklaşımla yapılmaktaydı, ancak transrektal ve transperineal iğne aspirasyon biopsilerinin tartışılmaz başarısından sonra kullanılmamaktadır.

TRANSÜRETRAL PROSTAT BİOPSİSİ: Prostat kanserlerinin ekserisi posterior lobda olduğu için prostatın transüretal rezeksiyonu prostatın tümör ihtiva eden bölümünden doku alınmasında yararlı olmaz. Bu nedenle şüpheli posterior lob lezyonlarında kanser tanısı için transüretal rezeksiyon güvenilir değildir. Ancak prostat içinde yayılan geniş lokal hastalık ya da intravezikal invazyon gösteren prostat kanserinde TUR ile şüpheli lezyondan biopsi alınarak kolayca tanı konulabilir.

KEMİK İLİĞİ ASPİRASYON BİOPSİSİ Gizli kemik metastazlarını tesbit etmek amacıyla yapılır. Ayrıca radyografik olarak tümörle uyumlu lezyonlarda kemik metastazlarını verifiye etmede yararlıdır, fakat aspiratta tümör hücreleri bulunmadığında tümör varlığını ekarte ettirmez. Osteoblastik akitvitenin fazla olduğu kemik bölgelerinde aspirasyon biopsisi uygulamak güçlük gösterir.

LENF NODU ASPİRASYON BİOPSİSİ: Kompüterize tomografik veya radyografik kontrol altında lenf nodu metastazlarını verifiye etmek amacı ile yapılır.

PELVİK LENFADENEKTOMİ: Prostat kanseri stage'inde pelvik nodların tutulumu hakkında en doğru sonucu veren yaklaşımdır. Bazı yazarlar tedaviye karar vermeden önce disseke edilen lenf nodlarının patoloji sonucunu beklemeyi ve evrelemeyi bu sonuçlara göre yapmayı savunmuşlardır. Bazıları ise operasyon sırasında frozen ile yapılan sonuçlara güvenmişlerdir. Ancak frozen ile % 20-40 oranında yanlış negatif sonuçlar alınmıştır.

Evreleme için yapılan pelvik lenfadenektomi yüksek morbiditeye sahiptir. Post-operatif komplikasyonları yara infeksiyonu, trombo embolik fenomen, genital ve alt ekstremitelerde ödem olup % 20-35 oranında görülür(1).

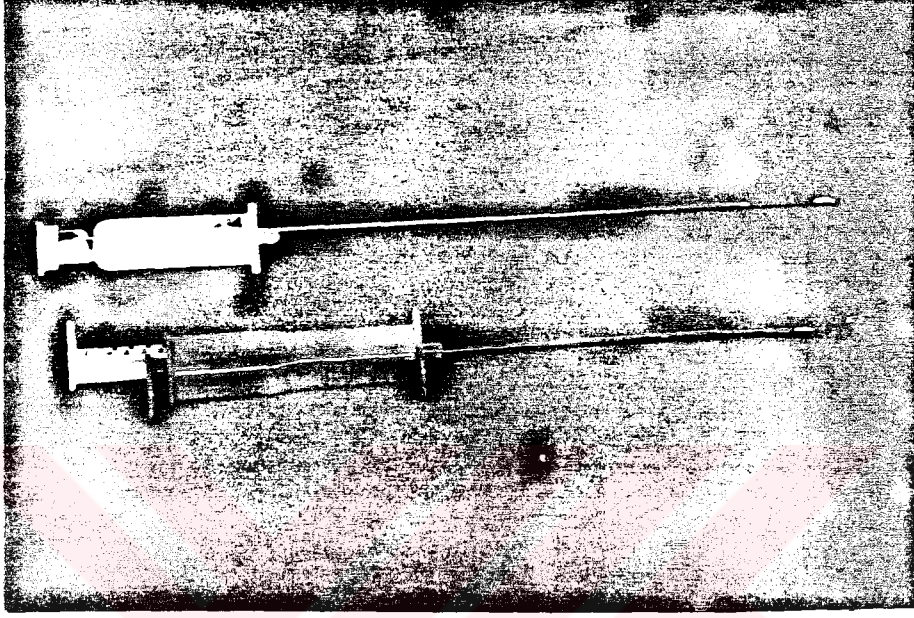
PROSTATIN İĞNE ve ASPİRASYON BİOPSİLERİ

Her iki yöntem hem transrektal hem de transperineal olarak ya parmak ya da ultrason rehberliğinde uygulanabilir.

İĞNE BİOPSİSİ (Core needle biopsy)

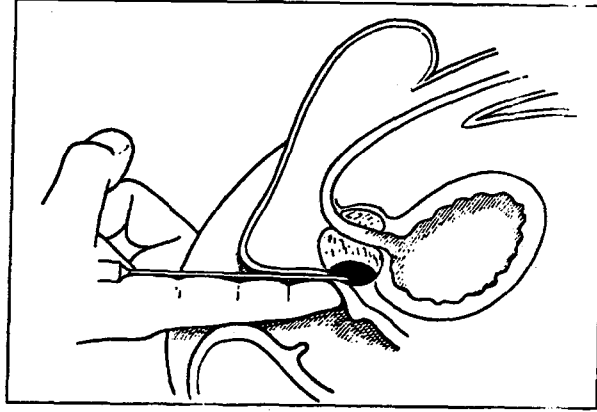
İğne biopsisi uygulamasında Tru-Cut ve Silverman iğnelerinden başka özellikle son zamanlarda popüler olan otomatik biopsi iğnesi (Automated core biopsy needle) ile hem aspirasyon hem de iğne biopsilerinin birlikte uygulanabildiği Surecut biopsi iğneleri de kullanılmaktadır.

Biopsi öncesi rektumun mekanik temizliğinin post-biopsi sepsisi insidensini azaltıp azaltmadığı hakkında çelişkili bulgular vardır. Bununla birlikte biopsi öncesi profilaktik antibiyotik kullanılması akılcı bir yaklaşımdır. Genel olarak iğne biopsisi belirli oranda komplikasyona sebep olmasına rağmen güvenli bir uygulamadır(1).



Resim 4 : Tru-Cut biopsi iğneleri

Transrektal biopsi uygulamasında hastaya litotomi pozisyonunda povidon iodin ile rektal temizlik yapıldıktan sonra iğne (TruCut), işaret parmağının voler yüzü boyunca rektuma sokulur. İğne ucu prostatik nodüle dayanıncaya kadar itilir. Kesici uç nodül içine sokulur ve ilerletilir. Dış şit kesici uç üzerinden ileriye itilerek çevrilir ve iğne bu şekilde rektumdan dışarıya çıkarılır. (Resim 5)



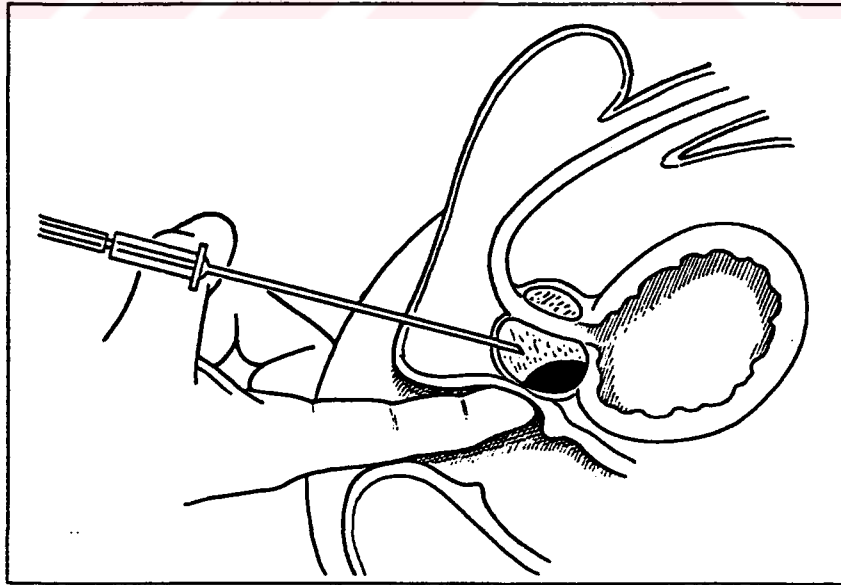
Resim 5 - Transrektal biopsi uygulaması gösterilmektedir.

Anestezi gerektirmemesi, poliklinik uygulama kolaylığı olması ve nodülden daha güvenilir bir şekilde biopsi alınması açısından avantajlı yönleri vardır. Dezavantajları ise % 5 oranında rektal ve üriner kanama, % 3 oranında üriner obstrüksiyon, üriner enfeksiyon ve iğne traktına tümör hücreleri implantasyonu riski ve de % 10 yalancı negatif sonuç vermesidir.

Transperineal iğne biopsisinde komplikasyon daha az olmakta, ancak nodül içine iğneyi yerleştirmek bimanuel uygulamayı gerektirmektedir. Bu yöntemin en büyük avantajı sepsis riskinin minimal olması, dezavantajı ise anestezi gerektirmemesi ve başarı oranının düşük oluşudur.

Transperineal biopsi uygulamasında muayene eden parmak rektuma sokulur ve endürasyon bölgesi tesbit edilir. Biopsi iğnesi lokal anestezi uygulanan perine derisinden sokulur ve bimanuel kontrol altında iğne ucu prostatik nodüle dayanıncaya kadar ilerletilir ve transrektal biopside olduğu tarzda biopsi alınır (Resim 6).

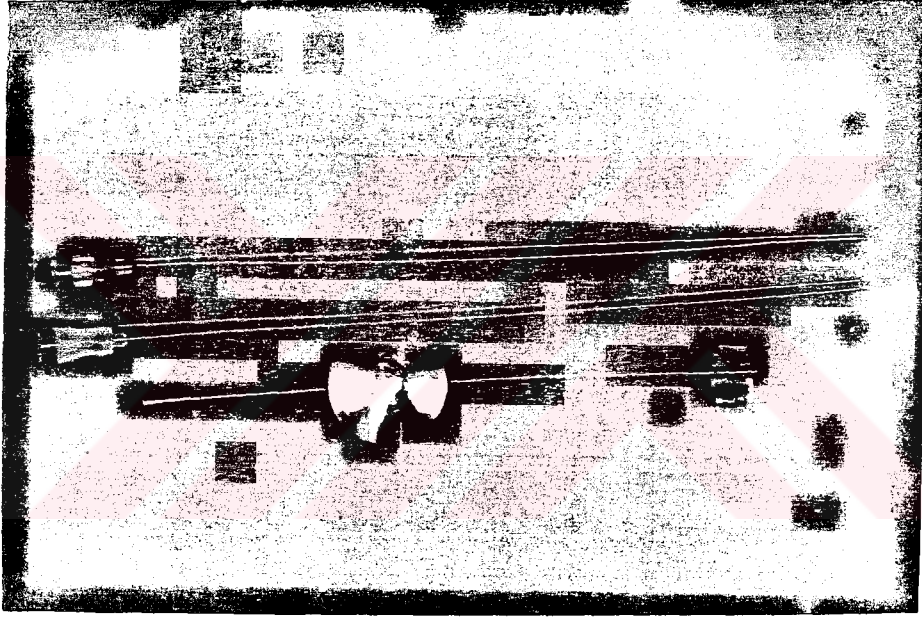
Transperineal biopsinin en büyük avantajı iğne rektal mukozadan geçmediği için enfeksiyon riskinin minimal olmasıdır.



Resim 6 - Transperineal iğne biopsisi uygulaması gösterilmektedir.

ASPIRASYON BIOPSİSİ (Fine needle aspiration biopsy)

Aspirasyon biopsisi genellikle transrektal ya da transperineal olarak uygulanmaktadır. Litotomi pozisyonundaki hastaya aspirasyon biopsisi uygulamasında Franzen, Chiba, Spinal ya da Surecut aspirasyon iğnelerinden herhangi biri kullanılır (Resim 7).



Resim 7 - Franzen aspirasyon iğnesi ve rehberi görülmektedir.

Prostatik aspirasyon biopsisi uygulamasında eldiven üzerinden işaret parmağına geçirilen iğne rehberinin metal halkası başka bir eldivenle örtüldükten sonra bu şekilde rektuma sokulur ve şüpheli nodül parmak ucu ile palpe edilir (Resim 8 ve 9). Rehberden iğnenin geçeceği deliğin rektumdaki ucu aspirasyonun yapılacağı prostat bölümüne dayandırılır. İğne rehber yardımı ile prostatik lezyon içine mandreni ile birlikte sokulur. Mandren çıkarıldıktan sonra iğnenin dışardaki ucuna enjektör yerleştirilir. Enjektörün pistonu geri çekilerek enjektör içinde negatif basınç oluşturulur ve iğne enjektörle birlikte bu şekilde lezyon içinde 3-5 defa ileri ve geri hareket ettirilerek 20 saniye kadar tutulur. Daha sonra aspiratın rektal mukoza ve içerik ile kontamine olmaması için piston yavaş olarak bira-

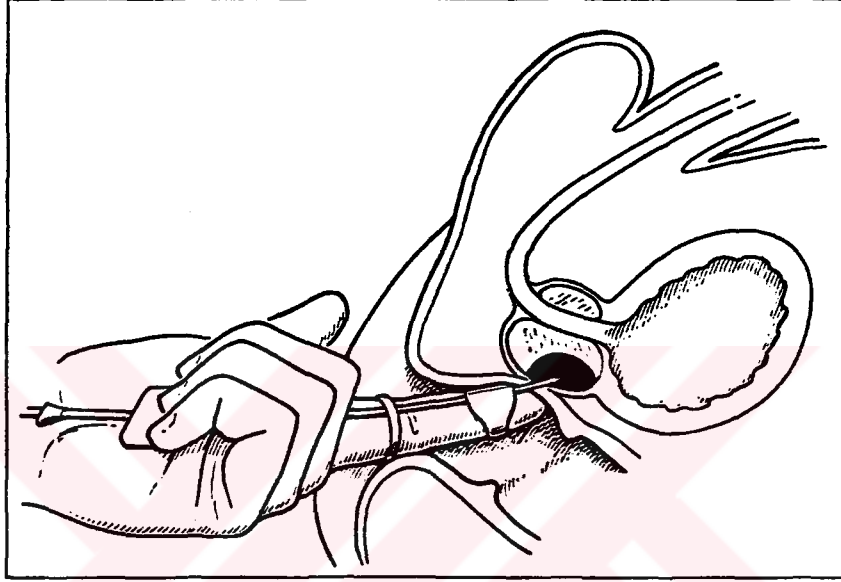
kılır ve enjektör ile birlikte iğne rektumdan çıkarılır. Genellikle iğne içinde kalan prostatik aspirat, enjektör iğneden ayrı olarak hava ile dohldurulduktan sonra yaklaşık 10 cm kadar yukarıdan temiz bir lam üzerine püskürtülerek yayılır, % 95'lik etil alkol ile tesbit edilir ya da havada kurutulur.



Resim 8 - Prostatik aspirasyon biopsisi uygulamasında iğne ve rehberin kullanım şeklini gösteren fotoğraf.

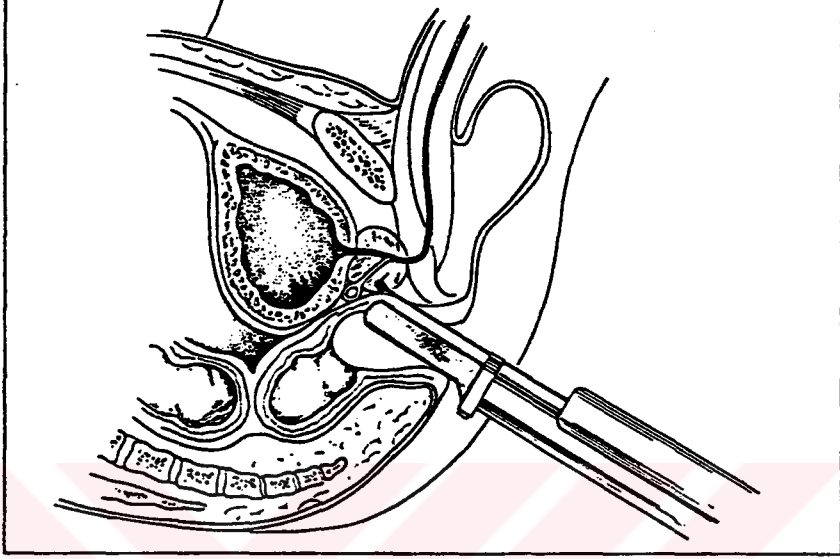
Aspirasyon biopsisinin avantajları; komplikasyonların diğer biopsi yöntemlerine göre az olması, anestezi ve rektal temizlik gerektirmemesi, poliklinikte uygulanabilmesi, biopsi sonuçlarının 15 dakika gibi kısa bir

sürede alınabilir ve tanı için multiple aspirasyon yapılabilir olmasıdır. Dezavantajları ise yalancı negatif ve pozitif sonuçların alınması ve de deneyimli bir ürolog'a ve sitopatolog'a gereksinimdir.

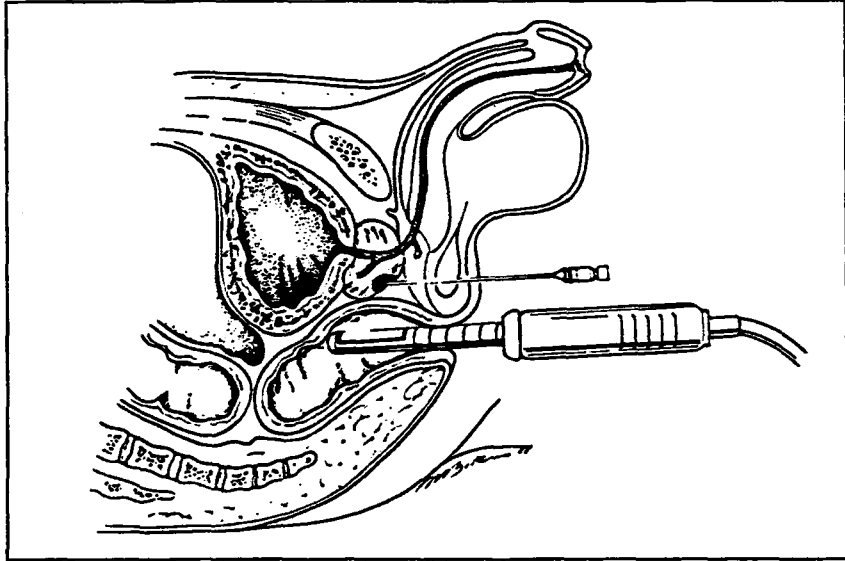


Resim 9- Transrektal aspirasyon biopsisi uygulaması gösterilmektedir.

Parmak rehberliğinde yapılan iğne ve aspirasyon biopsisi parmak yerine US rehberliğinde yapılırsa lokalize prostat kanserlerinde daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Çok küçük olan tümörlerde multiple biopsilerle daha güvenilir şekilde tanıya gidilir. Resim 10 ve 11 US rehberliğinde prostat biopsisi şekillerini göstermektedir.



Resim 10-Transrektal aspirasyon biopsisinin ultrason rehberliğinde uygulanması gösterilmektedir.



Resim 11-Transperineal aspirasyon biopsisinin ultrason rehberliğinde uygulanması gösterilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Rektal muayenede prostat kanserine uyan bulgu ve/veya tümör markerlerinin yüksek bulunması nedeniyle Ekim 1990 ve Mart 1992 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 38 erkek hastaya transrektal olarak simültane prostatik aspirasyon ve iğne biopsileri uyguladık. Aspirasyon biopsisi için 2 değişik uçlu, 22 gauge Franzen prostatik aspirasyon iğnesi kullanıldı (Resim 7). İğne biopsisi için de 14-18 gauge Tru-Cut kullanıldı (Resim 4).

Bütün hastaların barsak temizliği 1 gece evvel alınan sıva purgatif ile yapıldı ve litotomi pozisyonunda rektum povidon iodin ya da zefiranlı su ile temizlenerek biopsiler uygulandı.

Aspirasyon biopsisi disposable aspirasyon iğnesi, iğne için rehber ve 10 veya 20 cc'lik enjektör kullanılarak, Cathejel ya da Instillagel ile lokal anestezi ve lubrikasyon sağlanarak uygulandı. Uygulama yöntemi Genel Bilgiler başlağı altında anlatılmıştır.

Tüm hastalara aspirasyon biopsisinden hemen sonra iğne biopsisi uygulandı. İğne biopsileri Tru-Cut biopsi iğneleri ile yapıldı. Uygulama şekli Genel Bilgiler bölümünde anlatılmıştır.

Her iki biopsi yöntemi ile de 2-4 arasında biopsi örneği alındı ve alınan biopsi materyalleri her iki yöntem ile % 95'lik alkolle tesbit edildi.

Biopsi sonrası profilaktik amaçla 1 hafta süre ile antibiyotik kullanıldı.

Alınan biopsi örnekleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi.



B U L G U L A R

Çalışma grubumuzu oluşturan en genci 56 ve en yaşlısı 90 yaşında olan erkek hastalarımızın yaş ortalaması 70,4 olarak bulundu. Yaş grup dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Prostat biopsisi uyguladığımız hastaların yaş dağılım tablosu.

<i>Yaş grubu</i>	<i>Hasta sayısı</i>
55-59	2
60-69	14
70-79	16
80-89	5
90-99	1

Çalışmamızda 38 olgunun iğne biopsisi sonuçlarında 30 olguda (% 79) malignite yönünden pozitif, 8 olguda da (% 21) malignite yönünden negatif sonuç alınmıştır. Aspirasyon biopsi sonuçları ise 21 vakada (% 55) malignite yönünden pozitif, 15 vakada (% 40) negatif bulunmuş olup 2 olguda (% 5) aspirasyon biopsisi şüpheli bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 6'da gösterilmiştir.

Aspirasyon biopsisi ile malignite yönünden negatif bulunan 15 hastaya karşın iğne biopsisi ile aynı olguların sadece 8'i negatif bulunmuştur.

Yine iğne biopsisi ile malignite yönünden pozitif bulunan 30 olgunun aspirasyon biopsileri ile 21'inde pozitiflik tesbit edilmiştir.

Ayrıca 2 olguda aspirasyon biopsisi şüpheli bulunmasına karşı bu 2 olgunun iğne biopsileri malignite yönünden pozitif sonuç vermiştir.

Tablo 6 : Prostatik iğne ve aspirasyon biopsisi uyguladığımız olgularda elde ettiğimiz bulguları gösteren tablo

<i>Sonuçlar</i>	<i>İğne biopsisi</i>		<i>Aspirasyon biopsisi</i>	
	<i>(Sayı)</i>	<i>(%)</i>	<i>(Sayı)</i>	<i>(Yüzde)</i>
Malignite pozitif	30	% 79	21	% 55
Malignite negatif	8	% 21	15	% 40
Şüpheli	-	-	2	% 5
Toplam	38	% 100	38	% 100

Tablo 6'da görüldüğü gibi 38 olgunun 29'unda (% 76) hem aspirasyon hem de iğne biopsileri tanı uygunluğu göstermektedir.

Bulgular gözden geçirildiğinde aspirasyon biopsisinde yalancı pozitiflik görülmemesine karşın % 30'a varan yalancı negatif sonuç elde edilmiştir.

1 olguda makroskopik hematüri, 1 olguda tek taraflı epididimit, 1 olguda da üriner enfeksiyon ve ateş dışında komplikasyon görülmedi. Komplikasyon görülen 3 olguda belli sürelerde uygun tedavi ile semptomlar giderildi.

TARTIŞMA

Prostat kanserinin klinik tanısında rektal tuşenin yeri çok önemlidir. Ancak prostatta endürasyon tesbit edilen olguların yaklaşık % 50'sinde prostat kanseri tanısı konulduğu tüm çalışmalarda bildirilmiştir(13,19,20). Buradan anlaşılıyor ki fizik muayene ile kesin tanı tüm olgularda mümkün olmamakta ve biopsiye her zaman gereksinim duyulmaktadır.

Prostatta mevcut şüpheli endürasyonun kesin tanısını koymak ya da prostat kanseri tanısını teyid etmek için günümüzde en sık kullanılan yöntem prostat biopsisidir.

Prostat biopsisi iğne veya aspirasyon biopsisi şeklinde transperineal ya da transrektal olarak ve günümüze kadar teknikte artan gelişmeler ile uygulanmaktadır. bunlardan iğne biopsisi ilk defa 1901 yılında transrektal olarak Astraldi tarafından uygulanmış ve günümüze kadar prostat kanseri tanısına popülarite kazandırmıştır(16).

Biz de iğne biopsisi uygulamamızda rektal yolu ve Tru-Cut biopsi iğnesini kullandık.

Günümüzde en çok uygulanan prostat biopsi yöntemi iğne biopsisi olmasına karşın transperineal uygulama gözönüne alındığında aspiras-

yon biopsisinin daha fazla değer kazandığı bildirilmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde aspirasyon biopsi tekniğinin özellikle İsveç başta olmak üzere Avrupalı'lar tarafından yaygın kullanımı görölmüş ve bir çok seriler sunulmuştur. Oysa daha önceleri Amerika'da bu teknik faydalı bulunmasına rağmen sınırlı sayıda çalışmalar yapılmış ve prostat kanserinin tanısı daha çok iğne biopsisi ile konulmuştur. Artık günümüzde aspirasyon biopsisi Amerika'da da popüler hale gelmiştir(18,19,20,22,23).

Literatürde iğne biopsisi uygulamasında çoğunlukla transrektal uygulama yerine komplikasyonların daha az olması nedeniyle transperineal uygulama tercih edilmiştir. Bu nedenle transrektal uygulama ile ilgili literatürler sınırlıdır.

Transrektal iğne biopsisi uygulamasında Kelsey (1976), 38 prostat kanseri şüphesi olan 22 kanserli olgunun hepsinde pozitif sonuç (% 100) elde ettiğini ve hiç bir yalancı negatif olgu tesbit etmediğini bildirmiştir(13).

Kaye ve Horwitz, transrektal surecut iğne biopsisi uyguladıkları 14 prostat kanserli olgunun 12'sinde (% 86) pozitif sonuç tesbit etmişler ve % 14'lük yalancı negatif sonuç bildirmişlerdir(23).

Narayan ve arkadaşları, 30 prostat kanserli hastanın hepsinde (% 100) otomatik biopsi iğnesi kullanarak uyguladıkları transrektal iğne biopsisi ile pozitif sonuç tesbit etmişlerdir(27). Bu iğne biopsileri içinde alınan en yeni ve en yüksek sonuçlu çalışmadır.

Transperineal iğne biopsisi uygulamalarında Hosking ve arkadaşları (1983), 32 prostat kanserli hastanın 24'ünde (% 75) malignite yönünden pozitif, geri kalan 8 olguda da (% 25) yalancı negatif, Chodak (1986), 47 prostat kanserli hastanın 38'inde (% 81) tanıyı doğrularken, % 19'lük yalancı negatif sonuç bildirmişlerdir(18,20).

Catalona (1980), yine aynı yolu kullanarak yaptığı çalışmasında, belirgin endürasyon şüphe edilen 11 hastanın 5'inde malignite yönünden pozitif bulgu saptamış ve geri kalan 6 hastada da tesbit ettiği prostat hiperplazisi tanısını prostatektomi neticesi ile kanıtlamıştır(15).

Carter ve arkadaşları (1986), prostat kanseri şüphesi olan 110 olguda perineal iğne biopsisi ile % 94,7'lik sensitivite ve % 5,3'lük yalancı negatif sonuç elde etmişlerdir. Bu sonuçlar perineal iğne biopsi uygulamaları içinde en yüksek değerli sonuçtur ve hemen hemen transrektal iğne biopsi sonuçlarına eşdeğerdir(22).

Yine Chodak (1984), bir diğer çalışmasında, 38 prostat kanseri şüpheli olguda % 86 pozitiflik ve % 14 yalancı negatif sonuç bildirmiştir(19).

Narayan (1989), 39 prostat kanseri mevcut olan çalışmasında % 74'lük sensitivite ve % 26'lık yalancı negatif sonuç elde etmiştir(26).

Goldenberg (1989), 25 kanser vakası içeren serisinde transperineal iğne biopsisi ile 21 olgunun tanısını koyabilmiş ve bu çalışmanın sensitivitesini % 88, yalancı negatiflik oranını da % 12 olarak bildirmiştir(25).

Bu çalışmaların biri dışında hepsinde görülmektedir ki histolojik değerlendirmede perineal iğne biopsisi transrektal iğne biopsisinden daha düşük sonuçlar vermekte ve yalancı negatiflik oranları da yüksek çıkmaktadır. Transrektal uygulanan biopsi ile digital olarak kanserli nodülün tesbit edilmesi, iğnenin nodüle ulaştırılması daha kolay olmaktadır ve bu nedenle doğru yerden biopsi alınmaması olasılığı da daha yüksek bulunmaktadır. Perineal yolun kullanılmasındaki yegane amaç transrektal uygulama sonucu meydana gelecek komplikasyonların daha az olmasıdır.

Biz kransrektal iğne biopsisi uygulamamızda prostat kanseri şüphesi olan 38 hastanın 30'unda (% 79) malignite yönünden pozitif, 8'inde (% 21) de malignite yönünden negatif histolojik bulgu elde ettik. Bu malignite negatif bulguları, olgulara uygulanan prostatektomi materyalinin histolojik tanısı ile karşılaştırdığımızda 8'inde de histolojik olarak iğne biopsi tanımını doğrulayan malignite yönünden negatif sonuç elde ettik. Bu değerlere göre iğne biopsisi için bulunan sensitivite değeri % 100'dür.

Transrektal iğne biopsisi ile elde ettiğimiz sonuçlar ile literatürdeki sonuçlar arasında paralelizm görülmektedir. Hiç bir yalancı negatif ve pozitif sonuç elde etmedik.

Aspirasyon biopsisi ise ilk olarak 1930'lu yıllarda Ferguson tarafından perineal yoldan uygulanmıştır. Hastalar tarafından iyi tolere edilme ve tanıdaki etkinliği bu metodun giderek geliştirilmesine neden olmuştur. 1960'lı yıllarda aspirasyon biopsisi Franzen ve arkadaşları tarafından bu kez transrektal olarak uygulanmıştır. Bu uygulama yolu yanında iğne ve şırıngada modifikasyon yaparak sitolojik tanıda elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir. İğne ve şırıngadaki modifikasyonlar bu gün de hala Kifa-Franzen şırıngası olarak bilinmekte ve kullanılmaktadır(18,19,21,23,25,26).

Ferguson (1937), prostat kanseri şüphesi olan 82 olguda transperineal aspirasyon biopsisi uygulamasında 59 prostat kanseri vakasının hepsinde (% 100) tanıyı doğrularken 3 olguda yalancı pozitif sonuç elde etmiştir(24).

Esposti (1974), 350 vakalık serisinde 226 prostat kanseri olgusunun 205'inde (% 96) pozitif, 21'inde de (% 4) yalancı negatif, Lin ve arkadaşları (1979), 454 olguluk serilerinde 203 kanserli hastanın 141'inde (% 69) pozitif ve 62'sinde (% 31) yalancı negatif sonuç bildirmişlerdir(24).

Kelsey (1976), aspirasyon biopsisi uygulamasında 22 prostat kanseri içeren vakaların 18'inde (% 82) pozitif, 4'ünde (% 18) yalancı negatif, Kohler (1978) ise 43 prostat kanseri içeren olgunun 37'sinde (% 86), 6'sında (% 14) yalancı negatif sonuç elde etmişlerdir(13,14).

Hosking (1983), aynı yöntemle 32 kanserli olgunun 26'sında tanıyı koyduran pozitif bulgu tesbit etmiştir. Çalışmanın sensitivitesini % 84 ve yalancı negatiflik oranını da % 16 olarak bildirmiştir(18).

Chodak (1984), prostat kanseri şüphesi olan 38 olguda aspirasyon biopsisi ile tüm kanser vakalarını (% 100), 1986 yılında yaptığı diğer çalışmasında aynı uygulama ile de 46 kanser vakasının 45'ini (% 98) tesbit etmiştir. İlk çalışmasında hiç, 2. çalışmasında da % 2'lik yalancı negatif sonuç bildirmiştir(19,20).

Carter (1986), prostat kanseri şüphesi olan 110 olguda aspirasyon biopsisi sensitivitesini % 97.3 ve yalancı negatifliği de % 2.7 olarak bildirmiştir(22).

Narayan 1989 yılındaki çalışmasında 39 prostat kanseri içeren serisinde % 87'lik sensitivite ve % 13'lük yalancı negatif sonuç bildirmiştir(26). 1991 yılındaki çalışmasında ise aynı tanı yöntemi ile 30 kanser vakasının 21'inde pozitif bulgu elde etmiştir. Yalancı negatiflik oranını ise % 30 olarak bildirmiştir(27).

Kaye (1988), Surecut aspirasyon sitolojisi ile 14 kanser olgusunun 11'inde (% 79), Chiba sitolojisi ile de 10'unda (% 71) pozitif sonuç elde etmiştir ve yalancı negatiflik oranlarını da sırasıyla % 21 ve % 29 olarak bulmuştur(22).

Özet olarak gözden geçirildiğinde literatürlerde görülmektedir ki aspirasyon biopsisindeki başarı oranları % 69-100 arasında değişmektedir.

Bizim çalışmamızda aspirasyon biopsisi ile % 70 başarı elde ettik ve % 30 oranında yalancı negatif sonuç bulduk.

Yabancı literatürlerde görülen farklı başarı ve yalancı negatiflik oranlarında rol oynayan bazı önemli kriterler mevcuttur. Bu kriterleri; teknik ve uygulamayı yapan kişinin deneyimi, aspirasyon materyalinin alınmasında ve yayılmasında deneyimli bir kişinin olması ve de en önemlisi, preparatın değerlendirilmesinde bir sito-patolojistin olması şeklinde sıralayabiliriz.

Teknik uygulamadaki amaç, digital olarak endürasyonu iyi tesbit etmek ve bu bölgeden bir ya da bir kaç aspirasyon ile yeterli materyal elde etmektir. Biz uygulamamızda 2-4 aspiratı yeterli gördük ve uyguladık.

Multiple aspirasyon biopsisi ile başarı oranı arasında paralellik vardır. Prostat kanseri tanısı için multiple aspirasyon ancak aspirasyon için kullanılan biopsi iğnesinin ince ve fleksible olması ile sağlanmaktadır(32). Bunun için de 21-23 gauge Franzen, Chiba ve Spinal iğne yeterlidir ve kullanılmaktadır.

Başarı oranını etkileyen 2. unsur aspiratın alınmasındaki tekniğe- ilave olarak yeterli aspiratın alınması için gerekli manüplasyon ve alınan aspiratın lam üzerine iyi ve deneyimli bir şekilde yayılmasıdır. Bunun da deneyimli bir ürolog ya da patolog tarafından yapılması savunulmaktadır(25,32,33).

Başarıdaki en önemli faktör ise değerlendirmeyi yapacak olan deneyimli bir sito-patolog'a gereksinim duyulmasıdır. Bu da hücre atipisini ve de şüpheli olarak değerlendirilebilen sonuçları sitopatolojist'in ayırtmede rolünü ortaya çıkarmaktadır. Çalışmalar bu 3 faktörün önemini, klinisyen ile patolojistin bir ekip halinde işbirliği yapma gereğini vurgulamaktadır(32,33).

Teknikte tecrübeli olmak, biopsinin tekrarı ve yeterli materyalin alınmış olması, yalancı negatif sonuç oranını azaltır(25,33).

Bizim sonuçlarımızı etkileyen unsurları, tekniğe adaptasyonumuzun yeterli olmayışı, aspiratın preparat haline getirilmesindeki tecrübesizliğimiz ve patolojist ile yeterli iletişim sağlayamadığımız şeklinde sıralayabiliriz.

Negatif sonuçları bildiren bazı literatürlerde negatif ya da şüpheli olguların doğruluğu ya periyodik aralıklarla tekrar edilen aspirasyon biopsileri ile değerlendirilmiş ya da iğne biopsisi veya operasyon sonuçları ile kanıtlanmıştır. Bu konu ile ilgili olarak Graham ve arkadaşları, 133 olguda yaptıkları aspirasyon biopsilerinde negatif sonuç elde ettikleri olguları 9 ay sonra tekrar takiplerinde 2 olguda, 6 yıl sonraki takiplerinde 10 olguda ve 11 senelik takipte 12 olguda prostat kanseri tesbit etmişlerdir. Bu sonuçlarla ilk sonuçları karşılaştırdıklarında yalancı negatiflik oranının % 3'ten % 18'e değiştiğini belirtmişlerdir. Bu değişimin savunmasını 2 olaya bağlamışlardır; ya hastalarda geçen süre içinde yeni prostat kanseri gelişmiştir ya da in situ veya iyi diferansiye bir karsinomun varlığı atlanmıştır. Olgularda biopsilerin aynı yerlerden alınıp değerlendirilmesi 2. alternatifi doğruladığını savunmaktadırlar. Bunun da yalancı negatiflik oranını artırdığı vurgulanmaktadır(24).

Yine Catalona (1980), 11 olguda 6 negatif sonuç bulmuş ve bu 6 olgunun 5'inde iğne biopsisi ya da radikal prostatektomi sonucunda malignite tesbit etmiştir(15).

Çalışmamızda aspirasyon sitolojisi şüpheli olarak değerlendirilen 2 olgunun iğne biopsileri kanser tanısını doğrulamıştır.

Bu bulguların ışığında klinik şüphe mevcut olup aspirasyonda negatif sonuç elde edilmişse iğne biopsisi ile şüphenin doğruluğunun kanıtlanması gerekir(13).

Tek başına aspirasyon ya da iğne biopsisi uygulamak % 13-26 arasında kanser vakası atlanması demektir(26). Goldenberg ve arkadaşları (1989) yaptıkları çalışmada aspirasyon ve iğne biopsisinin prostat kanseri tanısında tamamlayıcı teknikler olduğu sonucunu çıkardılar(25).

Yalancı negatifliğin değişmesinde tümörün diferansiasyon derecesi de rol oynamaktadır. Örneğin, iyi diferansiye tümörlerde aspirasyon biopsisi ile kesin tanı koymak güçtür ve bu konu literatürde bahsedilmiştir(21,22).

Aspirasyon biopsisindeki başarı oranına kullanılan iğne tiplerinin etkili olup olmadığını araştırdığımızda böyle bir karşılaştırmalı istatistiksel çalışma ve sonuçlara rastlanmamıştır.

Daha önceki paragraflarda bahsettiğimiz gibi literatürlerde transrektal iğne biopsisinin kullanılmasının transperineal iğne biopsisine göre az oluşu rektal uygulama komplikasyonlarının daha fazla olmasına bağlanmaktadır.

Transrektal iğne biopsisi uygulaması sonucu meydana gelen komplikasyonları 2 grupta toplayabiliriz:

- Travmatik komplikasyonlar (mesane, üreter, üretra, prostat ve vezikula seminalis hasarı, idrar ekstravazasyonu, perineal ve perivezikal hematoma, hematüri, hemospermi ve en önemlisi ise iğne traktına malign hücre implantasyonu)

- İnfeksiyöz komplikasyonlar (prostatit, epididimit, pyelonefrit, osteomyelit, lokal abse, ateş, sepsis ve hatta ölüm bile bildirilmiştir).

Literatürlerde bu komplikasyonların oranı % 2-79 olarak bildirilmiştir(22).

38 olguluk çalışmamızda 1 vakada epididimit, 1'inde ateş ve üriner infeksiyon, 1'inde de hematüri olmak üzere 3 olguda komplikasyon görülmüştür. Ancak, iğne ve aspirasyon biopsilerini transrektal olarak ve aynı anda uyguladığımız için iğne ve aspirasyon biopsisinden doğan komplikasyonları ayrı ayrı değerlendiremedik. Fakat literatür taramamızda görülmektedir ki aspirasyon biopsisinin komplikasyonlarını, serilerinde çok sayıda vaka içeren çalışmacılar çok düşük olarak tesbit etmişlerdir.

Esposti 3000 olguda % 04 oranında komplikasyon bildirmiştir. Franzen ve arkadaşları 1100 olguluk ve yine Esposti 1430 olguluk serilerinde hiç bir komplikasyon gelişmediğini bildirmişlerdir(13,20). Gözden geçirilen 14000 vakalık seride ise Esposti ve arkadaşları (1975) 4 E.Coli sepsisi olgusu, 1 fatal endotoksik şok ve 5 orta derecede febril reaksiyon komplikasyonu tesbit etmişlerdir(24).

Aspirasyon biopsisinin diğer biopsi yöntemlerine göre avantajları vardır. Genel anestezi ve barsak hazırlığı gerektirmeden poliklinik hastalarına kolayca uygulanabilmesi, komplikasyon riskinin son derece düşük olması, iğne biopsisinin sonuçlarını etkilememesi, multiple aspirasyon alınabilmesi ve biopsi ile patolojik sonuç alınması arasındaki sürenin 15 dakika gibi kısa olması avantajlı yönleridir(14,18,19,20,26).

Chodak, aspirasyon biopsisinin avantajları nedeniyle bu metodun tarama testi olarak kullanılması için ideal olduğunu savunmuştur(19).

Bu avantajlarına karşın aspirasyon biopsisinin dezavantajları da vardır. Bunlar; kanser grading'inde güçlük, % 31'e varan yalancı negatiflik, en önemlisi ise iyi diferansiye kanserleri yorumlamada güçlük ve granüloamatöz prostatitte yalancı pozitifliğin görülmesi olarak bilinmektedir(19,22,26).

SONUÇLAR

1- Prostat kanseri klinik şüphesinde prostat biopsisi mutlaka yapılmalıdır.

2- Prostatik aspirasyon biopsisinin malignite yönünden pozitif sonuç verdiği durumlarda prostat kanseri tanısı güvenilir olmaktadır.

3- Prostatik aspirasyon biopsisinin malignite yönünden negatif sonuç verdiği durumlarda prostat kanseri tanısı kesin ekarte edilemez.

4- Prostat aspirasyon biopsisi sonucu negatif olan hastalarda klinik şüphe var ise aspirasyon biopsisi tekrar edilmeli ve aynı zamanda iğne biopsi tekniği uygulanmalıdır.

5- Prostatik aspirasyon biopsisi uygulaması kolay, septik ve travmatik komplikasyonları son derece düşük, hasta tarafından kolay tolere edilebilen güvenilir bir tanı yöntemidir.

6- Aspirasyon biopsisinin yalancı negatifliği yapılan teknik, yapan kişi, preparatın hazırlanması ve sitopatolojistin deneyimine göre değişmektedir.

7- Yalancı pozitiflik çok ender görüldüğü için spesifikliğı % 100'e yakın olan bir uygulamadır.

8- Prostatik aspirasyon biopsisi prostat kanseri tanısında tarama testi olarak kullanılabilir.

K A Y N A K L A R

- 1- Catalona W.J.: Carcinoma of the prostate in Campbell's Urology, chap. 32, edit. by Walsh P.C., Gittes R.F., Perlmutter A.D., Stamey T.A., fifth edition, 1986.
- 2- Smith J.A.: Middleton R.G.: Clinical management of prostatic cancer, chap. 1, 1987.
- 3- Kendi S.: Prostat ve hastalıkları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1980.
- 4- Korkud G., Karabay K.: Üroloji, Hilal Matbaacılık Koll.Şti., İstanbul, 1985.
- 5- Naraya,P.: Neoplasms of the prostate gland in Smith's General Urology, chap. 22, edit by Tanagho E.A., McAninch J.W., 1992.
- 6- Andriole G.L., Catalona W.J.: Early diagnosis of prostate cancer in The Urologic Clinics of North America, Vol.14, no:4, Nov. 1987.
- 7- Glenn J.F.: Prostatic biopsy techniques in Urologic Surgery, 1983.

- 8- Malkowicz S.B., Wein A.J.: Epidemiology and natural history of prostatic carcinoma in *Cancer of The Prostate, Current Practice/Future Directions*, 1989.
- 9- Epstein J.I.: Pathological considerations for the practicing urologist in *Cancer of The Prostate, Current Practice/Future Directions*, 1989.
- 10- Resnick M.I.: Biopsy techniques in diagnosing cancer of the prostate: An overview in *Cancer of The Prostate, Current practice/Future Directions*, 1989.
- 11- Ross R.K., Paganini-Hill A., Henderson B.E.: Epidemiology of prostatic cancer in *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*, chap.4, edit. by Skinner D.G., Lieskovsky G., 1988.
- 12- McCullough D.L.: Diagnosis and staging of prostatic cancer in *Diagnosis and Management of Gneitourinary Cancer*, chap.23, edit. by Skinner D.G., Lieskovsky G., 1988.
- 13- Kelsey D.M., Kohler F.P., Mackinney C.C., Kline T.S.: Outpatient needle aspiration biopsy of the prostate. *J.Urol.*, 116:327, 1976.
- 14- Kohler F.P., Kelsey D.M., Mackinney C.C., Kline T.S.: Needle aspiration of the prostate. *J.Urol.*, 188:1012, 1978.
- 15- Catalona W.J.: Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluation: A preliminary report. *J.Urol.*, 124:844, 1980.
- 16- Crawford E.D., Haynes A.L., Story M.W., Borden T.A.: Prevention of urinary tract infection and sepsis following transrectal prostatic biopsy. *J.Urol.*, 127:449, 1982.

- 17- Sharpe J.R., Sadlowski R.W., Finney R.P., Branch W.T., Hanna J.E.: Urinary tract infection after transrectal needle biopsy of the prostatic. *J.Urol.* 127:255, 1982.
- 18- Hosking D.H., Paraskevas M., Hellsten O.R., Ramsey E.W.: The cytological diagnosis of prostatic carcinoma by transrectal fine needle aspiration. *J.Urol.*, 129:998, 1983.
- 19- Chodak G.W., Bibbo M., Straus F.H., Wied G.L.: Transrectal aspiration biopsy versus transperineal core biopsy for the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J.Urol.*, 132:480, 1984.
- 20- Chodak G.W., Steinberg G.D., Bibbo M., Wied G., Straus F.S., Vogelzang N.J., Schoenberg H.W.: The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostatic cancer. *J.Urol.*, 135:299, 1986.
- 21- Ljung B.M., Cherrie R., Kaufman J.J.: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: A study of 103 cases with histological followup. *J.Urol.*, 135:955, 1986.
- 22- Carter H.B., Riehle R.A., Koizumi J.H., Amberson J., Vaughan E.D.: Fine needle aspiration of the abnormal prostate: A cytohistological correlation. *J.Urol.*, 135:294, 1986.
- 23- Kaye K.W., Horwitz C.A.: Transrectal fine needle biopsy of the prostate: Combined histological and cytological technique. *J.Urol.*, 139:1229-1231, 1988.
- 24- Graham J.B., Ignatoff J.M., Holland J.M., Christ M.L.: Prostatic aspiration biopsy: An assessment of accuracy based on long-term observations. *J.Urol.*, 139:971, 1988.

- 25- Goldenberg S.L., Ajzen S.A., Allen G.J., Cooperberg P.L., Perler Z., Chan N.H.: Combined biopsy techniques: An approach to the diagnosis of prostatic malignancy. *J.Urol.*, 141:870, 1989.
- 26- Narayan P., Jajodia P., Stein R., Tanagho E.A.: A comparison of fine needle aspiration and core biopsy in diagnosis and preoperative grading of prostate cancer. *J.Urol.*, 141:560, 1989.
- 27- Narayan P., Jajodia P., Stein R.: Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: Superior accuracy to fine needle aspiration. *J.Urol.*, 145:795, 1991.
- 28- Ferguson R.S.: Diagnosis and treatment of early carcinoma of the prostate. *J.Urol.*, 37:774, 1937.
- 29- Espoti P.L.: Asiration biopsy cytology in the diagnosis and management of prostatic carcinoma. Thesis. Stockholm Stahl and Accidens Tryck, 1974.
- 30- Lin B.P.C., Davies W.E.L. and Harmata P.A.: Prostatic aspiration cytology. *Pathology*, 11:607, 1979.
- 31- Franzen S., Giertz G. and Zajicek J.: Cytological diagnosis of prostate tumours by transrectal aspiration biopsy: A preliminary report. *Brit. J.Urol.*, 32:193, 1960.
- 32- Klein T.S.: Aspiration biopsy cytology of the prostate: Theme and variations. *J. Urol.*, 140:802, 1988.
- 33- Walsh P.C.: Fine needle aspiration of the prostate. Why has it taken so long to accept? *J. Urol.*, 135:334, 1986.