

AKUT PROSTATİTLİ, BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİLİ VE PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA, PROSTATİK ASİT FOSFATAZ VE PROSTAT SPESİFİK ANTİJENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Azam DEMİREL(x)
Dr. Özkan POLAT(xx)
Dr. Yılmaz BAYRAKTAR (xxx)
Dr. Güray OKYAR(xxx)
Dr. Ender SİYEZ(xxxxx)
Dr. Osman GÜL (xxxxx)

ÖZET :

Akut prostatitli 102, Benign Prostat Hiperplazili (BPH) 76, prostat kanserli 10 ve kontrol grubu olarak ürolojik problemi olmayan 20 olguda serum prostatik asit fosfataz (PAP) ve postat spesifik antijen (PSA) düzeyleri tayin edildi. Kontrol grubumuzda üst limit PAP için 3.8 ng/ml, PSA için 10.4 ng/ml olarak bulundu. Bu değerler göz önüne alındığında PAP, akut prostatitli olguların % 18'inde (19/102), BPH'lı olguların % 43'ünde (33/76) ve prostat kanserli olguların % 70'inde (7/10) yükselmiş olarak tesbit edildi. PSA akut prostatitli olguların % 7'sinde (8/102), BPH'lı olguların % 26'sında (20/76) ve prostat kanserli olguların % 100'ünde (10/10) yükselmiş olarak bulundu.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar prostat kanseri teşhisinde PSA'nın PAP'dan daha sensitif olduğunu ve prostat kanseri taramasında PSA ve PAP'ın kombine kullanımının, PSA'nın tek başına kullanımından daha büyük bir doğruluk oranı vermediğini ortaya koydu.

GİRİŞ :

1936 yılında prostat kanserine bağlı kemik metastazı olan olgularda asit fosfataz aktivitesindeki artışın rapor edilmesinden sonra (1), spesifik bir tümör belirleyicisinin bulunması hususunda ümitler ortaya çıkmıştır(2). İdeal bir tümör belirleyici, semptomlu ve semptomsuz olgularda erken tanıyı sağlamalı, rekürrens ve relapsları ortaya koymalı, ve tümörün metastazları hakkında fikir vermelidir (3). Asit fosfatazlar diğer birçok dokuda vardır.

(x) Ata. Üni. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.
(xx) Ata. Üni. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı.
(xxx) Ata. Üni. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Profesörü.
(xxxx) Ata. Üni. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Doçenti.
(xxxxx) Ata. Üni. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Prostat kaynaklı asit fosfatazın diğer dokulardan salgılanan fosfatazlardan ayırt edilmesi için bir çok metodlar geliştirilmiştir. Monoklonal antikorların kullanımı ile daha büyük başarı elde edilmiştir (4,5). Ölçülmesinde radioimmüoassay (RIA) yöntemlerin kullanılmasına rağmen PAP, sensitivitesi bakımından prostat kanserinin taranmasında uygun bir belirleyici olarak değer kazanmamıştır (6,7).

PSA, 1979 yılında Wang ve arkadaşları tarafından izole edilip saflaştırılmıştır(8). PSA, glikoprotein yapısında bir madde olup, prostat epitel hücrelerinin stoplazmalarında ve sekresyonlarında bulunur (9-11). PSA immünolojik özellikleri bakımından PAP'dan farklıdır ve PAP'ın aksine enzimatik fosfataz aktivitesi göstermez(12). PSA, kansere spesifik bir belirleyici değil organa spesifiktir (13). Yüksek PSA değerleri prostat adenokarsinomunda, BPH'da, prostat infarktında ve prostatitlerde bulunabilir. Ancak tam sağlıklı erkeklerde ve kadınlarda yüksek bulunmaz (13,14).

Kliniğimizde prostat kanserinin tanısında ve tedavi başarısının izlenmesinde PAP uzun yıllar kullanılan bir tümör belirleyicisi olmuştur. Son iki yıldan beri PSA tetkiki prostat kanseri taramasında rutin hale gelmiştir. Son bir yıldan beri de transrektal ultrasonografinin (TRUS) devreye girmesiyle, prostat kanseri taramasında rektal muayene (RM), PAP, PSA ve TRUS kullanılır hale gelmiştir.

Bu çalışmada çeşitli prostat hastalığı olan geniş bir hasta grubunda serum PAP ve PSA düzeylerini araştırmak amaçlanmıştır. Ancak çeşitli faktörlere bağlı olarak bölgemizde bizim tesbit edebildiğimiz prostat kanserli hasta sayısı oldukça düşüktür. Bu sebeble, çalışma kapsamına alabildiğimiz prostat kanserli hasta sayısını sadece 10'dur. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde bu durum dikkate alınmalıdır.

HASTALAR VE METODLAR:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalında Nisan 1991-Şubat 1992 tarihleri arasında çeşitli prostat hastalığı olan 188 olguda serum PAP ve PSA düzeyleri ölçüldü. Akut prostatitli olgu sayısı 102 ve yaş ortalaması 26 ± 7 idi. Bu olgulardaki prostatit semptomları semen bakteriyel kültürleriyle doğrulandı. BPH'lı olgu sayısı 76 ve yaş ortalaması 63.1 ± 7.2 idi. BPH tanısı, Transuretral rezeksiyon (TUR) ya da açık prostatektomi ile elde edilen dokunun histopatolojik muayenesi ile tesbit edildi.

Çalışma kapsamına alınan prostat kanserli olgu sayısı 10 ve bunların yaş ortalaması 69.4 ± 8 idi. Prostat kanseri Tru-cut biopsi spesmenlerinin histolojik muayenesi ile doğrulandı. Prostat kanserli olgularda açık cerrahi müdahale yapılmadı. Klinik evrelendirme RM, CT (Computerised tomography), TRUS ve akciğer grafisi yöntemleriyle yapıldı. Kemik sintigrafisi yapılmadı. Yukarıda belirtilen yöntemlerin sağladığı bulgularla prostat kanserinin kapsüller ve ekstra-kapsüller invazyonu tesbit edilemedi ve bütün olgular intrakapsüller olarak (stage B) kabul edildi. Serum PAP ve PSA düzeyleri, yaşları 20-60 arasında ve ortalaması 50 olan ürolojik hastalığı olmayan ve prostatı normal olarak palpe edilen 20 olguda da tesbit edilerek bunlar kontrol grubu olarak alındı.

Olguların kan örnekleri; RM, TUR, açık prostatektomi, prostat masajı, TRUS, kateterizasyon, biopsi ve kültür alınması gibi her türlü müdahaleden önce alındı. Kanların serumları ayrılarak analizler yapılmadan önce-20°C'de muhafaza edildi.

PAP ve PSA ölçümleri IRMA-Count DPC, USA kiti kullanılarak RIA yöntemiyle yapıldı. Üretici firmanın belirttiği normal üst düzeyler PAP için (50-60 yaş arasında), 3,9 ng/ml ve PSA için 10 ng/ml idi.

Elde edilen sonuçların istatistiki analizinde Student T testi kullanıldı.

SONUÇLAR :

Tablo 1: Çeşitli tanı gruplarında ortalama PAP ve kontrol grubuna göre P değerleri

Grup	Ortalama PAP Düzeyleri (ng/ml)	P
Akutu Prostatit	2.7±1.7	
Kontrol	1.6±0.7	<0.01
BPH	5.6±7.9	
Kontrol	1.6±0.7	<0.01
Prostat Kanseri	11.0±7.7	<0.001
Kontrol	1.6±0.7	

Tablo 1'de görüldüğü gibi ortalama PAP düzeyleri bütün prostat hastalıklarında, özellikle prostat kanserinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir.

Kontrol grubunda PAP'ın üst sınırı 3.8 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu değer dikkate alındığında; PAP düzeyleri akut prostatitli olguların % 18'inde (19/102), BPH'lı olguların % 43'ünde (33/6) ve prostat kanserli olguların % 70'inde (7/10) yüksektir.

Tablo 2: Çeşitli tanı gruplarında ortalama PSA ve kontrol grubuna göre P değerleri

Grup	Ortalama PSA Düzeyleri (ng/ml)	P
Akutu Prostatit	0.5±0.9	<0.01
Kontrol	1.2±2.3	
BPH	7.9±8.5	<0.001
Kontrol	1.2±2.3	
Prostat Kanseri	85.1±76.8	<0.0001
Kontrol	1.2±2.3	

Tablo 2'de görüldüğü gibi PSA bütün gruplarda özellikle Prostat kanseri grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükselmiştir.

Kontrol grubunda en yüksek PSA değeri 10.4 ng/ml'dir. Bu değer esas alındığında; PSA'nın akut Prostatitli olguların % 7'sinde (8/102), BPH'lı olguların % 26'sında (20/76), ve prostat kanserli olguların % 100'ünde (10/10) yüksek olduğu ortaya çıkmaktadır.

Prostat kanseri tesbitinde; 10.4 ng/ml değerinde, PSA'nın spesifitesi % 100, sensitivitesi % 48, üst değer 19 ng/ml alındığında ise spesifite % 99, sensitivite ise % 60 olarak bulunmuştur.

PAP'ın 3.8 ng/ml değerinde, spesifitesi % 100, sensitivitesi ise % 12 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA:

PSA'nın keşfinden önce, düşük performansına rağmen PAP prostat kanserinde bir tümör belirleyici olarak altın standart değeri taşıyordu (2).

Birçok çalışmalarda birimmünokimyasal parametre olarak PSA'nın PAP'a olan üstünlüğü ispatlanmıştır (15-20). PAP genellikle metastatik hastalığı gösterirken, lokalize prostat kanseri tesbitinde yararlı olmamaktadır (16,19). PSA'nın molekül ağırlığı 34.000 dalton, PAP'ın molekül ağırlığı ise 100.000 daltondur. Böylece PSA bazal membrandan geçebilir ve PAP'dan önce genel dolaşıma katılır. PSA, PAP'dan daha sensitiftir, zaman ve ısıdan daha az etkilenmektedir (21). Mytle ve arkadaşları (22) bütün klinik evrleri içine alan 553 prostat kanserli olgunun % 81'inde (447) PSA düzeylerinin yüksek olduğunu, buna mukabil sadece % 43'ünde (238) PAP'ın normalin üzerinde olduğunu tesbit etmişlerdir. Powell ve arkadaşları da (2) 287 olguyu kapsayan çalışmalarının bir sonucu olarak prostat kanserinde PAP'ın rutin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımının terkedilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bazı merkezlerde muhtemelen tarihi değeri nedeniyle PAP, PSA ile birlikte hala ölçülmektedir. Bununla beraber PSA'nın klinik etkinliği yüksektir ve iksinin birlikte kullanılması daha doğru bir sonuç vermez (23,24).

Salo ve arkadaşları (25) yukarıda belirtilen bilgilere paralel olarak, PAP'ın 19 lokalize prostat kanserinde normal düzeyde kaldığını, 100 BPH'lı olgunun ise % 12'sinde normalin üstünde olduğunu rapor etmişlerdir.

Bizim elde ettiğimiz PAP sonuçlarına bakıldığında; klinik olarak lokalize prostat kanseri düşünülen olguların % 70'inde ve BPH'lı olguların % 43'ünde PAP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Prostat kanserli olgularımızdaki PAP düzeyleri literatür bilgileriyle uyumsuz gözükmektedir. Prostat kanserli olgularımızda açık cerrahi müdahale yapılmadığından patolojik evre ortaya konamamıştır. Klinik evrelendirmede istifade edilen yöntemlerle (RM, CT, TRUS, Akciğer Grafisi vs.) yanımlar olmakta ve böylece tümörün ekstrakapsüler invazyonu (özellikle lenf nodu invazyonu) hakkında yeterli bilgi elde edilememiştir.

Ayrıca kemik sintigrafisinde yapılamadığından kemik metastazları ortaya konamıştır. Dolayısıyla olgularımızın PAP düzeyindeki bu yükselme ileri patolojik evrenin bulunmasıyla izah edilebilir. BPH'lı olgularımızda % 43 oranında görülen PAP yükselmesi birçok çalışmayla uyumludur (25,27).

Bütün prostat kanserli olgularımızda elde ettiğimiz PSA düzeyleri kontrol grubundaki üst limite göre yüksektir. Prostat kanserli olgularımızın 3'ünde PSA değeri 20 ng/ml'nin altında, 3'ünde 50-70 ng/ml arasında ve 4'ünde 80 ng/ml üzerindedir. Elde edilen en yüksek değer ise 235 ng/ml'dir.

Bogdanowicz ve arkadaşları (5) PSA değeri 10 ng/ml üzerinde olan prostat kanserli olguların % 44'ünde, 20 ng/ml üzerinde olanların % 56'sında, 40 ng/ml üzerinde olanların % 62.5'inde ve 80 ng/ml üzerinde olanların % 66'sında metastatik hastalıklar tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Yukarıda belirttiğimiz sebeplerle gerçek evrelendirme yapamadığımız prostat kanserli olgularımızdaki PSA düzeyleri olgularımızın % 70'inde metastaz olduğunu düşündürmektedir. PAP düzeylerinin % 70 olguda yüksek olması da bunu teyid etmektedir.

Patolojik evrelendirmede PSA'nın 50 ng/ml değeri genellikle lokalize ve kapsüller invazyonlu kanserle, 75-100 ng/ml değeri ise evre C ve D kanserle uyumludur. Bununla birlikte yüksek PSA değerleri her zaman ekstrakapsüler yayılmayı göstermediği gibi düşük değerler de prostat glandıyla sınırlı kanseri göstermez (28).

Stamey ve arkadaşları (29) prostat kanserinde PSA konsantrasyonlarının ve invazyon derecesinin tümör hacmi ile direk ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Pawell ve arkadaşları (2) BPH'lı olguların % 53'ünde Vessey ve arkadaşları (30) % 21'inde, Bogdanowicz ve arkadaşları (5) % 23'ünde, Hudson ve arkadaşları (31) ise % 3'ünde 10 ng/ml üzerinde PSA düzeyleri tesbit etmişlerdir. Bizim BPH'lı olgularımızın % 26'sında (20/76) 10 ng/ml üzerinde PSA düzeyi tesbit edilmiştir. Bu bulgularımız Vessey (30) ve Bogdanowicz'in (5) çalışmalarıyla uyumludur. Buradan anlaşılabileceği gibi BPH'lı olgularda, çeşitli çalışmalarda bulunan PSA düzeyleri büyük oranda değişiklik göstermektedir. Armitoge ve arkadaşları (32) BPH'lı olgularda akut idrar retansiyonu gelişmiş olmasının ve prostat glandı hacminin yüksek PSA düzeylerine yol açtığını belirtmişlerdir.

Son zamanlarda akut bakteriyel prostatitlerde, PSA'nın yükseldiğine dair birçok raporlar vardır (33). Akut enflamasyon sırasında prostatik asiner hücrelerinin parçalanması ve antijenlerin ortaya çıkması PSA yükselmesinin temel sebebidir. Ekstrasellüler sahaya boşalan PSA nötrofil ve makrofajlarla prostat stromasından seruma taşınmaktadır. Bu durum PSA'nın prostatik asiner hücrelerinin stoplazmalarında ve duktal epitelyumda muhafaza edildiğini ortaya koyan immünohistokimyasal çalışmalarla uyumludur. Brawer ve arkadaşları (35) ve Fuse ve arkadaşları (36) akut prostatitli olguların % 18'inde, Marote ve arkadaşları (37) ise 1384 olguyu kapsayan çalışmalarında akut postatitli olguları % 24'ünde, kronik prostatitli olguların % 3.3'ünde yüksek PSA düzeyleri belirlemişlerdir.

Liu ve arkadaşları (38) da eozinofilik postatitli 3 olguda 30 ng/ml üzerinde PSA düzeyi bulmuşlardır.

Bizim akut prostatitli olgularımızın % 7'sinde PSA yüksekliği tesbit edilmiştir. Yukarıda belirtilen kaynaklara göre (34-38) prostatitli olgularımızda görülen PSA yükselme oranı düşüktür. Akut prostatitli olgularımızın % 70'inde semen kültüründe Staphylococcus coagulase positive (SCP) üremesi bunların bir kısmında kontaminasyon ihtimalini akla getirmektedir. Zira semen kültüründe SCP üremesi mutad değildir. Diğer taraftan BPH'lı olgularda yüksek PSA düzeyinin bulunuşunda enfeksiyonun önemli rol oynadığı rapor edilmiştir (5,21). BPH'lı olgularımıza PSA'nın % 26, prostatitlerde ise % 7 oranında yükselmesi semen kültürlerinin uygun şartlarda yapılmadığını düşündürmektedir.

Çeşitli prostat hastalığı olan 188 olgudan elde ettiğimiz sonuçlar, PSA'nın 10.4 ng/ml değerinde postat kanseri tesbitindeki sensitivitesini % 48, spesifitesinin % 100 olduğunu göstermişlerdir. Üst değer 19 ng/ml alınırsa PSA'nın sensitivitesi % 60 ve spesifitesi % 99 olarak bulunur. Buna mukabil PAP'ın 3.8 ng/ml değerinde, ensitivitesi % 12 ve spesifitesi % 100 olarak hesap edilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda PSA ve PAP'ın sensitivite ve sepesifitesi tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çeşitli çalışmalarda PSA ve PAP'ın sensitivite ve spesifitesi

<u>Çalışmacı</u>	<u>PSA (%)</u>		<u>PAP (%)</u>	
	<u>Sensitivite</u>	<u>Spesifite</u>	<u>Sensitivite</u>	<u>Spesifite</u>
Powell (2)	89.3	90	36.8	100
Myrtle (22)	93	97	57	96
Romics (39)	78	91	55	97

Bizim sonuçlarımız ve diğer çalışmalar (2,22,39) prostat kanseri tesbitinde PSA'nın PAP'dan daha sensitif olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durumda ortaya çıkan soru, prostat kanseri taramasında PAP tetkikinin gerekli olup olmadığıdır.

Sıdal ve arkadaşları (40) prostat kanseri tedavisi sırasında PAP'ın PSA'dan önce normal değerlere inmesi dışında bir önemi olmadığını vurgulamışlardır.

Bu çalışmamızda,

1. Prostat kanseri tesbitinde PSA, PAP'dan daha sensitiftir. Dolayısıyla getireceği mali yük te hesaba katılarak PAP tetkikine gerek olmadığı,

2. PSA; akut prostatitli ve BPH'lı olgularda da karar değerlerinin üzerinde bir yükselme göstereceğinden prostat kanseri taramasında PSA'nın RM ve TRUS ile kombine edilmesi gerektiği,

3. Klinik evre ile PSA düzeyleri arasında direk bir ilişki olmasına rağmen PSA düzeyleri radikal prostatektomiye karar vermede tek başına bir parametre olarak kullanılamayacağı sonucuna vardık.

SUMMARY:

EVALUATION OF PROSTATIC ACID PHOSPHATASE AND PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN PATIENTS WITH ACUTE PROSTATITIS, BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND PROSTATIC CARCINOMA

Prostatic acid phosphatase (PAP) and prostate-specific antigen (PSA) were determined in 102 patients with acute prostatitis, 76 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), 10 patients with prostatic carcinoma and 20 nonurologic patients as a control group and 20 nonurologic patients as a control group. The upper limit of normal in controls for PAP was 3.8 ng/ml and for PSA 10.4 ng/ml. When these levels were taken into consideration; PAP was elevated in 18 % of patients with acute prostatitis, in 43 % of patients with BPH and in 70 % of patients with prostatic carcinoma. PSA was elevated in 7 % of patients with acute prostatitis, in 26 % of patients with BPH and in 100 % of patients with prostatic carcinoma.

Our results suggest that PSA is more sensitive than PAP in the distinguishing of prostatic cancer from other prostatic diseases and the combined use of PSA and PAP does not give a greater accuracy in the screening of prostatic cancer when compared with the sole use of PSA.

KAYNAKLAR:

1. Gutman, E.B., Speoul, E.E. et al.: Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoblastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. Am. J. Cancer, 28, 485-488, 1936.
2. Powell, C.S., Fiedling, A.M. et al.: Prostate Specific Antigen-a Screening test for prostatic cancer. Br. J. Urol., 64, 504-506, 1989.
3. Chu, T.M., Murphy, G.P.: What's new in tumor markers for prostate cancer? Urology, 27, 487-491, 1986.
4. Shulman, S., Mamrod, L. et al.: The detection of prostatic acid phosphatase by antibody reaction in gel diffusion. J. Immunology, 93, 474-480, 1964.
5. Bogdanowicz, J.F.A.T., Bentvelsen, F.M. et al.: Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in untreated prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 138, 97-103, 1991.

6. Gittes, R.F.: Serum acid phosphatase and screening for carcinoma of the postate. *Cancer*, 56, 173-177, 1983.
7. Vihko, P., Matti, K. et al.: Screening for carcinoma of the prostate. *Cancer*, 56, 173-177, 1985.
8. Wang, M.C., Valenzuela, L.A. et al.: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest. Urol.*, 17, 159-163, 1979.
9. Frankel, A.E., Rouse, R.V. et al.: Monoclonal antibodies to a human prostate antigen. *Cancer Res.* 42, 3714-3718, 1982.
10. Nadji, M., Tabei, S.Z. et al.: Prostatic specific antigen: An immunohistologic marker for prostatic neoplasm. *Cancer*, 48, 119-1232, 1981.
11. Watt, K.W.K., Lee, P.S. et al.: Human prostate specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 3166-3170, 1986.
12. Papsidero, L.D., Wang, M.C. et al.: A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res.*, 40, 2428-2432, 1980.
13. Shaw L.M., Yang, N. et al.: immunochemical evaluation of the organ specificity of prostatic acid phosphatase. *Clin. Chem.*, 27, 1505-1510, 1981.
14. Kuriyama, M., Wang, M.C. et al.: Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res.* 40, 4568-4574, 1980.
15. Ahmann, F.R., Schiffman, R.B.: Prospective comparison between serum monoclonal prostate specific antigen and acid phosphatase measurements in metastatic prostatic cancer. *J. Urol.*, 137, 431, 1987.
16. Ferri, M.A., Barnes, I. et al.: Tumor markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *Br. J. Urol.*, 60, 69-73, 1987.
17. Seamonds, B., Whitaker, B. et al.: Evaluation of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as prostate cancer markers. *Urology*, 28, 472-479, 1986.
18. Siddall, J.K., Cooper, E.H. et al.: an evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.*, 12, 123-130, 1986.
19. Stamey, T.A., Yang, N. et al.: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N.Eng. J. Med.*, 317, 909-916, 1987.
20. Stamey, T.A., Kabalin, J.N. et al.: Prostate specific antigen in the diagnosis

and treatment of adenocarcinoma of the prostate II. Radical prostatectomy treated patients. *J. Urol.*, 141, 1076-1083, 1989.

21. Brawer, M.K., Lange, P.H.: PSA in the screening, staging and follow-up of early-stage prostate cancer. A review of recent developments. *World J. Urol.*, 7, 7-11, 1989.
22. Myrtle, J.F., Klimkey, P.G. et al.: Clinical utility of prostate-specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. *Adv. Cancer Diag, Hybritech, Inc.*, 1986.
23. Drago, J.R., Badalament, R.A. et al.: Relative value of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in diagnosis and management of adenocarcinoma of prostate. Ohio State University experience. *Urology*, 34, 187-192, 1989.
24. Morote-Robles, J., Rubial Morel, A. et al.: Clinical behaviour of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Int. J. Biol. Marker*, 4, 87-94, 1989.
25. Salo, J.O., Rannikko, S. et al.: Serum acid Phosphatase in Patients with Localised Prostatic cancer, Benign Prostatic Hyperplasia or Normal Postates. *Br. J. Urol.*, 66, 188-192. 1990.
26. Reif, A.E., Schliesinger, R.M., et al.: Acid phosphatase isozymes in cancer of the prostate. *Cancer*, 31, 689-699, 1973.
27. Foti, G., Herschman, H. et al.: isoenzymes of acid phosphatase in normal and cancerous human prostatic tissue. *Cancer Res. Res.*, 37, 4120-4123, 1977.
28. Oesterling, J.E.: Prostate Specific antigen: A critical assesment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 145, 907-923, 1991.
29. Stamey, T.A., Kabalin, J.N.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical Prostatectomy treated patient. *J. Urol.*, 141, 1076-1083, 1989.
30. Veszey, S.G., Goble N.M. et al.: The effects of Transurethral Prostatectomy on Serum Prostate Specific Antigen. *Br. J? Urol.*, 62, 347-351, 1988
31. Hudson, M.A., Bahnson, R.R. at. al.: Clinical use o prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J. Urol.*, 142, 1011-1016, 1989.
32. Armitage, T.G., Cooper, E.H. et al.: The value of the Measurement of serum prostate specific antigen in patients with Benign Prostatic Hyperplasia and Untreated Prostate Cancer. *Br. J. Urol.* 62, 584- 589, 1988.

33. Dalton, L.: Raised prostatic specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*, 33, 465-468, 1989.
34. Sinha, A.A., Wilson, M.J. et al.: Immunoelectron microscopic localisation of prostatic specific antigen in human prostate by the protein A-gold complex. *Cancer*, 60, 1288-1293, 1987.
35. Brawer, M.K., Rennels, M.A., et al.: Serum prostatic specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am. J. Clin. Pathol.*, 92, 760-764, 1989.
36. Fuse, H., Akakura, K. et al.: Prostatic specific antigen in the serum in prostatic cancer. *Hinyokika Kyo*, 33, 1049-1053, 1987.
37. Morote, J., Rubial, A., et al.: Clinical behaviour of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Int. J. Biol. Markers*, 4, 87-94, 1989.
38. Liu, S., Miller, P.D. et al.: Eosinophilic Prostatitis and Prostatic Specific Antigen. *Br. J. Urol.*, 69, 61-63, 1992.
39. Romics, I., Bach, D.: Experience with Prostate-specific antigen in prostatic carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.*, 23 (5), 465-472, 1991.
40. Sidall, K.J., Cooper, E.H. et al.: An evaluation of the immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.*, 12, 213-227, 1986.