

## Yeni Bir Tümör Belirleyicisi: TPS (Doku Polipeptid Spesifik Antijeni: TPA M3 Epitopu)

Uz.Dr.Aytuğ ÜNER\*  
Uz.Dr.Mehmet Tuğrul SEZER\*\*

Onkolojide, klinik tanı ve tedavideki gelişmelerle birlikte laboratuvar olanaklarının gelişmesi "Tümör Marker'ı - Belirleyicisi" konusunda yeni atılımlara yol açmıştır.

Diagnostik onkoloji alanında her geçen gün yenilerinin eklenmesi ile önemleri artan tümör belirleyicilerinin kanser tanı ve taramasında bugün için destekleyici rolleribulunmaktadır.

Klasik anlamda gerçek ve ideal bir tümör belirleyicisi; tümör tarafından üretilip, vücut sıvılarına ölçülebilir miktarda salınan, yalnızca kanser varlığında ortaya çıkıp, lokalize konumdan yaygın hale geçmeden onu tanımlayabilen maddedir. Belirleyicinin vücut sıvılarındaki kantitatif miktarı tümör kitlesini yansıtmalı, seviyesindeki dalgalanmalar tedavi yanıtını veya progresif hastalığı belirlemelidir. Bu ideal tarife uyan gerçek tümör belirleyicisi, günümüz koşullarında bulunmamaktadır.

Buna karşın, diagnostik onkolojideki tümör belirleyicileri ile uğraşan araştırmacıların amacı, hastalık aktivitesini spesifik ve sensitif olarak saptamaya yöneliktir.

Bir tümör belirleyicisinin onkolojideki etkinliği biyolojik yönden şöyle değerlendirilebilir:

1. Hastalığın evre ve prognozu ile korelasyonu,
2. Mikrometastazları belirleyerek, erken nüksleri saptamada ve tedavinin etkinliğini izlemedeki rolü.

Tümör belirleyicileri topluca ele alındığında biyokimyasal bazda,

1. Glikoprotein yapılarındakiler,
  2. Müsinöz glikoprotein yapılarındakiler,
  3. Enzimler,
  4. Hormonlar ve ilişkili endokrin moleküller,
  5. İmmün sistem molekülleri,
  6. Akut faz reaktanları
  7. Diğerleri,
- olarak sınıflanabilirler (1).

Bu sınıflamaya giren tümör belirleyicileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Tümör Belirleyici Olarak TPA

Tümör belirleyicileri arasında olağan bir yeri olan "Doku polipeptid antijeni" (TPA) ilk kez 1957'de değişik tipte insan kanserleri hücre membranlarından izole edilmiştir (2). Daha sonraları da peroksidaz tekniği ile kanser hücrelerinde başarıyla gösterilmiştir (3). Yapılan araştırmalar sonunda bu antijenin termo-labil olduğu, hücre siklusunun geç S ve G2 fazında üretildiği ve mitozdan hemen sonra ivedilikle salındığı anlaşılmıştır (2,4,5).

Bu olayı, çoğalan kanser hücre kültür sıvılarında TPA seviyelerinin kademeli yükselişi doğrulamaktadır (5). Şekil 1'de çoğalmakta olan hücre popülasyonunda DNA sentezi ile ilişkili olarak, TPA konsantrasyonları hücre kültür sıvısında ele alınmıştır (5).

Tümördeki nekrotik ve nekrotik hücreler immünohistokimyasal analizlerde TPA boyası almazlar (3). TPA'nın hücre bölünmesinin bir fonksiyonu olarak salınımı onu diğer tümör belirleyicilerinden farklı bir konuma sokmaktadır (5).

Bir tümör kitlesine fizyolojik açıdan bakıldığında üç grup hücre bulunmaktadır: 1. Proliferasyon fazında olan, 2. Çoğalmayan, ancak differansiasyon aktivitesinde olan hücreler, 3. Yıkıma uğrayan hücreler.

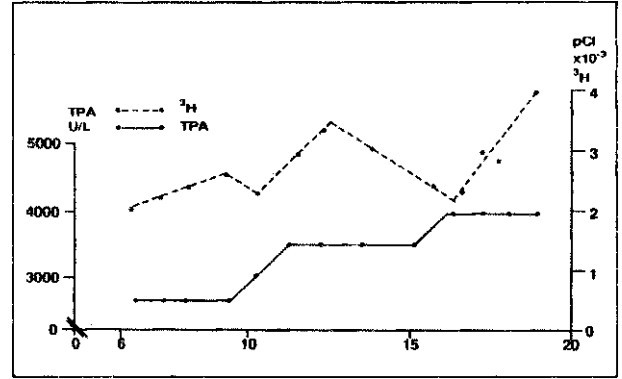
Tümör belirleyicileri ile bu olaylar takip edilirse tümör kitlesini temsil eden bir çok belirleyici ikinci grubu, sitokeratin fragmanları için yapılan testler, sialik asid analizi ve LDH üçüncü grubu ifade edeceklerdir, işte tüm bu belirleyicilerden farklı olarak TPA ilk gruptaki hücre popülasyonunu yansıtmaktadır. Gerçekten de yapılan çalışmalarda bir çok malign hastalıkta ve bazı benign koşullarda TPA yüksek bulunmuştur (6-14). TPA'nın tümör belirleyicileri arasındaki genel yeri Tablo 2'de gösterilmiştir (15).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD  
\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
ANKARA

Tablo 1. Tümör belirleyicilerinin sınıflanması\* (1)

Blokimyasal grup	Major belirleyiciler	Minor veya değeri tam anlaşılmayan belirleyiciler
Glikoproteinler	CEA AFP p-hCG PSA	TPA SCC-A/TA-4
Musinöz glikoproteinler	CA 125	CA 15-3 CA 19-9 MCA CA 549 CA 50 DuPAN-2 TAG 72 CA 195 M 26 M 29
Enzimler	NSE LDH PLAP	PAP Sialiltransferaz Ribonukleaz 5'Nukleotidaz GGT Ariil sülfataz B Galaktoziltransferazlar
Hormonlar ve ilişkili moleküller	Kalsitonin Tiroglobülin Katekolaminler	ACTH ADH PTH Prolaktin Büyüme hormonu Bastırılmayan insülin benzeri aktivite VIP
immün sistem molekülleri	Immunoglobülinler p2-Mikroglobülin	
Akut faz reaktanları		al-Asldglikoprotein al-Antitripsin al-antikemotripsin Seruloplazmin C-reaktif protein Haptogloblin Fibrinojen
Diğerleri		a2-Gebeğe eşlik eden globulin Poliaminler Ferritin Hidroksiprollin Onkogenler Onkogen ürünleri Bombesin Nörofizin

TPA'nın hücre proliferasyonu nedeniyle geçici yükselmelerine neden olan benign koşullar, tamir olayının da rol oynadığı, infeksiyonlar, dejenerasyonlar, otolm-mun hastalıklar, travma, intoksikasyon ve değişik infla-



Şekim. Hücre kültürü sıvısında 3H - Timidin kullanımı ile TPA seviyeleri arasındaki ilişki (DNA sentezinde kullanılan Timidin işaretlenmiştir)\* (5).

matuar hastalıklardır. Gebeliğin de yine proliferasyon yolu ile TPA'yı arttırdığı bir gerçektir. Ama tüm bu koşullarda, neden ortadan kalktığında, ya da tamir olayı tamamlandığında TPA seviyeleri normale dönecektir. Ayırıcı tanıda bu olayları ekarte etmek mümkündür. Yanıltıcı yükseklikler daha sık aralarla yapılan takiplerle (örneğin 2 hafta gibi) belirlenebilir. Kanserde çoğalma kontrolünü kaybetmiş hücreler yeni, anormal bir kitle oluştururken bunu TPA seviyesinde artma ile göstereceklerdir. Böylece yüksek TPA seviyeleri tümör varlığının bir delili olacaktır.

### TPS, TPA'dan Yeni Bir Farklılık

Pollklonal antikor tekniğine dayanan TPA testinin tümör belirleyicisi olarak belirlenmesinden sonra, spesifite ve sensitivitesinin artırılıp artırılmayacağı gündeme geldi. Monoklonal tekniklerin gelişmesiyle çıkarılan haritasında 33 non-esansiyel epitopa sahip olduğu anlaşılmıştır (8,16). Bu 33 epitopundan birinde reaksiyon afinite katsayısı 10<sup>11</sup> mol/L'nin üstüne çıkıyordu. Kappa zinciri içeren bu M3 epitopunun (epitop: antijenik determinant - antijenik belirleyici) dikkati çeken özelliği monoklonal olmasıydı. "Doku polipeptid spesifik antijeni", "TPS" adını alan bu tümör belirleyicisi, TPA için yapılan yorumları, yeniden tartışılır hale getirmiştir.

Kanser kitlesinin çoğalma kapasitesinin tedavi ile etkileşiminin takibi TPA ile başarıyordu (17-21). Acaba TPS'nin performansı ve rolü neydi?

Bunun için, Castelli ve arkadaşları, TPA'nın TPS ile karşılaştırılmasını, akciğer kanserli ve akciğer kanseri dışındaki hastalar ile kontrol grubu arasında yapmışlardır (22). Bu çalışmada TPS spesifitesinin TPA'dakinden, daha yüksek seviyelere ulaştığı görüldü (%78'e karşın, %89). Ayrıca monoklonal / pollklonal farkından beklenen sensitivite değeri olarak TPS'ye yansıtıldı (TPA: %78, TPS: %87). Bu çalışmada önemli bir diğer nokta da her iki belirleyicinin kronik İnflamatuvar akciğer hastalıklarında (kronik bronşit, Plörlt, Tbc) %35'e varan

YENİ BİR TÜMÖR BELİRLEYİCİSİ: TPS (DOKU POLİPEPTİD SPESİFİK ANTİJENİ: TPA M<sub>3</sub> EPİTOPU)

Tablo 2. TPS ve TPA'nın diğer kanser belirleyicileri ile karşılaştırılması\* (15)

Belirleyici Adı	Kaynağı	Normal limit (±)	Kanser Tipi	Tanıda Değeri	Prognozda kullanımı	Takipte kullanımı	Sensitivite %	Spesifite %	
AFP	Afa-fetoprotein	70-KDa glikoprotein (4% karbonhidrat)	15 µg/ml	Hepatoseküler, germ hücreli (yolk sac)	+++	+	+++	60-90	60-100
CEA	Karsinoembriyonik antijen	200-KDa glikoprotein (70% karbonhidrat)	3-5 µg/ml	GI pankreas, akci. meme vs.	+	++	+++	42-96	10-90
β-HCG	İnsan korionik gonadotropin	Glikoprotein hormon	3 IU/ml	Embriyonal, kölyokarsinoma	++	+++	+++	60-100	40-90
FER	Ferritin	450-KDa demir bağlayıcı protein	200 µg/ul	KC, akci. meme, lösem	+	++	+++	5-56	76-97
PSA	Prostata spesifik antijen	33-KDa glikoprotein (7% karbonhidrat)	2.5 µg/ml	Prostat	+	++	+++	33-99	82-97
SCC (T4)	Yassı hücreli karsinoma antijeni	48-KDa glikoprotein	2 µg/ml	Serviks, akci. baş ve boyun	+	++	+++	33-86	92-98
MCA CA 15-3	Meme kanseri antijeni	350-KDa glikoprotein Membran proteini	11 U/ml 30 U/ml	Meme, over, GI Meme, over, akci (adeno)	+	++	+++	20-80 86-97	84-92 30-90
CA 19-9		Sialize Lewis X <sup>a</sup>	37 U/ml	GI, pankreas, over (müshöz)	+	++	+++	33-89	89-97
SLEX CA 50 CA 72-4		Sialize Lewis X-I Glikoprotein Membran glikoprotein	38 U/ml 14 U/ml 7 U/ml	Acc, meme, GI GI, pankreas	+	++	+++	9-54 40-78 9-72	90 80-98 97
CA 125		Glikoprotein	35 U/ml	Meme, over (epidermal), meme, GI	+	++	+++	40-86	86-99
CA 242		CA 50 ile birlikte olan sialize karbonhidrat	200 U/ml	GI, pankreas	+	+	++	44-83	75
PAP	Prostatik asid fosfatöz		2 µg/ml	Prostat	+	++	+++	30-90	<70
IdT	Terminal deoksitransferaz		100 mg/10 <sup>8</sup> MNC (kan) 320 mg/10 <sup>8</sup> MNC (BM)	Akut lösemi	+++	+	+++		
TK	İlimdin kinaz	ATP, filinin 5'-fosforiltransferaz	25 U/ml	Akut lösemiler, lenfomalar, KHAC	+	++	+++	70	
NSE	Nöron spesifik enolaz		12.5 µg/ml	Küçük hücre akci (KHAC)	+	++	+++	33-78	90
PIVKA-II	Protrombin prekürsör	(des-γ-karboxi) protrombin	0.1 µg/ml	Hepatoseküler	++	+	?	53-90	80-90
TATI	Tümöre eşlik eden fibrin inhibitörü	6-KDa polipeptid	30 pg/L	GI, over, akci (müshöz)	+	+		20-60	80-93
TPA	Doku polipeptid antijeni	Sitokeratin 8, 18 ve 19	85 U/L	Mesane, biler meme	+	++	+++	67-80	75
LSA	Lipide eşlikedicisi: sialik asid	Kanda lipide bağlayıcı sialik asid	20 mg/dl	GI, akci, romatoid artrit	+	++	+++	74-96	72-100
TPS	Doku polipeptid spesifik antijen	TPA'nın monoklonal M3 epitopu	80 U/L	Meme, over, GI, akci, genitaliner Cu, lenfoma	++	++	+++	88-90	85-90

yüksek değerler vermesiydi. Ancak bu iki testin ayrıncı tanıdan çok tedavi takibinde kullanılacak olması, bu çelişkiyi ortadan kaldırmaktaydı (22). Ayrıca Hollanda'dan Arie van Dalen TPS ile geniş çalışmalar yaparak bu yeni belirleyicinin meme kanseri takibinde CA 15-3 ve CEA'dan daha hızlı, kesin ve erken etkilenmeler gösterdiğini saptamıştır (23). Şüphesiz CA 15-3 meme kanseri takibinde önemli bir tümör belirleyicidir. Ama neoadjuvan kemoterapi verilen hastalarda tümör kitlesinin küçülmesiyle orantılı azalmaları veren belirleyiciler içinde en anlamlısı TPS idi (24,25). Carreca ve arkadaşları TPS ve TPA'yı ilerlemiş kanser vakalarında karşılaştırarak, konuyu daha geniş incelemişlerdir (26,27). Bu araştırmacılar özellikle üç grubu ele almışlardır:

1. TPA ve CA 19.9 seviyeleri normal veya hafif yüksek olan kolon ve rektum kanserli hastalar,
2. TPA ve Ca 15-3 değerleri normal veya hafif yüksek olan ileri evre meme kanserli hastalar,
3. CEA seviyeleri hafif yüksek olan ileri evrede değişik kanserli olgular.

Bu çalışmalarda TPS, ilginç bir oranda tahmin değeri (Predictive value) göstermiştir. Kanserin progresyonu ile birlikte TPS değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. TPA ise az oranda değişmiştir. Tüm bu çalışmalar sürerken TPA'nın klinikte ilk uygulayıcısı

olan Bertil Björklund 150 hastada yapılan 13 değişik tümör belirleyicisini karşılaştırdığı çalışmasında, TPS'nin takipte diğerlerine göre daha erken, daha güçlü ve daha hızlı etkilenmeler gösterdiğini belirtmiştir (28). Sonuç olarak yüksek proliferasyon evresindeki tümörlerde önce cerrahi tedaviden ziyade, kemoterapi ve radyoterapinin gündeme gelmesi gerektiğini, çoğalmanın yavaşladığı safhaların ise cerrahi müdahale için uygun olması gerektiğini vurgulamıştır. Bertil'in kurmuş olduğu TPS hipotezinde, TPS, zaman birimi başına yeni hücre üretim hızını belirtiyordu. Böylece TPS modelinde, bu yeni tümör belirleyicisi tedavi ile bağlantılı olarak değişen büyüme hızını belirlediğinden takipte vazgeçilmez oluyordu.

Geçmişte TPA'nın değerini düşüren bir faktör olarak Sitokeratin 8, Sitokeratin 18 ve 19 ile oluşan kross reaksiyon; Van Dalen tarafından TPS için incelendiğinde bu yeni Mrj epitopunun bu üç sitokeratinle anlamlı etkileşim göstermediği izleniyordu. Bir başka anlamda, yeni elde edilen bu rnonoklonal M<sub>3</sub> epitopu, TPA'ya göre daha saf ve doku sitokeratinleri ile ihmal edilebilir düzeyde reaksiyona girmektedir. Sensitiviteyi artıran bir faktörün de bunun olması gerektiği belirtiliyordu (29).

TPA ile çalışmalar devam ederken, TPS'nin yeni çalışmaları da değişik kanserlerde son birkaç yılda devreye girmiştir (30-39). TPA'nın biyolojik anlamlılığının düzeltil-

diği yeni belirleyici TPS 300-400 mm<sup>3</sup> boyutlarındaki çoğalan tümör kitlelerinin varlığını yansıtmaktadır (40).

Bilindiği gibi, bugün geçerli olan görüntüleme yöntemleri ile tümör en az 1 cm<sup>3</sup>lük volüme ulaştığında saptanabilir olmaktadır. Sonuçta, bu yeni belirleyici ile nükslerin daha erken dönemde saptanması, düzey ile prognozun ilişkisi, klinik tam remisyona kararının desteklenmesi ve klinik evre ile ilişkisinin olup olmayacağı so-

ularına yanıt aranmalıdır. Buna yönelik olarak, İbni Sina Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Araştırma Laboratuvarında TPS ile ilgili çalışmalarımızı, klinik verilerimizle destekli olarak sürdürmekteyiz.

Bu bilgilerin ışığında, klasik olarak sunulan tümör belirleyicilerine ilişkin bilgilerin, zaman içinde yapılan çalışmalarla değişkenlik gösterebileceği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- Jacobs LE, Haskell MC. Curr Probl Cancer, Mosby-Year Book, Inc, 1991 Nov-Dec: 302-303, 317.
- Bjorklund B, Bjorklund V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: presence of an insoluble, heatlabile tumor antigen. Int Arch Allergy 1957; 10:153-84.
- Bjorklund V, Bjorklund B, Wittekind C, von Kleist S. Immunohistochemical localization of tissue polypeptide antigen (TPA) and carcino embryonic antigen (CEA) in breast cancer. A comparative study. Acta Path Scand 1982; A6:471-6.
- Bjorklund B. On the nature and clinical use of tissue polypeptide antigen (TPA). Tumor Diagnostik 1980; 1:9-20.
- Bjorklund B, Bjorklund V. Specificity and basis of the tissue polypeptide antigen. Cancer Detect and Prevent 1983; 6:41-50.
- Nemoto T, Constantine R, Chu TM. Human tissue polypeptide antigen in breast cancer. J Natl Cancer Inst 1979; 63:1247-350.
- Buccheri GF, Ferrigno D. Usefulness of tissue polypeptide antigen in staging, monitoring and prognosis of lung cancer. Chest 1988; 93:565-70.
- Bjorklund B, Bjorklund V, Brunkener M, Gronlund H, Back M. The enigma of a human tumor marker: TPA revisited. In: Cimino F, Birkmayer GD, Klavins JV, Pimentel E, Salvatore F, eds. Human Tumor Markers. Berlin: Walter de Gruyter, 1987:169-80.
- Luthgens M, Schlegel G. CEA+TPA in der klinischen tumor diagnostik, insbesondere des Mamma-Karzinoms. Tumor Diagnostik 1980; 2:63.
- Adolphs DH, Oehr P. Significance of plasma tissue polypeptide antigen determination for diagnosis and follow-up of urothelial bladder cancer. Urol Res 1984; 12:125-8.
- Carreca I, Callari AM, Picone MA, Crisaffi C, et al. The role of tumor in clinical assessment of prostatic disease. III. International Symposium on Biology and Clinical Usefulness of Tumor Markers. Madrid-Spain: 1990 September 6-8 (Abstract).
- Inoue M, Inoue Y, Hiramatsu K, Ueda C. The clinical value of TPA in patients with gynecologic tumors. Cancer 1985; 55:2618-23.
- Menendes-Botet CJ, Oettgen HF, Pinsky CM, Schwartz MK. Preliminary evaluation of TPA in serum or urine (or both) of patients with cancer or benign conditions. Clin Chem 1978; 24:868-72.
- Lundstrom R, Bjorklund B, Eklund G. A tissue-derived polypeptide antigen: Its relation to cancer and its temporary occurrence in certain infectious diseases. In: Bjorklund B, ed. Immunological techniques for detection of cancer. Stockholm: Bonniers, 1973:243.
- Moossa AR, Schimpft SC, Robson MC. Comprehensive Textbook of Oncology. 1991; 1:232-3.
- Bjorklund B, Bjorklund V. Biochemische und morphologische Grundlagen von TPA: Fortschritte in richtung auf einen allgemeinen marker für aktive tumoren durch monoklonale kartierung. In: Luthgens M, Schlegel G, eds. Tumor marker system CEA-TPA. Tumor Diagnostik, Leonberg:Verlag, 1987:14-30.
- Bjorklund B, Wiklund B, Lüning B, Andersson K, et al. Radioimmunoassay of TPA, a laboratory test in cancer. Tumor Diagnostik 1980; 1:78-84.
- Bjorklund B. TPA. In: von Kleist B. Critical evaluation of tumor markers. Basel: Karger, 1981:73-89.
- Luthgens M, Schlegel G. TPA und CEA in der verlaufskontrolle von tumorpatienten under zytostatischer Chemotherapie. Tumor Diagnostik und Therapie 1982; 3:120-6.
- McIntire KR. Use of multiple immunoassays for circulating tumor markers. In: Herberman and McIntire, eds. Immunodiagnosis of cancer, New York: Marcel Dekker, 1979: parti, 521-35.
- Mross K, Mross B, Wolfrum DI, Rauschecker H. Determination of TPA levels in breast cancer and controls, Klin Wschr 1983; 61:461-8.
- Castelli M, Aguilini M, Tirabassi F, Salvati F. Comparison between serum levels of TPA and TPS in human lung cancer. XIX. Meeting of Int. Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine. 1991 October 13-17: 189 Siena-Italy: (Abstract).
- van Dalen A. TPS in breast cancer. XIX. Meeting of Int. Society of Oncodevelopmental Biology and Medicine. 1991 October 13-17: 166 Siena-Italy: (Abstract).

24. van Dalen A. TPS: the marker to measure therapy response in breast cancer. XV. International Annual Ain Shams Medical Congress, 1991 February 21-24, Cairo-Egypt (Abstract).
25. van Dalen A. Measuring therapy response in breast cancer. 6 th Congress of the European Society of Surgical Oncology, 1992 June 10-13, Helsinki: (Abstract).
26. Carreca I, Callari AM, Cigno A, Cibrito N. TPA vs TPS in clinical management of advanced cancer. III. Symposium Internacional Sobre Biología y Utilidad Clínica de los Marcadores Tumorales, 1990 6,7 y 8 De Septiembre Madrid: (Abstract).
27. Carreca I, Callari AM, Picone MA, Crisaffi C, et al. The role of tumor markers in clinical assessment of prostatic disease, 1990 6,7 y 8 De Septiembre Madrid: (Abstract).
28. Bjorklund B, Eklund G. Physiology of cancer as reflected by markers especially proliferation marker TPS. Creta Meeting, 1992 Oct 21-25 (Abstract).
29. van Dalen A, Nap M. Facts about TPS, TPA and Cytokeratins. Creta Meeting, 1992 Oct 21-25 (Abstract).
30. Mross KB, Wolfrum DI, Rauschecker H. Determination of TPA levels in different cancer types and controls. Oncology 1985; 42:288-95.
31. Gronowitz JS, Bergstrom R, Nou E, Pahlman S, et al. Clinical and serologic markers of stage and prognosis in small cell lung cancer. A Multivariate Analysis. Cancer 1990; 66:722-32.
32. Imai S, Kiyozuka Y, Maeda H, Noda T, Hosick HL. Establishment and characterization of a human ovarian serous cystadenocarcinoma cell line that produces the tumor markers CA-125 and TPA. Oncology 1990; 47:177-84.
33. Hording U, Larsen KT, Dreisler A, Lund B. CA 125, PAP and TPA in the monitoring of ovarian carcinoma. Gynecol Obstet Invest 1990; 30:178-83.
34. Gaast van der A, Putten van JLW, Oosterom R, Cozijnsen M. Prognostic value of serum thymidine kinase, TPA and NSE in patients SCLC. Br J Cancer 1991: 64:369-72.
35. Dörffler P, Caffier H. TPS as tumor marker and prognostic indicator in ovarian cancer. The 9th International Conference on Human Tumor Markers. 1992 September 6-9. Vienna-Austria (Abstract).
36. Ahmady El O, Khalaf I, Sanaa E, Thanaa H, van Dalen A. TPS levels in serum and urine of bladder cancer patients. The 9th International Conference on Human Tumor Markers, 1992 (Abstract).
37. Plebani M, Basso D, Favero Del G, Ferrara C. TPS, TPA and CA 19-9 in the assessment of pancreatic cancer. The 9th International Conference on Human Tumor Markers, 1992 (Abstract).
38. Marino P, Buccheri G, Preatoni A, Ferrigno D, Luporini AC, Pravettoni G. TPS and objective response to treatment in solid tumors. Int J Biological Markers, 1992: 7 (1):65-7.
39. Cooper EH, Finan PJ, Primrose J, Purves D. TPS in colorectal cancer. 6. Hamburger Symposium Über Tumor marker, 1991 December 9-11 (Abstract).
40. Klapdor R, Bahlo M, Pohlmann G. Zur frage der möglichkeiten einer frühzeitigen diagnostik gastrointestinaler tumore über die TAA, CA 19-9, CEA, CA 125, TPS sowie die TK und NSE. 6. Hamburger Symposium Über Tumor marker, 1991 December 9-11 (Abstract).