

مقایسه سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات در مبتلایان به سرطان پروستات و برخی سرطان‌های غیر پروستاتی

دکتر هادی خرازی*؛ دکتر نسرین امیری فرد**؛ دکتر منصور رضایی***

چکیده:

سابقه و هدف: تاکنون آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA)، به عنوان یک شاخص آنتی ژنیک مهم سرطان پروستات و یک آنتی ژن مخصوص بافت پروستات محسوب می‌شود، ولی در چند سال اخیر، با استفاده از تکنیک‌های مختلفی آن را از عصاره بافت‌های مختلف سرطانی زنان و مردان مبتلا (بامنشأ غیر پروستاتی) نیز استخراج کرده‌اند. این امر، می‌تواند اختصاصیت PSA را نسبت به بافت پروستات مورد تردید قرار دهد؛ لذا پژوهش حاضر با هدف مقایسه سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات در مبتلایان به سرطان پروستات و برخی سرطان‌های غیر پروستاتی انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی می‌باشد که با روش نمونه‌گیری در دسترس از میان مراجعین به بیمارستان‌های امام خمینی تهران، مرکز انستیتو تحقیقات کانسر و مرکز آموزشی درمانی طالقانی کرمانشاه طی سال‌های 1379 تا 1380 انجام شده است. نمونه تحت مطالعه 167 نفر شامل 29 فرد سالم و 138 بیمار (62 نفر زن و 76 نفر مرد) مبتلا به 23 نوع سرطان‌های پروستاتی و غیر پروستاتی بودند. برای اندازه‌گیری سطح سرمی PSA، از روش ایمنونورادیومتریک (IRMA) استفاده شد. داده‌های به دست آمده با استفاده از آماره‌های توصیفی و آزمون‌های آماری T مستقل و من‌ویتنی ارائه گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد میزان سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات ($66/31 \pm 29/21$) نسبت به سایر انواع سرطان‌ها در مردان ($0/96 \pm 0/65$) دارای اختلاف معناداری است ($P < 0/001$). همچنین میزان سرطان کولون ($11/84 \pm 11/7$) نیز در مقایسه با سایر سرطان‌های غیر پروستاتی اختلاف معناداری را نشان داد ($P < 0/04$). بین میزان سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به سرطان‌های غیر پروستاتی ($0/96 \pm 0/65$) و افراد سالم ($1/38 \pm 0/96$) اختلاف معناداری وجود داشت. میزان سطح سرمی PSA در زنان سالم ($0/045 \pm 0/035$) در مقایسه با زنان مبتلا به سرطان سینه ($0/2 \pm 0/11$) اختلاف معناداری را نشان داد ($P < 0/001$).

بحث: اگرچه نتایج به دست آمده در این طرح نشان‌دهنده مقادیری از PSA در سرم افراد مبتلا به سرطان‌های غیر پروستاتی می‌باشد، اما جز در یک نوع سرطان در مردان (کولون) و در زنان (سینه)، این مقادیر در حد طبیعی بود. با عنایت به نتایج این بررسی می‌توان نتیجه گرفت اگرچه پروستات به عنوان منشأ اصلی سنتز PSA می‌باشد، ولی اختصاصی بودن آن در سرطان پروستات تا حدودی مورد تردید است؛ بنابراین پتانسیل پاراکلینیکی PSA می‌تواند برای پیش‌آگهی بیماری و تشخیص بعضی از سرطان‌های غیر پروستاتی مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: سرطان، سطح سرمی، آنتی ژن اختصاصی پروستات.

«دریافت: 1383/1/25 پذیرش: تابستان 1383»

*دانشیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

* استادیارانکولوژی گروه بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. *** استادیار آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه.

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بلوار شهید بهشتی، بیمارستان طالقانی، مرکز مطالعات و توسعه آموزش پزشکی، تلفن: 0831-8367332.

مقدمه :

نقش PSA در بافت‌های دیگر

به خوبی شناخته شده است، ولی بعضی از پژوهشگران معتقد هستند که این پروتئین می‌تواند به عنوان یک فاکتور رشد سلولی عمل نماید (۱۱ و ۱۲). PSA به اشکال مختلف در پلاسما موجود است؛ از جمله قسمت اعظم آن به آلفا آنیوکیموتریپسین (ACT) و مقدر کمی از آن به آلفادوماکروگلوبولین (AMG) متصل است. هردو پروتئین مذکور (ACT و AMG) از پروتئین‌های عادی پلاسما هستند که با اتصال به پروتئین‌ها از عمل آن‌ها جلوگیری می‌کند (۱۳).

امروزه اندازه‌گیری PSA آزاد و PSA متصل به ACT در پاراکلینیک به جای روش معمول تعیین توتال PSA پیشنهاد و جایگزین شده است (۱۴). اگرچه PSA در حال حاضر به عنوان یک شاخص تو موری مهم برای سرطان پروستات و همچنین یک آنژیژن اختصاصی بافت پروستات مطرح می‌باشد، گزارش‌های

آنژیژن اختصاصی پروستات (PSA) ^۱ برای اولین بار توسط Hara و همکارانش در سال ۱۹۷۱ به عنوان جزئی طبیعی در مایع منی با غلظت بالای ^{۱۰۶} میکروگرم در لیتر کشف گردید (۱). PSA در سال ۱۹۷۹ از بافت پروستات جدا شد (۲) و در سال ۱۹۸۰ افزایش سطح سرمی آن در بیماران مبتلا به سرطان پروستات و بعد از آن به عنوان یک تومور مارکر اختصاصی در تشخیص، درمان و پی‌گیری بیماران به کار گرفته شد (۷-۳). PSA آنژیژن است پروتئینی که در خانواده سرین پروتئینازها قرار می‌گیرد و فعالیت مشابه کیموتریپسین دارد. از طرف دیگر بر اساس عملکرد، ساختمان و جایگاه ژنی عضو خانواده کالیکرئین‌ها ^۲ محسوب می‌شود (۱۰-۸).

نقش فیزیولوژیکی مهم PSA در ذوب لخته منوی (منی منعقد شده) متعاقب انزال می‌باشد. گرچه

سینه و سایر سرطان‌ها می‌دانند (۲۸ و ۲۹). تحقیقات اخیر نشان داده است که در بیماران دارای سطح کم غلظت PSA بافتی در مقایسه با بیماران دارای سطح زیاد غلظت، سیر پیشرفت بیماری سریع‌تر و مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات بیشتر است (۳۰). هنوز تأثیرات متفاوت فیزیولوژیکی و نظریات مختلف در مورد منشأ سنتز PSA در بافت‌های سرطانی غیرپروستاتی و سالم مطرح می‌باشد (۳۱ و ۳۲)؛ لذا این سؤال مطرح است که آیا افراد مبتلا به سرطان با منشأ غیرپروستاتی قادر به سنتز PSA می‌باشند؟ در صورت مثبت بودن پاسخ

متعددی در چند ساله اخیر دال بر وجود PSA در شرایط طبیعی و پاتولوژیکی در بافت‌ها، سرم و سایر مایعات بیولوژیکی نظیر شیر، مایع بند ناف، CSF، غدد اطراف مجاری ادراری - تناسلی و غدد آنوسی با منشأ غیر پروستاتی در نزد مردان و زنان می‌باشد (۲۷-۱۵). با وجود این هنوز نقش فیزیولوژیکی PSA به خوبی شناخته نشده است و محققین دو عملکرد متضاد برای آن قایل هستند، به طوری که گروهی آن را مولکولی سودمند با فعالیت سرکوبگرانه توموری می‌شناسند و تعدادی آن را با اثر زیان‌آور بر بافت پروستات،

1. Prostate Specific Antigen

2- Kallikrein

روش ایمنورادیومیتریکی (IRMA) صورت گرفت.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی می‌باشد که نمونه‌ها در آن با روش نمونه‌گیری دردسترس آزمایشگاه مراجعین به

سؤال فوق به چه میزانی در سرطان‌های مختلف PSA سنتز می‌شود؟ به منظور دستیابی به پاسخ سؤالات فوق این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات مبتلایان به سرطان پروستات و تعدادی از سرطان‌های غیرپروستاتی با

شدند. در ضمن برای تأیید سلامت پروستات آنان آزمایش PSA به عمل آمد و آنان که PSA کمتر از 4ng/ml داشتند، به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. از تمامی افراد نمونه گری خون به میزان ۳ سی سی به عمل آمد و سرم بیماران دردمای ۶۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری گردید.

اندازه گیری سطح سرمی PSA باتکنیک حساس ایمنورادیومتریکی و استفاده از دستگاه گاما کانتر کونترن II انجام شد. حداقل توانایی شناسایی در این روش ۰/۰۰۴ نانوگرم / میلی لیتر بود. برای تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون های T برای مساوی بودن واریانسها و T برای مقایسه میانگینها با دو روش واریانس ترکیبی و مجزا استفاده شد. همچنین میانگین PSA سرم برحسب نوع تومور در هر دو جنس با استفاده از آزمون من ویتنی محاسبه شد.

یافته ها :

در این بررسی، اندازه گیری سطح سرمی PSA در سه گروه در هر دو جنس انجام گردید و با

بیمارستان های امام خمینی تهران ، مرکز انستیتو تحقیقات کانسر و مرکز آموزشی درمانی طالقانی کرمانشاه طی سال های ۱۳۷۹ الی ۱۳۸۰ پس از تشخیص قطعی پاتولوژیست انتخاب شدند. تعداد ۱۶۷ نفر شامل ۱۳۸ بیمار مبتلا به سرطان پروستات و غیرپروستاتی (۶۲ زن و ۷۶ مرد) که تحت شیمی درمانی و یا رادیوتراپی نبودند، از نظر نوع تومور و میزان PSA سرم مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بررسی ۲۳ نوع سرطان که ۱۶ نوع آن شامل پروستات، کولون، کبد، فک، حنجره، لنفوم، ملانوم، مری، استخوان، دهان، پانکراس، پوست، ریه، معده، بیضه و زبان در مردان و ۷ نوع شامل سینه، کولون، تخمدان، ریه، تیروئید، واژینال و رحم در زنان بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تعداد ۲۹ فرد ظاهراً سالم (۱۹ زن و ۱۰ مرد) از میان مراجعین به اورژانس بیمارستان طالقانی کرمانشاه که علائم بالینی و یا شکایتی دال بر مشکل پروستات نداشتند، انتخاب

همدیگر مقایسه شدند که شامل موارد ذیل است :
 گروه ۱: شامل ۲۲ نوع تومورهای مختلف با منشأ غیرپروستاتی (متوسط تعداد بیمار برای هر نوع تومور ۵ نفر)؛
 گروه ۲: شامل ۶ بیمار دارای سرطان پروستات و
 گروه ۳ : شامل ۲۹ فرد سالم (غیر مبتلا به سرطان).
 میانگین میزان سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به

1. Immunoradiometric Assay

ه- توزیع میانگین سطح سرمی PSA (ng/ml) در مردان مبتلا به سرطان بر حسب نوع تومور.

انحراف معیار	میانگین PSA	تعداد نمونه	نوع تومور
۲۹/۲۱	۶۶/۳۱	۶	پروستات
۱۱/۷	۱۱/۸۴	۴	کولون
۰/۳۴	۰/۶۲	۴	کبد
۰/۴۱	۰/۸۲	۴	فک
۰/۷۸	۱/۶۴	۴	حنجره
۰/۲۸	۰/۸	۵	لنفوم
۰/۷۹	۱/۲	۳	ملانوم
۰/۳۵	۰/۸۴	۶	مري
۰/۴۴	۰/۶	۳	استخوان
۰/۵۶	۰/۷۵	۴	دهان
۰/۳۶	۰/۸	۵	پانکراس
۰/۱۶	۰/۵۴	۴	پوست
۰/۹۴	۱/۶	۷	ریه
۰/۹۴	۱/۶	۸	معهده
۰/۹۷	۱/۳۷	۵	بیضه
۰/۴۵	۰/۵	۴	زبان

سرطان پروستات ($۶۶/۳ \pm ۲۹/۲$) و کولون ($۱۱/۷ \pm ۱۱/۸۴$) به ترتیب بیشترین مقدار و برای بقیه سرطانها در حد طبیعی بود (جدول ۱). سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با سایر سرطانهای غیرپروستاتی اختلاف معناداری را نشان داد ($p < ۰/۰۰۱$). همچنین سرطان کولون با استفاده از آزمون منویتنی با سایر سرطانهای غیرپروستاتی ($۰/۹۶ \pm ۰/۶۵$) اختلاف معناداری را نشان داد ($p < ۰/۰۴$) (جدول ۲).
 زنان مبتلا به سرطان سینه بالاترین میزان PSA را دارا بودند (جدول ۳). میانگین سطح سرمی PSA در

توزیع میانگین مقایسه میزان سطح سرمی PSA در مبتلایان به سرطان و افراد سالم برحسب جنس.

P-value	میزان سطح سرمی PSA	پارامتر جنس		گروه
		مرد	زن	
۰/۰۰۱	±۰/۶۵	مرد	زن	گروه ۱ (سایر سرطان‌ها)
	۰/۹۶	±۰/۰۷۹		
---	±۲۹/۲	مرد	زن	گروه ۲ (سرطان پروستات)
	۶۶/۳	±۰/۰۳۵		
۰/۰۰۲	±۰/۹۶	مرد	زن	گروه ۳ (افراد سالم)
	۱/۳۸	±۰/۰۴۵		
۰/۱۳۸	±۱۱/۷	مرد	زن	مبتلا به سرطان کولون
	۱۱/۸۴	±۰/۰۴۹		
---	±۰/۱۱	زن	زن	مبتلا به سرطان سینه
	۰/۲	±۰/۰۴۹		

نشان داد (p<۰/۰۰۱) . همچنین میانگین سطح سرمی PSA در زنان سالم (±۰/۰۳۵ / ۰/۰۴۵) با زنان مبتلا به سایر سرطان‌ها اختلاف معناداری را نشان نداد (p<۰/۰۸) .

یافته‌های این پژوهش حاکی از آن بود که میانگین سطح سرمی PSA در مردان مبتلا به سرطان به جز پروستات و کولون و زنان مبتلا به سرطان به جز سینه اختلاف معناداری دارد (P<۰/۰۰۱) . بین میانگین سطح سرمی PSA در مردان سالم در مقایسه با زنان سالم اختلاف معناداری وجود داشت (P<۰/۰۰۲) (جدول ۳) .

توزیع میانگین سطح سرمی PSA (ng/ml) (در زنان مبتلا به سرطان) برحسب نوع تومور .

زنان مبتلا به سرطان سینه (۰/۲±۰/۱۱) و زنان مبتلا به سایر سرطان‌ها (۰/۰۸±۰/۰۷۲) از نظر آماری اختلاف معناداری را

بافت سرطان سینه مشاهده گردید (۳۳). همچنین برخی سرطان‌ها از جمله سینه، کولون و پاراتیروئید از دسته PSA مثبت بوده‌اند که بیشترین مقدار برای سرطان سینه و سپس کولون و پاراتیروئید به دست آمده است. هرچند که روش به‌کاررفته هم از نظر ماده بیولوژیکی (عصاره بافت سرطانی) و هم به‌کارگیری تکنیک حساس آنالیزکننده

ایمونوفلورومتریک با تأخیر زمانی^۱، با مطالعه ما متفاوت بوده است (۳۴). در مورد سرطان کولون این نتایج با یافته این مطالعه هماهنگی دارد، ولی به دلایل ذکرشده مقدار PSA کولون در مطالعه ما بیشتر بوده است، اما در سرطان سینه مقدار قابل‌توجهی PSA به دست نیامد که با نتایج Levesque متفاوت است. گرچه نتایج به دست آمده در این طرح نشان‌دهنده مقادیری از PSA در سرم مردان مبتلا به سرطان‌های غیروستاتی بود، اما جز در یک مورد (کولون) این مقادیر در حد طبیعی (<ng/ml) بود.

نوع تومور	تعداد نمونه	میانگین PSA	انحراف معیار
سینه	۲۱	۰/۲	۰/۱۱
کولون	۶	۰/۰۶	۰/۰۵
تخمدان	۸	۰/۰۵	۰/۰۵
ریه	۳	۰/۰۷	۰/۰۶
تیروئید	۸	۰/۰۱	۰/۰۸
رحم	۹	۰/۰۹	۰/۰۹
واژینال	۷	۰/۰۹	۰/۰۷

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان PSA سرم در افراد مبتلا به سرطان پروستات و پس از آن کولون بیشترین و در سایر سرطان‌ها در حد طبیعی بود. همچنین در زنان مبتلا به سرطان سینه میزان PSA نسبت به سایر سرطان‌ها بیشتر بود.

Levesque و همکارانش در سال

۱۹۹۵ توانستند

از عصاره بافت‌های مختلف سرطانی با منشأ غیروستاتی مقادیر متفاوتی PSA از ۰/۰۰۵ تا ۰/۷۷ نانوگرم به ازای میلی‌گرم بافت توموری به دست آورند که بالاترین مقدار (۰/۷۷) در

هنوز مهم‌ترین منشأ تولید PSA می‌باشد، به طوری که در شرایط طبیعی مقادیر موجود در سرم زنان می‌تواند تا هزار برابر کمتر از مردان باشد (۲۴).

مقادیر کم به دست آمده از PSA در سرم زنان مبتلا به سرطان با زنان سالم اختلاف معناداری رانشان ندارد و مقادیر به دست آمده با توجه به حساسیت روش به کار گرفته شده برای اندازه‌گیری PSA در سرم بسیار

در مورد افزایش PSA در سرطان کولون در حال حاضر دلیل خاصی نمی‌توان ذکر کرد، شاید موارد بررسی شده از نوع متاستاتیک به پروستات باشد. همچنان که در بعضی از انواع تومورهای متاستاتیک از جمله کولون گزارش شده است (۳۵).

در عین حال میانگین مقادیر PSA در مردان سالم نسبت به زنان سالم اختلاف معناداری رانشان داد ($P < 0/002$) که گویای این واقعیت است که بافت پروستات

1. Ultrasensitive time-resolved Immunofluorometric assay

۳۳، ۳۵ و ۳۶)، از جمله مطالعه Black دارد، با این تفاوت که در مطالعه ایشان PSA آزاد و توتال اندازه‌گیری شده است و نشان می‌دهد که PSA آزاد فرم مولکولی شاخصی با ویژگی بالا برای سرطان سینه محسوب می‌شود (۳۷). افزایش جزئی از PSA در زنان مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با زنان سالم این گمان را تقویت می‌کند که می‌تواند به دلیل اختلال در تعادل هورمونی آنان و نتیجتاً سبب انحراف بیان ژن وابسته به

اندک می‌باشد، در حالی که مطالعات دیگری با به کارگیری روش‌های حساستر مقادیر قابل اندازه‌گیری از بافت‌های سرطانی سینه (۳۳ و ۳۶) به دست آورده‌اند که می‌تواند ناشی از تفاوت روش به کار گرفته با مطالعه حاضر باشد (۳۴). در مورد سرطان پستان و اندازه‌گیری PSA سرم افزایش جزئی نسبت به سایر انواع سرطان‌ها نشان داده که تا حد زیادی همسویی با دیگر تحقیقات و گزارش‌ها در این زمینه (

برای افتراق و سنجش بهتر به نظر می‌رسد با تکنیک‌های حساس‌تری بتوان نتایج قابل‌توجه‌تری به دست آورد. نتیجه بعدی اینکه هنوز PSA در تشخیص سرطان پروستات و پی‌گیری بیماری نقش اساسی دارد، حال آنچه به عنوان یک سؤال مهم باقی خواهد ماند، نقش فیزیولوژیکی و آنزیماتیکی PSA در بافت‌های سالم و سرطانی بامنش‌اغیرپروستاتی می‌باشد که می‌تواند در اولویت تحقیقاتی قرار گیرد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و تحقیقات بعضی از پژوهشگران، گمان می‌رود که بیش از این PSA را نتوان تنها به عنوان یک مارکر مولکولی صرف برای بافت پروستات با نقش فیزیولوژیکی اختصاصی آن در ذوب مایع منی دانست، بلکه بایستی در آینده‌ای نزدیک زمینه استفاده از پتانسیل پاراکلینیکی PSA برای پیش‌آگهی بیماری و تشخیص سرطان‌های غیر پروستاتی مورد توجه قرارگیرد و به‌خصوص نقش PSA آزاد در سرطان سینه و

هورمون پروتئینی نظیر PSA باشد؛ به طوری‌که بخشی از نتایج ما با مطالعه Gaii و همکارانش با استفاده از روش HPLC همخوانی دارد (۳۸). در حال حاضر به‌درستی حضور PSA آزاد و باندشده به آلفا-یک-آنتی‌کیموتریپسین در بعضی از بافت‌های سرطانی با منشأ غیرپروستاتی معلوم نیست. یک تعبیر از این حالت این است که بعضی از تومورها علاوه بر سنتز PSA قابلیت سنتز آلفا یک - آنتی‌کیموتریپسین را دارند. قابل‌تعمق اینکه اغلب تومورهای PSA مثبت از سرم زنانی به دست آمده که مقادیر PSA آنها بسیار کم و یا در حد صفر بوده که خود تأییدی بر نظریه Stege یعنی نقش محافظت‌کننده PSA در کنترل و کاهش پیشرفت سرطان می‌باشد (۳۰).

باعنایت به تفاوت در روش‌های به کارگرفته شده سایر محققان در اندازه‌گیری PSA تاحدی مطالعه ما (هرچند محدود) غیراختصاصی‌بودن PSA را با توجه به تحقیقات و گزارش‌های مختلف در دنیا تأیید می‌نماید، اما

پروسه ايجاد آن در زنان مورد
مطالعه بيشترى قرار گيرد.
تشکر و قدرداني:
بدین وسیله از جناب آقای دکتر
نهاوندیان سرپرست محترم
آزمایشگاه بالینی انستیتو
کانسر برای در اختیار گذاردن
بخشی از نمونه های سرطانی تشکر
و قدردانی می شود.

References:

1. Hara M, Inorre T, and Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein: An antigenic component specific for human seminal plasma. Jap J Legal Med 1971; 25:322-326.
2. Wang MC, Valenzuele LA and Chu TM. Purification of human prostate specific antigen. Inves Urol 1979; 17:159-163.
3. Paposidero LD, Wang MC and Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 1980 ; 40:2428-32.
4. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1991; 145: 907-923.
5. Diamandis EP. Prostate-specific antigen - its usefulness in clinical medicine. Trends Endocrinol Metab 1998; 9:310-316.
6. Arcangeli CG, Humphrey PA, Smith DS, Harmon TJ, Shepherd DL, Keetch DW, Catalonal WJ. Percentage of free serum prostate-specific antigen as a predictor of pathologic features of prostate cancer in a screening population. Urology 1998; 51:558-564.
7. Riegman PHJ, Klassen P and Trapman J. Molecular cloning and characterization of nove prostate antigen cDNAs. Biochem Biophys Res Comm 1988; 155:181-188.
8. Schedlich LJ, Bennetts BH and Morris BJ. Primary structure of a human glandular kallikrein gene. DNA 1987; 6:429-437.
9. Diamandis EP, Yousef GM, Luo LY, Magklara MCV. The new human kallikreingere family-implications in carcinogenesis. Trends Endocrinol Metab 2000; 11:54-60.
10. Yousef GM, Obiezu CV, Luo LY, Black MH, Diamandis EP. Prostase Prostase /KLK-L1 is a new member of the human kallikrein gene family, is expressed in the prostate and breast tissues and is hormonally regulated. Cancer Res 1999; 59:4252-56.

11. Lilja H. A kallikrein-like serine protease: in prostatic fluid leaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 1985; 76:1899-1903.
12. Kanety H, Madjar Y. Serum insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2) is increased and IGFBP-3 is decreased in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 229-233.
13. Lilija H, Christensson A and Lovgren T. PSA in serum occur predominantly in complex with alpha-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 7: 1618-25.
14. Pettersson K, Pironen T, et al. Free and complexed PSA: In-vitro stability, epitope map and development of immunofluorometric assays for specific and sensitive detection of free PSA and PSA-Alpha1-antichymotrypsin complex. *Clin Chem* 1995; 41:1480-88.
15. Ablin RJ. PSA and the female prostate. *Clin Chem* 1989; 35: 507-508.
16. Zarghami N, Diamandis EP. Detection of PSA – mRNA and Protein in breast tumors. *Clin Chem* 1996; 42:361-366.
17. Iwakiri J, Grandbois K. An analysis of urinary PSA before and after radical prostatectomy: Evidence for secretion of PSA by the periurethral glands. *J Urol* 1993; 149: 783-786.
18. Diamandis EP, Yuh H, Lopez-otin C. PSA: A new constituent of breast cyst fluid. *Breast cancer Res Treat* 1996; 38:259-264.
19. Yu H, and Diamandis EP. Measurement of prostate specific antigen level in the serum of females and prostatectomized males with an ultrasensitive immunoassay technique. *Urol* 1995; 153:1004-8.
20. Sauter ER, Daly M, Lenahan K. PSA in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996; 37: 213.
21. Yu H and Diamandis EP: Prostate PSA in milk of lactating women. *Clin Chem* 1995; 41:54-60.
22. Yu H and Diamandis EP. PSA in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40: 171-178.
23. Lianidou ES, Angelopoulou K, Katsaros D, Durando A, Massobrio M, Diamandis EP. Fragment analysis of the p53 gene in ovarian tumors. *Clin Biochem* 1998; 31:551-53.
24. Melegos DN, Diamandis EP. Is prostate - specific antigen in female serum? *Clin chem* 1998; 691-692.
25. Melegos DN, Freedman MS. Prostate specific Antigen in cerebrospinal fluid. *Clin chem* 1997; 43(5): 855.

26. Kamoshida S and Tsutsumi Y. Extra prostatic localization of prostate acid phosphatase and PSA: distributuib in cloacogenic glandular epithlium and sex-dependent expression in human anal gland. Human Pathol 1990; 21: 1108-11.
27. Wener N, Albrech M. The female prostate location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. Eur Urol1994; 22: 64-69.
28. Diamamdis EP. Prostate - specific antigen: A cancer fighter and a valuable messenger? Clin 2000; 46:896-900.
29. Foekens JA, Diamandis EP, Yu H, Look MP. Expression of PSA correlates with poor response to tamoxifen therapy in Recurrent breast Cancer. Br J Cancer 1999; 79: 888-94.
30. Stege R, Grande M, Carlstrom K, Tribukait B, Pousette A. Prognostic significance of tissue prostate-specific antigen in endocrine - treated prostate carcinomas. Clin Cancer Res 2000; 6:160-65.
31. Waheed A, Van Etten RL. The biosynthesis of prostate-specific antigen in non-prostatic cell lines. Clin Biochem 2001; 34(8):617-21.
32. Han M. Prostate-specific Antigen screening for prostate cancer. Med Clin North Am 2004; 88(2): 245-265.
33. Levesque M, Hu H. PSA expression by various tumors. J Clin Lab Anal 1995; 9:123-28.
34. Yu H, Diamandis EP. Ultra sensitive time-resolved immunofluorometric assay of PSA in serum and preliminary clinical studies. Clin Chem 1993; 39: 2108-14.
35. Yu H, Diamandis EP, Levesque M. Entopic production of PSA by a breast tumor metastasis to the ovary. J Clin Lab Analysis. 1994; 8: 251-53.
36. Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJA. Detection of PSA immunoreactivity in breast tumors. Breast Cancer Res Treat. 1994; 33: 291-300.
37. Black MH, Giai M, Ponsone R. Serum total and free PSA for breast cancer diagnosis in women. Clin Cancer Research 2000; 6: 467-473.
38. Giai M, Yu H, Katsaros D. Comparison of PSA in the serum of normal women and women with breast cancer before or after surgery. Br J Cancer 1995; 72: 728-731.