

بررسی آماری و مطالعه مجدد سرطانهای مخفی پروستات

دکتر منصور جمالی زواره‌ای، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

دکتر کتابون فیاض مقدم، سازمان انتقال خون ایران

STATISTICAL STUDY AND REVIEW OF PROSTATIC LATENT CARCINOMA ABSTRACT

The autopsies which have been performed within the last 50 years, have revealed that real prevalence of prostatic carcinoma is more frequent than clinical one. The real prevalence of prostatic carcinoma, is prevalence combination of carcinomas which have been revealed clinically (they have been confirmed by autopsy or by operation) and the prostatic latent carcinomas are those which are found in autopsy or randomly in the biopsies taken for hyperplasia. But they have no clinical syndormes.

In order to review prevalence of prostatic latent carcinoma in Iran, all prostatic lesions (including hyperplasia or carcinoma) were studied in Imam khomeini Medical complex during 10 years (1981-1991), in university Jihad center and Medical center of Iran within 2 years and in yazd Faculty of Medicine within three years (1981-1984).

The total cases were 1110 among which 1085 cases were selected upon reviewing for statistical analysis. At first all lamellas were studied, then the ratio of adenocarcinoma to total prostatic lesions were analysed and types of carcinoma and their percentage in total cases were identified. Finally the prostatic latent carcinoma and its percentage in total malignancy cases were presented.

کل موارد شامل ۱۱۱۰ مورد بوده که از آن میان ۱۰۸۵ مورد پس از بررسی، جهت آمارگیری انتخاب شده، تمام لامها ابتدا بررسی شده و موارد آدنوکارسینوم به کل ضایعات پروستات محاسبه شده، سپس انواع کارسینوم و درصد آنها از کل موارد مشخص گشته و نهایتاً موارد سرطان مخفی و درصد تشکیل دهنده از کل موارد بدخیمی ارائه شده است.

بر اساس یافته‌های بدست آمده مشخص شده است که:

۱- سیستم "Grading" مناسبی که با پیش آگهی بیمار ارتباط داشته باشد در گزارشات پاتولوژی مربوط به سرطان پروستات وجود ندارد توصیه شده که از روش طبقه بندی M.D. Anderson گردد.

۲- جهت کشف سرطان مخفی، رعایت اصول مربوط به پروسه "Gross pathology" توسط پاتولوژیست ضروریست و پیشنهاد

شده که تمام نمونه حاصل از عمل Transurethral Resection

خلاصه

طی اتوپسی‌های انجام شده در ۵۰ سال گذشته، مشخص شده است که شیوع حقیقی کارسینوم پروستات بیشتر از شیوع بالینی آن است. شیوع حقیقی کارسینوم پروستات ترکیب شیوع کارسینومهایی است که از نظر بالینی تشخیص داده شده (و در اتوپسی و یا جراحی اثبات شده‌اند) و موارد مخفی آنست که در اتوپسی و یا بطور اتفاقی در نمونه‌های برداشت شده جهت هیپرپلازی یافت می‌شود. ولیکن علائم بالینی ندارد.

برای بررسی شیوع سرطان مخفی پروستات در ایران، کل ضایعات پروستات (اعم از هیپرپلازی و یا سرطان) ۱۰ ساله (۷۰-۱۳۶۰) مجتمع بیمارستانی امام خمینی و ۲ ساله - مرکز جهاد دانشگاهی مرکز پزشکی ایران و ۳ ساله (۶۳-۱۳۶۰) دانشکده پزشکی یزد، مورد بررسی مجدد قرار گرفت.

۱۰۰-۷۵ درصد تومور تمایز نشان می‌دهد (Grade I)

۷۵-۵۰ درصد تمایز (Grade II)

۵۰-۲۵ درصد تمایز (Grade III)

۲۵-۰ درصد تمایز (Grade IV)

روش سوم، درجه‌بندی گلیسون (Gleason) است که مورد توجه زیادی قرار گرفته است. (۱۹،۲۰،۲۱) در این روش براساس کاهش تمایز غددی، پنج طرح هیستولوژیک مطرح شده است (۲۰). این سیستم، طرح‌های متفاوت موجود در یک تومور را نیز شامل می‌شود ولی درصد آن را مورد بررسی قرار نمی‌دهد. اهمیت موضوع در این است که مستوفی (Mostofi) نشان داده است که ارزش پیش‌آگهی یک طرح هنگامی است که درصد تومور بیشتر از یکی حداقل باشد. (۲۱)

آخرین روش مطرح طبقه‌بندی آندرسون (Anderson) است. (۲۲) که مشابه روش برودر است (۲۳،۲۴) و آن گنجانیدن تغییرات پاپیلری و غربالی (Cribriform) در سیستم است که اگر از ۵۰ درصد تومور بیشتر باشد تومور را در درجه سه قرار می‌دهد. در بررسی ۱۸۲ مورد آدنوکارسینوم پروستات مرحله C (Stage C) قدرت این طبقه‌بندی در افتراق بین Low, intermediate, high risk tumor - related death نسبت به سیستم‌های درجه‌بندی "مستوفی" و "گلیسون" برتری دارد. (۲۲)

در حال حاضر دو سیستم جهت تقسیم‌بندی مراحل (staging) تومور پروستات بکار می‌رود که شامل:

T.N.M. Staging protocol و Whilmore and Jewett staging protocol. مطالعه فراوان نشانگر ارزش پیش‌آگهی سیستم

"Jewett's staging" می‌باشد. (۲۷،۲۸،۲۹،۳۰)

از آنجا که موضوع مورد بررسی ما شیوع کارسینوم‌های مرحله A (A1, A2) است، لذا به شرح بیشتر آن می‌پردازیم.

مرحله A یا "Incidental Prostatic Carcinoma" به مواردی از بدخیمی‌های پروستات گفته می‌شود که فاقد علائم بالینی هستند ولی در بررسی نمونه‌های برداشت شده با تشخیص اولیه هیپرپلازی ندولار و یا در اتوپسی، بدخیمی ضایعات مشخص می‌گردد. شیوع این ضایعه با افزایش سن پیوسته‌تری می‌یابد و از ۱/۸ درصد به ۲۴ درصد می‌رسد. این ضایعه در ۱۲ تا ۴۶ درصد موارد اتوپسی مردان بالای ۴۰ سال و ۴۵ درصد تا ۱۰۰ درصد موارد اتوپسی بالای ۸۰ سال گزارش شده است.

بطور کلی موارد مرحله A، ۲۲ درصد کل کارسینوم‌های تشخیص داده شده قبل از مرگ را تشکیل می‌دهد. (۱۴، ۳۱، ۳۷) بطور کلی ۶۰ درصد (۲۱ تا ۸۳ درصد) مواردی که در اتوپسی کشف می‌شوند از نظر کلینیکی غیرقابل تشخیص می‌باشند. (۶، ۳۹، ۴۵)

امتحان کامل نمونه‌های پروستات بر روی کشف کارسینوم "Incidental" تأثیر داشته است و بدون شک اختلاف در شیوه بررسی نمونه‌ها، توسط پاتولوژیست‌های متفاوت در مراکز مختلف، مسئول اختلاف گزارشات موجود است. (۴۱ و ۴۶ و ۴۹)

اهمیت بالینی کارسینوم "Incidental" موضوع قابل توجهی است. شیوع فراوان این ضایعه در اتوپسی، منتج به این نظریه شده

پروستات پروسیس شده و در مورد نمونه‌های حاصل از پروستاتکتومی از هر ۵ گرم یک قطعه از نواحی توپر برش داده و مورد مطالعه قرار گیرد.

مقدمه

کارسینوم پروستات از نظر شیوع، دومین بدخیمی مردان آمریکایی است که در سال ۱۹۸۵ منجر به مرگ حدوداً ۲۶۰۰۰ نفر شده است و تعداد موارد جدید آن نیز در همان سال ۸۵۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱).

عوامل مؤثر در شیوع آن شامل: سن، منطقه جغرافیایی، نژاد، مذهب و عادات اجتماعی است (۲، ۳، ۴). در طی اتوپسی‌های انجام شده در ۵۰ سال گذشته، مشخص شده است که شیوع حقیقی کارسینوم پروستات بیش از شیوع بالینی آن است.

کارسینوم مخفی (Latent Carcinoma)، به کارسینوم‌هایی اطلاق می‌شود که در اتوپسی یافت شده و یا بطور اتفاقی در نمونه‌های برداشت شده جهت هیپرپلازی یافت می‌شوند و فاقد علائم بالینی هستند، (۵، ۶، ۷، ۸). شیوع حقیقی کارسینوم پروستات، ترکیب شیوع کارسینوم‌های مخفی و کارسینوم‌هایی است که از نظر بالینی تشخیص داده شده‌اند.

پاتولوژی

مهمترین یافته ظاهری نمونه که بیانگر وجود آدنوکارسینوم است، وجود مناطق سفت زرد رنگ است. در محیط پروستات این یافته شیوع بیشتری داشته و چند کانونی بودن هم شایع است (۶ و ۷ و ۱۰ و ۱۱).

آدنوکارسینوم‌های با منشاء آسینار، ۹۸ درصد تمام کارسینوم‌های پروستات را تشکیل می‌دهند. تشخیص میکروسکوپی آدنوکارسینوم پروستات ابتدا براساس خصوصیات تشکیلات غددی و طرح آنها و دوم براساس یافته‌های سیتولوژیک است و تنوع یافته‌های هیستولوژیک، بقدری شایع است که بعنوان یک قانون مطرح می‌باشد. از طرفی این گوناگونی هیستولوژیک آدنوکارسینوم پروستات مانع بزرگی بر سر راه قبول پروتکل‌های درجه‌بندی (Grading) می‌باشد و از طرف دیگر محدودیتهای موجود در درجه بندی بیوپسی‌های سوزنی پروستات مسئله را مشکل‌تر می‌سازد (۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷).

روش اول که در اکثر مراکز (به خصوص در ایران) از آن استفاده می‌شود شامل تقسیم‌بندی تومورها به انواع زیر است:

- ۱- آدنوکارسینوما با تمایز خوب
- ۲- آدنوکارسینوما با تمایز متوسط
- ۳- آدنوکارسینوما با تمایز ضعیف
- ۴- کارسینوما بدون تمایز

روش دیگر درجه بندی که شکلی از درجه بندی برودر (Broder) است ارزش پیش‌آگهی اندکی دارد. این روش که توسط برودر ارائه شده نشانگر این مطلب است که درصد تمایز تومورارزش پروگنوستیک در طول عمر نهایی بیمار دارد و چهار درجه را مطرح نمود که بشرح زیر است:

جدولهای یک، دو، سه و چهار نشان می‌دهند که موارد بدخیمی به هیپرپلازی در بخش پاتولوژی مجتمع بیمارستانی امام خمینی و جهاد دانشگاهی به ترتیب ۸/۴ و ۸/۶ درصد و در بخش پاتولوژی دانشکده پزشکی یزد ۱۲/۲ درصد است. نکته مهم قابل ذکر، عدم وجود یک سیستم درجه بندی معتبر در گزارشات پاتولوژی مورد بررسی است.

با استناد به مرجع شماره ۲۲ روش "M.D. anderson" که در افتراق Low, intermediate, high risk of tumor- Related death بر دو روش مستوفی و گلیسون برتری دارد را توصیه می‌نماید.

نکته دیگر عدم رعایت نکات لازم در روند نمونه برداری است، زیرا نیمی از برگه‌های پاتولوژی بیمارستان امام خمینی (بخصوص در سالهای ۶۶-۶۱) فاقد توزین نمونه‌های پروستات ارسالی بوده و فقط ابعاد گزارش شده است.

بررسی‌های مختلف جهانی، شیوع ۲۴-۳ درصد را برای این ضایعه (مرحله A) گزارش می‌نمایند و شیوع کلی آن ۲۰ درصد گزارش شده است. طبق آمار بدست آمده در این مطالعه در مجتمع بیمارستانی امام خمینی، شیوع این ضایعه ۴/۳ درصد است. لازم به ذکر است که دو مورد تشخیص داده شده مربوط به سالهای ۶۹-۷۰ می‌باشد و در سالهای ۶۹-۶۱ با این عنوان هیچ تشخیصی داده نشده است. (بررسی مجدد لامها نیز مشکل را حل نکرد. زیرا برشهای کافی وجود نداشت) یعنی واقعاً در طی سالهای ۶۹-۶۱ هیچ موردی وجود نداشته و یا ناشی از عدم توجه در بررسی صحیح و کامل نمونه‌ها می‌باشد.

در مرکز پاتولوژی جهاد دانشگاهی، شیوع این ضایعه ۷/۶ درصد و در بخش پاتولوژی دانشکده یزد ۲۰ درصد (منطبق با گزارشات جهانی) می‌باشد. همانطوریکه در جدول شماره چهار ملاحظه می‌شود از ۱۰۷ مورد پروستات بدخیم، ۱۳ مورد (مرحله A) برابر ۱۲/۲۵ درصد هستند و لذا توجه به معیارهای پاتولوژی جهت یافتن این کانسره‌های پنهانی ضرورت نام دارد بخصوص اینکه با توجه به این جدول حدوداً از هر ۱۵ بیماری که بعلت اختلال کار پروستات جراحی می‌شود یک نفر مبتلا به کانسر می‌باشد و بنابراین بررسی کافی نمونه‌های ارسالی طبق اصل مطرح در تمام کتابهای پاتولوژی جهت دستیابی این ضایعه ضرورست و از آنجا که برخی از این ضایعات قدرت متاستاز دارند تشخیص صحیح در درمان و پیش‌آگهی بیماران دخیل است.

پیشنهادات

با توجه به بررسی‌های انجام شده و نتایجی که حاصل گردیده است، پیشنهاد می‌شود که:

- ۱- نمونه‌های حاصل از T.U.R تماماً پروسس شده و بررسی شوند.
- ۲- نمونه‌های حاصل از پروستاتکتومی باز به ازای حداقل هر ۵ گرم یک قطعه از نواحی توپر برش داده شود و مورد مطالعه قرار گیرد.

است که این ضایعه نسبت به کارسینوم مشخص دارای تفاوت بیولوژیکی است (۴۴،۷،۶). این مسئله نهایتاً منجر به طرح مقوله کارسینوم مخفی (Latent Carcinoma) گردید که شامل، ضایعاتی که از نظر مرفولوژیک بدخیم بوده ولی از نظر بیولوژیک غیر مهاجم (Non Aggressive) می‌باشند. (۷ و ۲)

مطالعات بالینی و پاتولوژیک کارسینوم "Incidental" یا مرحله A شناخت ما را در باره این نئوپلاسمها گسترش داده است. اکثر این بیماران فقط توسط روش T.U.R (Transurethral Resection) درمان شده‌اند و در مقایسه با گروه کنترل هم سن، طول عمر یکسان داشته و افراد کمتری علائم بالینی مربوط به پیشرفت بیماری را نشان داده‌اند. بنابراین مهمترین نکته در شناخت این کارسینومها در این است که درصد کمی از آنها قدرت تهاجم موضعی و متاستاز به گره‌های لنفاوی لگنی را دارند. بطور کلی طول عمر ۵ ساله مرحله A ۵۴ تا ۸۴ درصد و طول عمر ۱۰ ساله آن ۶۳/۶-۲۸/۵ درصد است (۲۹ و ۳۸ و ۵۰).

روش کار

بطورکلی در این سه مرکز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، مرکز جهاد دانشگاهی مرکز پزشکی ایران و دانشکده پزشکی یزد، ۱۱۱۰ مورد تحت بررسی قرار گرفت. به این ترتیب که از روی دفاتر سوابق پاتولوژی، تمام ضایعات پروستات جمع آوری شد. (اعم از نمونه ارسالی پروستاتکتومی، T.U.R و یا بیوپسی سوزنی و تشخیص های مختلف بالینی اعم از هیپرپلازی ندولار و یا کارسینوم). سپس لامهای مربوطه مجدداً مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفت و تمامی موارد دارای نقص و اشکال حذف گردید و در نهایت ۱۰۸۵ مورد جهت آمارگیری انتخاب شد. آمار هریک از مراکز از نقطه نظر اطلاعات بصورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفت.

بطور کلی در هر مرکز ابتدا در صدآدنوکارسینوم به کل ضایعات پروستات محاسبه شد، تا شیوع این ضایعه در کشورمان بدست آید. سپس انواع کارسینوم و درصد آنها از کل موارد بدخیمی مشخص شد. و نهایتاً موارد کارسینوم "Incidental" و درصد تشکیل دهنده آن از کل موارد بدخیمی گزارش شد.

بحث و نتیجه گیری

همانطور که گفته شد، شیوع حقیقی کارسینوم پروستات ترکیب شیوع سرطانهایی است که از نظر بالینی تشخیص داده شده (و توسط جراحی یا اتوپسی تأیید شده) و موارد مخفی آنست که ابتدا در اتوپسی و یا نمونه‌های جراحی که تشخیص هیپرپلازی ندولر دارند، تشخیص داده شده است.

متأسفانه بعلت مشکلات موجود، اتوپسی که یکی از پایه‌های اصلی پاتولوژی و طب است، در ایران بصورت اجباری انجام نمی‌شود، از اینرو نمی‌توانیم شیوع واقعی کارسینوم پروستات را در ایران مشخص نماییم. ولی با بررسی دقیق نمونه‌های پروستاتی که تحت عنوان هیپرپلازی ندولر فرستاده می‌شوند و کشف کارسینوم "Incidental" می‌توان به این امر کمک نمود.

(جدول شماره ۲) مرکز پاتولوژی جهاد دانشگاهی

کل موارد بررسی شده	۱۵۰
کل موارد بدخیمی	۱۳ (۸/۶٪)
آدنوکارسینوما	۱۱ (۸۴/۷٪)
کارسینوماهای بدون نمایز	۲ (۱۵/۳٪)
کارسینوماهای ترانزیشنال	۰ (۰٪)
مرحله A	۱ (۷/۶٪)
طیف سنی	۲۸-۹۰
طیف وزنی	۱۱۳g-۴ موارد خوش خیم
طیف وزنی	۲۰g-۶ موارد بدخیم

(جدول شماره ۳) مرکز پاتولوژی دانشکده پزشکی یزد

کل موارد مورد بررسی	۳۹۳
کل موارد بدخیمی	۴۸ (۱۲/۲٪)
آدنوکارسینوما	۳۴ (۷/۱٪)
آدنوکارسینوم	۱۷ (۴/۵٪)
کارسینوماهای ترانزیشنال	۳ (۰/۶٪)
مرحله A	۱۰ (۲/۰٪)
طیف سنی	۲۵-۱۰۳
طیف وزنی	۱۰۰g-۶ موارد خوش خیم
بدخیم	۲۲g-۸

(جدول شماره ۴) مقایسه کل موارد در نمونه‌های سه مرکز مورد مطالعه

(مجمع بیمارستانی امام خمینی، مرکز پاتولوژی جهاد دانشگاهی، دانشکده پزشکی یزد)

نام	کل موارد	مرحله A	مرحله B	مرحله C	مرحله D	مرحله E	مرحله F	مرحله G	مرحله H	مرحله I
بخش پاتولوژی مرکزی بیمارستان امام خمینی ۱۳۶۰-۱۳۷۰	۵۴۲	۲۶	۲	۲۰	۱	۰	۰	۰	۰	۰
جهاد دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱۳۷۰-۱۳۷۱	۱۵۰	۱۳	۱	۱۱	۱	۰	۰	۰	۰	۰
دانشکده پزشکی یزد ۱۳۶۰-۱۳۶۱	۳۹۳	۲۸	۱۰	۳۱	۳	۰	۰	۰	۰	۰
جمع	۱۰۸۵	۱۰۷	۱۳	۵۵	۴	۰	۰	۰	۰	۰

مراجع

- Seidman H, Mushinski C, Celb SK et al: Probabilities of eventually developing or dying of cancer-united states; 1985. CA 35:36.
- King H, Diamand E, Lilienfeld AM: Some epidemiological aspects of cancer of the prostate. J chronic Dis 1963; 16:117.
- Wynder EL, Malbuch K, Whitmore Jr WF: Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1970; 28:344.
- Owen WL: Cancer of the prostate: A literature Review. J chronic dis 1976; 29:89.
- Andrews Cs: Latent carcinoma of the prostate J clin pathol 1994; 2:197.

۳- کم بودن وزن نمونه ارسال شده به بخش پاتولوژی چه با عمل T.U.R. و چه در عمل جراحی باز یکی از نکاتی است که باید پاتولوژیست رابه جستجوی دقیق تر جهت یافتن کانون احتمالی کانسر مخفی پروستات راهنمایی کند.

(جدول شماره ۱) مجمع بیمارستانی امام خمینی (سالهای ۱۳۷۰-۱۳۶۰)

کل موارد بررسی شده	۵۴۲
کل موارد کارسینوم	۴۶ (۸/۴٪)
آدنوکارسینوما	۴۰ (۹/۱٪)
کارسینوماهای بدون نمایز	۳ (۰/۵٪)
کارسینوماهای ترانزیشنال	۱ (۰/۲٪)
کارسینوماهای اسکواآموس	۰ (۰٪)
مرحله A	۲ (۰/۴٪)
طیف سنی	۵۰-۵۸
طیف وزنی	؟

• ضایعه مرحله A مربوط به سالهای ۷۰-۶۹ می‌باشد و در سالهای قبل موردی ذکر نشده است.

- Edwards CN, Steinhorsson E, Nicholson D: An autopsy study of latent prostatic cancer. Cancer 1953; 6:531.
- Franks LM: Latent carcinoma of the prostate J. pathol Bact 1954; 68:603.
- Detak: Latent carcinoma of the prostate among the Japanese. Acta un Int Cancer 1961; 17:952.
- Glenister TW: the development of the utricle and of the so-called "Middel" or "Median" lobe of the prostate. J Ant 1962; 96:443.
- Blennerhassett JB, Vickery Jr AL: Carcinoma of the prostate gland: An anatomical study of Tumor location. Cancer 1960;

- 19:980.
11. Gaynor EP: Zur fvage des prostatakeveses, virchows Arch(A) 1938; 301:602.
 12. Byar DP, Mostofi FK, The veterans administration cooperative urological research Group: Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Cancer 1972; 30:5.
 13. Thoms R, Lewis RW, Sarma DP et al : Accurate clinical staging by histopathologic grading in prostatic cancer(abstr). J Urol (Suppl) 1981; 125:168
 14. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR: Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. J Urol 1982; 127:919.
 15. Guileyardo JM, Sarma DP, Johnson WD et al : incidental prostatic carcinoma : tumor extent versus histologic grade J Urol 1982; 20:4).
 16. Lange PH, Narayan P: Understaging and undergrading of prostate cancer. U vol 1983; 21:113.
 17. Garrett JE, Oyasu R, Grajhack JT: The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason, S classification of radical prostatectomy specimens. J Urol 1984; 131:690.
 18. Vickery Jr Al , Kerr Jr Ws: Carcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy . A clinicopathological survey of 187 cases followed for 5 years and 148 cases followed for 10 years. Cancer 1963; 16:1598.
 19. Gleason DF, Mellinger GT, The veterans Administration prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging J Urol 1974; 111: 58.
 20. Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma . Intannenbaum M(ed): Urologic pathology : The prostate, P.171. Philadelphia , Lea Febiger.
 21. Harada M, Mostofi FK, Corle DK et al : Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate . Cancer treat Rep 1977; 61:223.
 22. Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AC et al : Histologic grading study of prostate adenocarcinoma : The development of a new system and comparison with other methods- A preliminary study . cancer 1982; 49:525.
 23. Broders AC: Epithelioma of the genitourinary Organs. Ann surg 1922; 75:574.
 24. Broders AC: Carcinoma : Crading and practical application. Arch pathol 1926; 2:376.
 25. American Joint Committee for cancer staging and End Results Reporting: Manual for staging of cancer , P 123. New Jersey. whiting Press, 1978.
 26. American Joint committee on cancer: Manual for staging of cancer 2nd ed, p 259. Philadelphia , JB Lippincott , 1983.
 27. Golimbu M, Morales P: Stage A2 prostatic carcinoma should staging system be reclassified? Urol 1979; 13:592.
 28. Brunce AW, O, Cleiveachain F, Morales A et al : Carcinoma of the prostate: A critical look at , staging J Urol 1977; 117:319.
 29. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE: Incidental carcinoma of the prostate: A Review of the literature and critical Reappraisal of classification. J Urol 1980; 124:626.
 30. Murphy GP, Gaeta JF, Pickven J et al : Current status of classification and staging of prostate cancer. Cancer 1980; 45:1889.
 31. Schoonees R, Palma LD, Gaeta JF et al : Prostatic carcinoma treated at categorical center. Clinical and pathologic observations, Ny state J Med 1972; 72:1021.
 32. Anderson R: Carcinoma of the prostate. Clinical observations and treatment. Acta Chir scand (suppl) 1959; 246.
 33. Corrieve Jr JN, Covnog JL , Murphy JJ: prognosis in patents with carcinoma of the prostate. Cancer 1972; 25:911.
 34. Calton Jr CE, Dawoud F, Hudgins pet al: Irradiation treatment of carcinoma of the prostate: A preliminary report based on 8 years of experience. J Urol 1972; 108:924.
 35. Varkarakis MJ, Murphy GP, Nelson CMK et al : Lymph node involvement in prostatic carcinoma . Urol clin North AM 1975; 2:197.
 36. Mcmillen SM, Wettlaufer JN: The role of repeat transurethral biopsy in stage A carcinoma of the prostate. J Urol 1976; 46:759.
 37. De vere white R, Paulson DF, Glenn JF: The clinical spectrum of prostate cancer. J Urol 1977; 117:323.
 38. Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE et al : The national survey of prostate cancer in the united states by the American college of surgeons . J Urol 1982; 127:928.
 39. Moore RA: The morphology of small prostatic carcinoma. J Urol 1935; 33:224.
 40. Rich AR: On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. J Urol 1935; 33:215.
 41. Baron E, Angrist A: Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate after fifty years of age. Arch Pathol 1941; 32:787.
 42. Lundberg S, Berge T: Prostatic carcinoma : An autopsy study . Scand J Urol Nephrol 1970; 4:93.
 43. Mintz ER, Smith GG: Autopsy Findings in 100 cases of prostatic cancer N Engl J Med 211:479, 1935.
 44. Arnheim FK: Carcinoma of the prostate : A study of the postmortem findings in one hundred and seventy-six cases. J Urol 1984; 60:599.
 45. Elkin M, Mueller HP: Metastases from cancer of the prostate. Autopsy and roentgenological findings cancer 1954; 7:1246.
 46. Mccheffy GJ: Carcinoma of the prostate gland : Efficacy of method of examining prostatic tissue removed by transurethral resection to make a pathologic diagnosis of carcinoma. proc staff Mayo Clin 1940; 15:458.
 47. Denton SE, Choy SH , Valk WL: Occult prostatic carcinoma diagnosed by the step-section technique of the surgical specimen. J Urol 1965; 93:296.
 48. Delides Os, Baltopoulos G, Papaharalampous NX: Latent carcinoma of the prostate: The probability of identifying small lesions in routine histology. Br J Urol 1976; 48:207 .
 49. Golimbu M, Glasser J, Schinella R et al: Stage A prostate cancer from pathologist's viewpoint. Urol 1982; 18:124 .
 50. Boyer RJ, Kaufman JJ, Goodwin WE: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients . J Urol 1977; 117:208.
- ۵۱- دکتر سیم فروش ناصر، دکتر جمالی منصور، اعمال جراحی پروستات از طریق مجرای ادرار، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، شماره پنجم و ششم - سال ۱۳۶۰؛ صفحه ۱۱۷-۱۲۶