

# Mesane Kanseri Tanısında Nükleer Matriks Proteini (NMP22) ve Sitolojinin Karşılaştırılması

## Nuclear Matrix Protein (NMP22) and Cytology Comparison in Diagnosis of Bladder Carcinoma

Macit Koldaş\*

Hatice Seval\*

Gül Barut\*\*

İnci Yılmaz San\*

Nergis Yamak\*

İbrahim Öz\*

Adem Akbaş\*

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

\* Biyokimya Laboratuvarı, \*\*Patoloji Laboratuvarı

### ÖZET

**Amaç:** Primer ve reküren mesane kanserinin teşhisinde NMP22 ve idrar sitolojisinin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD), doğruluğu ve tümörün evre, derece, büyüklük ve sayısı ile ilişkisi incelenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 61'i mesane kanserli olmak üzere toplam 153 kişi çalışmaya alındı. Hastalardan sistoskopi öncesi sitoloji ve NMP22 için idrar örnekleri toplandı. NMP22 ölçümleri Matritech Inc. tarafından üretilen ve enzim immünassay (EIA) prensibine dayanan kitle yapıldı.

**Bulgular:** NMP22'nin duyarlılığı %65.6; özgüllüğü %53,2; PPD'si %51.9; NPD'si %66.7 ve doğruluk oranı %58.6; sitolojinin duyarlılığı %36.1; özgüllüğü %96,2; PPD'si %88, NPD'si %66.1 ve doğruluk oranı %70 olarak bulunmuştur.

NMP22'nin optimal duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu eşik değeri ROC eğrisi yardımıyla 14.2 U/ml olarak bulundu. NMP22'nin duyarlılığı, sitolojinin ise özgüllük ve PPD'si daha yüksektir. NMP22 ve sitoloji birlikte değerlendirildiğinde, duyarlılık ve PPD'i artmış, özgüllük değişmemiş ve NPD ile doğruluk oranı azalmıştır. NMP22 mesane kanseri ve benign ürolojik yakınmaları olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. NMP22 ile tümörün evre, büyüklük ve sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. NMP22 değerleri açısından "grade" II ve III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Sitoloji ile tümörün evre, "grade", büyüklük ve sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

**Sonuç:** NMP22 uygulayıcıya daha az bağımlı ve daha duyarlıdır. Özgüllüğünün ve PPD'sinin daha düşük olması dezavantajlandır. Pozitif bir tümörü gözden kaçırmaktansa hastaya ek bir sistoskopi uygulayarak yanlış pozitif bir sonuç tercih edilmelidir. NMP22'nin sitolojiden daha kullanışlı olmakla birlikte sistoskopiye alternatif olamayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** NMP22, mesane kanseri, sitoloji

## ABSTRACT

**Purpose:** To assess the role of NMP22 and cytology in diagnosing primary and recurrent bladder cancer and to compare the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, accuracy by means of staging, grading, dimensions and the number of the tumours.

**Material and Method:** A total of 153 patients (sixty one with bladder cancer) were included. Urine specimens were collected for cytology and NMP22 before sistoscopy.

**Results:** A sensitivity of 65.6%, specificity of 53.2%, PPV of 51.9%, NPV of 66.7% and an accuracy rate of 58.6% was obtained with NMP22 whereas a sensitivity of 36.1%, specificity of 96.2%, PPV of 88%, NPV of 66.1% and an accuracy rate of 70% was obtained with cytology. Cut-off value which NMP22 has the optimal sensitivity and sensitivity was determined 14.2 U/ml with the help of ROC analysis. The sensitivity of NMP22 was higher. Cytology had higher specificity and PPV. When evaluated together, an increase in sensitivity and in PPV, and a decrease in NPV and in accuracy rate was obtained with no change in specificity. NMP22 was higher both in the group with bladder carcinomas and in the group with benign urological complaints than healthy controls in a significant manner. No significant relationship was found between NMP22 and the grade, stage and the number of tumour. Significant relationship was found between grade II and grade III tumours by means of NMP22. No statistically significant relationship was found between the cytology and the grade, stage, tumour size and the number of tumour.

**Conclusion:** NMP22 is more sensitive and less dependent on the applicant than cytology. NMP22 has the disadvantages of being less specific and having a lower PPV. It is always preferred to have a false positive result with an additional cystoscopy rather than to overlook a tumour. NMP22 is more useful than cytology but it can not be an alternative to cystoscopy.

**Key Words:** NMP22, bladder carcinoma, cytology

## GİRİŞ

Mesane kanseri insidansı 1984-1993 yılları arasında %36 artmıştır ve erkeklerde en sık gözlenen 4, kadınlarda 10. malignitedir (1). Mesane kanserinin %90'dan fazlası transizyonel hücreli kanserdir (TCC). Tanı konduğunda, hastaların yaklaşık %75'inde süperfisiyel (T<sub>a</sub>, T<sub>1</sub>), %20'sinde invaziv (T<sub>1</sub>'den yüksek) ve %5'inde metastaz yapmış bir tümör bulunur (2). Süperfisiyel tümörün rekürens oranı %60'dan fazladır ve on yıl içinde hastaların %42'sinde tümör daha ileri bir "grade" veya evre'ye geçer (3). Mesane kanserinde temel sorunlar tanı konması, rekürens ve tümörün ilerlemesidir (4). Tanı klasik olarak sistoskopi ile konur. Sistoskopi ve biopsi teşhiste altın standarttır (5). Ancak invaziv ve pahalı bir işlemdir. İdrar sitolojisi ile, dökmüş malign hücreler mikroskopik olarak incelenir. Sitoloji, gerçek TCC'de %90'ın üzerinde özgüllüğü olan bir tarama yöntemidir (6). Kusuru, patoloğların değerlendirmeleri arasında farklılıklar olabilmesi, sonuçların hızlı alınamaması ve idrar nasıl toplanırsa toplan-

sın en sık gözlenen düşük evreli lezyonlarda duyarlılığının düşük olmasıdır (%20-40). Bu nedenlerle mesane kanserinin tanı ve takibinde, daha gelişmiş yöntemlere gereksinim vardır. Bu durum erken ve doğru sonuç verebilecek, non invaziv tümör belirteçleri üzerindeki çalışmaları arttırmıştır. Mesane kanserinin izlenmesi için NMP22, fibrin-fibrinojen yıkım ürünleri (FDP) ve mesane tümör antijeni (BTA) FDA tarafından onaylanmıştır.

Nükleer matriks, nükleusda membran, iskelet ve kromatin elemanlarının deterjanlar, DNAaz sindirimi ve yüksek iyonik tamponlarla ortadan kaldırılmasından sonra geride kalan nonkromatin protein ve RNA şebekesi olarak tanımlanmıştır. DNA replikasyonu, transkripsiyon, RNA işlenmesi ve gen ekspresyonunda aktif rolü vardır (7,8). NMP'lerin bir kaç organ spesifiktir. Meme, kolon, kemik ve ürotelde kansere özgün NMP'ler teşhis edilmiştir ve NMP22 ürotele spesifiktir (9). Nükleer matriks proteinleri içinde en iyi tanımlanmış olanları nükleer membranı belirleyen A, B ve C laminlerdir (10). İnternal matriks

hakkındaki bilgiler ise daha azdır; internal matriksi oluşturan NMP'lerden ikisi iyi tanımlanmıştır. Bunlar, NuMA olarak bilinen nükleer mitotik iğ yapı proteini ve topoizomera II olarak da bilinen DNA gevşetici enzimdir (11). NuMA, yaklaşık 236 kDA molekül ağırlığında, mitoz sırasında kutup iğcikleri ile ilişkili olan bir nükleer fosfoproteindir. Monoklonal antikolar tarafından tanımlanan proteinler gibi; hücreyel dağılımları NuMA'ya benzeyen mitotin, sentrofilin, SPN ve SP-H gibi proteinler tanımlanmıştır. Bunlar arasında, sentrofilin, SPN ve SP-H, cDNA analizi ile NuMA veya NuMA ailesinin üyeleri olarak tanımlanmıştır. NuMA'nın birçok izoformu bulunduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bizim kullandığımız Matritech NMP22 kiti de NuMA antijenini tanıy ve bu, NMP22 olarak da bilinir. NuMA işlevleri (anti-NuMA antikoları veya mutasyonlar yoluyla) bloke edildiğinde, mitotik iğcik tam olarak organize olamaz ve mitozun normal olarak tamamlanması engellenir. Bu deneyler, NuMA proteini iyi işlev görmeyen hücrelerin, interfazda hatalı mikronükleus oluşumu ile karakterize olduğunu göstermektedir, bu ise NuMA'ya mitoz sonrası nükleer yeniden birleşmede merkezi bir rol öngörmektedir (12).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu: 32'si primer, 29'u daha önceden mesane kanseri nedeniyle transuretral rezeksiyon (TUR) yapılmış ve takiplerinde nüks saptanmış toplam 61 mesane kanserli hasta ile, TUR sonrası takibinde sistoskopi ile tümör saptanamamış 13 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak değişik benign ürolojik yakınmaları olan 62 hasta ile tamamen sağlıklı 17 kişi alındı (Tablo 1). Kanserli hasta grubunda son tanı sistoskopi ve bi opsi ile belirlendi. Evrelendirme TNM

sistemine göre, "grade"lendirme ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sistemine göre yapılarak kanser grubu "grade", evre, tümör büyüklüğü, tümör sayısına göre alt sınıflara ayrılarak da incelendi.

Örneklerin toplanması: Sistoskopi öncesi NMP22 ve sitoloji için işeme ile idrar örneği alındı. İdrarın bir kısmı NMP22 toplama kabına konularak stabilize edildi ve -20°C'de saklanmak üzere kaldırıldı, kalanı sitoloji için patoloji laboratuvarına gönderildi. Sitosantirifüj ile elde edilen sediment Papanicolaou tekniği ile boyandı. Hazırlanan preparatların tümü, hastalar hakkında bilgisi olmayan patoloğlar tarafından değerlendirildi.

NMP22 tayini: NMP22 ölçümleri sandviç enzim immünassay (EIA) prensibine dayanan NMP22 test kiti ile yapıldı (Matritech Inc. Newton, MA 02460, ABD). Mikroplaklar Elx800 Universal Micro-plate Reader cihazında okundu.

İstatistik değerlendirme: Kruskal-Wallis non-parametrik varyans analizi, Dunn, Mann Whitney-U, Fisher kesin olasılık testi ve Ki kare testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışma gruplarına ait NMP22 değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. Gruplar arasında NMP22 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. İkili karşılaştırmalarda, sağlıklı kontrol grubuyla mesane kanseri ve benign ürolojik hastalık grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.05)(Tablo 2).

Mesane kanserinde optimum duyarlılık ve özgüllüğe sahip NMP22 referans değerini saptamak için ROC eğrisi oluşturulmuştur (Şekil 1 ve 2). Şekil 1'deki ROC eğrisinde değişik eşik değerlerine karşılık gelen duyarlılık ve özgüllük değerleri görülmektedir. Optimum

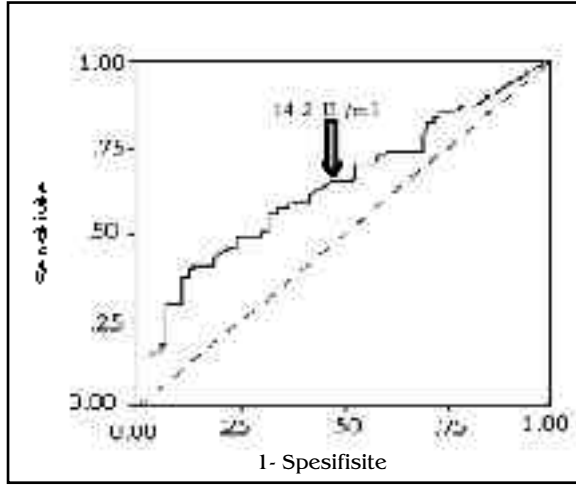
**Tablo 1.** Çalışmaya alınan grupların yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

|           | Mesane kanseri | Takip       | Benign ürolojik hastalık | Sağlıklı kontrol |
|-----------|----------------|-------------|--------------------------|------------------|
| Cinsiyet  |                |             |                          |                  |
| Erkek     | 58             | 12          | 52                       | 16               |
| Kadın     | 3              | 1           | 10                       | 1                |
| Yaş (Yıl) | 62.9 ± 12.9    | 59.3 ± 12.9 | 53.3 ± 18.2              | 57.8 ± 11.3      |

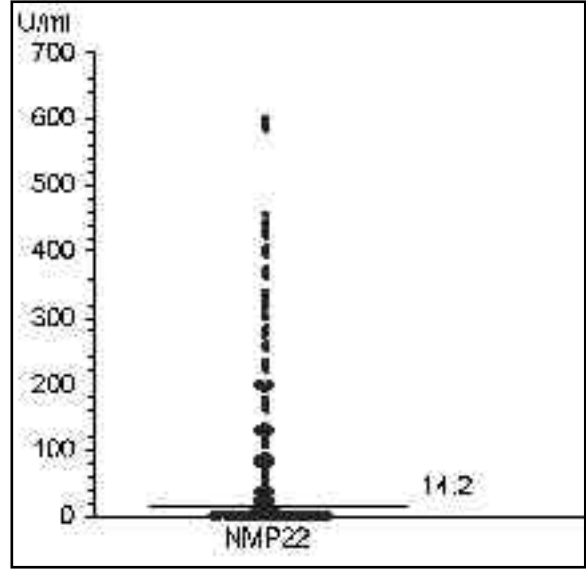
duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan eşik değeri 14.2 U/ml olarak bulunmuştur. Bu noktada eğri altında kalan alan 0.637'dir.

Sitoloji, NMP22 ve sitoloji + NMP22'nin 14.2 U/ml referans değerindeki duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD ve doğruluk oranları karşılaştırılmalı olarak Tablo 3'de sunulmaktadır.

Tablo 3'de görüldüğü gibi, NMP22'nin duyarlılığı sitolojiden daha yüksek bulunurken, sitolojinin özgüllüğü, PPD'si ve doğruluk yüzdesi NMP22'den daha üstün bulunmuştur; NPD'leri benzerdir.



Şekil 1. Değişik cut-off noktalarında duyarlılık ve özgüllük.



Şekil 2. NMP22 değerlerine ait nokta grafik.

NMP22 düzeyleri ve sitoloji sonuçları, "grade", evreleme, tümör büyüklüğü, tümör sayısı açısından değerlendirilmiş, sadece "grade" II ile III arasında NMP22 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Çeşitli çalışmacılar tarafından elde edilen bulgular Tablo 4'de sunulmuştur. Literatürde görüldüğü gibi, NMP22'nin duyarlılığı %37.8-%80.9 arasında değişmektedir. Bizim bulduğumuz değer olan %65.6 da literatürde bildirilen

Tablo 2. Çalışma gruplarında NMP22 değerleri.

| Grup                     | n  | Minimum (U/ml) | Maksimum (U/ml) | Ortalama (U/ml) | SD    |
|--------------------------|----|----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Mesane kanseri           | 61 | 2              | 600             | 147             | 176.1 |
| Takip                    | 13 | 2.1            | 303             | 54.9            | 105.7 |
| Benign ürolojik hastalık | 62 | 2              | 398             | 75.7            | 106.5 |
| Sağlıklı kontrol         | 17 | 2              | 38              | 4.3             | 8.7   |

Tablo 3. NMP22. Sitoloji ve NMP22+Sitolojinin karşılaştırılması.

| Test              | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | Pozitif prediktif değer (%) | Negatif prediktif değer (%) | Doğruluk (%) |
|-------------------|----------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| NMP22 (14.2 U/ml) | 65.6           | 53.2         | 51.9                        | 66.7                        | 58.6         |
| Sitoloji          | 36.1           | 96.2         | 88                          | 66.1                        | 70           |
| NMP22 + Sitoloji  | 75.4           | 53           | 55.4                        | 62.6                        | 45           |

değerlerle uyumludur. Litera türde NMP22'nin özgüllüğü %55.5 - %95.5 arasında değişmektedir. Bizim özgüllük değerimiz olan %53.2 ise bildirilen değerlerden biraz daha düşüktür. NMP22 değerlerinin benign ürolojik hastalıklara sahip grupta yüksek çıkması ve bu grubun sayı olarak ağırlıkta olması, yanlış pozitifliklerin ve dolayısıyla özgüllük değerimizin literatürde belirtilen değerlerden düşük çıkmasına neden olmuştur. Bazı çalışmalarda, ürolitiaz için %50, BPH için %15.6 ve diğer benign ürolojik hastalıklar için %25.6'lık yanlış pozitif sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bir çalışma grubu, bu hastalıkları olanları çalışmaya dahil etmeyerek tetkikin

özgüllüğünü 95.6'ya çıkarmayı başarmıştır (13).

"Grade" açısından çeşitli araştırmacıların bulguları Tablo 5'de bildirilmiştir. Çalışmalarda görüldüğü gibi, "grade" arttıkça NMP22'nin duyarlılığı ve ortalama değerleri artmaktadır. Bizim çalışmamızda da, "grade" II ve III arasında ortalama NMP22 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $P<0.05$ ). G I'de ise sadece 2 hasta bulunması istatistiksel bir yorum yapabilmeyi engellemektedir.

Çalışmamızda, mesane kanseri tanısı almış ve TUR sonrası sistoskopi ile takiplerinde

**Tablo 4.** Çeşitli araştırmacıların NMP22'ye ait bulguları.

|                         | Eşik değeri (U/ml) | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPD (%) | NPD (%) | Doğruluk oranı (%) |
|-------------------------|--------------------|----------------|--------------|---------|---------|--------------------|
| Soloway (9)             | 10                 | 69             | 78.5         | 57.5    | 86.1    | 75.9               |
| Stampfer (15)           |                    | 68.2           | 79.8         | 51.7    | 88.8    | 77                 |
| Sözen (16)              |                    | 73             | 85           | 66      | 89      | 81                 |
| Miyanaga (17)           |                    | 80.9           | 64.3         | 30.9    | 94.9    |                    |
| M. Sanchez Carbayo (18) |                    | 78.2           | 95.5         |         |         |                    |
| Mian (19)               |                    | 55.5           | 55.5         |         |         |                    |
| Menendez (20)           |                    | 37.8           | 80.9         |         |         |                    |
| Bizim çalışmamız        | 14.2               | 65.6           | 53.2         | 51.9    | 66.7    | 58.6               |

**Tablo 5.** Grade açısından ortalama NMP22 ve duyarlılık değerleri.

|                         | Grade I      |                | Grade II     |                | Grade III    |                |
|-------------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|
|                         | NMP22 (U/ml) | Duyarlılık (%) | NMP22 (U/ml) | Duyarlılık (%) | NMP22 (U/ml) | Duyarlılık (%) |
| Stampfer (15)           | 12.4         |                | 24.2         |                | 54.5         |                |
| Sözen (16)              |              | 56             |              | 81             |              | 80             |
| Miyanaga (17)           | 47           |                | 29.9         |                | 328.4        |                |
| M. Sanchez Carbayo (18) | 52.7         |                | 109          |                | 185.1        |                |
| Mian (19)               |              | 50             |              | 50             |              | 68             |
| Bizim çalışmamız        | 3.4          | 0              | 109.8        | 64             | 233.8        | 75             |

**Tablo 6.** Sitolojik değerlendirmeler.

|                  | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PPD (%) | NPD (%) | Doğruluk oranı (%) |
|------------------|----------------|--------------|---------|---------|--------------------|
| Stampfer (15)    | 31             | 99           |         | 94      |                    |
| Sözen (16)       | 35             | 90           | 80      | 54      | 60                 |
| Miyanaga (17)    | 40             | 100          | 100     | 52.9    |                    |
| Dov Pode (21)    | 47.6           | 97.7         | 90.9    | 79.6    |                    |
| Bizim çalışmamız | 36.1           | 96.2         | 88      | 66.1    | 70                 |

rekürens sap tanmış 29 hastanın ortalama NMP22 değeri 129.5 U/ml ve sistoskopisinde nüks saptanmamış 13 hastanın ortalama NMP22 değeri ise 54.9 U/ml olarak saptanmıştır (Tablo 2). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $P>0.05$ ). Seretta ve arkadaşları çalışmalarında, ortalama NMP22 değerlerini rekürens tümörlü hastalarda 54.8 U/ml, rekürens olmayanlarda ise 22.8 U/ml ve duyarlılığı %61 olarak bulmuşlardır. Duyarlılığı yeterli bulmakla birlikte, TUR sonrası izlemde NMP22'yi rutin bir araç olarak benimsememişlerdir, çünkü özgüllüğü düşüktür (14). Çalışmamızda elde edilen sonuçlar da bu yöndedir.

İşeme ile alınan idrarda yapılan sitolojik değerlendirmeler Tablo 6'da özetlenmiştir (15,16,17,21). Literatürde, sitolojinin duyarlılığı %31-47, özgüllüğü ise %90-100 arasında değişmektedir. Bizim bulduğumuz %36 duyarlılık ve %96 özgüllük değerleri de literatürde bildirilen değerler ile uyumludur.

Sitoloji ile tümörün evre/grade, büyüklük ve sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sitoloji sonuçlarının yorumlanmasında materyalleri farklı patoloğların değerlendirmesi, bu patoloğların deneyimleri, sitoloji sayısının artması, mesane yıkantı suyunun kullanılması sonuçları etkileyebilecek faktörlerdir.

## SONUÇ

NMP22 mesane kanseri ve benign ürolojik hastalık grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. NMP22'nin duyarlılığı, sitolojiden yaklaşık 2 kat daha yüksektir ve uygulayıcıya daha az bağımlıdır. Özgüllüğünün ve PPD'sinin düşük olması ise dezavantajlardır. Genel olarak, pozitif bir tümörü gözden kaçırmak tansa hastaya ek bir sistoskopi uygulayarak yanlış pozitif bir sonuç elde edilmesi tercih edilir. Bu anlamda, sistoskopiye yardımcı olarak NMP22'nin sitolojiden daha kullanışlı olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 291-8.
2. Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995; 45: 387-96.
3. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. *World J Urol* 1987; 15: 84-8.
4. Grossfeld GD, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria. *Urol Clin N Am* 1998; 25: 661-76.
5. Kriegmair M, Baumgartner R, Knuchel R, Stepp H, Hofstadter F, Hofstetter A. detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. *J Urol* 1996; 155: 105-9.
6. Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, Gay H, Herr HW, Fair WR, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1423-7.
7. Berezney R, Coffey DS. Identification of a nuclear protein matrix. *Biochem Biohys Res Commun* 1974; 60: 1410-7.
8. Getzenberg RH, Pienta KJ, Ward WS, Coffey DS. Nuclear structure and the three-dimensional organization of DNA. *J Cell Biochem* 1991; 47(4): 289-99.
9. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak V, Church PA. Use of a new tumour marker urinary NMP22 in the detection of occurred or rapidly recurring TCC of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 1996; 156: 363-7.
10. Gerace L, Comeau C, Benson M. Organization and modulation of nuclear lamina structure. *J Cell Sci* 1984; 1 (Suppl): 137-60.
11. Nickerson JA, Blencowe BJ, Penman S. The architectural organization of nuclear metabolism. *Int Rev Cytol* 1995; 162A: 67-123.
12. Matritech NMP22 Product Information; [www.matritech.com/nmptechrd/html](http://www.matritech.com/nmptechrd/html).
13. Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwa A. exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol* 1999; 162: 53-7.
14. Seretta V, Lo Presti D, Vasile P, Gange E, Esposito E, Menozzi I. Urinary NMP22 for the detection of recurrence after TUR of TCC of the bladder: Experience on 137 patients. *Urology* 1998; 52: 793-6.
15. Stampfer DS, Carpinito GA. Evaluation of NMP22 in the detection of TCC of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 394-8.

16. Sözen S, Biri H, Sınık Z, Küpeli B, Alkibay T, Bozkırlı İ. Comparison of the NMP22 with voided urine cytology and BTA-stat test in the diagnosis of TCC of the bladder. *Eur Urol* 1999; 36: 225-9.
17. Miyanaga N, Akaza H, Koiso K. Clinical evaluation of NMP22 in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* 1997; 31: 163-8.
18. Carbayo MS, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Evaluation of NMP22 as a tumour marker in the detection of TCC of the bladder. *Br J Urol* 1999; 84: 706-13.
19. Mian C, Lodde M, Haitel A, Vigl EE, Marberger M, Pycha A. Comparison of the monoclonal UBC-Elisa test and the NMP22-Elisa test for the detection of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 55: 223-6.
20. Menendez V, Fiella X, Alcover JA. Usefulness of urinary NMP22 as a marker for TCC of the bladder. *Anticancer Res* 2000; 20: 1169-72.
21. Pode D, Golijanin D, Sherman Y, et al. Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine cytopathology and ultrasound for non-invasive detection of bladder tumours. *J Urol* 1998; 159: 389-93.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Macit Koldaş  
A. Nafiz Gürman mah. Park sok. Simin Apt. No:  
23/14 34010 Merter /İSTANBUL  
Tel.: 0.212. 529 44 87  
GSM: 0532 473 52 61  
Fax: 0212 589 59 58  
E-posta: mkoldas@hasekihastanesi.gov.tr

---