

MESANENİN DEĞİŞİCİ EPİTEL HÜCRELİ KANSERİ TANISINDA NÜKLEER MATRİKS PROTEİN 22 (NMP22)'NİN YERİ

UTILITY OF URINARY NUCLEAR MATRIX PROTEIN 22 (NMP22) IN THE DIAGNOSIS OF TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE BLADDER

KAYA E., ATAKAN İ.H., ALAGÖL B., ERSOY E., KAPLAN M., İNCİ O.
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, EDİRNE

ÖZET

Mesane kanseri sıklığı ve yüksek oranda nüks göstermesi, tanı ve takipte güvenilirliği yüksek, erken sonuç veren noninvaziv yeni teşhis metotlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Çalışmamızda Nükleer matriks protein 22 (NMP22) ve idrar sitolojisinin mesane kanserlerinin tanısındaki değeri araştırıldı.

Çalışmamızda mesane değişici epitel hücreli karsinomu (DEHK) olan 43 olgulu bir grup (37 erkek ve 6 kadın, ortalama yaş 61.27) ve 37 kişilik kontrol grubu (27 erkek ve 10 kadın, ortalama yaş 54.35) ele alındı. NMP22 test sonuçları idrar sitolojisi ile duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri ve toplam tanı değerine göre karşılaştırıldı. NMP22 Test ELISA NMP22 (Matritech) tekniğine göre yapıldı. Bu test kanser hücreleri tarafından salınan nükleer mitotik proteinleri ölçer. NMP22 testinin sınır değeri 10.0 U/ml olarak alındı.

Ortalama NMP22 değeri tümörlü hastalarda 48.38, kontrol grubunda ise 6.23 bulundu. Tümörlü 43 olgunun 35'i yüzeysel (pTa, pT1), 8'i invaziv tümörlüydü. Ortalama NMP22 değerleri yüzeysel mesane tümörlü hastalarda 31.88, invaziv tümörlülerde ise 120.5 idi. NMP22 testinin duyarlılığı %86, özgüllüğü %75.6, idrar sitolojisinde ise bu değerler %46.5 ve %94.5 bulundu.

Mesane DEHK'larının tanısında NMP22 testinin duyarlılığı, negatif kestirim değeri ve toplam tanı değeri idrar sitolojisinden anlamlı derecede daha iyi olmasına rağmen, özgüllüğü ve pozitif kestirim değeri daha azdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, NMP22, tanı

ABSTRACT

Because of the high incidence and recurrence rate, safe and noninvasive methods are needed for early diagnosis and following in bladder cancer. We investigated the value of the urinary NMP22 and urine cytology for diagnosis of bladder cancer.

We have selected a group of 43 patients (37 males and 6 females, mean age 61.27yrs) with TCC of bladder, and a control group of 37 patients (27 males and 10 females, mean age 54.35yrs). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy rate are compared for both group. ELISA NMP22 (Matritech) technique is specific for the nuclear mitotic apparatus protein expressed by cancer cells. In this test the cutoff was 10.0 U/ml.

The mean NMP22 values were 48.38 in patients with TCC and 6.23 in control group. Of 43 patients with TCC, 35 had a superficial (pTa, pT1) and 8 an invasive tumor. The median NMP22 values were 31.88 in the patients of superficial group and 120.5 in invasive tumors. The sensitivity and specificity were found 86% and 75.6% in NMP22 test while 46.5% and 94.5% in cytology.

Sensitivity, negative predictive value and accuracy rate are higher for NMP22, while specificity and positive predictive value are higher for cytology.

Key Words: Bladder cancer, NMP22, diagnosis

GİRİŞ

Mesane tümörleri organizmanın en sık görülen tümörlerindendir. Tüm kanserler arasında erkeklerde 4. kadınlarda ise 8. sırada gelmektedir. Mesane tümörlerinin %90'ını değişici epitel hücreli karsinom (DEHK) oluşturmaktadır¹. Mesane kanser sıklığı ve uygun tedavi protokollerine rağmen, yüksek oranda nüks göstermesi, bu hastalığın tanı ve takibinde güvenilirliği yüksek,

erken sonuç veren noninvaziv yeni teşhis metotlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır².

Mesane kanserli hastaların tanı ve takibinde sistoskopi, biyopsi ve idrar sitolojisi kullanılan standart yöntemlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde şimdiki uygulamada idrar sitolojisi mesane kanserli hastaların takibinde, sistoskopi ve biyopsiye yardımcı yöntem olarak rutinleşmiştir.

Ne yazık ki idrar sitolojisinin duyarlılığı düşüktür. Ayrıca idrar sitolojisi hem pahalı hem de subjektiftir. İdrar sitolojisinin değerlendirilmesinde sonuçlar sitopatoloğa göre değişebilmektedir. Sistoskopi ve biyopsi ise invaziv bir yöntemdir¹.

Çalışmamızda mesane tümörü tanısı konmuş bir grup ve mesanede tümör bulunmayan bir kontrol grubu olacak şekilde, iki ayrı grup hastada sistoskopi ve biyopsi eşliğinde, Nükleer matris protein 22 (NMP22) ve idrar sitolojisinin duyarlılık, özgüllük ve toplam tanı değerlerine göre karşılaştırılması yapıldı. NMP22'nin ve idrar sitolojisinin, mesane tümörlerinin tanısındaki değeri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 1999 ve Mart 2000 tarihleri arasında kliniğimize başvuran mesane tümörü şüphesi olan, kontrol sistoskopisine gelen ya da çeşitli nedenlerle sistoskopi ve biyopsi yaptığımız toplam 80 hastayı ele aldık.

Olguların 43'ünü tümörlü hasta grubu oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak DEHK tanısı konan 43 hastanın 20'sini, anamnezinde tümör hikayesi olmayan primer tümörlü hastalar, 23'ünü ise daha önceden tedavi görmüş kontrol sistoskopisinde rekürrens saptanan hastalar oluşturmaktadır.

Olguların 37'sini ise kontrol grubu oluşturmaktadır. Bunların 24'ünü tümör hikayesi olmayan, ancak herhangi bir nedenle sistoskopi ve biyopsi yapılan ve tümör saptanmayan hastalar oluşturmaktadır. 13'ü ise kontrol sistoskopisine gelen, şüpheli olanlardan biyopsi de yapılan ve tümör saptanmayan hastalardır. Sistoskopinin invaziv bir yöntem olmasından dolayı gönüllü sağlıklı bireylerle çalışma imkanı bulamadık.

Hastalardan tercihen sabah ilk idrarından yaklaşık 50 cc'lik idrar örneği plastik kaplara alındı. Yarısi sitoloji için patoloji laboratuvarına gönderildi, diğer yarısi ise Matritech NMP22'nin idrar toplama kiti kat. No. D 2000 ile stabilize edildi. 48 saat içinde de, 10 °C de 15 dakika süreyle 800 devirde, plastik tüpler içinde santrifüj edilerek tortusundan ayrılıp, sonra toplu halde çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı.

Sitoloji için idrar örneğinden 10-15 ml alınıp 1500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Çökel-tiden alınan birkaç damla sitosantrifüj ile yoğunluğuna bağlı değişen 7000-9000 devirde 3-4 dakika çevrildi. Lama alınan örnek %96'lık etil alkolde 15 dakika tutuldu. Papanicolaou ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Nükleuslardaki düzensizlik, hiperkromazi, belirgin pleomorfizm, kaba kromatin ve artmış nükleus/sitoplazma oranı olan hücreler malign olarak kabul edildi. Şüpheli sitolojik sonuçlar negatif kabul edildi.

Daha önceden -80°C'de stabilize edilerek saklanan örnekler oda ısısında erimeye bırakıldı. Matritech kiti içinde bulunan kalibratörler, kontroller ve stabilize edilmiş hasta idrar örneklerindeki NMP22 antijenleri, microplate hücreleri üzerine kaplanmış durumdaki antikorlarla reaksiyona sokuldu. Yıkama işleminden sonra tutulmuş olan NMP22 antijenleri digoxigenin ile işaretlenmiş ikinci antikorlarla reaksiyona sokuldu. İkinci bir yıkamadan sonra digoxigenin işaretli antikorlar, Horse-radish peroxidase ile hazırlanmış anti-digoxigenin antikorları ile O-phenyle-nediamine kullanılarak tespit edildi. Reaksiyon 2M Sulfiric Asit ilavesiyle sonlandırıldı. İdrardaki antijen konsantrasyonu oluşan rengin yoğunluğu ile doğru orantılıdır. Her bir örneğin spektrofotometrede 490 nm'de absorbansları okundu.

NMP22 sonuçları grafik kağıdı kullanılarak curve manuel yöntemle hesaplanarak bulundu. Çalışmamıza cut-off (sınır) değeri olarak, Matritech test kitinde önerilen 10 U/ml kullanılmıştır.

İstatistiksel Tanımlamalar

	Sağlam	Hasta
Teste göre sağlam	A	B
Teste göre hasta	C	D

Duyarlılık: Gerçekte hasta olan kişileri testin de hasta bulma olasılığıdır.

$$\text{Duyarlılık} = D \times 100 / B + D$$

Özgüllük: Gerçekte sağlam olan kişileri testin de sağlam bulma olasılığıdır.

$$\text{Özgüllük} = A \times 100 / A + C$$

Pozitif kestirim gücü (PPD): Testin pozitif bulduklarında, gerçekten hastalık olma olasılığıdır.

$$\text{PPD} = D \times 100 / C + D$$

Negatif kestirim gücü (NPD): Testin negatif bulduklarının, gerçekten sağlam olma olasılığıdır.

$$NPD = A \times 100 / A + B$$

Toplam tanı değeri (TTD): Gerçekte hasta olup testinde hasta bulduğu kişi sayısı ile gerçekte sağlam olup testinde sağlam bulduğu kişi sayısının toplamının, toplam kişi sayısına oranıdır³.

$$TTD = A + D \times 100 / A + B + C + D$$

İdrar NMP22 ve idrar sitolojisinin mesane tümörü olgularını yakalamaları bakımından farklılığı ortaya koymada ki-kare (Mc Nemar) testi kullanıldı.

BULGULAR

Olgularımızın 64'ü (%80) erkek, 16'sı (%20) kadındı. Tümörlü hastaların ise 37'si (%86) erkek, 6'sı (%14) kadındı. Olguların yaşları 19-77 arasındaydı (ort. 58.08 ± 13.07).

Kontrol grubundaki 37 hastadan 23'ü (%62), tümörlü grupta ise 43 hastadan 36'sı (%84) sigara kullanmaktaydı. Kontrol grubunda sigara kullanımı günlük kişi başı ortalama 14.81 adet ve kullanım süreleri 17.94 yıl iken, tümör grubunda ise bu değerler 17.94 adet ve 28.90 yıl olarak bulundu.

43 hastanın 24'ünde (%55.8) tek odak saptanırken 19'unda (%44.2) birden fazla odak bulundu.

Çalışmamızdaki 80 hastanın NMP22 değerlerine bakıldığında, 0.00 - 215.00 IU/ml arasında değişmektedir. Ortalama değer 28.89±45.94 IU/ml (Medyan=12.75)'dir. 37 kontrol hastasındaki NMP22 değerleri ise 0.00-18.00 IU/ml arasında değişmekte olup, ortalama değer 6.23±5.10 IU/ml (Medyan=4.50)'dir. 43 tümör olgusunda ise 3.00-215.00 IU/ml arasında değişmekte olup ortalama değer ise 48.38±55.74 IU/ml (Medyan=24.00)'dir (Tablo I).

	NMP22 değerleri	Ortalama değer	Medyan
37 kontrol hastası	0.00-18.00	6.23±5.10	4.50
43 tümör hastası	3.00-215.00	48.38±55.74	24.00
80 toplam hasta	0.00-215.00	28.89±45.94	12.75

Tablo I. Hastaların NMP22 değerleri

Toplam 80 olgunun NMP sonuçları Matriach test kitinde önerilen 10.0 IU/ml cut off değerine göre incelendiğinde, 46 olgunun sonuçları sınır değeri geçmiştir. Bunların 9 kişisi tümör olmadığını bildiğimiz (sistoskopi, biyopsi, radyolojik incelemelerle) kontrol grubundan, 37 kişisi ise tümör grubundandır. Ayrıca tümörlü hasta grubundan 6 hastanın sonuçları ise sınır değerinin altında çıkmıştır (Tablo II).

Bu sonuçlara göre NMP'nin istatistik analizini yaptığımızda;

NMP duyarlılığı (sensitivite): 37/43x100= %86

NMP özgüllüğü (spesifitesi): 28/37x100= %75.6

Pozitif kestirim değeri (PPD): 37/46x100= %80.4

Negatif kestirim değeri (NPD): 28/34x100= %82.3

Toplam tanı değeri (TTD): 65/80x100= %81.2 olarak bulundu.

80 olgunun idrar sitolojisi ile değerlendirilmesinde ise 25 hastada pozitif (+) sonuç elde edilmiştir. Bunların 23'ü tümörlü hasta grubundan, 2'si ise kontrol grubundandır. İdrar sitolojisi ile 43 tümör hastasının 20'sini tespit edemedik, ayrıca kontrol grubundan 2'sinde de yalancı pozitif (+) sonuç elde ettik (Tablo III).

NMP22 değeri	Kontrol grubu	Tümör grubu	Toplam
<10.0 IU/ml	28	6	34
>10.0 IU/ml	9	37	46
Toplam	37	43	80

Tablo II. Olguların cut-off (10.0 IU/ml) değerine göre dağılımı

Sitoloji	Kontrol grubu	Tümör grubu	Toplam
Negatif (-)	35	20	55
Pozitif (+)	2	23	25
Toplam	37	43	80

Tablo III. Olguların idrar sitolojisine göre sonuçları

Bu sonuçlara göre idrar sitolojisinin istatistik analizini yaptığımızda;

Sitoloji duyarlılığı (sensitivitesi): 20/43x100= %46.5

Sitoloji özgülüğü (spesifitesi): $35/37 \times 100 = \%94.5$

Pozitif kestirim gücü (PPD): $20/22 \times 100 = \%93.9$

Negatif kestirim gücü (NPD): $35/58 \times 100 = \%60.3$

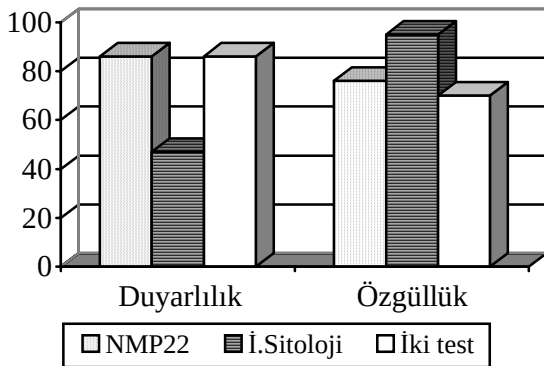
Toplam tanı değeri (TTD): $55/80 \times 100 = \%68.7$ olarak saptanmıştır.

NMP22 test ile idrar sitolojisinin değerleri kıyaslandığında, NMP22'nin idrar sitolojisine göre iki kat daha duyarlı olduğu saptanmıştır. İdrar sitolojisinin ise NMP22'ye göre daha özgül olduğu bulunmuştur (Tablo IV). NMP22 ve sitoloji karşılaştırıldığında olguları yakalama bakımından farklılığı ortaya koymak için Mc Nemar testi uygulandı ve NMP22 lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P < 0.001$).

Her iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde tanı değerinin artıp artmayacağına baktığımızda, tanı gücünde bir artış saptayamadık. NMP22'nin duyarlılığı %86 olup, idrar sitolojisi ile birlikte değerlendirildiğinde yine %86 saptandı. Özgülüğü ise iki yöntemle birlikte bakıldığında %75.6'dan %70.3'e düştüğü görüldü (Şekil 1).

	NMP22	Sitoloji
Duyarlılık	%86	%46.5
Özgülük	%75.6	%94.5
PPD	%80.4	%93.9
NPD	%82.3	%60.3
Toplam tanı değeri	%81.2	%68.7

Tablo IV. NMP22 ile idrar sitolojisinin karşılaştırılması



Şekil 1. NMP22, idrar sitolojisi ve iki testin birlikte değerlendirildiklerinde duyarlılık ve özgülük oranları

TARTIŞMA

Mesane kanserinin tanı ve takibinde, invaziv olan sistoskopi ve biyopsinin kullanımını azaltma yolları aranmaktadır. Zira bugün için tanı ve takipte kabul edilen standart yöntemler sitoloji ve sistoskopi'dir. Sistoskopinin hastalar tarafından zor tolere edilmesi, sitolojinin ise bilhassa düşük evre ve grade'li mesane tümörlerinde duyarlılığın yetersiz olmasından dolayı, tümör belirleyiciler üzerindeki çalışmalar ve analizler giderek önem kazanmıştır^{2,4}.

Mesane karsinomu olgularında üriner sitolojinin duyarlılığı %26 ile %100 gibi geniş bir aralıkta yer almaktadır. Özgülüğü ise %88 ile %99 arasında değişmektedir⁵. Bizim çalışmamızda ise sitolojinin tüm hasta grubunda duyarlılığını %46.5, özgülüğünü ise %94.5 olarak saptadık.

Mesane tümörü tanısında, tümör belirleyiciler arasında en önemlilerinden biri olan idrar NMP22 ile ilgili ilk geniş kapsamlı çalışma Soloway ve ark.⁶ tarafından yayınlanmıştır. Mesane tümörü nedeniyle transüretral rezeksiyon yapılan hastaların postoperatif takiplerinde üriner NMP22 değerlerine bakılmış, sistoskopi ve biyopsi ile kontrol edilmiş. Yapılan sistoskopi ve biyopsi ile tümör saptanmayan hastaların NMP22 değerlerinin ortalaması 5.72 U/ml olarak bulunurken tümör saptanan hastaların değerlerinin ortalaması 20.81 U/ml'ye yükselmiştir. Tümörlü vakaları tümörsüzlerden ayırmada kullanılan referans değer 10 U/ml olarak alınmıştır. Bu referans değer ile %70 duyarlılık, %79 özgülük, %58 pozitif kestirim değeri, %86 negatif kestirim değeri ve %76 toplam tanı değeri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda NMP22 için duyarlılık, dolayısıyla negatif kestirim değeri ve toplam tanı değeri yüksek bulunmuştur. Bizim değerlerimizin daha yüksek çıkmasının nedenini idrar örneklerinin alınma zamanından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Biz idrar örneğini sistoskopiye başlarken aldık, Soloway'ın çalışmasında ise idrar örneği transüretral rezeksiyondan ortalama 10 gün sonra ve sistoskopiden ortalama 90 gün önce alınmış. Bizim çalışmamızdaki zaman aralığının daha kısa olması, hem tanı değerlerindeki bu oranın daha yüksek olmasına hem de tümörlü hastaların NMP22 ortalama değerlerinin daha yüksek çıkmasına neden olduğunu düşünmekteyiz.

Zippe ve ark.'nın⁷ mesane tümörü şüphesi olan 330 hastada yapılan çalışmasında sistoskopi ve biyopsi ile 18 hastada tümör saptanmış. Referans değer olarak 10U/ml alınan bu çalışmada mesane tümörü saptanan grupta NMP22'nin ortalama değeri 31.6 U/ml bulunurken, benign ürolojik patolojilerdeki NMP22'nin ortalama değeri 4.3 U/ml bulunmuştur. NMP22'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %85 iken, idrar sitolojisinin duyarlılığı %33, özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur. Mesane tümörlerinin erken tanısında NMP22'nin idrar sitolojisine göre çok avantajları olduğuna ve ileride idrar sitolojisinin yerini alacağı sonucuna varmışlardır. Bizim sonuçlarımız ile Zippe'nin bu çalışması korelasyon göstermektedir.

Stampfer ve ark.'nın⁸ çalışmasında, mesane tümörü hikayesi olan 231 hasta ele alınmış. Yapılan sistoskopi ve biyopsiler sonrası 66 hastada mesane tümörü tespit edilmiştir. Mesane tümörünü tanımada optimal referans değer 6.4 U/ml olarak alınmıştır. Bu referans değer ile NMP22'nin mesane tümörünü tanımadaki duyarlılığı %68.2, özgüllüğü %79.8, negatif kestirim değerleri %88.8, pozitif kestirim değerleri %51.7, toplam tanı değeri %77 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmada ise referans değer 10 U/ml alınmıştı, duyarlılık %86, özgüllük %75.6, negatif kestirim değeri %82.3, pozitif kestirim değeri %80.4, toplam tanı değerini ise %81.2 olarak bulundu.

Sawczuk ve ark.'nın⁹ 65 hasta ile yaptığı ve referans değer olarak 10 U/ml aldığı bir çalışmada duyarlılığı %78, özgüllüğü %91 olarak saptamışlar. NMP22 testi 10 U/ml'nin üzerinde çıkan hastaların daha sıkı takip edilmesi ve endoskopi-lerinin daha titiz yapılması gerektiği savunulmuş.

Rukstalis ve ark.¹⁰ DEHK hikayesi veya makroskopik hematürisi olan 79 hasta ile çalışmış. Referans değeri 5 U/ml olarak alınmış. İdrar sitolojisinin duyarlılığı %40.9, NMP22'nin duyarlılığı %63.6 bulunmuş. Duyarlılığın yüksekliği ve daha ucuz olması nedeniyle NMP22 testini önermektedirler. Özellikle, mesane tümörü hikayesi olan veya makroskopik hematüri ile gelen hastalarda tanı değerinin artırılması için, genelde 10 U/ml önerilen referans değerinin 5 U/ml seviyesinde tutulması gerektiğini savunmaktalar.

Carpinito ve ark.¹¹,nın 83 hasta ile referans değer 6.0 U/ml alındığı bir çalışmada NMP22

testinin idrar sitolojisine üstünlüğü kabul edilmektedir. Ayrıca NMP22 testinin 6.0 U/ml'nin üzerinde çıktığında sistoskopinin gerekli olduğunu, ama 6.0 U/ml'nin altında ve sitoloji negatif olduğunda agresif protokollere pek gerek olmadığı düşünülmektedir. Böylece sistoskopi gibi invaziv girişimlerin efektifitesi artacaktır.

Carpinito ve ark.'nın¹² çalışmasında sigara kullanımı ve karsinojenlere maruz kalma, mesane tümürlü olan grupta daha fazladır. Bizim çalışmamızda da tümürlü grupta sigara kullanımı ve kullanım süresi yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak idrar sitolojisinin daha özgül olduğu, ancak NMP22'nin daha duyarlı ve tanı değeri açısından daha üstün olduğunu saptadık. NMP22 Matritech test'i standart yöntemlerden sistoskopi ve biyopsinin yerini alacak kadar ideal bir marker değildir. Ancak ideal tümör belirleyicisi bulununcaya kadar elimizdeki imkanlardan da yararlanılmalıdır. Referans değer üzerindeki değerlerde daha titiz bir sistoskopi veya daha çok biyopsi alınması konusunda ürologlara yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Nero DA, Esposito N, Curro A, Biasoni D, Montanari E, Mangiarotti B, et al:** Evaluation of urinary level of NMP22 as a diagnostic marker for stage pTa-pT1 bladder cancer: Comprasion with urinary cytology and BTA test. *Eur Urol*, 35: 93-97, 1999.
- 2- **Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Moguchi R, Kawai K et al:** Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol*, 31: 163-168, 1997.
- 3- **Tezcan S:** Epidemioloji Tıbbi Araştırma Yöntemleri Bilimi (k) Metodolojik Araştırmalar, Ankara, Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, 114-133, 1992.
- 4- **Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T, Ishikawa S, Noguchi R, Ohtani M:** Evaluation of a urinary NMP22 as a diagnostic marker for urothelial cancer screening for urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. *Jpn J Cancer Chem*, 24(7): 837-842, 1997.
- 5- **Amberson JB, Laino JP:** Image cytometric deoxyribonucleic acid analysis of urine specimens as an adjunct to visual cytology in the detection of urothelial cell carcinoma. *J Urol*, 149: 42, 1993.
- 6- **Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL et al:** Use

- of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol*, 156: 363-367, 1996.
- 7- **Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A:** NMP22 is a sensitive, cost effective test in patients at risk for bladder cancer. *J Urol*, 161: 398-402, 1999.
- 8- **Stampfer DS, Carpinito AG, Villanueva JR, Willsey LW, Dinney CP, Grosman HB:** Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*, 159: 394-398, 1998.
- 9- **Sawczuk IS:** The use of NMP22 and cytology in the management of patients at risk for transitional cell carcinoma (TCC). Presented at the NCI – Organ Site Program – Bladder Cancer: New Concepts in Biology and Therapy, January 15-18, 1998.
- 10- **Rukstalis DB, Ruyle SA, Coll ME, Handler JJ, Edmonds P:** Prospective comparison of the sensitivity and specificity of NMP22 and voided urine cytology in the diagnosis of TCC of the bladder. Accepted at the 55th annual mid-Atlantic section, AUA Presentation 47, October 1, 1997.
- 11- **Carpinito GA, Fingliss M:** Clinical applications of NMP22 levels for the early detection of bladder cancer. Presented at the sixth European Urological Winter Forum, Congress Center, Davos, Switzerland, February 16-21, 1997.
- 12- **Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, et al:** Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*, 156: 1280-1285, 1996.