

دکتر آیتی محسن ۱
دکتر نوروزی محمدرضا * ۲
دکتر ارباب امیر ۳
دکتر جمشیدیان حسن ۱
دکتر قربانی حمیدرضا ۳
دکتر صالحی سهراب ۳
دکتر ظاهری محمودی محسن ۴

۱- دانشیار گروه اروانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- استاد گروه اروانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- فلوشیپ گروه اروانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- استادیار گروه اروانکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول: مجتمع بیمارستانی امام خمینی، بخش اروانکولوژی

تلفن: ۰۹۱۲۱۱۹۶۱۱۶

نشانی الکترونیکی:

mrnowroozi@yahoo.com

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳: ۱۴۹-۱۵۴

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۱۴

ارتباط بین کلسیفیکاسیون در سونوگرافی ultrasonography Transrectal با وجود سرطان پروستات در پاتولوژی بیوپسی در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی طی سالهای ۱۳۸۴-۱۳۹۰

چکیده

زمینه: هدف از این مطالعه بررسی ارتباط وجود کلسیفیکاسیون در سونوگرافی ترانس رکتال (TRUS) و سرطان پروستات در نمونه بیوپسی سوزنی با هدایت سونوگرافی مذکور می باشد.

روش کار: این مطالعه مقطعی بررسی بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی که طی سالهای ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۰ به دلیل افزایش PSA یا DRE غیر طبیعی، تحت بیوپسی TRUS قرار گرفته بودند انجام شده سطح PSA، حجم پروستات و حجم زون ترانزیشنال و همچنین درجه گلیسون در دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: در مجموع، مقدار ۱۶۰۸ پرونده TRUS بیوپسی وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران $6/8 \pm 6/3$ سال بوده کلسیفیکاسیون در ۱۰۵ مورد (۶/۵٪) کل نمونه ها دیده شد. تعداد ۵۱۵ (۳۲٪) سرطان پروستات وجه داشت. رابطه معنی داری بینی وجود سرطان پروستات و کلسیفیکاسیون در سونوگرافی وجود نداشت. در گروه افراد بدون سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین PSA وجود داشت، $7/6 \pm 8/9$ در برابر $7/8 \pm 1/3$ ($P = 0/028$).

در هیچکدام از گروه های با و بدون سرطان اختلاف معنی داری بین افراد با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین حجم پروستات و حجم زون ترانزیشنال وجود نداشت. همچنین در افراد دارای سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین درجه گلیسون وجود نداشت.

نتیجه گیری: مطالعه ما، تنها مطالعه ایران است که به ارتباط بین بیماری های پروستات و وجود کلسیفیکاسیون در سونوگرافی پرداخته است. این مطالعه نشان داد که رابطه ای بین سرطان پروستات و وجود کلسیفیکاسیون در نسج پروستات وجود ندارد. همچنین شیوع کلسیفیکاسیون در سونوگرافی پروستات بیماران ایرانی ۶/۵٪ محاسبه شد.

مقدمه

سرطان پروستات شایع‌ترین بدخیمی در مردان بوده و پس از سرطان ریه، شایع‌ترین سرطان منجر- به مرگ در بین مردان است [۳، ۲، ۱].

احتمال ابتلا به سرطان پروستات برای مردان در طول زندگی ۱ نفر در هر ۶ نفر است [۴]. متوسط طول مدت اقامت در بیمارستان برای بیمار مبتلا به سرطان پروستات بین ۵ تا ۶ روز است. که هزینه زیادی را برای وی به وجود می‌آورد و همچنین باری بر سیستم درمانی است [۵] براساس مطالعات ثابت شده، ۳۰ الی ۵۰ درصد مردان بالای ۵۰ سال به این بیماری مبتلا هستند [۶] سرطان پروستات در کشورهای غربی در ۳۰ سال اخیر رو به افزایش بوده است [۷]. تشخیص قطعی یک سرطان محدود پروستات می‌تواند یک چالش عمده تشخیص باشد روش‌های تشخیصی کانسر پروستات شامل معاینه انگشتی رکتوم، اندازه‌گیری سطح سرمی PSA و سونوگرافی از طریق رکتوم (TRUS) و بیوپسی سوزنی است. تلفیق این روش‌ها، ارزش تشخیصی را افزایش می‌دهد. TRUS directed Core needle biopsy روش استاندارد طلایی تشخیص کانسر پروستات می‌باشد. بیشتر پزشکان بیوپسی را هنگامی که سطح PSA از ۴ ng/dl بالاتر رود پیشنهاد می‌کنند. در روش TRUS با استفاده امواج صوتی و پروبی که از رکتوم وارد می‌شود، تصویری از پروستات، گرفته می‌شود و مورد بررسی قرار می‌گیرد. کلسیفیکاسیون از مواردی است که حین سونوگرافی در پروستات دیده می‌شود. ما در این بررسی به ارتباط مشاهده کلسیفیکاسیون در سونوگرافی (TRUS) و وجود سرطان پروستات در نمونه بیوپسی بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (به علت PSA بالا یا معاینه غیر طبیعی) پرداختیم.

روش کار

در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی ۱۳۸۴ تا ۱۳۹۰ به دلیل افزایش PSA یا DRE غیر طبیعی تصمیم به انجام بیوپسی پروستات گرفته شد. این افراد و تحت بیوپسی ترانس رکتال با هدایت سونوگرافی قرار گرفتند. بعضی از این افراد در سونوگرافی کلسیفیکاسیون در پروستات داشتند و مورد بیوپسی قرار گرفته‌اند در این افراد سطح PSA، حجم کلسیفیکاسیون، حجم پروستات و حجم زون ترانزیشنال مورد بررسی قرار می‌گرفت، نتایج پاتولوژی بر حسب سطح PSA تقسیم بندی شده پاتولوژی در هر گروه بر حسب وجود و یا عدم وجود کلسیفیکاسیون مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز اطلاعات پس از وارد نمودن داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار spss نسخه ۱۸ انجام شد. جداول و نمودارها با استفاده از بسته نرم افزاری Microsoft office تهیه شد. در تمامی آزمون‌های سطح اطمینان ۹۵٪ بود ($p < 0/05$ به عنوان معنی‌دار تلقی شد). آزمون‌های کای اسکوئر برای مقایسه متغیرهای کیفی و من ویتنی برای بررسی‌های مقایسه‌ای کمی مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها

در مجموع تعداد ۱۷۱۲ پرونده TRUS بیوپسی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به معیارهای ورود که افرادی را شامل می‌شد که در بخش بیوپسی TRUS دارای پرونده بودند، ۱۶۰۸ نفر واجد شرایط وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران $(8/6 \pm 66/3)$ سال بود. حد اقل سنی ۳۷ سال و حداکثر ۹۶ سال بود.

با توجه به گزارش پاتولوژی بیوپسی تعدد ۵۱۵ (۳۲٪) سرطان پروستات وجود داشت میانگین سن بیماران دارای سرطان $8/5 \pm 69/3$ سال بود و افراد بدون سرطان $8/2 \pm 64/8$ سال بود. اختلاف معنی‌داری در سن افراد وجود داشت به طوری که سن افراد دارای سرطان به طور معنی‌داری بالاتر از افراد سالم بود ($p < 0/001$).

میانگین سطح سرمی PSA در افراد کلینه مطالعه $(15/7 \pm 14/1)$ ng/ml بود. در افراد دارای پاتولوژی بیوپسی مثبت (سرطان پروستات) میزان $23/2 \pm 22/4$ و در سایر بیماران $7/8 \pm 10/2$ بود که آزمون من ویتنی اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد ($p < 0/001$) همچنین اختلاف معنی‌دار بین افراد با و بدون سرطان در مورد حجم پروستات و حجم لوب ترانزیشنال وجود داشت (جدول ۱).

کلسیفیکاسیون نسج پروستات

میزان کلسیفیکاسیون در ۱۰۵ مورد ۶/۵٪ کل نمونه‌ها دیده شد این میزان شامل ۳۳ مورد ۶/۴٪ از بیماران دارای سرطان و ۷۲ مورد ۶.۶٪ از بیماران بدون سرطان بود. رابطه معنی‌داری بین وجود سرطان پروستات و کلسیفیکاسیون در سونوگرافی وجود نداشت.

(جدول ۲) در گروه بیماران سرطان پروستات میانگین سن افراد دارای کلسیفیکاسیون $8/2 \pm 7/6$ و افراد بدون کلسیفیکاسیون $8/5 \pm 69/2$ سال بود $p = 0/392$ در گروه فاقد سرطان میانگین سن افراد دارای کلسیفیکاسیون $8/1 \pm 66/3$ و افراد بدون کلسیفیکاسیون $8/2 \pm 64/7$ سال بود ($p = 0/076$). اختلاف معنی داری بین افراد با و بدون کلسیفیکاسیون در دو گروه وجود نداشت.

ارتباط وجود کلسیفیکاسیون نسج پروستات با سطح PSA

در گروه افراد دارای سرطان میانگین PSA $18/8 \pm 18/3$

در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $23/4 \pm 22/7$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. در گروه افراد دارای سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین PSA وجود نداشت. ($p = 0/319$)

در گروه افراد بدون سرطان میانگین $7/6 \pm 8/9$ در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $7/8 \pm 10/3$

در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. در گروه افراد بدون سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین PSA وجود داشت. ($p = 0/028$)

به طوری که PSA افرادی که کلسیفیکاسیون داشتند کمتر از آنهایی بود که کلسیفیکاسیون نداشتند. (جدول ۳)

ارتباط وجود کلسیفیکاسیون نسج پروستات با حجم پروستات

میانگین حجم پروستات در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $28/2 \pm 39$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. در گروه افراد دارای سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین حجم پروستات وجود نداشت. ($p = 0/948$)

میانگین حجم پروستات در گروه افراد بدون سرطان $20/8 \pm 49/3$ در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $25/4 \pm 54/1$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. در گروه افراد بدون سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین حجم پروستات وجود نداشت. (جدول ۳) ($p = 0/122$)

ارتباط وجود کلسیفیکاسیون نسج پروستات با حجم لوب ترانزیشنال

میانگین حجم لوب ترانزیشنال در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $13/6 \pm 14/9$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. در گروه افراد دارای سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین حجم لوب ترانزیشنال وجود نداشت. ($p = 0/096$)

میانگین حجم لوب ترانزیشنال در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $15/4 \pm 25/2$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود.

در گروه افراد بدون سرطان اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین حجم لوب ترانزیشنال وجود نداشت (جدول ۳). ($p = 0/323$)

ارتباط وجود کلسیفیکاسیون با درجه گلیسون

میانگین درجه گلیسون در گروه دارای سرطان $1/4 \pm 6/3$ در افراد دارای کلسیفیکاسیون و $1/3 \pm 6$ در افراد بدون کلسیفیکاسیون بود. اختلاف معنی داری بین دو گروه با و بدون کلسیفیکاسیون در میانگین درجه گلیسون وجود نداشت ($p = 0/188$)

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان داد که وجود کلسیفیکاسیون نسج پروستات در TRUS در ۶/۵٪ از بیماران دید شد و بین وجود کلسیفیکاسیون در پروستات و سرطان ارتباطی وجود نداشت. همچنین وجود کلسیفیکاسیون در TRUS با سن، حجم پروستات و حجم لوب ترانزیشنال ارتباطی نداشت. در بیماران دارای سرطان پروستات نیز وجود کلسیفیکاسیون با وخامت بیماری (درجه گلیسون) و میزان PSA ارتباطی نداشت. تنها میزان PSA در افراد سالم با کلسیفیکاسیون ارتباط معنی داری را نشان داد. کلسیفیکاسیون پروستات در کودکان بسیار نادر است و به ندرت در سنین زیر ۴۰ سال دیده می شود ولی در مردان بالای ۵۰ سال شایع است. این عارضه به صورت شایع در سونوگرافی، رادیوگرافی ساده و یا CT اسکن در هنگام ارزیابی برای BPH و یا سرطان پروستات دیده می شود [۸]. از قدیم اینگونه تصور می شد که کلسیفیکاسیون یک مارکر برای التهاب در پروستاتیت مزمن باشد ولی نقش آن به عنوان مارکر و یا فاکتور اتیولوژیک برای سندرم درد مزمن لگنی (درجه ۳ پروستاتیت) اخیراً مورد توجه قرار گرفته است. [۹]

سنگ های پروستات شایع هستند ولی میزان آن در جمعیت عمومی ناشناخته است زیرا بسیاری از سنگ ها ریز و بدون علامت هستند و با معاینه به سختی تشخیص داده می شوند [۱۰]. در اغلب بیماران علائم غیر اختصاصی ایجاد می شود. اغلب سنگ ها به صورت

تصادفی و معمولاً هنگام تصویربرداری برای سایر بیماری‌ها کشف می‌گردند. در هنگام سونوگرافی کلسیفیکاسیون پروستات بسیار شایع است.

در دهه ۱۹۸۰ Bock و همکارانش [۱۱] اولین بار وقوع کلسیفیکاسیون در پروستات را در TRUS گزارش کردند. آنها TRUS را بر روی ۶۱۲ بیمار انجام دادند و نشان دادند که کلسیفیکاسیون به طور مستقیم با سن ارتباط دارد (به استثنای مردان جوان‌تر که شواهدی از التهاب داشتند). آنها انسیدانس در مردان کمتر از ۵۰ سال ۴۷٪ و ۸۶٪ در مردان بیشتر از ۵۰ سال تعیین کردند و اینگونه نتیجه گرفتند که کلسیفیکاسیون یک عارضه مرتبط با سن در مردان مسن و مرتبط با التهاب در افراد جوان‌تر می‌باشد. آنها همچنین بر این نکته تأکید کردند که به سختی می‌توان مورفولوژی کلسیفیکاسیون‌های پروستات را با وضعیت‌های پاتولوژیکی مرتبط دانست و هیچ علامت خاصی که اختصاصاً با کلسیفیکاسیون مربوط باشد وجود ندارد. هر چند که التهاب اغلب با کلسیفیکاسیون مرتبط بوده است. به هر حال به علت اینکه این مطالعه بر روی عموم جامعه انجام گرفته است و نه اختصاصاً بر روی بیماران پروستاتی نمی‌تواند شیوع کلسیفیکاسیون پروستات را تعیین کند.

Geramoutsos و همکاران [۱۲] ارتباط بالینی سنگ‌های پروستات و سندرم درد مزمن لگنی را در بزرگسالان بررسی نمودند. آنها بر روی ۱۰۵ بیمار مطالعه نمودند و ۲ نوع سنگ را در سونوگرافی یافتند. نوع A (چند گانه و کوچک) که تحت عنوان لوبولار توصیف شدند و بیشتر ترکیبی از سدیم، گوگرد، فسفر، کلسیم و روی بودند که منشأ آن را Corpora amylacea نشان می‌دهد که تحت جابه‌جایی و میزالیزاسیون نوع B سنگ‌های بزرگتر و چند وجهی بودند و در مجاری پروستات جای گرفته بودند.

پژوهشگران این مطالعه نشان دادند که نوع A اغلب در بیماران BPH بارز است و نوع B در گروه سندرم درد مزمن لگن آنها همچنین علائم بالینی را با اندازه سنگ‌ها مرتبط دانستند. اگر چه بین جایگاه سنگ و علائم ارتباطی وجود نداشت آنها اینگونه نتیجه گرفتند که نوع A اغلب یافته تصادفی سونوگرافی محسوب می‌شود که بیشتر به دلیل سن بالاست تا اینکه پاتولوژیک باشد. ولی سنگ‌های بزرگتر نوع B ممکن است با التهاب زمینه و سندرم درد مزمن لگن مرتبط باشند و نیاز به مداخله و احتمالاً درمان دارند.

Tanaka و همکاران [۱۳] گزارش کردند که حدود ۲/۳ بیماران که سندرم درد مزمن لگن داشتند دارای سنگ پروستات بودند. آنها همچنین ضایعات کیستیک را در ۱۰٪ از بیماران مشاهده کردند. این محققان بین میزان عود سالانه علائم بالینی و وجود سنگ پروستات رابطه معنی‌داری پیدا کردند.

Klinas و همکاران [۱۴] بر روی مکانیسم تشکیل سنگ پروستات مطالعه نمودند. آنها نشان دادند سنگ پروستات می‌تواند از ۲ مکانیسم مختلف ایجاد شود که در هر دو انسداد و استاز مایع پروستات به عنوان محور اصلی وجود دارد. ابتدا ممکن است خودبه‌خود ایجاد شوند که باعث آغاز یک واکنش التهابی شده که انسداد آسینار را به دنبال خواهد داشت. مکانیسم در بیماران سندرم درد مزمن لگن مشخص نیست.

Shoskes و همکارانش [۱۵] در بین ۴۷ بیمار که تحت TRUS قرار گرفتند نشان دادند که ۲۲ نفر (۴۷٪) کلسیفیکاسیون داشتند. علائم در بیماران با و بدون کلسیفیکاسیون یکسان بود. با این حال آنهایی که کلسیفیکاسیون داشتند دارای علائمی به مراتب طولانی مدت‌تر (۸۴ ماه در مقابل ۲۷ ماه) بودند ولی از نظر سن و حجم پروستات تفاوتی نداشتند. تندرست کف لگن در مردان دارای کلسیفیکاسیون کمتر بود (۵۰٪ در مقابل ۸۵٪) ولی وجود باکتری در مایع پروستات در آنها بیشتر بود و میزان گلبول‌های سفید افزایش یافته‌ای داشتند. بنابراین کلسیفیکاسیون در بیماران دارای پروستاتیت مزمن بسیار شایع است و با التهاب، طول مدت علائم و تغییر در کلونیزاسیون باکتریایی ارتباط دارد.

مطالعه ما تنها مطالعه ایران است که به ارتباط بیماری‌های پروستات و وجود کلسیفیکاسیون در سونوگرافی پرداخته است. این مطالعه نشان داد که رابطه‌ای بین سرطان پروستات و وجود کلسیفیکاسیون در نسج پروستات وجود ندارد. همچنین شیوع کلسیفیکاسیون در سونوگرافی پروستات در بیماران ایرانی ۶/۵٪ محاسبه شد.

جدول ۱- مقایسه مقدار PSA، حجم پروستات، حجم لوب ترانزشینال بیماران مورد مطالعه در دو گروه با و بدون سرطان

سرطان پروستات		کل بیماران		
مقدار P	+	-		
	(n = ۵۱۵)	(n = ۱۰۹۳)		
<۰/۰۰۱	۲۲/۴ ± ۲۳/۲	۱۰/۲ ± ۷/۸	۱۴/۱ ± ۱۵/۷	ng/ml) PSA)
<۰/۰۰۱	۳۸/۸ ± ۲۷/۴	۵۳/۷ ± ۲۵/۱	۴۹/۲ ± ۲۶/۷	حجم پروستات (cc)
<۰/۰۰۱	۱۵/۱ ± ۱۳/۸	۲۵/۰ ± ۱۵/۲	۲۲/۰ ± ۱۵/۵	حجم لوب ترانزشینال (cc)

جدول ۲- میزان کلسیفیکاسیون بیماران مورد مطالعه در دو گروه با و بدون سرطان

سرطان پروستات			کل بیماران	کلسیفیکاسیون
مقدار P	+	-		
	(n = ۵۱۵)	(n = ۱۰۹۳)		
۰/۸۹۲	(٪۶/۴) ۳۳	(٪۶/۶) ۷۲	(٪۶/۵) ۱۰۵	دارد
	(٪۹۳/۶) ۴۸۲	(٪۹۳/۴) ۱۰۲۱	(٪۹۳/۵) ۱۵۰۳	ندارد

جدول ۳- مقایسه مقدار PSA، حجم پروستات، حجم لوب ترانزسینال برحسب وجود کلسیفیکاسیون در دو گروه با و بدون سرطان

مقدار P	کلسیفیکاسیون		سرطان پروستات	
	ندارد	دارد		
۰/۰۲۸	۱۰/۳± ۷/۸	۸/۹ ± ۷/۶	-	مقدار PSA
۰/۳۱۹	۲۲/۷± ۲۳/۴	۱۸/۳± ۱۸/۸	+	
۰/۱۲۲	۵۴/۱± ۲۵/۴	۴۹± ۲۰/۸	-	حجم پروستات
۰/۹۴۸	۳۹/۰± ۲۸/۲	۳۶/۷± ۱۶/۳	+	
۰/۳۲۳	۲۵/۲±۱۵/۴	۲۲/۸±۱۲/۴	-	حجم لوب ترانزسینال
۰/۰۹۶	۱۴/۹±۱۳/۶	۱۸/۱±۱۷	+	

مراجع

- 1- Grubb RL, 3rd, Kibel AS. Prostate cancer: screening, diagnosis and management in 2007. *Mo Med* 2007 Sep-Oct; 104(5): 408-13; quiz 13-4.
- 2- Simon HB. On call. My doctor gave me a prescription for Uroxatral to treat my enlarged prostate. I tried to look up this medicine in your Harvard Medical School Guide to Men's Health, but I couldn't find it. What can you tell me about Uroxatral? *Harv Mens Health Watch* 2004 Jun; 8(11): 7-8.
- 3- Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Lotfi M, Amirzargar MA, Mazdak H, et al. The risk factors of prostate cancer: a multicentric case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007 Jul-Sep; 8(3): 422-8.
- 4- Godley PA, Schell MJ. Adjusted odds ratios under nondifferential misclassification: application to prostate cancer. *J Clin Epidemiol* 1999 Feb; 52(2): 129-36.
- 5- Turini M, Redaelli A, Gramegna P, Radice D. Quality of life and economic considerations in the management of prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(8): 527-41.
- 6- Gallus S, Foschi R, Talamini R, Altieri A, Negri E, Franceschi S, et al. Risk factors for prostate cancer in men aged less than 60 years: a case-control study from Italy. *Urology* 2007 Dec; 70(6): 1121-6.
- 7- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 Mar-Apr; 56(2): 106-30.
- 8- Wee A, Shoskes DA. Ultrasound findings in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Current Prostate Reports* 2008; 6(4): 182-4.
- 9- Wood HM, Shoskes DA. The role of nanobacteria in urologic disease. *World J Urol* 2006 Feb; 24(1): 51-4.
- 10- Fox M. The natural history and significance of stone formation in the prostate gland. *J Urol* 1963 May; 89: 716-27.
- 11- Bock E, Calugi V, Stolfi V, Rossi P, D'Ascenzo R, Solivetti FM. [Calcifications of the prostate: a transrectal echographic study]. *Radiol Med* 1989 May; 77(5): 501-3.

- 12- Thanou V, Geramoutsos I, Liagka D, Gyftopoulos K, Siamblis D, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004 Mar; 45(3): 333-7; discussion 7-8.
- 13- Tanaka S, Yasumoto R, Asakawa M, Mori K, Kakinoki K, Maekawa M] .Evaluation of transrectal longitudinal ultrasonography of chronic non-bacterial prostatitis]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1989 Jan; 80(1): 35-8.
- 14- Klimas R, Bennett B, Gardner WA, Jr. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 1985; 7(1): 91.
- 15- Shoskes DA ,Lee CT, Murphy D, Kefer J, Wood HM. Incidence and significance of prostatic stones in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2007 Aug; 70(2): 235-8.