

MESANE KANSERİNİN TESPİTİNDE BTA STAT TESTİ İLE İDRAR SİTOLOJİSİNİN TANISAL DEĞERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE BTA STAT TEST WITH VOIDED URINARY CYTOLOGY FOR DETECTION OF BLADDER CANCER

MUNGAN NA*, ATAN A**, TEKDOĞAN ÜY**, GÜRBÜZ Y**, KIEMENEY LA*, WITJES JA*

* University Medical Center St. Radboud, Nijmegen, THE NETHERLANDS

** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Bu çalışmada, mesanenin değişici hücreli kanserinde (DHK) idrar sitolojisi ve BTA® (Bladder tumor antigen) stat testinin tanisal değeri karşılaştırıldı. Çalışmaya histolojik olarak DHK tanısı konmuş 117 hasta, benin genitoüriner hastalığı (BGH) olan 94 hasta ve 21 sağlıklı gönüllü (SG) dahil edildi. BTA® stat ve idrar sitolojisi için tümör grade ve evresine göre duyarlılık ve özgüllük değerleri tespit edildi. DHK olan hastalarda BTA® stat testi ve idrar sitolojisi için genel duyarlılık, sırasıyla %80.3 (95%CI=72.9-87.7%) ve %28.2 (95%CI=20.0-36.4%), ($p<0.005$) idi. Grade I ve II tümörlerde, BTA® stat testi ve idrar sitolojisi için duyarlılık ise sırasıyla, %52, %88 ve %6, %24 idi. Grade III tümörlerde bu değerler %93 ve %49 idi. Hem BTA® stat hem de sitoloji SG'lerin hepsinde negatif bulunurken, BGH grubunda BTA® stat testi ile 36 yanlış pozitiflik saptandı. Özgüllük ise idrar sitolojisi için %100 (95%CI= 98.2-100%) ve BTA® stat testi için %72.3 (95%CI=63.5-79.6%) olarak sonuçlandı. BTA® stat testi duyarlılığı, grade dikkate alınmadan tüm DHK için idrar sitolojisine oranla çok daha iyi idi ve bu test ile düşük dereceli tümörler de tespit edilebildi. İdrar sitolojisinin duyarlılığı BTA® stat testine göre yetersizdi. Ancak, idrar sitolojisi BTA® stat testi ile kıyaslandığında çok daha yüksek özgüllüğe sahipti. BTA® stat testin bazı sınırlamalarla birlikte mesane kanserinin tanısında ve takibinde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, BTA stat test, idrar sitolojisi

ABSTRACT

In the present study, the diagnostic value of voided urine cytology (VUC) and the bladder tumor antigen stat (BTA® stat) test were compared in transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. One hundred-seventeen patient with histologically confirmed TCC, 94 with benign genitourinary disease (GUD) and 21 healthy volunteers (HV) were enrolled in this study. Sensitivity and specificity were determined for the BTA® stat test and VUC by tumor grade and stage. The overall sensitivity of the BTA® stat test and VUC was 80.3% (95%CI=72.9-87.7%) and 28.2% (95%CI=20.0-36.4%), respectively ($p<0.005$). For tumor grades I and II, the sensitivities of the BTA® stat test and VUC were 52%, 88% and 6%, 24%, respectively. For grade III these figures were 93% and 49%. All HV were negative. However, 36 false positive results were found in benign GUD group by the BTA® stat test, resulting in specificities of 100% (95%CI= 98.2-100%) for VUC and 72.3% (95%CI=63.5-79.6%) for the BTA® stat test. The sensitivity of the BTA® stat test is significantly better compared to VUC in all grades, and this test can even detect low-grade tumors. The low sensitivity of VUC is confirmed. VUC, on the other hand, has a higher specificity compared to the BTA® stat test. It is concluded that this test could be used in the diagnosis and especially follow up of bladder cancer patients with some limitations.

Key Words: Bladder cancer, the BTA stat test, urine cytology

GİRİŞ

Mesane kanseri ürolojik kanserler içinde en sık görülen ikinci tümördür. Mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i yüzeyleydir ve bunların önemli bir kısmı lokal rezeksiyon ve gerekirse intravezikal tedavi ile kür şansına sahiptir¹. Ancak, yüzeyley mesane tümörlerinin bir kısmı rezeksiyon ve lokal tedavilere rağmen rekürrens ve progresyon gösterme potansiyeline sahiptirler. Tipik olarak

mesane kanseri tedavi edildikten sonra üç yıl içinde %30-80 oranında başka bir lezyon meydana getirir. Ayrıca başlangıçta düşük dereceli tümörlerin %30'u daha yüksek bir dereceyle nükseder². Bu nedenlerle mesane tümörleri mutlaka yakın takip edilmelidir. Mesane tümörlerinin tanısında standart tanı ve takip yöntemleri sistoskopi ve idrar sitolojisidir. Ancak sistoskopi invazif ve pahalıdır, ayrıca bazı karsinoma in situ ol-

gularının sistoskopide normal bir mukoza yapısı gösterdiği bilinmektedir. Sitolojinin ise sitoloğa bağımlı olması ve özellikle düşük dereceli tümörlerde yeterli doğrulukta olmaması gibi dezavantajları vardır³.

Bu nedenle mesane tümörünün tanı ve takibinde invazif olmayan, ucuz, kolay uygulanabilen ve yüksek güvenilirliğe sahip tümör belirleyicilerine ihtiyaç vardır. Bu gün için sitoloji ve DNA ploidy, bladder tümör antijen (BTA®), Accu Dx, Nuclear matrix protein 22, immunocyt, DD23, Hyaluronik asid ve hyaluronidaz, telomerase kullanılan tümör belirleyicilerinden bazılarıdır⁴⁻⁶. BTA® testi geliştirildikten daha sonra daha yüksek güvenilirliğe sahip BTA® stat ve BTA® trak testleri geliştirilmiştir. Bu testler kolay uygulanabilir olup, kısa sürede sonuç alınabilen testlerdir.

Bu çalışmada DHK saptanmasında idrar sitolojisi ile BTA® stat testinin etkinlikleri karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya histolojik olarak DHK tanısı konmuş 117 hasta, benin genitouriner hastalığı (BGH) olan 94 hasta ve 21 sağlıklı gönüllü (SG) dahil edildi. Tüm hastalardan alınan taze işeme idrarı örnekleri sitolojik inceleme ve Bard® (*Bard Diagnostic Sciences, C.R. Bard, Inc., Redmond, Wash., USA*) BTA® stat test için kullanıldı. Tüm DHK hastaları detaylı öykü, fizik muayene, rutin kan ve idrar analizleri, intravenöz ürografi, abdominal ultrasonografi (USG) ve computerize tomografi ile incelendi. Tüm DHK olan hastalara sistoskopi yapıldı ve bu işlem sırasında duruma göre ya biyopsi yada TUR ile tümör rezeksiyonu (TUR-Tm) uygulandı. İnvaziv tümör varlığında ise hastalara radikal sistektomi operasyonu önerildi. DHK ile beraber BGH olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Tüm BGH ve SG'lerden elde edilen örnekler bu kişilere sistoskopi yapılamamasına karşın dikkatli bir şekilde kanser araştırmasından (USG ve diğer rutin testlerle) sonra çalışmaya dahil edildi.

BTA® stat testinde metot; mesane tümör antijeni varlığında altınla konjuge edilmiş kolloidal antikorların kırmızı renkli bir kompleks yapmaları esasına dayanır. Bunun için, idrar örneğinden 5 damla cihazda uygun yere damlatılır. Beş dak-

ka sonra gözle görülen kırmızı renk testin pozitif olduğunu gösterir. Ayrıca cihazda kontrol bölgesinde ikinci bir kırmızı renk oluşumu kitin doğru çalıştığını destekler.

İdrar örnekleri sitoloji için Papanicolaou yöntemine göre boyandı. Sitolojik incelemeyi yapan patolog gerek BTA® stat test gerekse sistoskopik incelemenin sonuçlarından habersiz idi. Her idrar örneği için en az iki kez olmak üzere smear tekniği uygulandı. Tümör hücrelerinin görüldüğü vakalar pozitif sitoloji olarak kabul edilirken, asellüler, şüpheli veya atipik sonuçlar ise negatif sitoloji olarak kabul edildi.

Tümörler "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" in TNM klasifikasyonuna göre evrelendirildi⁷, grade için ise "the World Health Organization (WHO)" klasifikasyon sistemi kullanıldı⁸.

İstatistiksel analiz için ise "the statistical package for social sciences (SPSS)" bilgisayar programı kullanıldı. BTA® stat test ve sitolojinin duyarlılık ve özgüllük hesaplamaları McNemar test ile yapıldı. Pearson chi-square ise tümörün grade ve evresine göre duyarlılık ve özgüllük hesaplamalarında kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

BULGULAR

Bu prospektif çalışmaya toplam 117 histolojik olarak DHK tanısı almış hasta dahil edildi. Bunların 98'i (%83.7) erkek, 19'u (%16.3) kadın ve ortalama yaşları $61,3 \pm 9,2$ (35 ile 80 arası) idi.

Kontrol grubu ise 94 BGH ve 21 SG'den oluşmaktaydı. Kontrol grubunun 84'ü erkek (%73), 31'i kadın (%27) hastaydı ve ortalama yaş ise $41,2 \pm 12,8$ (18 ile 79 arası) idi.

BGH grubundaki hastaların dağılımı ise şu şekilde idi: Sistosel (n=4), üreteropelvik darlık (n=3), renal kortikal kist (n=1), nefrolityazis (n=24), benin prostat hiperplazisi (BPH) (n=14), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) (n=44), augmentasyon sistoplasti sonrası 3 hasta ve transvezikal prostatektomi sonrası (TVP) 18. günde olan 1 hasta.

BTA® stat test, 117 DHK'li hastanın 94'ünde pozitif idi. İşenen idrar sitolojisi (İİS) bu hastaların sadece 33'ünde pozitif idi. Kontrol gru-

bunda BTA[®] stat test ile 36 hastada yanlış pozitiflik bulundu. Bu hastaların tümü BGH grubunda idi ve 19 hastada sadece İYE, 9 hastada BPH ile birlikte İYE, 1 hastada sistosel, 6 hastada nefrolityazis mevcuttu ve 1 hasta ise TVP sonrası dönemde idi. Antibiyotik tedavisi 21 yanlış pozitiflik saptanmış İYE hastasına verildi ve biri hariç 20 hastada test tekrarlandığında negatif olarak bulundu. Bu test tekrarlanmasına rağmen sonucu yine pozitif bulunan hastada ise İYE ile birlikte BPH mevcuttu. Kontrol grubundaki tüm hastalarda sitoloji negatif olarak rapor edildi. Sadece bir T3 grade III hastasında İİS pozitif bulunurken BTA[®] stat test negatif olarak tespit edildi.

Genel duyarlılık BTA[®] stat test ve İİS için sırasıyla %80.3 ve %28.2 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). İİS özgülüğü BTA[®] stat test'den daha yüksek idi, sırasıyla; %100 (95%CI=98.2-100%) ve %72.3 (95%CI=63.5-79.6%) olarak bulundu.

BTA[®] stat testi ile hastalığın grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($p<0.005$). Bununla beraber, BTA[®] stat test ile tümör evresi arasında evre arttıkça tanı yüzdesinde bir artış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). İİS için ise hem evre hem de grade arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Sonuçlar Tablo I' de detaylandırılmıştır.

TARTIŞMA

Mesane tümörünün tanı ve takibinde kullanılmak üzere ideal bir tümör belirleyicisi bulmak için pek çok çalışma yapılmıştır. Bu ümit veren belirleyicilerden biri olarak klinik arenaya son yıllarda BTA[®] stat test transfer edilmiştir.

BTA[®] stat test kolay ve tek basamaklı immunokromotografik ölçümle mesane tümör antijenini tespit eden ve işenen idrarı kullanarak 5 dakika içinde sonuç veren bir yöntemdir. BTA[®] stat test ile tespit edilen antijen "human complement factor-H-related protein (hCFHrp)" dir. Bu antijen insan komplement faktör H ile (hCFH) benzer yapıya ve fonksiyona sahiptir. Hücre kültürü çalışmalarında, hCFHrp'nin mesane kanseri hücre dizilerinden üretildiği gösterilmiştir. Oysa normal dokularda böyle bir üretim izlenmemiştir⁹. BTA[®] stat test'in duyarlılığı literatürde %57 ile %82.8 arasında bildirilmiştir¹⁰⁻¹⁵. Sarosdy ve arkadaşları, BTA[®] stat ile İİS duyarlılığını, tekrarlayan mesane tümörlü hastaların donmuş idrar örneklerinde karşılaştırdılar¹⁰. BTA[®] stat test, 220 örneğin 147 sinde (%67) pozitif olarak bulundu. Duyarlılık değerleri, BTA[®] stat test ve sitoloji için sırasıyla %58 ve %23 olarak saptandı ($p<0.001$). BTA[®] stat test'in duyarlılığı cinsinoma insitu (CIS) vakaları hariç her evre ve grade de sitolojiden daha iyi idi. Yapılan çalışmada, BTA[®] stat test ile sitoloji kombine edildiğinde kanser tespitinde çok hafif bir artış olmakla beraber, bu artışın istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü. Lehy ve arkadaşları ise BTA[®] stat test'in duyarlılığını %65 olarak rapor ettiler; bu değer İİS göre önemli ölçüde yüksek idi (%33) ($p<0.001$)¹¹. Bu çalışmada ise, BTA[®] stat test sitolojiye göre grade I, grade II ($p<0.005$) ve Ta evreli tümörler için çok daha fazla duyarlı ($p<0.001$) bulunurken; grade III, CIS, T1-4 tümörlerde bu farklılık izlenmedi. Çok merkezli bir çalışmada, BTA[®] stat test için %82.8 duyarlılık oranı bildirilmiştir. Bu çalışmada BTA[®] stat test primer tümörlerin %90.1'inde, tekrarlayan tümör vakalarının ise %73.7 inde pozitif bulunmuştur¹².

		idrar sitolojisi		BTA [®] stat test	
evre	N	%	95% CI	%	95% CI
Ta	33	3	1.7-6.4	52	42.8-61.2
T1	41	10	1.0-19.0	74	64.5-83.5
T2	10	33	24.4-41.6	89	83.3-94.7
T3-4	33	39	30.0-48.0	88	82.0-94.0
grade					
1	44	6	1.8-10.2	52	42.8-61.2
2	53	24	16.2-31.8	88	82.0-94.0
3	20	49	39.8-58.2	93	88.4-97.6
Toplam	117	28.2	20.0-36.4	80.3	72.9-87.7

Tablo 1. BTA[®] stat test ve sitolojinin evre ve grade'lere göre duyarlılık oranları (CI= Confidence Intervals)

Ayrıca, tüm CIS, yüksek grade, kasa invazyon gösteren ve 2cm'den büyük tümör vakalarını BTA® stat test tespit etmiştir. Bununla beraber intravesikal BCG tedavisi almış takip hastalarında yüksek oranda yanlış pozitiflik elde edilmiştir. Bir başka çalışmada ise BTA® stat test, İİS, NMP22, fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri, telomeraz, kemiluminiscent, hemoglobin ve hemoglobin dipstikleri 196 mesane kanseri hastasında karşılaştırılmıştır¹³. BTA® stat test en yüksek duyarlılık değerine sahipken, özgüllüğü oldukça düşük olarak bulunmuştur. İİS duyarlılığı ise yalnızca %44 idi. Telomeraz hem duyarlılık hem de özgüllük yönünden bakıldığında en iyi değerlere sahipti (%70 ve %99 ,sırasıyla). Ancak BTA® stat test ve telomeraz kombinasyonu ile BTA® stat test'in tanısal değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p=0.02$). Diğer taraftan, Wiener ve arkadaşları değişik idrar testlerinde yaklaşık aynı duyarlılık oranları bildirmiştir¹⁴. Bu çalışmada duyarlılık oranları NMP22, BTA® stat test , mesane yıkama suyu sitolojisi (MYS), İİS ve quanticyt için sırasıyla %48, %57, %58, %59 ve %59 olarak bildirildi. NMP22 ve BTA® stat test'in aksine MYS, İİS ve quanticyt de duyarlılık evre ve grade ile birlikte artış göstermekteydi. İşenen idrardan yapılan sitolojik incelemede grade I, II ve III için duyarlılık %17,% 61 ve %90 iken, bu oranlar BTA® stat test için sırasıyla %48, %58 ve %63 idi.

Bizim çalışmamızda, BTA® stat testin genel duyarlılığı İİS ile kıyaslandığında çok daha yüksek bulundu ($p<0.005$). Çalışmamızda sadece bir hastada İİS pozitif iken BTA® stat test negatif olduğu için, bu iki testin kombinasyonun tanısal değere katkısını incelemeye almadık. Her iki test de grade arttıkça artan bir tanısal performans göstermelerine karşın; her bir grade ve evreye göre kıyaslandığında yine BTA® stat test'in duyarlılıkları daha yüksek olarak bulundu. Bu farklılık en çok grade I (%6 vs %52), Ta (%3 vs %52) ve T1 (%10 vs %74) vakalarında belirgin idi ($p<0.001$). Bu sonuçlar bize BTA® stat testin özellikle düşük riskli tümörlerin tespitinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Burada en önemli konulardan biri, düşük risk grubundaki tümörlerin ne sıklıkla takiplerinin yapılması gerektiğidir. Çünkü bu hastaların rekürrens ve

progresyon oranları orta ve yüksek riskli hastalara göre çok daha düşük olmasına karşın, aynı yoğunlukta takip edilmektedirler. Bu ise hasta ve doktor için pek çok sorunu da birlikte getirmektedir. Araştırmacıların çoğu 3. ayda yapılan ilk sistoskopik kontrollerin çok önemli olduğunu işaret etmektedirler¹⁵⁻¹⁷. Eğer bir hasta düşük risk grubunda ve 3. ay sistoskopik incelenmesi negatif ise; bu hastaların ikinci sistoskopilerinin 9. aya kaydırılabileceği ve sonrasında ise 5 yıla kadar yıllık sistoskopilerle takiplerin yapılabileceği bildirilmiştir. İşte bu noktada düşük risk tümörlerini yüksek oranlarda tespit edebilmesi ve non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle, gevşetilmiş sistoskopik takip programına dahil edilen hastalarda ürologia yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Bu testin potansiyel dezavantajı özgüllüğüdür. Özgüllük bazı durumlardan kolaylıkla etkilanmaktadır. Sarosdy ve arkadaşlarının çalışmasında BTA® stat test özgüllüğü SG'lerde %95 ve BGH'lerde ise %93 olarak bulunmuştur¹⁰. Bu çalışmada özgüllük BPH hastalarında %88 iken; sistit, üretrit ve prostatit gibi enflamatuvar durumlarda %74, taşı olan hastalarda ise %50'ye kadar düşmüştür. Bunun ötesinde mesane ve prostat manipülasyonları sonrasında özgüllük ancak %33'lere ulaşmıştır. Bir başka çalışmada 278 BGH ve DHK vakası incelenmiştir. Bunların sadece 34'ünde (%12) histolojik olarak tanı almış DHK bulunmaktaydı¹⁸. Bu grupta özgüllük %82.4 ve pozitif prediktif değer (PPD) %34.9 idi. Ancak 6 klinik kategori (enfeksiyöz veya benin enflamatuvar hastalıklar, ürolityazis, idrar yollarında yabancı cisim öyküsü, barsak segmentinin interpozisyonları, bir diğer genito-üriner kanser varlığı ve üriner enstrümantasyon) dışlandığında BTA® stat test'in özgüllüğü %91.5 ve PPD'i ise %69.7'ye yükselmiştir. Bizim çalışmamızda BTA® stat test'in genel özgüllüğü %72.3 idi ve İİS ile kıyaslandığında oldukça düşük idi. Çalışmamızda tüm SG'lerde test negatif iken, Sharma ve ark.¹⁹ tarafından tarif edilen ve testin kullanılmaması önerilen durumlarda BTA® stat test bazı yanlış pozitiflikler verdi. Özellikle İYE ve nefrolityazis vakalarında testin özgüllüğü önemli oranlarda etkilendi. Bu ve benzeri durumlarda, hCFH mesane dokusuna geçebilmektedir. Bu ise testin yanlış pozitiflikle sonuçlanmasına neden olabilir. Çünkü normal dokularda bu maddenin

üretimi söz konusu değildir. Ancak, bu durumların tam olarak saptanması hiç kolay değildir ve ürolog bu tür yanlış pozitifliklere karşı uyanık olmalıdır.

Sonuç olarak, BTA® stat testin özgüllüğü İİS göre özellikle düşük grade'li tümörlerde çok daha yüksektir. Bununla beraber İYE ve nefrolizis gibi bir takım durumlardan testin özgüllüğü etkilenmemiştir. Bu kriterler henüz tam olarak belirlenmemiştir. Düşük riskli hastalarda takip sistoskopilerinin sıklığının azaltılması durumlarında faydalı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1- **Lokeshwar VB and Soloway MS:** Current bladder tumor tests: Does their projected utility fulfill clinical necessity? J.Urol. 165:1067-1077, 2001
- 2- **Malik SN and Murphy WM:** Monitoring patients for bladder neoplasms: What can be expected of urinary cytology consultations in clinical practice. Urology, 54: 66-69, 1999
- 3- **Wiener HG, Vooijs GP, and Hof- Grootenboer B:** Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. Act. Cytol, 37:163-168, 1993
- 4- **Wiener HG, Mian C, Haitel A et al:** Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? J.Urol,159:1876-1881, 1998
- 5- **Grossman HB Dinney CPN:** Markers of Bladder cancer state of the art. Urology 5:3-10, 2000
- 6- **Konety BR and Getzenberg RH:** Urine based markers of urological malignancy. J.Urol. 165: 600-611, 2001
- 7- **American Joint Committee on Cancer:** Manual for staging of cancer, 3rd edn, Philadelphia: Lippincott, 194-224, 1988
- 8- **Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H:** Histological typing of urinary bladder tumors. International histological classification of tumors, No.10. Geneva, World Health Organization, 9-35, 1973
- 9- **Kinders R, Root R, Jones T, Bruce CL, Williams L, Hass GM:** Complement factor H-related proteins are expressed in bladder cancers. Cancer Res. 38:29A, 1997
- 10- **Kinders R, Jones T, Root R, Murchison H, Bruce CL, Williams L:** Human bladder tumor antigen is a member of the RCA (regulators of complement activation) gene family. J Urol. 157 (2): 28A110, 1997
- 11- **Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White R:** Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. Urology 50(3): 349-353, 1997
- 12- **Leyh H, Marberger M, Conot P, Sternberg C, Pasadoro V:** Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. Eur Urol. 35:52-56, 1999
- 13- **Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I:** Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. J Urol. 161: 443-446, 1999
- 14- **Ramakumar S, Jalaluddin B, Besse AJ, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML:** Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol. 161: 388-394, 1999
- 15- **Wiener HG, Main CH, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M:** Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer. J Urol. 159: 1876-1880, 1998
- 16- **Parmar MKB, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA:** Prognostic factors for recurrence and follow-up policies in treatment of superficial bladder cancer. J Urol.142: 284-288, 1989
- 17- **Hall RR, Parmar MKB, Richards AB, Smith PH:** Proposal for changes in cystoscopic follow-up patients with bladder cancer and adjuvant intravesical chemotherapy. BMJ 308:257-260, 1994
- 18- **Öge Ö, Erdem E, Atsü N, Sahin A, Özen H:** Proposal for changes in cystoscopic follow-up of patients with low grade pTa bladder tumor. Eur Urol. 37: 271-274, 2000
- 19- **Sharma S, Zippe CD, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A:** Exclusion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. J Urol. 162:53-57, 1999.