

# Antygen specyficzny dla prostaty – PSA u kobiet

## Prostate specific antigen in women

Michał Kunicki, Stanisław Radowicki

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

*PSA – antygen specyficzny dla prostaty, jest uznanym markerem mającym znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu raka stercza. Ostatnie lata przyniosły informacje o występowaniu tego antygeny u kobiet.*

*W pracy przedstawiono przegląd literatury dotyczący występowania oraz roli jaką może spełniać ten antygen u kobiet.*

Słowa kluczowe: **antygen specyficzny dla prostaty-PSA / kobieta / gruczoł sutkowy /**

### Summary

*PSA–prostate specific antigen is considered to be a useful marker in the diagnosis and monitoring of prostate cancer. Currently, PSA was also detected in serum and tissues of women.*

*We reviewed the literature dealing with the existence and role of this marker in women.*

Key words: **Prostate specific antigen-PSA / women / breasts /**

Antygen specyficzny dla prostaty został po raz pierwszy wykryty w płynie nasiennym w 1971 roku przez Harę i wsp. i nazwany gamma-seminoproteiną [1].

W 1973 roku Li i Beling dokonali dalszego oczyszczenia odkrytego białka i wyizolowany przez siebie związek nazwali białkiem „E”, natomiast w 1978 roku Sensabaugh określił je jako białko „p 30” [2-3]. Rok później Wang i wsp. uzyskali z tkanek prostaty białko, które zarówno pod względem immunologicznym jak i biochemicznym, było identyczne z białkiem wyizolowanym z nasienia. Wyizolowaną substancję białkową nazwano PSA- antygen specyficzny dla prostaty [4].

W 1980 roku Papsidero stwierdził obecność PSA w surowicy mężczyzn i potwierdził jego molekularne podobieństwo do antygeny wyizolowanego z tkanek prostaty [5].

W tym samym roku Kuriyama i wsp. określili średnie stężenie antygeny w surowicy zdrowych mężczyzn a w 1981 roku Wang i wsp. stwierdzili, że podwyższone stężenia antygeny występują u mężczyzn z rozpoznaniem łagodnym przerostem prostaty, jak również u tych, u których rozpoznano raka prostaty w różnych stopniach klinicznego zaawansowania [6-7].

### Adres do korespondencji:

Michał Kunicki  
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej w Warszawie  
ul. Karowa 2,00-315 Warszawa  
tel. (48) 22 5955452  
e-mail: mkunicki@op.pl

Otrzymano: 15.03.2010  
Zaakceptowano do druku: 01.09.2010

W 1981 roku Nadij i wsp. udowodnili, że PSA może być wykorzystany jako diagnostyczny marker służący do rozpoznania raka prostaty [8]. Natomiast Chu i wsp. stwierdzili, że istnieje ścisła zależność pomiędzy wielkością gruczołu krokowego mierzonego w badaniu ultrasonograficznym a stężeniem antygenu w surowicy [9].

W 1986 roku Myrtle określili zakres referencyjny PSA dla zdrowych mężczyzn, podając jego wartość pomiędzy 0,0 a 4,0 ng/ml [10]. W tym samym roku FDA (Agencja do Spraw Żywności i Leków) dopuściła na rynek pierwszy komercyjny test do wykrywania raka prostaty.

W 1992 Carter podał definicję „objętości PSA” (szybkość zmian stężeń antygenu mierzonego w odstępach półrocznych), a rok później Benson wykorzystując stałą proporcję elementów nabłonka do podścieliska gruczołu oraz określając zależność między objętością gruczołu a stężeniem markera, wprowadził pojęcie gęstości PSA [11, 12].

Zależności pomiędzy stężeniami PSA w surowicy a wiekiem mężczyzn zostały pokazane w badaniach Oesterlinga i Dalkina [13-15]. Wykazali oni, że stężenia antygenu w surowicy zwiększają się wraz z wiekiem badanych mężczyzn.

W 1994 roku uznano, że PSA jest markerem przydatnym w badaniach populacyjnych mających na celu wykrycie osób zagrożonych rozwojem raka stercza [13-15].

PSA jest serynową proteazą o masie cząsteczkowej około 30 kD wykazującą aktywność enzymatyczną podobną do chymotrypsyny [16-18]. Gen kodujący antygen należy do rodziny ludzkich genów kalikreiny, które oprócz genu kodującego PSA zawierają jeszcze 2 geny: trzustkowo/nerkową kalikreinę (H KLK1) oraz gruczołową kalikreinę (HKLK2). Gen kodujący PSA nazywany jest również ludzką kalikreina 3 (HKLK3) [19]. Wszystkie 3 geny zgrupowane są w chromosomie 19q13.3-q13.4 [20]. PSA jest syntetyzowany jako propeptyna, która pozbawiona jest aktywności enzymatycznej. Pod wpływem kalikreiny 2 po usunięciu kilku N-końcowych aminokwasów antygen zyskuje aktywność proteolityczną [21-23].

Badania *in vivo* i *in vitro* wykazały, że transkrypcja genu kodującego PSA w prostaty jest regulowana przez androgeny i progestageny. Mniejsze znaczenie odgrywiają gliko- i mineralokortykoidy.

Wyniki badań oceniających wpływ hormonów płciowych na syntezę antygenu w liniach komórek prostaty udowodniły, że estrogeny, nie tylko nie powodują ekspresji antygenu, ale dodatkowo blokują działanie androgenów i progestagenów. Wyniki najnowszych badań eksperymentalnych wykazały, że estrogeny mogą nasilać, bądź hamować wpływ androgenów na komórki prostaty. To, który z mechanizmów działania zostanie uaktywniony, zależy od zawartości w komórce poszczególnych rodzajów receptorów estrogenowych (typu  $\alpha$  lub  $\beta$ ). Pobudzenie przez estradiol receptorów typu  $\alpha$  powoduje blokowanie działania androgenów na komórki prostaty [24-27].

W surowicy krwi PSA występuje w 3 formach: [28-29].

1. PSA połączone z  $\alpha_1$ -antychymotrypsyną (PSA-ACT), tzw. PSA związane; kompleks ten stanowi około 80 % (45-95 %) immunoreaktywnego PSA i ma masę cząsteczkową około 100 kDa.
2. PSA połączone z  $\alpha_2$ -makroglobuliną; (PSA-A2M) wartość diagnostyczna tego kompleksu nie jest do końca poznana, a samo połączenie z powodu blokowania przez

globulinę dostępu przeciwciał do PSA nie jest wykrywane za pomocą metody ELISA.

3. Postać wolna PSA. Masa cząsteczkowa tej formy wynosi około 330 kDa. Wolne PSA nie jest połączone z inhibitorami proteaz.

Główną rolą PSA, który występuje w dużych ilościach w płynie nasiennym (1-2g/l) jest dokonywanie proteolitycznego rozszczepiania inhibitora ruchliwości nasienia- semenogelinu I i II, co powoduje upłynnienie nasienia po ejakulacji [30]. U zdrowych mężczyzn stężenie PSA zwykle jest mniejsze od 4,0 ng/ml, natomiast u mężczyzn z rakiem prostaty stężenia zwykle przekraczają w surowicy 10,0 ng/ml. Poznanie struktury antygenu i jego połączeń z białkami pozwoliło na stworzenie nowych metod diagnostycznych. Szczególne znaczenie kliniczne ma możliwość oznaczenia wolnej frakcji antygenu (PSA-F). Wykazano, że zawartość odsetkowa wolnej frakcji PSA w stosunku do całkowitego antygenu (PSA-F/PSA-T) jest znamienne niższa u chorych z rakiem stercza w porównaniu do chorych z gruczolakiem.

Powyższe oznaczenie jest istotne u mężczyzn, których stężenia całkowitego antygenu mieszczą się w tzw. „szarej strefie” (4-10 ng/ml). Jeśli odsetkowa zawartość PSA-F/PSA-T jest mniejsza od 10% oznacza to istotnie wyższe prawdopodobieństwo raka, natomiast wyższa od 25% zwykle wskazuje na gruczolaka stercza [31].

Wyniki prac wykazały, że PSA pobudza syntezę czynników wzrostu takich jak: insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 -IGF-1 oraz czynnik wzrostu guzów beta- TGF-beta. Wykazano ponadto, że PSA jest inhibitorem białka C [32-33]. Rozwój ultraczułych metod diagnostycznych takich jak polimerazowa reakcja łańcuchowa (PCR), pozwolił na wykrycie obecności PSA w różnych tkankach i płynach ustrojowych [34]. Obecność PSA stwierdzono w wysięku opłucnej, w płynie uzyskanym z wodobrzusza oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym [34-36].

Wykazano, że stężenie PSA w płynie owodniowym wzrasta wraz z czasem trwania ciąży, a dominującą postacią jest frakcja wolna antygenu [37]. Kolejne badania dowiodły, że u płodów z trisomią i anencefalią stężenie antygenu w płynie owodniowym jest mniejsze w porównaniu do zdrowych płodów [38]. Obecność antygenu stwierdzono w potworniaku jajnika, przerzutach czerniaka, nabłonkowych guzach płuc i nowotworze ślinianki [39-41].

Zaobserwowano spadek stężenia surowiczego PSA u osoby po wykonanej operacji gruczolakoraka jelita grubego [42].

Badania histochemiczne wykazywały obecność PSA w gruczolach okołoodbytnicznych i okołocewkowych [43, 44]. Na podstawie tych prac Wernert zaproponował by gruczolę okołocewkową uważać za główne źródło PSA u kobiet, nazywając je „męską prostatą” [45].

Przez wiele lat uważano, że antygen PSA nie występuje w surowicy krwi u kobiet a jego obecność traktowana była jako artefakt [46]. Dopiero rozwój ultraczułych metod diagnostycznych pozwolił na wykrycie antygenu PSA w surowicy krwi kobiet [47]. Zastanawiający jest fakt, że antygen PSA nie jest stwierdzony u wszystkich zdrowych kobiet. Wykazano, że częstość wykrytego całkowitego antygenu w surowicy zdrowych kobiet waha się od 1,5% do 29%. Wielkość ta zależy od rodzaju jak też od czułości zastosowanej metody [48]. Dominującą formą w surowicy u zdrowych kobiet jest wolna frakcja antygenu PSA [49].

Na początku lat 90. XX wieku badania skupiły się na określeniu roli, jaką może pełnić PSA w gruczole sutkowym. Za miejsce jego wytwarzania w sutku uważa się komórki nabłonka przewodów, chociaż wyniki niektórych badań wykazują, że głównym źródłem PSA są adipocyty tkanki tłuszczowej i endotelium naczyń włosowatych [50, 51]. Ultraczułe metody oznaczania PSA, oraz badania immunohistochemiczne pozwoliły wykryć obecność antygeny PSA w cytozolu uzyskanym ze złośliwych guzów sutka [52]. PSA występuje w około 30% guzów sutka w stężeniu większym od 0,03ng/mg tkanki. Wykazano, że kobiety z PSA „pozytywnymi” guzami charakteryzują się lepszym rokowaniem i dłuższym okresem przeżycia niż kobiety, u których antygen jest nieobecny w guzie.

Badania dowiodły także, że PSA „pozytywne” guzy są częściej hormonalnie zależne (mają więcej receptorów estrogenowych), mają mniejszą rozmiar, krótszą frakcję S (faza replikacji czyli podwojenia ilości kwasu dezoksyrybonukleinowego) w porównaniu do guzów niezawierających antygeny [52]. PSA został wykryty także w biopsjach uzyskanych ze zdrowej tkanki oraz zmian mastopatycznych gruczołów sutkowych [52]. Stwierdzono jego obecność w mleku karmiących kobiet, oraz u kobiet z mlekotokiem [53]. Wykazano, że patologiczna wydzielina sutka (mlekotok) zawiera duże ilości antygeny osiągające w pojedynczych przypadkach stężenie 5000mcg/l. Stężenie to jest 1000-krotnie większe niż stwierdzane w surowicy zdrowych mężczyzn. Dalsze badania wykazały, że u kobiet zagrożonych lub chorych na raka sutka stężenie PSA w tej wydzielinie jest zmniejszone w porównaniu do kobiet zdrowych bez czynników ryzyka raka sutka [54].

Stwierdzono obecność PSA w płynie uzyskanym z aspiracji torbieli sutka [55-58]. Wykazano, że wolna frakcja antygeny (PSA-F) stanowi około 70% całkowitego PSA zawartego w typie I torbieli (index Na/K>1,5), natomiast w typie II torbieli (index Na/K<1,5) przeważa frakcja złożona (PSA-ACT) [56]. Typ I torbieli jest związany z większym prawdopodobieństwem rozwoju raka sutka u kobiet [48].

Tabela I przedstawia miejsca syntezy i występowania PSA u kobiet i mężczyzn.

Ocena frakcji PSA w surowicy kobiet ze zmianami mastopatycznymi oraz z rakiem sutka wykazała, że w przeciwieństwie do kobiet zdrowych dominującą formą antygeny w surowicy krwi u tych kobiet jest PSA związane z antychymotrypsyną (PSA-ACT) [59]. Uważa się, że wolna frakcja PSA lub stosunek wolnej frakcji PSA do PSA związanego z antychymotrypsyną może mieć wartość diagnostyczną w ocenie zarówno łagodnych jak i złośliwych zmian w gruczole sutkowym [60]. W badaniach własnych, w których zastosowaliśmy precyzyjne metody kwalifikacji kobiet, biorąc pod uwagę zarówno fazę cyklu miesiączkowego, profil hormonalny oraz inne czynniki mogące mieć potencjalny wpływ na stężenie antygeny, stwierdziliśmy jego obecność u 39% badanych zdrowych kobiet [61]. W innym badaniu, w którym dokonaliśmy określenia stężeń wolnej frakcji PSA-F i całkowitego PSA-T w surowicy kobiet zdrowych oraz kobiet ze zmianami mastopatycznymi wykazaliśmy, że kobiety ze zmianami mastopatycznymi mają znamienne wyższe stężenia całkowitego PSA niż kobiety zdrowe [62].

Badania dotyczące oceny stężeń antygeny w cyklu miesiączkowym wykazały, że najmniejsze stężenie PSA stwierdza się w fazie folikularnej, a najwyższe w fazie lutealnej cyklu [63].

Tabela I. Miejsca występowania antygeny specyficznej dla prostaty – PSA.

PSA – mężczyźni	PSA – kobiety	PSA – mężczyźni /kobiety
Prostata	Gruczoł sutkowy – komórki nabłonka przewodów	Gruczoły okołocewkowe, okołodbytnicze
Nasienie	Gruczoł sutkowy – adipocyty tkanki tłuszczowej, endotelium naczyń włosowatych?	Nowotwory: płuca, jelito grube, ślinianka, czerniak
	Mleko karmiących kobiet	
	Płyn owodniowy	
	<i>Endometrium</i>	
	Potworniak jajnika, rak sutka	

Podobne zależności uzyskano oceniając stężenie antygeny w ślinie [64]. W badaniach eksperymentalnych PSA zostało wykryte w błonie śluzowej macicy. Autorzy pracy postulują, że antygen może brać udział, w regulacji przepływu krwi w błonie śluzowej, odpowiadać za cykliczne zmiany związane z cyklem miesiączkowym oraz odgrywać bliżej nieokreśloną rolę w implantacji zarodka [65].

U kobiet z rozpoznany zespół policystycznych jajników i idiopatycznym hirsutyzmem wykazano, że stężenie PSA w surowicy jest znamienne wyższe niż w grupie zdrowych kobiet [66, 67]. PSA może być uważany za nowy marker hiperandrogenizmu u kobiet, chociaż jego rola w tej patologii nie jest jasna [68].

Przedstawione wyniki badań, jednoznacznie wskazują, że antygen specyficzny dla prostaty – PSA nie może być obecnie traktowany, wyłącznie jako marker swoisty dla chorób tego narządu. Jego obecność w innych tkankach i narządach wskazuje na uniwersalny charakter tego białka w procesach metabolicznych.

Wyniki dotychczasowych prac dotyczących kobiet wskazują, że PSA odgrywać może istotną rolę zarówno w procesach fizjologicznych związanych z cyklem miesiączkowym, jak też stanowić ważny składnik procesów patologicznych związanych z narządem rodnym.

Dokładne określenie znaczenia PSA u kobiet wymaga dalszych badań.

Michał K, et al.

## Piśmiennictwo

- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, [et al.]. Some physicochemical characteristics of gamma-seminoprotein: an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids secretion. *VII Nihon Hoigaku Zasshi*. 1971, 25, 322-324. Japanese.
- Li T, Beling C: Isolation and characterisation of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril*. 1973, 24, 134-144.
- Sensabaugh G. Isolation and characterisation of a semen specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci*. 1978, 23, 106-115.
- Wang M, Valenzuela L, Murphy G, [et al.]. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979, 17, 159-163.
- Papsidero L, Wang M, Valenzuela L, [et al.]. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980, 40, 2428-2432.
- Kuriyama M, Wang M, Papsidero L, [et al.]. Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res*. 1980, 40, 4658-4662.
- Wang M, Papsidero L, Kuriyama M. Prostatic antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981, 2, 89-96.
- Nadji M, Tabei S, Castro A, [et al.]. Prostate specific antigen: an immunostrogenic marker for prostatic neoplasms. *Cancer*. 1981, 48, 1229-1232.
- Chu T. Prostate specific antigen and early detection of prostate cancer. *Tumor Biol*. 1997, 18, 123-134.
- Myrtle J, Klimley P, Ivor L, [et al.]. Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Advances in Cancer Diagnosis, Hy- britech. Inc*. 1986.
- Carter H, Morell C, Pearson J, [et al.]. Estimation of prostatic growth using serial PSA measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Res*. 1992, 52, 3323-3328.
- Benson M, Whang I, Pantuck A, [et al.]. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992, 147, 815-816.
- Catalona W, Ritchie J, Ahmann F, [et al.]. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol*. 1994, 151, 1283-1290.
- Oesterling J, Jacobsen S, Klee G, [et al.]. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol*. 1995, 154, 1090-1095.
- Dalkin B, Ahmann F, Kopp J. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol*. 1993, 150, 1837-1839.
- Duffy M. PSA as a marker for prostatic cancer: a critical review. *Ann Clin Biochem*. 1996, 33, 511-519.
- Lilja H. Prostate specific antigen: molecular forms and the human kallikrein gene family. *Br J Urol*. 1997, 79, Suppl 1, 44-48.
- McCormack R, Rittenhouse H, Finlay J, [et al.]. Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*. 1995, 45, 729-744.
- Kumar A, Goel A, Hill T, [et al.]. Expression of human glandular kallikrein, hK2, in mammalian cells. *Cancer Res*. 1996, 56, 5397-5402.
- Logvren J, Rajakoski K, Karp M, [et al.]. Activation of the zymogen form of prostate specific antigen by human glandular kallikrein 2. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997, 238, 549-555.
- Kuriyama M, Wang M, Papsidero L, [et al.]. Quantitation of prostate specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res*. 1980, 40, 4658-4662.
- Yu H, Diamandis E, Levesque M, [et al.]. Expression of the prostate-specific antigen gene by a primary ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 1995, 55, 1603-1606.
- Yu H, Diamandis E, Monne M, [et al.]. Oral contraceptive-induced expression of prostate-specific antigen in the female breast. *J Biol Chem*. 1995, 270, 6615-6618.
- Yu H, Diamandis E, Zarghami N, [et al.]. Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*. 1994, 32, 291-300.
- Zarghami N, Grass L, Diamandis E. Steroid hormones regulation of prostate specific antigen gene expression in breast cancer. *Br J Cancer*. 1997, 75, 579-588.
- Bangama C, Rietbergen J, Kranse R, [et al.]. The free- to- total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol*. 1997, 157, 2191-2196.
- Zhu Y, Cai L, Huang Y, [et al.]. Receptor isoform and ligand-specific modulation of dihydrotestosterone-induced prostate specific antigen gene expression and prostate tumor cell growth by estrogens. *J Androl*. 2005, 26, 500-508.
- Lilja H, Oldbring J, Rannevik G, [et al.]. Seminal vesicle-secreted proteins and their reactions during gelation and liquefaction of human semen. *J Clin Invest*. 1987, 80, 281-285.
- Egawa S, Soh S, Ohori M, [et al.]. The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan. *Cancer*. 1997, 79, 90-98.
- Cohen P, Graves H, Peehl D, [et al.]. Prostate specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992, 75, 1046-1053.
- Catalona W, Smith D, Wofert R, [et al.]. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate screening. *JAMA*. 1995, 274, 1214-1220.
- Chan J, Stampfer M, Giovannucci E, [et al.]. Plasma insulin-like growth factor-1 and prostate cancer risk: a prospective study. *Science*. 1998, 279, 563-566.
- Stenman U, Leinonen J, Alfthan H, [et al.]. A complex between prostate-specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*. 1991, 51, 222-226.
- Manello F, Miragoli G, Bianchi G, [et al.]. Prostate-specific antigen in pleural effusions. *Clin Chem*. 1997, 43, 847-848.
- Manello F, Miragoli G, Bianchi G, [et al.]. Prostate-specific antigen in ascitic fluid. *Clin Chem*. 1997, 43, 1461-1462.
- Melegos D, Freedman D, Diamandis E. Prostate specific antigen in cerebrospinal fluid. *Clin Chem*. 1997, 43, 855.
- Melegos D, Yu H, Allen L, [et al.]. Prostate specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Clin Biochem*. 1996, 29, 555-562.
- Tremblay R, Deperthes D, Mailloux J, [et al.]. Kallikreins expression in a mature cystic ovarian teratoma. *J Clin Lab Anal*. 1996, 10, 229-231.
- Bodey B, Bodey B jr, Kaiser H. Immunocytochemical detection of prostate specific antigen expression in human primary and metastatic melanomas. *Anticancer Res*. 1997, 17, 2343-2346.
- Zarghami N, Levesque M, D'Costa M, [et al.]. Frequency of expression of prostate-specific antigen mRNA in lung tumors. *Am J Clin Pathol*. 1997, 108, 184-190.
- van Krieken J. Prostate marker immunoreactivity in salivary gland neoplasms. A rare pitfall in immunohistochemistry. *AM J Surg. Pathol*. 1993, 17, 410-414.
- Yamamoto M, Miyake H. Raised prostate-specific antigen in adeno- carcinoma of the colon. *Int Urol Nephrol*. 1997, 29, 221-225.
- Iwakiri J, Granbois K, Wehner N, [et al.]. An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*. 1993, 149, 783-786.
- Kamoshida S, Tsutsumi Y. Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland. *Hum Pathol*. 1990, 21, 1108-1111.
- Werner N, Albrecht M, Sesterhenn I, [et al.]. The 'female prostate': location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol*. 1992, 22, 64-69.
- Wang M, Valenzuela L, Murphy G, [et al.]. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979, 17, 159-163.
- Yu H, Diamandis E. Ultrasensitive time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen in serum and preliminary clinical studies. *Clin Chem*. 1993, 39, 2108-2114.
- Malatesta M, Mannello F, Sebastiani M, [et al.]. Differential distribution of soluble and complexed forms of prostate specific antigen in cyst fluids of women with gross cystic breast disease. *J Clin Lab Anal*. 2001, 15, 81-86.
- Melegos D, Diamandis E. Diagnostic value of molecular forms of prostate specific antigen for female breast cancer. *Clin Biochem*. 1996, 29, 193-200.
- Yu H, Diamandis E, Levesque M, [et al.]. Prostate specific antigen in breast cancer benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 1996, 40, 171-178.
- Zaviacic M, Ablin R, Ruzickova M, [et al.]. The normal female and the male breast epithelium does not express prostate-specific antigen. Preliminary immunohistochemical observations of autopsy breast tissues. *Gen Physiol Biophys*. 1999, 18, Suppl 1, 41-44.
- Diamandis E, Yu H, Sutherland D. Detection of prostate specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 1994, 32, 301-310.
- Yu H, Diamandis E. Prostate specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem*. 1995, 41, 54-58.
- Sauter E, Daly M, Linahan K, [et al.]. Prostate specific antigen in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996, 5, 967-970.
- Diamandis E, Yu H, Lopez-Otin C. Prostate specific antigen- a new constituent of breast cyst fluid. *Breast Cancer Res Treat*. 1996, 38, 259-264.
- Filella X, Molina R, Alcover J, [et al.]. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *Int J Cancer*. 1996, 68, 424-427.
- Filella X, Molina R, Alcover J, [et al.]. Prostate specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *The Prostate*. 1996, 29, 311-316.
- Lai L, Erbas H, Lennard T, [et al.]. Prostate-specific antigen in breast cyst fluid: possible role of prostate specific antigen in hormone-dependent breast cancer. *Int J Cancer*. 1996, 66, 743-746.
- Black M, Giai M, Ponzoni R, [et al.]. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women. *Clin Cancer Res*. 2000, 6, 467-473.
- Borchert G, Melegos D, Tomlinson G, [et al.]. Molecular forms of prostate specific antigen in the serum of women with benign and malignant breast diseases. *Br J Cancer*. 1997, 76, 1087-1094.
- Radowski S, Kunicki M, Wierzbna W. Ocena częstości występowania antygenu specyficznego dla prostaty-PSA w surowicy krwi kobiet zdrowych. *Ginekol Pol*. 2006, 77, 922-925.
- Radowski S, Kunicki M, Bandurska-Stankiewicz E. Prostate-specific antigen in the serum of women with benign breast disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008, 138, 212-216.
- Zarghami N, Grass L, Diamandis E. Steroid hormones regulation of prostate specific antigen gene expression in breast cancer. *Br J Cancer*. 1997, 75, 579-588.
- Askoy H, Akcay F, Umudum Z, [et al.]. Changes of PSA concentrations in serum and saliva of healthy women during the menstrual cycle. *Ann Clin Lab Sci*. 2002, 32, 31-36.
- Clements J, Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994, 78, 1536-1539.
- Galadari I, Al-Mazroei L, Alkaabi J. Prostatic-specific antigen and idiopathic hirsutism in females. *Int J Dermatol*. 2004, 43, 275-277.
- Gullu S, Emral R, Asik M, [et al.]. Diagnostic value of prostatic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol Invest*. 2003, 26, 1198-1202.
- Melegos D, Yu H, Ashok M, [et al.]. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997, 82, 777-780.