

A tumormarker-kutatás rövid története. A PSA, mint legismertebb urológiai tumormarker felfedezésének története

The brief history of tumor marker research. History of the discovery of PSA as the best known urological tumor marker

Váradi Melinda, doktorandusz
Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika
varadi9412@gmail.com

Initially submitted March 5, 2021; accepted for publication March.28, 2021

There are a number of tumor markers available today enabling the early detection of malignancies thus saving the life of many thousands of people worldwide. By definition, tumor markers are substances in tissues, blood, bone marrow or other body fluids that appear in cancer patients' samples or are present at significantly elevated levels compared to normal conditions. The first marker of malignant disease in modern medicine was identified in 1846 by the English physician-chemist Henry Bence-Jones. Yet, that time, of course, he was not aware that the protein (named as Bence-Jones) he discovered, was a pathogenic indicator of multiple myeloma. The classic era of tumor markers started in the 1960s by discovery of two leading oncofetal antigens, alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA). AFP was published 1944 by Swedish scientist Kai O. Pedersen, while the discovery of CEA is associated with two Canadian physicians, Phil Gold and Samuel O. Freedman. One of the most widely known tumor markers indicating prostate cancer is the prostate-specific antigen, or PSA. The discovery of PSA as a clinically useful marker of prostate cancer and its translation into clinical practice can be attributed to Ming C. Wang, who described the molecule in 1979. The US Food and Drug Administration (FDA) approved PSA in 1986 as a molecule for monitoring the disease, and 1994 it licenced the measuring of PSA levels as a screening test, thus facilitating the early detection of prostate cancer and enabling more effective treatment

Kulcsszavak: tumormarker-kutatás, alfa-fötóprotein (AFP), carcinoembryonalis antigén, prosztata specifikus antigén (PSA)

Keywords: tumor marker research, alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen, prostate specific antigen (PSA)

A rosszindulatú daganatos megbetegedések által okozott halálozás jelentős hányada a betegség korai felismerésével, illetve mielőbbi kezelése útján elkerülhető. (TULASSY, 2011) Az orvostudomány egyik régi törekvése, hogy a rosszindulatú daganatos betegséget korán felismerje, majd a gyógykezelés során a beteg állapotát folyamatosan kövesse. (OTTÓ – FERENCZ, 2004) Ezen cél elérését teszik lehetővé a napjainkban már igen nagy számban rendelkezésre álló tumormarkerek. Az ezredforduló előtt megjelent irodalmakban a tumormarker kifejezést minden olyan testazonos anyagra alkalmazták, amely a daganatos beteg testfolyadékában emelkedett mértékben van jelen, míg az egészséges ember hasonló nedveiben csak alacsony koncentrációban (vagy egyáltalán nem) jelenik meg. (OTTÓ-SCHUMANN, 1999; SCHUMANN, 1998)

Az amerikai National Cancer Institute a 'tumormarker' kifejezést 2021-ben a következő képpen definiálja: „A szövetekben, a vérben, a csontvelőben vagy más testnedvekben található anyag, amely a rák vagy bizonyos jóindulatú (nem rákos) állapotok jele lehet. Számos tumormarker normális sejtek és rákos sejtek által egyaránt előállított fehérje, de nagyobb mennyiségben a rákos sejtek bocsátják ki ezeket. A

tumorszövet genetikai változásait, például a génmutációkat, a génexpressziós mintákat és a tumorsejtek DNS/RNS-ének egyéb változásait szintén alkalmazzák tumormarkerekként.” (cancer.gov)

Az első ismert kísérlet rosszindulatú daganatot jelző „markerek” megtalálására még az ókorban, több ezer évvel ezelőtt történt. Természetesen akkor még nem ezzel a kifejezéssel, nem a mai értelmezésnek megfelelően. Egy i.e. 1700 körül íródott egyiptomi papirusz írja le, ahogy az emlőrákot próbálják megkülönböztetni a jóindulatú emlőgyulladástól. (WAXMAN, 1995) Valószínűsíthető, hogy az egyik legismertebb orvosi témákat feldolgozó papiruszok egyikében az Edwin Smith nevét viselő tekercsben esik szó elsőként a szövetek különbözőségéről. Az amerikai egyiptológus Edwin Smith (1822-1906) még 1862-ben vásárolta egy luxori kereskedőtől ezt az igen értékes papírtekercsset, és bár rögtön felismerte, hogy a hieroglifák valamiféle orvosi értekezést jelentenek, angol nyelvre történő fordítását végül James Henry Breasted (1865-1935) végezte el és tette közzé az 1930-as évek elején. Ebből az írásból kiderül, hogy már az ókori egyiptomiak észrevették, hogy a rosszindulatú emlőtumor nem vörös színű, kemény és hideg tapintású, ellentétben a melegséggel és pírrel együtt járó gyulladással állapottal. (BREASTED,1930) Megállapításaik alapján tehát a kóros terület hőmérséklete és színe volt egyfajta markernek tekinthető.

A modern orvostudomány első tumoros állapotra utaló markerét Henry Bence-Jones (1813-1873) angol orvos-kémikus azonosította 175 évvel ezelőtt a londoni St. George Kórházban. (1.ábra) Természetesen a felfedezéskor Jones sem volt tisztában azzal, hogy tulajdonképpen egy tumoros állapotra utaló marker fehérjét azonosított.



1. ábra Henry Bence Jones (1813-1873) klinikai kémikus https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Henry_Bence_Jones._Photograph_by_Ernest_Edwards,_1868._Wellcome_V0028424.

<http://www.kaleidoscopehistory.hu>

Várad Melinda PhD hallgató

A beteg, akinek vizeletét Jones vizsgálta Thomas Alexander McBean egy 45 éves jómódú kereskedő volt, halála okaként először atrófiás albuminuriát sejtettek, a vizelete különös természete (nagy fajsúlya) miatt. Később azonban az elhunytól származó minták vizsgálata során megfigyelt csontelváltozások miatt a halál okaként a „*mollitis ossium*”-ot jelölte meg John Dalrymple (1803-1852) a Royal Ophthalmic Kórház sebésze. Jones 1846-ban írta le az elhunyt páciens megsavanyodott vizeletében észlelt szokatlan csapadékot. A vizelet mintát Dr. Thomas Watson (1792-1882) londoni házi orvos a következő üzenettel küldte el Jones-nak:

„Kedves Dr Jones,

A cső nagyon nagy fajsúlyú vizeletet tartalmaz. Felforralva kissé opálos lesz. Salétromsav hozzáadásakor pezseg, vöröses árnyalatot kap és feltisztul, de ahogy hűl, elnyeri a látott sűrűséget és megjelenést. Hő újra oldja. Mi lehet ez?” (JONES, 1847; KYLE, 2000)

Évekkel később 1889-ben Otto Kahler (1849-1893) bizonyította be, hogy ez a Bence-Jonesról elnevezett fehérje a myeloma multiplexben kórjelző értékű. Száz évbe telt, amíg a Bence-Jones fehérjét a monoklonális immunoglobulin könnyű láncaként azonosították. (DIAMANDIS, 2002)

Még az 1800-as évek utolsó-, illetve az 1900-as évek első évtizedeiben is voltak, főként német nyelvterületen dolgozó kutatók, akik szomatikus jellegzetességeket társítottak a rosszindulatú daganatok jelenlétéhez. A mai értelmezés szerint szomatikus jellegzetességeket már nem tekinthetünk markernek. Többen vélték kapcsolatot felfedezni a hajszín és a tumoros megbetegedés között. A Lipcsében dolgozó Ernst Gustav Adolf Gottfried von Strümpell (1853–1925) például azt állította, hogy a gyomorrákos betegek kevésbé öszülnek, mint korosztályuk többi tagja. Hermann Schridde (1875—1946) német patológus pedig arra hívta fel a figyelmet, hogy a rákos betegek hajának jellegzetes sötét pigmentációja figyelhető meg. Elméletét oly annyira megalapozottnak vélte, hogy egyik közleményében még azt is ki merte jelenteni, hogy csupán a haj színe alapján meg tudja határozni a tumor lokalizációját még a boncolás előtt a klinikai diagnózis ismerete nélkül. (SCHRIDDE, 1922)

A tumormarker-kutatás története párhuzamos az immunológia és a genetika fejlődésével. (BUZÁS, 2013) Német kutatók 1932-ben közzölték először, hogy az emberi embrionális szövetek és tumorok azonos fehérjekomponenseket tartalmaznak (HIRSZFELD, 1932) Az 1930 és 1960 közötti időszakban főként a különböző tumoros állapotokra utaló hormonok (humán korion-gonadotropin (Zondek, 1930); adrenokortikotrop hormon (Cushing, 1932)), illetve (izo)enzimek (foszfataz SP2 jelzésű izoenzime (Gutman, 1938) azonosításán dolgoztak. (MAGDELÉNAT, 1992). (2.ábra)

A klasszikus tumormarker-korszak az 1960-as években kezdődött a két vezető oncofötális antigén, az alfa-fötóproteín (AFP) és a carcinoembryonális antigén (CEA) kimutatásával. (OTTÓ – FERENCZ, 2004)

Ebben az időszakban világszerte sok kutatócsoport foglalkozott tumor-specifikus antigének utáni kutatással. Az alfa-fötóproteint először 1944-ben írta le Kai O. Pedersen (1901-1991) az Uppsalai Egyetem Fizikai Kémia Intézetének munkatársa. Pedersen arra volt kíváncsi, hogy újszülött állatok szérumból vajon könnyebben lehet-e izolálni szérumfehérjéket. Újszülött borjútól származó mintákból rögtön sikerült is neki egy addig ismeretlen fehérjét kinyernie, mely legnagyobb mennyiségben a magzat állapotban volt jelen. A fehérjét ’fetu’ névvel illette a magzat szó latin megfelelője (*fetus*) nyomán. A fehérjét ezután több állatfajban, újszülött bányában, illetve csikóban is sikerült kimutatni. (PEDERSEN, 1944) Pár évvel később pedig, az ’50-es évek második felében svéd kutatóknak abortált emberi magzatokból színpunkcióval nyert vérmintákban sikerült azonosítaniuk egy olyan fehérje frakciót, mely az anyai szérumból hiányzott. Ezt az „új” fehérjét a pár évvel korábban Pedersen által felfedezett fetuinként azonosították, és ezzel bizonyították, hogy a korábban csak állati embriókból kimutatott fehérje a humán embrionális fejlődés során is fontos szerepet játszhat. (BERGSTRAND – CZAR, 1956)

Hepatocelluláris carcinomával rendelkező egérmodellben Garry Abelev (1928-2013) írta le elsőként az AFP jelenlétét 1962-ben. (ABELEV, 1963) Egy évvel később egy szovjet biokémikus Yuri S. Tatanirov (1928-2012) vetette fel, hogy a molekula akár tumormarkerként is alkalmazható lenne pimer májdaganatban szenvedő betegek esetében. (NIKULINA, 2015; TATARINOV, 1963)

1965-ben Phil Gold (1936-) kanadai orvos és munkatársa Samuel O. Freedman (1928-) immunológus a montreali McGill Egyetemen humán colon adenocarcinoma vizsgálatával foglalkoztak. Először patkányokon végzett kísérletekben sikerült azonosítaniuk egy olyan glikoprotein molekulát, mely a tumorszövetre specifikus ún. tumorantigén volt. (GOLD – FREEMAN, 1965) Később immundiffúziós technika felhasználásával vizsgáltak humán felnőtt, illetve embrionális szövetmintákat, abból a célból, hogy kimutassák bennük a korábban azonosított tumor-specifikus antigéneket. A felnőtt minták esetében hasonló antigén molekulák kizárólag a tumoros mintákban voltak kimutathatók, a vizsgált normál szövetekben nem. A magzati bélrendszer, máj, illetve hasnyálmirigy normál szöveteiben szintén kimutathatók voltak hasonló antigének, melyeket a szerzők a „*humán emésztőrendszer carcinoembryonalis antigénjei*” (CEA) megnevezéssel illették. (GOLD – FREEMAN, 1965)

Az 1970-80-as évektől kezdődően nagy erővel megindult a különböző molekuláris biológiai technikák fejlesztése. Ezek az új technikák nevezetesen a gyors, és rendkívül érzékeny, immunkémiai módszerek (radioimmun, enzimhez kötött, fluoreszcencia jelenségét felhasználó technikák), a hibridóma technológia kidolgozása, a rekombináns DNS-módszertan megalkotása; illetve a fehérje tisztítási és vizsgálati módszerek tökéletesítése, nagymértékben hozzájárultak a tumormarker kutatás felgyorsulásához. (VIRJI, 1988)

A PSA, mint legismertebb urológiai tumormarker

Az egyik legszélesebb körben ismert tumormarker a prosztatatarák jelenlétét jelezni képes prosztata specifikus antigén, azaz PSA. Az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerengedélyeztetési Hivatal (FDA) 1986-ban hagyta jóvá a PSA-t, mint a már igazoltan prosztatatarákban szenvedő férfiak betegségének monitorozására alkalmas molekulát.

Az igazi áttörés azonban 1994-ben következett be, mikor az FDA a PSA szint vizsgálatát szűrővizsgálatként is engedélyezte 50 évesnél idősebb férfiaknál, mint a prosztatatarák korai felismerését lehetővé tevő módszert. (KOURIEFS, 2009)

Nem a PSA volt az első marker, melyet a prosztatatarák detektálására használtak. A Heidelbergi Egyetemen dolgozó két német kutató Waldemar Kutscher (1898-1981) és Hajo Wolbergs (1910-1975) 1935-ben leírt egy savas foszfatáz enzimet, mely nagy mennyiségben volt jelen a humán prosztatában. (KUTSCHER – WOLBERGS, 1935) Három évvel később a New-York-i Columbia Egyetemen dolgozó kutató házaspár Alexander B. Gutman (1902-1973) és Ethel Benedict Gutman (?-1946) megfigyelte, hogy az előrehaladott stádiumú, metasztatikus prosztatatarákban szenvedő betegek szérummintáiban ez a korábban leírt savanyú foszfatáz jelentősen emelkedett szinteket mutat. Kiderült az is, hogy a foszfatáz SP2 jelzésű izoenzime prosztataspecifikus, így kapta a prosztata savas foszfatáz (PAP) elnevezést. (GUTMAN, 1938) Ezen vizsgálatok eredményeként lett a PAP molekula az első ismert és alkalmazott marker prosztatatarákban. (BURGESS. – EVANS, 1949) Később több kutatócsoport is vizsgálta a molekula alkalmazhatóságának körét. Eredmények láttak napvilágot a hormonterápia sikeressége és a PAP szint közötti kapcsolatáról, valamint a PAP szint betegség kimenetelét előrejelző prediktív értékéről (HUGGINS – HODGES, 2002; JOHNSON, 1976; WHITESEL, 1984), azonban az enzim diagnosztikában való alkalmazására irányuló vizsgálatok

eredménytelenül záródtak. (GRIFFITHS, 1983) A PAP molekula kizárólag a már korábban más eszközökkel diagnosztizált prosztatatarákos betegek állapotának monitorozásában, a terápiákra adott válaszreakciók nyomon követésében tudott fontos szerepet betölteni. (TOSOIAN – LOEB, 2010)

Az 1960-as évek során egyre intenzívebben kezdte foglalkoztatni a kutatókat az antigének vizsgálata, a tumor-specifikus antigének azonosítása. Egy amerikai urológus Rubin Flocks (1906-1975) volt az első, aki prosztata antigének vizsgálatáról számolt be 1960-ban. (FLOCKS, 1960) Néhány évvel később, 1970-ben a New York-i Állami Egyetemen dolgozó Dr. Richard J. Albin és munkatársai normál humán prosztata extraktum vizsgálatát végezték. A nyúlból származó antiszérum segítségével végzett géldiffúziós kicsapódási vizsgálatok 3 prosztata-specifikus antigén jelenlétét mutatták ki, melyek közül kettő csak a prosztata szöveti extraktumban, míg a harmadik az extraktum mellett a prosztata által termelt tejszerű nedvben is megtalálható volt. (ABLIN, 1970) Egy évvel később egy japán kutató Mitsuwo Hara törvényszéki nyomozások keretében ondóminták vizsgálatát végezte. Ennek során talált rá egy korábban ismeretlen molekulára. Hara a humán ondófolyadékban található markerre „gamma seminoproteinként” hivatkozott. (HARA, 1971) Két évvel később férfi infertilitás vizsgálatával foglalkozó Thien Shun Li és Carl G. Beling kromatográfiás technikával izolált egy kb 31000 Dalton tömegű antigént ondómintákból, melyet elektroforetikus mobilitása miatt E1-nek neveztek el. (LI – BELING, 1973) 1978-ban George Sensabaughnak (1906-2002) szintén sikerült kinyernie egy ondó-specifikus fehérjét, melyet 30000 Dalton (Da) körülire becsült molekulásúlya miatt p30-nak nevezett. (SENSABAUGH, 1978) Ennek vizsgálatára később kifejlesztettek egy könnyen alkalmazható módszert (ELISA technika), melyet törvényszéki vizsgálatok keretében is alkalmaztak szexuális erőszakos bűncselekmények elkövetőinek azonosítására (GRAVES, 1985; DE ANGELIS, 2007)

Az 1970-es évek végén az Egyesült Államokban található Roswell Park Cancer Institute kutatói már javában dolgoztak egy prosztata-specifikus antigén azonosításán a National Prostate Cancer Project keretében. A PSA molekulának, mint a prosztatatarák klinikailag hasznos markerének felfedezése, illetve ennek a klinikai felhasználhatóságba történő átültetése a Dr. T. Ming Chu által vezetett kutatócsoport érdeme. 1979-ben a kínai származású Ming C. Wang, aki az előbb említett kutatócsoport egyik tagja volt, beszámolt arról, hogy normál, hiperpláziás, illetve rákos prosztataszövetek vizsgálata során azonosítottak egy 34000 Da körüli molekulásúlyal rendelkező fehérjét, melyről sikerült bebizonyítani, hogy tisztán prosztata lokalizációjú. (WANG, 1979) Későbbi vizsgálatok igazolták, hogy ez a molekula azonos a korábban azonosított gamma semiproteinnel, az E1 és p30 molekulákkal, illetve, hogy mind kémiai, mind immunológiai szempontból különbözik az ekkor már 40 éve ismert és használt PAP molekulától. (DE ANGELIS, 2007; WANG, 1981; WANG, 1994)

A PSA molekula megjelenésével a PAP alkalmazása hamar háttérbe szorult, köszönhető ez a PSA molekula jobb specificitásának. (LOWE – TRAUZZI, 1993; STAMEY, 1987) A '90-es évek kezdetéig számos akár több ezres betegpopulációt is magában foglaló vizsgálat eredményei láttak napvilágot, melyek alátámasztották a PSA molekula alkalmazhatóságát mind a prosztatatarákos megbetegedés lefolyásának nyomon követésében, mind pedig a tumor korai fázisának észlelésében. (TOSOIAN – LOEB, 2010; CATALONA, 1991; BRAWER, 1992; COONER, 1990; CATALONA, 1994)

Ezek mind hozzájárultak ahhoz, hogy a PSA tumormarkerként való alkalmazását jóváhagyta az FDA 1994-ben. Az engedélyezés után elindult az 50 évesnél idősebb férfiak PSA alapú szűrése prosztatatarákra, melynek következtében a prosztatatarák incidenciája drámain megnőtt a következő években. Egyre több korai stádiumú megbetegedés került azonosításra, így a korai hatékony kezelés következtében a prosztatatarák

miatti halálozások száma a sokkal több felfedezett betegségek ellenére csökkenni kezdett. (BRAWLEY, 1998; COOPERBERG, 2003; JEMAL, 2005)

Év	Felfedező(k)	Csoport	Megfigyelés
1846	Bence-Jones	Speciális fehérjék	„Szokatlan” fehérje megjelenése a vizeletben, mely a myeloma multiplex betegség markere
1928	Brown	Ectopiás hormonok	Ectopiás hormontermelő tumrok
1930	Zondek		Humán korion-gonadotropin
1932	Cushing		Adrenokortikotrop hormon
1933	Gutman et al.	Izoenzimek	Prostata-specifikus savas foszfatáz prosztatákban
1959	Markert		Szöveti differenciálódás izoenzimeit
1960	Newell	Kromoszóma rendellenességek	Philadelphia-kromoszóma
1963	Abelev and Tatarinov	Onkofötális antigének	Alfa-fötóprotein májrákban
1965	Gold and Freedman		Carcinoembryonalis antigén vastagbélrákban
1969	Hueber and Todaro	Onkogének	Onkogének, mint malignus transzformációt kiváltó faktorok
1975	Kohler and Milstein	Monoklonális antitestek	Monoklonális ellenanyag termelés

2. Ábra Tumormarker kutatás fontosabb állomásai (VIRJI, 1988)

Irodalomjegyzék:

- <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/tumor-marker> (2021.04.09.)
- ABELEV GI, et al. (1963) Production of embryonic alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. *Transplantation*. 1:174-80. <https://doi.org/10.1097/00007890-196301020-00004>
- ABLIN R. J. et al. (1970) Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* (3):573-4. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0220573>
- BERGSTRAND, C. G., CZAR, B. (1956) Demonstration of a new protein fraction in serum from human fetus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 8, 174. <https://doi.org/10.3109/00365515609049266>
- BRAWER M. K. et al. (1992) Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 147(3 Pt 2):841-5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)37401-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)37401-3)
- BRAWLEY O. W., KNOPF K., MERRILL R. (1998) The epidemiology of prostate cancer part I: descriptive epidemiology. *Semin Urol Oncol.* 16(4):187-92
- BREASTED J. H. (1930) *The Edwin Smith Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press, 403-6.
- BURGESS. C. T., EVANS R. W. (1949) Serum acid phosphatase in the diagnosis of carcinoma of the prostate. *Lancet.* 29;2(6583):790-2. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(49\)91372-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(49)91372-0)
- BUZÁS Gy. (2013) Az emésztőszervi tumorjelzők története *Orv. Hetil.* 154, 810–819 <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29611>
- CATALONA W. J. et al. (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med.* 25;324(17):1156-61. <https://doi.org/10.1056/NEJM199104253241702>
- CATALONA W. J. et al. (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 151(5):1283-90 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)35233-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)35233-3)
- COONER W. H. (1990) Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 143(6):1146-52; discussion 1152-4. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40211-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40211-4)
- COOPERBERG M. R. et al. (2003) Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: implications for outcomes (data from CaPSURE). *J Urol.* 170(6 Pt 2):S21-5; discussion S26-7 <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000095025.03331.c6>
- DE ANGELIS G. (2007) Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Rev Urol.* 9(3):113-23.
- DIAMANDIS E. P. et al (2002) *Tumor Markers. Physiology, Pathobiology, Technology, and Clinical Applications*. AACR Press, Washington
- FLOCKS R.H. et al. (1960) Studies on the antigenic properties of prostatic tissue. I. *J Urol.* 84:134–143 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)65503-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)65503-4)
- GOLD P, FREEMAN S. O. (1965) Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorptions techniques. *J Exp Med.* 121:439–62. <https://doi.org/10.1084/jem.121.3.439>
- GOLD P., FREEDMAN S. O. (1965) Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* 122:467-81. <https://doi.org/10.1084/jem.122.3.467>
- GRAVES H. C., SENSABAUGH G. F., BLAKE E. T. (1985) Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med.* 312(6):338-43. <https://doi.org/10.1056/NEJM198502073120603>
- GRIFFITHS J. C. (1983) The laboratory diagnosis of prostatic adenocarcinoma. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 19(3):187-204. <https://doi.org/10.3109/10408368309165763>

- GUTMAN, A. B., GUTMAN, E. B. (1938) An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest.*, 17, 473–478. <https://doi.org/10.1172/JCI100974>
- HARA M. et al. (1971) Some physico-chemical characteristics of " -seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 25(4):322-4. Japanese
- HIRSZFELD, L., HALBERT, W., LASKOWSKI, J. (1932) Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und Krebsgewebe. *Z. Immunitätforschung*, 75, 209–216.
- HUGGINS C, HODGES C. V. (2002) Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941 *J Urol.* 168(1):9-12. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64820-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64820-3)
- JEMAL A, et al. (2005) Geographic patterns of prostate cancer mortality and variations in access to medical care in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(3):590-5 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0522>
- JOHNSON D. E. et al. (1976) Clinical significance of serum acid phosphatase levels in advanced prostatic carcinoma. *Urology.* 8(2):123-6. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(76\)90337-X](https://doi.org/10.1016/0090-4295(76)90337-X)
- JONES H. B. (1847) Chemical pathology. *Lancet.* 2:88–92 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)86528-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)86528-X)
- KOURIEFS C. et al. (2009) Prostate specific antigen through the years. *Arch Ital Urol Androl.* 81(4):195-8.
- KUTSCHER, W. and WOLBERGS, H. (1935) "Prostataphosphatase." 236:237-240 <https://doi.org/10.1515/bchm2.1935.236.4-6.237>
- KYLE R. A. (2000) Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *Br J Haematol.* 111(4):1035-44. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2000.02318.x> PMID: 11167737
- LI T. S., BELING C. G. (1973) Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. *Fertil Steril.* 24:134 [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)39496-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)39496-1)
- LOWE F. C., TRAUZZI S. J. (1993) Prostatic acid phosphatase in 1993. Its limited clinical utility. *Urol Clin North Am.* 20(4):589-95 [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(21\)00912-5](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(21)00912-5)
- MAGDELÉNAT H. (1992) Tumour markers in oncology: past, present and future *Journal of Immunological Methods*, 150:133-143 [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(92\)90072-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(92)90072-2)
- NIKULINA D et al. (2015) Fifty years of discovery of alpha-fetoprotein as the first tumor marker. *Srp Arh Celok Lek.* 143(1-2):100-4. <https://doi.org/10.2298/SARH1502100N>
- OTTÓ S., FERENCZ A. (2004) Rosszindulatú daganatok –tumormarkerek. *Hungarian Oncology.*48:13–20
- OTTÓ S., SCHUMANN B. (1999) A tumormarker-vizsgálatok tervezése és fejlesztése Magyarországon. *Lege Artis Med* 9:114-117
- PEDERSEN, K. (1944) Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, 154 (3914), 575. <https://doi.org/10.1038/154575a0>
- SCHRIDDE, H. (1922) Krebshaare. *Münch. Med. Wschr.*, 69, 1555–1566.
- SCHUMANN B. (1998) Keringő tumor markerek klinikai alkalmazása. BYK Sangtec GmbH Budapest
- SENSABAUGH G. F. (1978) Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: a potential new marker for semen identification. *J Forensic Sci.* 23:106-115. <https://doi.org/10.1520/JFS10659J>
- STAMEY T. A. et al. (1987) E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 317(15):909-16 <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>

- TATARINOV Y. S. (1963) Detection of embryospecific alpha-globulin in serum of patients with primary liver cancer. In: 1st All-Union Biochem Congress Abstract Book. Moscow – Leningrad; p.274.
- TOSOIAN J, LOEB S. (2010) PSA and beyond: the past, present, and future of investigative biomarkers for prostate cancer. ScientificWorldJournal. 1;10:1919-31
<https://doi.org/10.1100/tsw.2010.182>
- TULASSY Zs. (2011) A belgyógyászat alapjai 2. Medicina Könyvkiadó Zrt., 635)
- VIRJI M. A. et al. (1988) Tumor markers in cancer diagnosis and prognosis. CA Cancer J Clin. 38(2):104-26. <https://doi.org/10.3322/canjclin.38.2.104>
- WANG M. C. (1979) Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol. 1979;17(2):159-63.
- WANG M. C. (1981) Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. Prostate. 2(1):89-96 <https://doi.org/10.1002/pros.2990020109>
- WANG M. C. (1994) Prostatespecific antigen, p30, gamma-seminoprotein, and E1. Prostate. 24:107-110 <https://doi.org/10.1002/pros.2990240209>
- WAXMAN J. (1995) Tumor markers. Quart J Med. 88:233–41 [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)90053-5](https://doi.org/10.1016/0378-5955(95)90053-5)
- WHITESEL J. A. et al. (1984) Acid phosphatase: its influence on the management of carcinoma of the prostate. J Urol. 131(1):70-2 [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)50207-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)50207-4)