

CZY KOBIETY MAJĄ PROSTATE, A JEŻELI TAK, TO PO CO?

**Renata Budzyńska-Nosal
Krzysztof Marczewski**

Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu,
Oddział Nefrologii, Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych
ze Stacją Dializ

Wyższa Szkoła Zarządzania i Administracji w Zamościu

Streszczenie

Wbrew nazwie i powszechnemu przeświadczeniu PSA nie jest specyficzny dla męskiej prostaty i można go wykryć we krwi od 10-50% zdrowych kobiet. Nie wykazano jednak zależności jego stężenia od fazy cyklu miesięcznego i wieku. Stężenie PSA wzrasta w surowicy i płynie owodniowym podczas prawidłowej ciąży, natomiast niskie stężenia w płynie owodniowym obserwuje się w przypadku trisomii 21 i 18, anencefalii oraz choroby nerek u dziecka. Stężenie PSA jest wyższe u kobiet z mastopatią, szczególnie przy dużych torbielach (> 1 cm). Ekspresję PSA wykryto w 7-70% tkanek guzów piersi, ale jest raczej markerem zmian łagodnych (korzystnym rokowniczo). Podwyższony poziom PSA opisano także w surowicy kobiet z PCO-S, chorobą Cushinga i akromegalią. PSA jest oczywiście czułym markerem obecności nasienia.

Słowa kluczowe: PSA, kobiety, ciąża, zespół policyklicznych jajników, guzy piersi

Wstęp

Niektóre określenia, raz nadane, jak w przypadku PSA (*prostate-specific antigen*) – specyficznego dla prostaty antygeny, kojarzą się z pierwotnym znaczeniem, choć nie zawsze słusznie. Dzięki rozwojowi czułych metod diagnostycznych udowodniono obecność tego antygeny w wielu tkankach i płynach kobiecego organizmu. PSA jest glikoproteiną o masie 33-kDa. Jest to proteaza serynowa o aktywności chymotrypsyny. PSA został odkryty w latach 60. i pierwotnie oznaczony jako „gamma-nasienioproteina”, również „nasienioproteina p30”. Należy do grupy ludzkich kalikrein (kalikreina 3-hK3), rodziny piętnastu proteaz serynowych, zakodowanych na długim ramieniu chromosomu 19 [94]. W 93% składa się z aminokwasów, 7% z wodorowęglanów. Gen dla PSA zlokalizowany jest w regionie 13q chromosomu 19. W wysokim stężeniu ujawnia się w gruczole krokowym a jego główną biologiczną rolą jest upłynnianie nasienia. Ma utwierdzoną pozycję jako marker w skryningu raka prostaty – w diagnozie, prognozowaniu i monitorowaniu leczenia. [7, 16, 57] Nie jest jednak markerem zarezerwowanym jedynie dla prostaty, ale białkiem produkowanym przez komórki zawierające receptory dla hormonów steroidowych w warunkach hormonalnej stymulacji przez steroidy [33, 43]. Co więcej do 12-tego roku życia poziom osoczowego PSA jest porównywalny u obu płci [101]. W tkankach androgeno-zależnych pod wpływem α -reduktazy powstaje bardziej bioaktywna forma testosteronu, dihydrokystestosteron, pod którego wpływem dochodzi do ekspresji różnych genów, min. PSA [35]. Do produkcji PSA dochodzi pod wpływem androgenów i progestagenów, jednak nie - estrogenów. W hodowlach tkankowych widać, że mRNA dla PSA pojawia się już w 2 godziny po stymulacji hormonalnej, a efekt końcowy w postaci białka PSA pojawia się już po 4-8 godzinach [43]. PSA wykryto również w niektórych tkankach i płynach ciała takich jak: prostata – jego główne źródło u mężczyzn, gruczoły Skene’a - jego główne źródło u kobiet, pęcherz moczowy, proksymalne kanaliki nerek, wątroba, przelyk, żołądek, jelito cienkie i grube, pierś, jajowody, kanaliki nasienne, moczowody, astrocyty hipokampu, nadnercza, jajniki, mleko, endometrium, płyn owodniowy, gruczoły ślinianek i skóry, nowotwory prostaty, nerek, pęcherza moczowego, żołądka, jelita cienkiego i grubego, płuc, nadnerczy, jąder [7, 16, 18, 46, 47, 50, 63, 65-67, 70, 109]. W tkankach i płynach znaleziono PSA w dwóch molekularnych formach- f-PSA (free-PSA) o masie 33 kDa, enzymatycznie aktywna forma oraz forma związana z inhibitorami proteazy, z α -1-antychymotrypsyną (PSA-ACT) o masie 100kDa oraz w dużo mniejszym stężeniu z α -2-makroglobuliną (silniejszym inhibitorem PSA niż α -1-antychymotrypsyna) [33, 49, 57]. W organizmach żeńskich zaczęto wykrywać PSA dopiero po pojawieniu się czułych metod diagnostycznych, które wykazały, że jest ono produkowane w zdrowej, hiperplastycznej i rakowej piersi. W rumuńskich badaniach ekspresję antygeny PSA wykazano w 7% tkanek zdrowych piersi, 54,5% łagodnych rozrostów oraz 46,5% złośliwych nowotworów piersi. [20]. Eksperymentalne i kliniczne badania przeprowadzone w 1990 roku pokazały, że ekspresja PSA w piersi zależy od hormonalnej regulacji. Udowodniono, że androgeny i progestageny zwiększają syntezę antygeny a estrogeny osłabiają ten efekt [3, 14, 16].

Metoda

Przeszukano bazę Pub-med używając jako hasła kluczowego „prostate specific antigen and women”. Uzyskano listę 1305 prac naukowych z ostatnich 41 lat (lata 1969-2010). Zwrócono uwagę jedynie na prace dotyczące związku PSA z kobietami. Odrzucono też doniesienia na temat metod diagnostycznych oznaczania PSA, badań nad zmiennością genetyczną PSA oraz doniesienia na temat oznaczania PSA w różnych narządach i nowotworach poza badaniami dotyczącymi piersi i ciężarnej macicy.

Żeńska prostata

Już w 1672 r. holenderski lekarz-anatom Regnier de Graaf opisał i zilustrował zespół gruczołów i ich przewodów otaczających żeńską cewkę moczową, które nazwał żeńską prostatą. Dopiero w 1880 r. zwrócił na nią uwagę Alexander Skene, a zwłaszcza na dwa przewody wyprowadzające w pobliżu cewki moczowej [114]. Tkanka gruczołowa, o której mowa, znajduje się poniżej pęcherza moczowego i otacza cewkę moczową na zasadzie homologii z gruczołem krokowym u mężczyzn. Nosi ona nazwę gruczołu Skene'a lub jest określana mianem „żeńskiej prostaty” [78]. Można ją jeszcze znaleźć ektopowo w szyjce macicy i w pochwie [20, 40, 74]. Tkanka ta jest źródłem białawej wydzieliny, która powstaje podczas seksualnej stymulacji u niektórych kobiet (tzw. „żeńskie ejakulaty”). Skład tej wydzieliny porównuje się ze składem płynu nasiennego mężczyzn. Istnieje hipoteza, że wydzielina ta pełni funkcję antibakteryjnej bariery, zwłaszcza z uwagi na obecność w niej cynku, co ma chronić kobietę przed infekcjami dróg moczowych, zwłaszcza związanymi ze stosunkiem płciowym. W dalszej części hipoteza ta zakłada, że funkcjonowanie gruczołu Skene'a jest efektem ewolucji, gdyż kobiety, u których rozwinęła się ta tkanka częściej współżyją i częściej mogą zajść w ciążę [78]. Badania przeprowadzane na tkance gruczołu Skene'a udowodniły identyczną budowę jak prostata, z dodatnią reakcją na kwaśną fosfatazę specyficzną dla prostaty [69, 75-77]. Problem żeńskiej prostaty do dnia dzisiejszego wydaje się być kontrowersyjny i to dla wielu specjalistów zajmujących się zdrowiem kobiety. Z uwagi na mały rozmiar niektórzy uważają ją za zanikowy organ. Androgeny regulują wzrost i różnicowanie komórek prostaty – również „żeńskiej” [116]. Testosteron i jego pochodna, dihydrotestosteron, sam z innymi hormonami, jak estrogeny i prolaktyna, reguluje fizjologię prostaty podczas rozwoju i dorastania. Androgeny grają ważną rolę w regulacji i rozwoju płciowego samicy. Receptory dla androgenów zostały wykryte w różnych organach, jak: jajniki, jajowody, macica, gruczoły Skene'a. Na przykładzie bardzo podobnej do kobiecego gruczołu Skene'a, prostaty samiczek suwaka mongolskiego (*Meriones unguiculatus*), usytuowanej przycewkowo w dystalnej i środkowej części, badano zachowanie się żeńskiej prostaty w warunkach hiperandrogenizmu. Zaobserwowano narastającą proliferację i reorganizację nabłonka z widocznym spadkiem sekrecyjnej aktywności nabłonka prostaty. Stężenie PSA w surowicy wskazywało na negatywną korelację z krążącym estrogenem. Analiza jajników tych samiczek wykazała pojawienie się obrazu policystycznych jajników i hiperplazji komórek [15]. Analogicznych obserwacji dostarczają wyniki badań na transseksualistkach - kobietach przyjmujących wysokie dawki androgenów [86]. Badania na tej grupie pacjentek wykazały 100-krotny wzrost wartości PSA w surowicy już po trzymiesięcznym okresie przyjmowania dużych dawek androgenów [94, 105, 121]. Co więcej, po operacji zmiany płci polegającej na usunięciu macicy z przydatkami oraz gruczołów piersiowych poziom PSA w surowicy był znacząco niższy niż u pacjentek przed operacją, co potwierdza fakt, że u kobiet znaczącym źródłem PSA są piersi [105]. W przypadku transseksualistów – mężczyzn leczonych antyandrogenami i estrogenami obserwowano odwrotną zależność – dramatyczny spadek, nie tylko testosteronu, ale i PSA [96, 118].

PSA u zdrowych kobiet

W Polsce tematem żywo interesuje się Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod przewodnictwem profesora Radowickiego.

Z tego ośrodka wywodzi się kilka prac na temat związku PSA a dysplazją włóknisto-torbielowatą sutka. W tym ośrodku również podjęto próbę oszacowania częstotliwości wykrycia PSA

w surowicy zdrowych, regularnie miesiączkujących Polek ($n = 46$, wiek pacjentek 18-45 lat). p. tab.1. Interesujący jest fakt, że wykrywalność zarówno f-PSA jak i t-PSA jest około 2x wyższa dla Polek niż dla kobiet innych populacji [11].

Tab.1 Wykrywalność PSA w populacji zdrowych Polek wg Radowickiegi i in. [11]

	t-PSA	f-PSA
Wykrywalność	39,1% kobiet	21,8% kobiet
Wartości minimalne	0,02 ng/ml	0,01 ng/ml
Wartości maksymalne	3,96 ng/ml	1,48 ng/ml

W jednym z hiszpańskich badań dowiedziono obecności PSA w 90% próbek niesurowicznych (jak płyn owodniowy, aspiraty z piersi, zawartość torbieli piersi, popłuczyny oskrzelikowe) oraz w przypadku 58% badanych surowic ($n = 276$) [46]. W innym hiszpańskim badaniu ($n = 252$) PSA wykryto w 100% wydzieliny piersi, 81% zawartości torbieli piersi, 80% popłuczyn oskrzelikowo-płucnych, 14% surowicy kobiet. (pon. 0,5 ng/ml) [48]. Podobną częstość obecności PSA w surowicy zdrowych kobiet – (15%) potwierdza jedno z kanadyjskich badań (wartości 0,010-0,049 mcg/l) a u dodatkowego odsetka 2,5% poziom PSA był wyższy niż 0,049 mcg/l. Wysoki poziom PSA w surowicy wiązał się z wiekiem pacjentek 50 lat i więcej [61]. W jednym z wcześniejszych, kanadyjskich badań PSA pow. 0,4ng/ml wykryto u 47,9% oraz 52,7% przypadków w zależności od metody [73]. W małym badaniu PSA-ACT wykryto w surowicy wszystkich badanych zdrowych kobiet i bardzo małym poziomem f-PSA. [52]. We włoskich badaniach szacowano poziom PSA u kobiet w okresie przed – ($n = 35$) i pomenopauzalnym ($n=40$) i nie znaleziono znaczących statystycznie różnic w stężeniu PSA badanym w różnych fazach cyklu, nie znaleziono również związku z wiekiem, BMI, LH, FSH, testosteronem, DHEAS, SHBG. W okresie przed i po menopauzie PSA średnio wynosiło 5 pg/ml [16]. Należy jednak w tym miejscu zaznaczyć, że w przypadku obecności patologii piersi u kobiet w okresie przedmenopauzalnym w porównaniu do okresu po menopauzie poziomy PSA szacowane w płynie aspirowanym z piersi były znacząco wyższe [44]. Znaleziono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem w osoczu testosteronu oraz t-PSA w grupie zdrowych [3]. Znaleziono również pozytywną korelację pomiędzy poziomem PSA w surowicy i ślinie u kobiet, gdzie poziomy te były największe w fazie folikularnej i środka cyklu miesięcznego (9 i 14 dzień cyklu) [32]. W jednym z niemieckich badań ($n = 217$) PSA wykryto u 11% kobiet, bez związku z wynikami analizy moczu, jednak u kobiet przed 50-tym rokiem życia poziom ten był wyższy niż u kobiet starszych [36]. PSA wzrasta u kobiet przyjmujących androgeny [38]. W jednym z badań PSA w komórkach piersi wykryto tylko u kobiet przyjmujących doustną antykoncepcję [60].

PSA w ciąży

PSA wzrasta u kobiet ciężarnych mierzony zarówno w płynie owodniowym jak i w surowicy krwi – w 100% przypadków [38, 45, 62]. Najprawdopodobniej źródłem PSA w płynie owodniowym jest łożysko [112, 119]. Zakłada się, że PSA jako czynnik wzrostu lub jego regulator może brać udział w rozwoju płodu [65]. Wzrost poziomu PSA, głównie f-PSA, obserwowano w obu płynach już od 11 tygodnia ciąży osiągając maksimum w 13-14 tygodniu, osiągając stały poziom

w okolicy 21-22 tygodnia, po czym do okresu porodu następował stopniowy spadek [45, 62]. Nie znaleziono przy tym zależności pomiędzy PSA a płcią płodu, długością abstinencji seksualnej matki. Po 15 tygodniu ciąży u płodów z trisomią 21 lub 18, anencefalią lub z chorobą nerek obserwowano niski poziom PSA w płynie owodniowym [45]. Chociaż można też znaleźć sprzeczne doniesienia na temat związku zespołu Downa z wysokim poziomem PSA w surowicy ([115] – potwierdzają; [107, 110] – nie potwierdzają). Najwyższy poziom PSA w płynie owodniowym znaleziono w przypadku niezgodności w ukł. Rh [62]. Poziom PSA wzrasta w okresie ciąży biorąc prawdopodobnie udział, podobnie jak i inne płodowe onkogeny, w rozwoju tolerancji ustroju matki na tkanki płodu [12].

Dysplazja włóknisto-torbielowata oraz rak sutka a PSA

Dysplazja włóknisto-torbielowata sutka (mastopatia) należy do zmian łagodnych i jest częstym schorzeniem u kobiet. Dostępne wyniki badań pokazują, że obecność mastopatii zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi. U kobiet z mastopatią, niezależnie od rozmiaru obecnych torbieli piersi, poziomy w osoczu zarówno f-PSA jak i t-PSA są znacząco wyższe niż w grupie kobiet zdrowych [8]. Kobiety z obecnością makrotorbieli (pow. 10 mm) z regularnymi i nadmiernymi miesiączkami miały znacząco wyższe stężenie f-PSA niż kobiety z rzadkimi miesiączkami lub wtórnym brakiem miesiączki [3].

Nie znaleziono związku pomiędzy wolnym PSA (f-PSA) i całkowitym PSA (t-PSA) mierzonymi w fazie folikularnej cyklu miesiączkowego oraz zmianami histopatologicznymi w endometrium kobiet z mastopatią [1]. Znaleziono dodatnią korelację pomiędzy progesteronem oraz t-PSA w grupie kobiet z mastopatią z makrocystami [3].

Nie znaleziono żadnego związku poziomu osoczowego PSA z poziomem PSA wykrytym w płynie aspirowanym z sutka oraz ekspresją PSA w tkankach [29, 58]. Choć u kobiet po menopauzie są doniesienia o tym związku [31], ale i doniesienia o braku takiego związku [58]. W badaniach przeprowadzonych na grupie kobiet ze zmianami złośliwymi i łagodnymi nie znaleziono zmienności w poziomie PSA mierzonego w surowicy [41].

W jednym z badań (n = 252) PSA wykryto w 100% wydzielin piersi, 81% w zawartości torbieli, 71% komórek raka piersi [48]. PSA produkowane przez pierś ma masę 33kDa, który jest identyczny z białkiem produkowanym przez prostatę [68]. Obecność PSA w badaniach przeprowadzonych na dużej liczbie przypadków nowotworów piersi w Kanadzie (n = 744 i n = 525) wykryto w 30% przypadków, co miało związek z obecnością receptorów estrogenowo-progesteronowych [71, 72].

W badaniu przeprowadzonym na niewielkiej grupie kobiet, u kobiet z rakiem piersi w surowicy dominował f-PSA, w przeciwieństwie do kobiet zdrowych, u których dominował PSA-ACT, po zabiegu chirurgicznym dominował PSA-ACT. [52] W innym, większym badaniu nie znaleziono różnicy w sekrecji PSA przed i po zabiegu operacyjnym, w obu przypadkach dominował f-PSA [58]. Można znaleźć różne doniesienia z ostatnich lat na temat ekspresji PSA w tkance raka piersi i jego zastosowania głównie jako pomyślnego prognostycznego markera [13, 38]. Przy czym wykrycie mRNA dla PSA oraz białka PSA w tkance są równoważne [54]. Wyniki badań nie są zgodne. W kilku badaniach PSA wykryto tylko w niewielkiej liczbie tkanek raka piersi (7-15%), choć wszystkie przypadki z obecnością antygenu PSA miały również obecne estrogenowo-progesteronowe receptory, choć w starszych badaniach takiej zależności nie potwierdzano, nie znaleziono jednak korelacji pomiędzy PSA a czynnikami ryzyka [4, 10, 34, 64]. Przeciwnie, w innych badaniach PSA wykryto w znaczącym odsetku (44,5-60,3%) tkanek raka piersi ze znaczącą korelacją z typem histologicznym, ekspresją HER2/neu (17, 7, 41). W badaniu porównującym 2 różne

metody oznaczania PSA w tkance guzów piersi ($n = 315$) PSA pow. 15ng/g całkowitego białka wykryto w 28 i 23% przypadków, potwierdzono pozytywną korelację guzów piersi zawierających PSA z obecnością receptorów estrogenowo-progesteronowych [53]. Dowodzi się niższej ekspresji PSA w tkankach i płynie pobranym podczas aspiracji z piersi ze złośliwymi, inwazyjnymi rozrostami nowotworowymi niż łagodnymi [31, 39, 44, 55]. Obrazują to wyniki badania, w którym PSA wykryto w tkance 28% zmian złośliwych, 65% łagodnych i 33% zdrowych piersi. Wraz ze wzrostem zaawansowania choroby malała wykrywalność PSA w tkankach guza – 24% w st. II i 18% w st. III i IV [55]. Problematiczna jest jednak niska czułość testu na PSA [39]. W grupie po menopauzie w ogóle nie znaleziono statystycznie istotnych zależności pomiędzy PSA a innymi markerami, również receptorami dla estrogenów i progestagenów [17].

PSA wykrywano w zmianach rozrostowych piersi na wczesnym etapie rozwoju, bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych, dobrze i średnio-zróżnicowanych, HER2/neu i w 70% z obecnością receptorów estrogenowo-progestagenowych. Czyli obecność PSA w komórkach nowotworu wiąże się z dobrą prognozą [7, 17, 27, 59, 72].

Możemy mieć do czynienia z dwoma rodzajami torbieli piersi – z komórkami apokrynnymi oraz płaskonabłonkowymi. Kobiety z komórkami gruczołów apokrynnych mogą mieć wyższe ryzyko rozwoju raka piersi niż kobiety z torbielami wyścielonymi komórkami płaskonabłonkowymi [5]. W zmianach z apokrynową metaplastacją wykryto znaczne ilości antygenu dla PSA. Intensywne reakcje na PSA były w dobrze zróżnicowanych guzach, a niezróżnicowane nowotwory były zazwyczaj PSA – negatywne [20, 42, 56]. Prawdopodobnie PSA działa jako negatywny regulator wzrostu w hormono-zależnych rakach piersi [51]. TGF-beta, który hamuje rozrost komórek płaskonabłonkowych, pełni rolę ochronną w raku piersi, ale jest wydzielany jako biologicznie nieaktywny kompleks, który wymaga aktywacji do pełnienia swej ochronnej funkcji. Podejrzewa się, że właśnie poprzez zdolność aktywacji TGF-beta PSA obecny w zawartości torbieli piersi pełni rolę ochronną w rozwoju raka piersi [5].

Hiperandrogenizm i PCOS u kobiet a PSA

Ponieważ ekspresja genu PSA jest pobudzana przez androgeny i progestageny w hormono-wrażliwych tkankach, wydedukowano, że zespół hiperandrogenny jak PCOS może mieć związek z poziomem PSA w osoczu. Jednak w tym przypadku źródłem PSA nie są prawdopodobnie ani nadnercza, ani jajniki (113). Potwierdzono znacząco wyższy poziom PSA w PCOS ($n = 43$) – średnio $0,026 \pm 0,023 \text{ ng/ml}$ vs $0,009 \pm 0,008 \text{ ng/ml}$ w populacji zdrowych kobiet ($n = 43$). Potwierdzono dodatkowo pozytywną korelację pomiędzy PSA i testem FG oraz PSA i testosteronem, PSA i DHEAS, oraz negatywną korelację z SHBG (*sex hormone binding globulin*) [9, 2]. Potwierdzono to również w innym badaniu, gdzie poziom PSA był statystycznie istotnie wyższy u kobiet z hiperandrogenizmem w porównaniu do kobiet bez zaburzeń hormonalnych (średnio: $9,72 \pm 1,39 \text{ pg/ml}$ vs $3,56 \pm 0,44 \text{ pg/ml}$). Ewidentnie poziom osoczowego PSA może być użyteczny jako diagnostyczny marker hiperandrogenizmu u kobiet [2]. We włoskich badaniach wykazano znacząco wyższy poziom PSA u kobiet z PCOS ($n = 35$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($n=75$) - średnio 14 pg/ml vs 5 pg/ml . [16] W Turcji t-PSA u kobiet z hirsutyzmem ($n = 28$) wyniósł średnio $0,023 \pm 0,004$ a bez ($n = 15$) $0,006 \pm 0,003 \text{ ng/ml}$ [21]. Naukowcy nie znaleźli znaczącego związku pomiędzy poziomem PSA i obecnością idiopatycznego hirsutyzmu, gdzie wartości PSA w surowicy są zbliżone do wartości zdrowej populacji kobiet [25, 26].

Tab.2. Poziomy t-PSA i f-PSA (na podstawie Güllü i in.[26])

	t-PSA	f-PSA
PCOS (n = 33)	0,099 +/- 0,267 ng/ml	0,033 +/- 0,070 ng/ml
IH (n = 40)	0,015 +/- 0,014 ng/ml	0,00,010 +/- 0,006 ng/ml

Wzrost poziomu t-PSA w surowicy pow. 10pg/ml oraz f-PSA pow. 2,1 pg/ml może być pomocnym narzędziem w rozpoznaniu PCOS niezależnie od tego czy mają owulacyjne cykle miesięczne, czy nie [6].

Tab. 3. Pomiary t-PSA oraz f-PSA jako diagnostyczne narzędzie u kobiet z owulacyjnymi i nieowulacyjnymi cyklami z PCOS, na podstawie Ukinc i in. [6].

	czułość (%)	specyficzność (%)	diagnostyczna dokładność (%)	pozytywna predykcynność (%)	negatywna predykcynność (%)
A, t-PSA pow. 10 pg/ml	73,2	80,0	73,0	88,2	59,3
B, t-PSA pow. 10 pg/ml	65,0	80,0	73,0	76,5	69,6
A, f-PSA pow. 2,1 pg/ml	71,2	80,4	87,0	87,2	58,4
B, f-PSA pow. 2,1 pg/ml	65,4	80,4	87,5	75,5	68,4

A – kobiety z PCOS bez cykli owulacyjnych (n=42), B – kobiety z PCOS z obecnością cykli owulacyjnych (n=20), t-PSA- całkowity PSA, f-PSA – wolny PSA.

PSA wydaje się być obiecującym markerem nadmiaru endogennych androgenów u kobiet cierpiących z powodu PCOS. Podczas leczenia kobiet z PCOS (n = 20, śr. PSA 0,095 +/- 0,001) i pacjentek z idiopatycznym hirsutyzmem (n = 14, śr. PSA 0,0061 +/- 0,009), przez 3 miesiące, octanem nafareliny (agonista GnRH) – nie wykazano żadnej znaczącej różnicy w poziomie PSA w obu grupach, przed jak i po leczeniu, pomimo że testosteron, 17-OH PG, DHEAS, FG (skala Ferriman-Gallweya) uległy znaczącemu obniżeniu [23].

Jak udowodniono na grupie kobiet przyjmujących spironolakton i tabletki antykoncepcyjne, pomimo 6 miesięcy farmakoterapii, znaczącego spadku testosteronu, 17-OH progesteronu, DHEAS i stopnia hirsutyzmu, nie zaobserwowano znaczących różnic w poziomie PSA [21]. Z kolei 6-miesięczne leczenie spironolaktonem i flutamidem lub finasterydem było związane ze znaczącym spadkiem PSA w surowicy [120]. Podobnie, 9-miesięczne leczenie flutaminem i doustną antykoncepcją dawało w efekcie znaczący spadek poziomu PSA [24].

U kobiet z chorobą Cushinga i klinicznymi oraz biochemicznymi oznakami hiperandrogenizmu poziom osoczowego PSA spadał w remisji hiperkortyzolemii [22]. Również poziom PSA w moczu kobiet z PCOS był znacząco wyższy niż u kobiet zdrowych. Znaleziono również niewielką korelację pomiędzy PSA w moczu a androgenami w osoczu [37].

PSA a choroba Cushinga

Ekspresja genu dla PSA oraz produkcja białka jest pobudzana przez hormony steroidowe: androgeny, glukokortykoidy, mineralokortykoidy i progestageny. Przebadano grupę pacjentek z chorobą Cushinga wykazując znamienne wyższy poziom PSA w tej grupie pacjentek, czego nie obserwuje się w zespole pseudo-Cushinga wynikającym z nadmiernego spożycia alkoholu [28]. Średnie stężenie t-PSA było znacząco wyższe w grupie z chorobą Cushinga i ewidentnie spadało w okresie remisji. Wszystkie podwyższone wartości t-PSA uległy normalizacji w trakcie leczenia [30].

PSA u kobiet z akromegalią

Akromegalia jest związana z hiperinsulinemią i opornością na insulinę, ponieważ rosnący poziom GH oraz IGF-1 pobudza jajnikową syntezę androgenów, prowadząc do wzrostu produkcji androgenów, kobiety z aktywną akromegalią (n = 44) lub podczas stosowania analogów somatostatyny (n = 19) miały znacząco wyższy poziom PSA niż kontrola (n = 273), a pacjentki w remisji (n = 10) i po adenektomii nie różniły się od grupy kobiet zdrowych pod tym względem. PSA w osoczu wykryto u 75 pacjentek z akromegalią w porównaniu do 45% grupy kontrolnej, z czego 24% miało znacząco wyższy poziom PSA w osoczu niż grupa kontrolna [22].

PSA jako czuły marker nasienia

PSA jest czułym markerem ekspozycji kobiet na nasienie (blisko 100% czułości). Stężenie PSA w pochwie wzrasta gwałtownie po ekspozycji na nasienie powracając do wartości poniżej 1 ng/ml po 24-48 godzinach od ekspozycji [108]. Spostrzeżenie to znalazło zastosowanie w badaniach naukowych, podczas których PSA wykrywa się dodatkowo do testów opierających się na zeznaniach respondentek jak i do oceny skuteczności prezerwatyw – zwłaszcza w USA, gdzie jest bardzo duże ich rozpowszechnienie – nie tylko jako środka chroniącego przed niechcianą ciążą, ale i zakażeniem HIV [82, 84, 87-89, 98, 100, 102-104, 117]. Pomiar PSA w wymazach z pochwy znajduje też wyjątkową pozycję w medycynie sądowej u ofiar gwałtów. W ostatnim czasie pojawiły się dość szybkie, czułe i tanie testy oceniające PSA w wydzielinie pochwy [80, 82, 84, 85, 99, 106].

W badaniu sprzed 2 lat przeprowadzonym na kobietach w ciąży (n = 302) porównywano czułość i specyficzność pomiaru PSA w wydzielinie z pochwy w porównaniu do aktywności kwaśnej fosfatazy, mikroskopijnej oceny preparatów barwionych metodą Grama oraz wywiadu, co do współżycia w ciągu ostatnich 2 dni. Wszystkie metody okazały się mniej i czułe, i specyficzne od oceny poziomu PSA [84, 111] (por. tab.4). Podobnie PSA wygrywał konkurencję z ludzkim osoczym antygenem przeciw nasieniu (MHS-5) [111]. Równie czułe okazały się jedynie testy na obecność semenogeliny, białka nasienia, które jest substratem dla PSA [92].

Tab.4. Czulość i specyficzność pomiaru PSA (na podstawie Culhane i in. [84])

	kwaśna fosfataza	barwienie met. Grama	wywiad od kobiety
czulość względem oceny PSA	26,9%	36,1%	41,9%
specyficzność względem oceny PSA	98,4%	98,4%	88,8%

W związku ze stopniem rozpowszechnienia AIDS na świecie, zwłaszcza wśród mieszkańców Afryki, aby objąć skutecznymi działaniami profilaktycznymi grupy najbardziej zagrożone, badacze próbujący oszacować zachowania seksualne afrykańskich kobiet, chcąc zbadać czulość różnych metod, dodatkowo pobierali wymazy z pochwy na PSA, gdzie potwierdzono bezpośrednie współżycie u kobiet, z których 10-50% deklaruwała używanie prezerwatywy [79, 81, 90, 93, 95]. Ciekawym faktem jest to, że pomimo pełnej informacji, że będzie wykonywane badanie na obecność nasienia w pochwie, Afrykanki i tak nie przyznawały się do współżycia bez zabezpieczenia w podobnym odsetku przypadków jak kobiety, którym takiej informacji nie udzielono [91]. Na koniec - nie można nie przyznać racji badaczom, którzy poddają w wątpliwość stosowanie testów na PSA wśród kobiet, które posiadają gruczolę Skene'a, potencjalnie mogące produkować PSA w stężeniu przekraczającym 30 ng/ml. U tych kobiet po orgazmie ewidentnie wzrasta poziom PSA tak w wydzielinie pochwy jak i w moczu, a w surowicy poziom PSA może dorównywać poziomowi obserwowanemu u niektórych mężczyzn [97, 114]. Trudno się z nimi nie zgodzić, jednak, jako że stężenie PSA w nasieniu osiąga wartości ok. 1,5 g/L, tj. o wiele więcej niż kobieta jest w stanie wyprodukować, pozycja PSA jako markera nasienia pozostaje niezachwiana [122].

Podsumowanie

Prostate specific antygen (PSA) można znaleźć w wielu tkankach i płynach ustrojowych od 11 do 53% kobiet, przy czym nie znaleziono zależności stężenia PSA od fazy cyklu miesięcznego i wieku.

Podwyższony poziom PSA obserwuje się w surowicy kobiet z PCO-S, chorobą Cushinga i akromegalią.

PSA odgrywa prawdopodobnie istotną rolę w prawidłowej ciąży, a jego niskie stężenie w surowicy i płynie owodniowym kojarzy się ze zwiększonym ryzykiem trisomii 21 lub 18, anencefalii oraz wrodzonych wad nerek dziecka.

Stężenie PSA (wolnego i całkowitego) jest podwyższone u kobiet z mastopatią, bardziej przy obecności torbieli > 1 cm, u kobiet z regularnymi i nadmiernie obfitymi miesiączkami.

Nie znaleziono korelacji między poziomem PSA w surowicy a jego obecnością w tkance piersi i płynie pobranym podczas aspiracji z piersi oraz zawartością torbieli.

Ekspresję PSA wykryto w 7-70% tkanek guzów piersi, przy czym większość badaczy jest zgodna co do zasadności wykorzystania go jako korzystnego rokowniczo markera.

PSA jest czułym markerem obecności nasienia w biologicznych wymazach.

Piśmiennictwo

1. Radowicki S., Kunicki M. Prostate specific antigen-PSA and histopatological findings of endometrium in woman with fibrocystic breast disease. *Ginekol Pol.* 2010;81(2): 111-4.
2. Wang G.H., Xu R.J., Zhang Z.S. Increased level of prostate-specific antigen: a diagnostic marker of hyperandrogenism women. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2009;15(11):1028-30.
3. Radowicki S., Kunicki M. Prostate specific antigen in women with menstrual disturbances and fibrocystic mastopathy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(10):821-4.
4. Poh B.H., Jayaram G., Sthaneshwar P., Yip C.H. Prostate-specific antigen in breast disease. *Malays J Pathol.* 2008;30(1):43-51.
5. Erbas H., Erten O., Irfanoglu M.E. Prostatic acid phosphatase in breast cyst fluid. *Malays J Pathol.* 2007;29(2):95-9.
6. Ukinc K., Ersoz H.O., Erem C., Hacıhasanoglu A.B. Diagnostic value of prostate-specific antigen (PSA) and free prostate specific antigen (fPSA) in women with ovulatory and anovulatory polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2009;35(1):123-9.
7. Narița D., Anghel A., Motoc M. Prostate-specific antigen may serve as a pathological predictor in breast cancer. *Rom J Morphol Embryol.* 2008;49(2):173-80.
8. Radowicki 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(2):212-6.
9. Vural B., Ozkan S., Bodur H. Is prostate-specific antigen a potential new marker of androgen excess in polycystic ovary syndrome? *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(2):166-73.
10. Ilvan S., Celik V., Cetinaslan I., Calay Z., Ferahman M. Immunohistochemical analysis of prostate-specific antigen in female breast cancer. *J Buon.* 2004;9(2):183-6.
11. Radowicki S., Kunicki M., Wierzba W. Prostate specific antigen in serum of healthy women. *Ginekol Pol.* 2006;77(12):922-5.
12. Sarandakou A., Protonotariou E., Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(2):151-78.
13. Sauter E.R., Wagner-Mann C., Ehya H., Klein-Szanto A. Biologic markers of breast cancer in nipple aspirate fluid and nipple discharge are associated with clinical findings. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(1):50-8.
14. Paliouras M., Diamandis E.P. Coordinated steroid hormone-dependent and independent expression of multiple kallikreins in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(1):7-18.
15. Santos F.C., Leite R.P., Custódio A.M., Carvalho K.P., Monteiro-Leal L.H., Santos A.B., Góes R.M., Carvalho H.F., Taboga S.R. Testosterone stimulates growth and secretory activity of the female prostate in the adult gebril (*Meriones unguiculatus*). *Biol Reprod.* 2006;75(3):370-9.
16. Burelli A., Cionini R., Rinaldi E., Benelli E., Fiore E., Canale D., Bencivelli W., Nencetti C., Pinchera A., Pucci E. Serum PSA levels are not affected by the menstrual cycle or the menopause, but are increased in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Apr;29(4):308-12.
17. Narita D., Cimpean A.M., Anghel A., Raica M. Prostate-specific antigen value as a marker in breast cancer. *Neoplasma.* 2006;53(2):161-7.
18. Kinoshita Y., Kuratsukuri K., Landas S., Imaida K., Rovito P.M. Jr, Wang C.Y., Haas G.P. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *J Surg.* 2006;30(4):628-36.

19. McCluggage W.G, Ganesan R., Hirschowitz L., Miller K., Rollason T.P. Ectopic prostatic tissue in the uterine cervix and vagina: report of a series with a detailed immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):209-15.
20. Narita D., Raica M., Anghel A., Suciuc C., Cimpean A. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast conditions. *Rom J Morphol Embryol.* 2005;46(1):41-5.
21. Guzelmeric K., Seker N., Unal O., Turan C. High serum prostate-specific antigen concentrations in hirsute women do not decrease with treatment by the combination of spironolactone and the contraceptive pill. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(4):190-5.
22. Manetti L., Lupi I., Genovesi M., Morselli L., Grasso L., Nencetti C., Gasperi M., Bogazzi F., Bartalena L., Martino E. Serum prostate-specific antigen concentration is increased in acromegalic women. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(7):643-7.
23. Kocak M., Tarcan A., Beydilli G., Koc S., Haberal A. Serum level of prostate-specific antigen and androgens after nasal administration of a gonadotropin-releasing hormone-agonist in hirsute women. *Gynecol Endocrinol.* 2004;18(4):179-85.
24. Bahceci M., Bilge M., Tuzcu A., Tuzcu S., Bahceci S. Serum prostate specific antigen levels in women with polycystic ovary syndrome and the effect of flutamide+desogestrel/ethinyl estradiol combination. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(4):353-6.
25. Galadari I., Al-Mazroei M., Alkaabi J. Prostatic-specific antigen and idiopathic hirsutism in females. *Int J Dermatol.* 2004;43(4):275-7.
26. Güllü S., Emral R., Asik M., Cesur M., Tonyukuk V. Diagnostic value of prognostic specific antigen in hirsute women. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(12):1198-202.
27. Sauter E.R., Klein G., Wagner-Mann C., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen expression in nipple aspirate fluid is associated with advanced breast cancer. *Cancer Detect Prev.* 2004;28(1):27-31.
28. Coiro V., Volpi R., Galli P., Manfredi G., Magotti M.G., Saccani-Jotti G., Chiodera P. Serum total prostate-specific antigen assay in women with Cushing's disease or alcohol-dependent pseudo-Cushing's State. *Horm Res.* 2004;61(3):148-52.
29. Mitchell G., Sibley P.E., Wilson A.P., Sauter E., A'Hern R., Eeles R.A. Prostate-specific antigen in nipple aspiration fluid: menstrual cycle variability and correlation with serum prostate-specific antigen. *Tumour Biol.* 2002;23(5):287-97.
30. Manetti L., Lupi I., Bogazzi F., Pellegrini G., Precisi A., Grasso L., Nencetti C., Gasperi M., Martino E. Prostate-specific antigen is increased in female patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):RC29-31.
31. Sauter E.R., Tichansky D.S., Chervoneva I., Diamandis E.P. Circulating testosterone and prostate-specific antigen in nipple aspirate fluid and tissue are associated with breast cancer. *Environ Health Perspect.* 2002;110(3):241-6.
32. Aksoy H., Aksoy H., Akçay F., Umudum Z., Yildirim A.K., Memisogullari R. Changes of PSA concentrations in serum and saliva of healthy women during the menstrual cycle. *Ann Clin Lab Sci.* 2002;32(1):31-6.
33. Kamenov Z., Todorova M., Khristov V. Prostate-specific antigen (PSA) in women. *Vutr Boles.* 2001;33(1):40-7.
34. Miller M.K, Unger P.D, Bleiweiss I.J. Immunohistochemical analysis of prostate specific antigen in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;68(2):111-6.
35. Schuff-Werner P., Zingler C. Possible Value of positive PSA levels in malignant and nonmalignant breast diseases. *Onkologie.* 2001 Feb;24 Suppl 1:11-7.

36. Schmidt S., Franke M., Lehmann J., Loch T., Stöckle M., Weichert-Jacobsen K. Prostate-specific antigen in female urine: a prospective study involving 217 women. *Urology*. 2001;57(4):717-20.
37. Obiezu C.V., Scorilas A., Magklara A., Thornton M.H., Wang C.Y., Stanczyk F.Z., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 are markedly elevated in urine of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1558-61.
38. Yu H. Clinical implications of prostate-specific antigen in men and women. *J Gend Specif Med*. 2000;3(2):45-8, 53.
39. Zhao Y., Verselis S.J., Klar N., Sadowsky N.L., Kaelin C.M., Smith B., Foretova L., Li F.P. Nipple fluid carcinoembryonic antigen and prostate-specific antigen in cancer-bearing and tumor-free breasts. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1462-7.
40. Nucci M.R., Ferry J.A., Young R.H. Ectopic prostatic tissue in the uterine cervix: a report of four cases and review of ectopic prostatic tissue. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1224-30.
41. Hautmann S., Huland E., Grupp C., Haese A., Huland H. Super-sensitive prostate-specific antigen (PSA) in serum of women with benign breast disease or breast cancer. *Anticancer Res*. 2000;20(3B):2151-4.
42. Howarth D.J., Aronson I.B., Diamandis E.P. Immunohistochemical localization of prostate-specific antigen in benign and malignant breast tissues. *Br J Cancer*. 1997;75(11):1646-51.
43. Zarghami N., Grass L., Diamandis E.P. Steroid hormone regulation of prostate-specific antigen gene expression in breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;75(4):579-88.
44. Sauter E.R., Daly M., Linahan K., Ehya H., Engstrom P.F., Bonney G., Ross E.A., Yu H., Diamandis E. Prostate-specific antigen levels in nipple aspirate fluid correlate with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5(12):967-70.
45. Melegos D.N., Yu H., Allen L.C., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in amniotic fluid of normal and abnormal pregnancies. *Clin Biochem*. 1996;29(6):555-62.
46. Filella X., Molina R., Alcover J., Carretero P., Ballesta. Detection of nonprostatic PSA in serum and nonserum samples from women. *AM Int J Cancer*. 1996;68(4):424-7.
47. Diamandis E.P. Prostate specific antigen-new applications in breast and other cancers. *Anticancer Res*. 1996;16(6C):3983-4.
48. Filella X, Molina R, Alcover J, Menéndez V, Giménez N, Jo J, Carretero P, Ballesta AM. Prostate-specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate*. 1996;29(5):311-6.
49. Chen Z., Komatsu K., Prestigiacomo A., Stamey T.A. Addition of purified prostate specific antigen to serum from female subjects: studies on the relative inhibition by alpha 2-macroglobulin and alpha 1-antichymotrypsin. *J Urol*. 1996;156(4):1357-63.
50. Elgamel A.A., Ectors N.L., Sunardhi-Widyaputra S., Van Poppel H.P., Van Damme B.J., Baert L.V. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol*. 1996;156(2 Pt 1):464-8.
51. Lai L.C., Erbas H., Lennard T.W., Peaston R.T. Prostate-specific antigen in breast cyst fluid: possible role of prostate-specific antigen in hormone-dependent breast cancer. *Int J Cancer*. 1996;66(6):743-6.
52. Melegos D.N., Diamandis E.P. Diagnostic value of molecular forms of prostate-specific antigen for female breast cancer. *Clin Biochem*. 1996;29(3):193-200.
53. Ferguson R.A., Yu H., Kalyvas M., Zammit S., Diamandis E.P. Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen by a time-resolved immunofluorometric assay and the Immulite immunochemiluminescent third-generation assay: potential applications in prostate and breast cancers. *Clin Chem*. 1996;42(5):675-84.

54. Zarghami N., Diamandis E.P. Detection of prostate-specific antigen mRNA and protein in breast tumors. *Clin Chem.* 1996;42(3):361-6.
55. Yu H., Diamandis E.P., Levesque M., Giai M., Roagna R., Ponzzone R., Sismondi P., Monne M., Croce C.M. Prostate specific antigen in breast cancer, benign breast disease and normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;40(2):171-8.
56. Mannello F., Bocchiotti G., Bianchi G., Marcheggiani F., Gazzanelli G. Quantification of prostate-specific antigen immunoreactivity in human breast cyst fluids. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;38(3):247-52.
57. Seregini E., Botti C., Ballabio G., Bombardieri E. Biochemical characteristics and recent biological knowledge on prostate-specific antigen. *Tumori.* 1996;82(1):72-7.
58. Giai M., Yu H., Roagna R., Ponzzone R., Katsaros D., Levesque M.A., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in serum of women with breast cancer. *Br J Cancer.* 1995;72(3):728-31.
59. Yu H., Giai M., Diamandis E.P., Katsaros D., Sutherland D.J., Levesque M.A., Roagna R., Ponzzone R., Sismondi P. Prostate-specific antigen is a new favorable prognostic indicator for women with breast cancer. *Cancer Res.* 1995;55(10):2104-10.
60. Yu H., Diamandis E.P., Monne M., Croce C.M. Oral contraceptive-induced expression of prostate-specific antigen in the female breast. *J Biol Chem.* 1995;270(12):6615-8.
61. Yu H., Diamandis E.P. Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol.* 1995;153(3 Pt 2):1004-8.
62. Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen immunoreactivity in amniotic fluid. *Clin Chem.* 1995;41(2):204-10.
63. Levesque M., Yu H., D'Costa M., Tadross L., Diamandis E.P. Immunoreactive prostate-specific antigen in lung tumors. *J Clin Lab Anal.* 1995;9(6):375-9.
64. Wu J.T., Zhang P., Astill M.E., Wilson L.W., Lyons B.W., Wu L.L., Stephenson R. PSA immunoreactivity detected in LNCaP cell medium, breast tumor cytosol, and female serum. *J Clin Lab Anal.* 1995;9(4):243-51.
65. Diamandis EP. New diagnostic applications and physiological functions of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1995;221:105-12.
66. Levesque M., Hu H., D'Costa M., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen expression by various tumors. *J Clin Lab Anal.* 1995;9(2):123-8.
67. Yu H., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in milk of lactating women. *Clin Chem.* 1995;41(1):54-8.
68. Monne M., Croce C.M., Yu H., Diamandis E.P. Molecular characterization of prostate-specific antigen messenger RNA expressed in breast tumors. *Cancer Res.* 1994;54(24):6344-7.
69. Zaviacic M., Ruzicková M., Jakubovský J., Danihel L., Babál P., Blazeková J. The significance of prostate markers in the orthology of the female prostate. *Bratisl Lek Listy.* 1994;95(11):491-7.
70. Clements J., Mukhtar A. Glandular kallikreins and prostate-specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(6):1536-9.
71. Yu H., Diamandis E.P., Sutherland D.J. Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age. *Clin Biochem.* 1994;27(2):75-9.
72. Diamandis E.P., Yu H., Sutherland D.J. Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;32(3):301-10.
73. Morote Robles J., Reig Ruiz C., López Pacios M.A., Lorente Garin J.A., de Torres Mateos JA, Soler Rosello A. PSA in women. Evaluation of its determination with polyclonal and monoclonal immunoassay. *Actas Urol Esp.* 1994;18(1):13-6.

74. Wernert N., Albrech M., Sesterhenn I., Goebbels R., Bonkhoff H., Seitz G., Inniger R., Remberger K. The 'female prostate': location, morphology, immunohistochemical characteristics and significance. *Eur Urol.* 1992;22(1):64-9.
75. di Sant'Agnese P.A., de Mesy Jensen K.L. Endocrine-paracrine (APUD) cells of the human female urethra and paraurethral ducts. *J Urol.* 1987;137(6):1250-4.
76. Tepper S.L., Jagirdar J., Heath D., Geller S.A. Homology between the female paraurethral (Skene's) glands and the prostate. Immunohistochemical demonstration. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(5):423-5.
77. Pollen J.J., Dreilinger A. Immunohistochemical identification of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in female periurethral glands. *Urology.* 1984;23(3):303-4.
78. Moalem S, Reidenberg JS. Does female ejaculation serve an antimicrobial purpose? *Med Hypotheses.* 2009;73(6):1069-71.
79. Minnis A.M., Steiner M.J., Gallo M.F., Warner L., Hobbs M.M., van der Straten A., Chipato T., Macaluso M., Padian N.S. Biomarker validation of reports of recent sexual activity: results of a randomized controlled study in Zimbabwe. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):918-24.
80. Lunetta P., Sippel H. Positive prostate-specific antigen (PSA) reaction in post-mortem rectal swabs: a cautionary note. *J Forensic Leg Med.* 2009;16(7):397-9.
81. Aho J., Koushik A., Diakit  S.L., Loua K.M., Nguyen V.K., Rashed S. Biological Validation of Self-Reported Condom Use Among Sex Workers in Guinea. *AIDS Behav.* 2009 Aug 13.
82. Hobbs M.M., Steiner M.J., Rich K.D., Gallo M.F., Alam A., Rahman M., Menezes P., Chipato T., Warner L., Macaluso M. Good performance of rapid prostate-specific antigen test for detection of semen exposure in women: implications for qualitative research. *Sex Transm Dis.* 2009;36(8):501-6.
83. Bahamondes L., Diaz J., Marchi N.M., Castro S., Villarroel M., Macaluso M. Prostate-specific antigen in vaginal fluid after exposure to known amounts of semen and after condom use: comparison of self-collected and nurse-collected samples. *Hum Reprod.* 2008;23(11):2444-51.
84. Culhane J.F., Nyirjesy P., McCollum K., Casabellata G., Di Santolo M., Cauci S. Evaluation of semen detection in vaginal secretions: comparison of four methods. *Am J Reprod Immunol.* 2008;60(3):274-81.
85. Peonim V., Chirachariyavej T., Atamasirikul K., Talthip J. Comparable between rapid one step immunochromatographic assay and ELISA in the detection of prostate specific antigen in vaginal specimens of raped women. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(12):2624-9.
86. Gooren L.J., Giltay E.J. Review of studies of androgen treatment of female-to-male transsexuals: effects and risks of administration of androgens to females. *J Sex Med.* 2008;5(4):765-76.
87. Mauck C.K., Doncel G.F. Biomarkers of semen in the vagina: applications in clinical trials of contraception and prevention of sexually transmitted pathogens including HIV. *Contraception.* 2007;75(6):407-19.
88. Macaluso M., Blackwell R., Jamieson D.J., Kulczycki A., Chen M.P., Akers R., Kim D.J., Duerr A. Efficacy of the male latex condom and of the female polyurethane condom as barriers to semen during intercourse: a randomized clinical trial. *Am J Epidemiol.* 2007;166(1):88-96.
89. Chen M.P., Macaluso M., Blackwell R., Galvao L., Kulczycki A., Diaz J., Jamieson D.J., Duerr A. Self-reported mechanical problems during condom use and semen exposure. Comparison of two randomized trials in the United States of America and Brazil. *Sex Transm Dis.* 2007;34(8):557-62.

90. Gallo M.F., Behets F.M., Steiner M.J., Thomsen S.C., Ombidi W., Luchters S., Toroitch-Ruto C, Hobbs M.M. Validity of self-reported 'safe sex' among female sex workers in Mombasa, Kenya--PSA analysis. *Int J STD AIDS*. 2007;18(1):33-8.
91. Thomsen S.C., Gallo M.F., Ombidi W., Omungo Z., Janowitz B., Hawken M., Tucker H., Wong E.L., Hobbs M.M. Randomised controlled trial on whether advance knowledge of prostate-specific antigen testing improves participant reporting of unprotected sex. *Sex Transm Infect*. 2007;83(5):419-20.
92. Pang B.C., Cheung B.K. Identification of human semenogelin in membrane strip test as an alternative method for the detection of semen. *Forensic Sci Int*. 2007;169(1):27-31.
93. Gallo M.F., Behets F.M., Steiner M.J., Hobbs M.M., Hoke T.H., Van Damme K., Ralimamonjy L., Raharimalala L., Cohen M.S. Prostate-specific antigen to ascertain reliability of self-reported coital exposure to semen. *Sex Transm Dis*. 2006;33(8):476-9.
94. Slagter M.H., Scorilas A., Gooren L.J., de Ronde W., Soosaipillai A., Giltay E.J., Paliouras M., Diamandis E.P. Effect of testosterone administration on serum and urine kallikrein concentrations in female-to-male transsexuals. *Clin Chem*. 2006;52(8):1546-51.
95. Pépin J., Fink G.D., Khonde N., Sobela F., Deslandes S., Diakité S., Labbé A.C., Sylla M., Frost E. Improving second-generation surveillance: the biological measure of unprotected intercourse using prostate-specific antigen in vaginal secretions of West African women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(4):490-3.
96. Slagter M.H., Gooren L.J., de Ronde W., Soosaipillai A., Scorilas A., Giltay E.J., Paliouras M., Diamandis E.P. Serum and urine tissue kallikrein concentrations in male-to-female transsexuals treated with antiandrogens and estrogens. *Clin Chem*. 2006;52(7):1356-65.
97. Zaviacic M, Ablin RJ. The use of prostate-specific antigen as a criterion for condom effectiveness. *Am J Epidemiol*. 2005;162(7):704-5; author reply 705-6.
98. Galvão L.W., Oliveira L.C., Díaz J., Kim D.J., Marchi N., van Dam J., Castilho R.F., Chen M., Macaluso M. Effectiveness of female and male condoms in preventing exposure to semen during vaginal intercourse: a randomized trial. *Contraception*. 2005;71(2):130-6.
99. Levine B., Titus J.M., Moore K., Fowler D. Use of prostate specific antigen in the identification of semen in postmortem cases. *Am J Forensic Med Pathol*. 2004;25(4):288-90.
100. Walsh T.L., Frezieres R.G., Peacock K., Nelson A.L., Clark V.A., Bernstein L., Wraxall B.G. Effectiveness of the male latex condom: combined results for three popular condom brands used as controls in randomized clinical trials. *Contraception*. 2004;70(5):407-13.
101. Antoniou A., Papanastasiou P., Stephanidis A., Diamandis E., Androulakakis P.A. Assessment of serum prostate specific antigen in childhood. *BJU Int*. 2004;93(6):838-40.
102. Walsh T.L., Frezieres R.G., Peacock K., Nelson A.L., Clark V.A., Bernstein L., Wraxall B.G. Use of prostate-specific antigen (PSA) to measure semen exposure resulting from male condom failures: implications for contraceptive efficacy and the prevention of sexually transmitted disease. *Contraception*. 2003;67(2):139-50.
103. Macaluso M., Lawson M.L., Hortin G., Duerr A., Hammond K.R., Blackwell R., Bloom A. Efficacy of the female condom as a barrier to semen during intercourse. *Am J Epidemiol*. 2003;157(4):289-97.
104. Lawson M.L., Macaluso M., Duerr A., Hortin G., Hammond K.R., Blackwell R., Artz L., Bloom A. Partner characteristics, intensity of the intercourse, and semen exposure during use of the female condom. *Am J Epidemiol*. 2003;157(4):282-8.
105. Goh V.H. Breast tissues in transsexual women – a nonprostatic source of androgen up-regulated production of prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3313-5.

106. Hochmeister M.N., Budowle B., Rudin O., Gehrig C., Borer U., Thali M., Dirnhofer R. Evaluation of prostate-specific antigen (PSA) membrane test assays for the forensic identification of seminal fluid. *J Forensic Sci.* 1999;44(5):1057-60.
107. Wald N.J., Hackshaw A.K., Diamandis E.P., Melegos D.N. Maternal serum prostate-specific antigen and Down syndrome in the first and second trimesters of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Prenat Diagn.* 1999;19(7):674-6.
108. Macaluso M., Lawson L., Akers R., Valappil T., Hammond K., Blackwell R., Hortin G. Prostate-specific antigen in vaginal fluid as a biologic marker of condom failure. *Contraception.* 1999 Mar;59(3):195-201.
109. Zezerov E.G., Severin E.S. "Prostatic" kallikreins, sex hormones and insulin-like growth factors: complex of male and female regulatory elements in health and carcinogenesis. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 1999;(3):49-56.
110. Spencer K., Carpenter P. Is prostate-specific antigen a marker for pregnancies affected by Down syndrome? *Clin Chem.* 1998;44(11):2362-5.
111. Lawson M.L., Macaluso M., Bloom A., Hortin G., Hammond K.R., Blackwell R. Objective markers of condom failure. *Sex Transm Dis.* 1998;25(8):427-32.
112. Mannello F., Malatesta M., Fusco E., Bianchi G., Cardinali A., Gazzanelli G. Biochemical characterization and immunolocalization of prostate-specific antigen in human term placenta. *Clin Chem.* 1998;44(8 Pt 1):1735-7.
113. Escobar-Morreale H.F., Serrano-Gotarredona J., Avila S., Villar-Palasi J., Varela C., Sancho J. The increased circulating prostate-specific antigen concentrations in women with hirsutism do not respond to acute changes in adrenal or ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(7):2580-4.
114. Zaviacic M., Ablin R.J. The female prostate. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(9):713-4.
115. Lambert-Messerlian G.M., Canick J.A., Melegos D.N., Diamandis E.P. Increased concentrations of prostate-specific antigen in maternal serum from pregnancies affected by fetal Down syndrome. *Clin Chem.* 1998;44(2):205-8.
116. Melegos D.N., Yu H., Ashok M., Wang C., Stanczyk F., Diamandis E.P. Prostate-specific antigen in female serum, a potential new marker of androgen excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):777-80.
117. Walsh T.L., Freziers R.G., Nelson A.L., Wraxall B.G., Clark V.A. Evaluation of prostate-specific antigen as a quantifiable indicator of condom failure in clinical trials. *Contraception.* 1999;60(5):289-98.
118. Obiezu C.V., Giltay E.J., Magklara A., Scorilas A., Gooren L., Yu H., Diamandis E.P. Dramatic suppression of plasma and urinary prostate specific antigen and human glandular kallikrein by antiandrogens in male-to-female transsexuals. *J Urol.* 2000;163(3):802-5.
119. Malatesta M., Mannello F., Luchetti F., Marcheggiani F., Condemi L., Papa S., Gazzanelli G. Prostate-specific antigen synthesis and secretion by human placenta: a physiological kallikrein source during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):317-21.
120. Negri C., Tosi F., Dorizzi R., Fortunato A., Spiazzi G.G., Muggeo M., Castello R., Moghetti P. Antiandrogen drugs lower serum prostate-specific antigen (PSA) levels in hirsute subjects: evidence that serum PSA is a marker of androgen action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):81-4.
121. Breul J., Pickl U., Schaff J. Extraprostatic production of prostate specific antigen is under hormonal control. *J Urol.* 1997;157(1):212-3.

122. Talib V.H., Khurana S.K., Verma S.K. Nonprostatic prostate-specific antigen. *Indian J Pathol Microbiol.* 1996;39(1):1-3.

DO WOMEN HAVE A PROSTATE GLAND, IF YES, WHY?

Abstract

Contrary to popular belief the name and PSA is not specific to the male prostate and can be detected in the blood of 10-50% of healthy women. But it is not shown on the phase of the menstrual cycle and age. PSA level increases in serum and amniotic fluid during normal pregnancy, while low concentrations in the amniotic fluid observed in the case of trisomy 21 and 18, anencephaly and kidney disease in children. PSA is higher in women with mastopathy, especially for large cysts (> 1 cm). PSA expression was detected in 7-70% of breast tumor tissues, but is rather a marker of benign lesions (favourable prognosis). Elevated levels of PSA in serum is described as women with PCO-S, acromegaly and Cushing's disease. PSA is obviously a sensitive marker of the presence of semen.

Keywords: PSA, women, pregnancy, polycyclic ovarian syndrome, breast tumors.

