

M. Babjuk¹, M. Koštířová², K. Mudra³,
S. Pečér¹, H. Smolová¹, L. Pecení⁴,
E. Slavkovská¹, J. Cejnarová¹, Z. Ibrahim¹,
J. Dvořáček¹, L. Jarolím¹, J. Novák¹, T. Zima²

¹Urologická klinika Všeobecné fakultní
nemocnice a 1. LF UK, Katedra urologie
IPVZ, Praha
přednosta prof. MUDr. J. Dvořáček, DrSc.

²Oddělení klinické biochemie Všeobecné
lékařské fakulty a 1. LF UK, Praha
přednosta doc. MUDr. T. Zima, CSc.

³Oddělení nukleární medicíny
Ústřední vojenské nemocnice, Praha
přednosta doc. MUDr. M. Vodák, CSc.

⁴Ústav informatiky Akademie věd ČR
ředitel doc. RNDr. J. Wiedermann, DrSc.

STANOVENÍ PROTEINU BLÍZKÉHO FAKTORU H KOMPLEMENTU (BTA TRAK A BTA STAT), FRAGMENTŮ CYTOKERATINŮ 8 A 18 (UBC IRMA A UBC RAPID) A CYTOLOGIE MOČI PŘI NEINVAZIVNÍ DETEKCI NÁDORŮ MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádory močového měchýře
Neinvaзивní detekce
Cytologie
Nádorové markery

SOUHRN

Cílem naší práce je posoudit místo BTA stat, BTA TRAK, UBC Rapid, UBC IRMA a cytologie moči při neinvaзивní detekci nádorů močového měchýře. Do studie bylo zařazeno 78 pacientů s uroteliálním nádorem močového měchýře (skupina A), 62 nemocných s anamnézou povrchového uroteliálního nádoru bez známek recidivy v době studie (B, kontrolní - klinicky negativní skupina), 20 pacientů s jinými malignitami močového traktu (C), 38 nemocných s benigním onemocněním močového traktu (D), 10 pacientů s močovou infekcí a 10 zdravých dobrovolníků. Vyšetřována byla spontánní moč odebraná před cystoskopií nebo cystektomií.

Specifická a senzitivita činily 87,1 % a 74,4 % u BTA stat, 79,3 % a 48,7 % u UBC Rapid, 100 % a 33,3 % u cytologie, 72,6 % a 75,6 % u BTA TRAK při prahové hodnotě 14,0 U/ml a 64,5 % a 70,5 % u UBC IRMA při prahové hodnotě 12,0 µg/l. Nesprávně pozitivních bylo ve skupině C 30 % výsledků BTA stat, 35 % BTA TRAK, 25 % UBC Rapid a 65 % UBC IRMA. Ve skupině D činily tyto hodnoty 13,2 %, 28,9 %, 15,8 % a 60,5 %. Cytologie byla ve skupinách C a D negativní u všech pacientů.

BTA stat a BTA TRAK jsou signifikantně přesnější při detekci nádorů močového měchýře než UBC Rapid a UBC IRMA.

KEY WORDS

Bladder tumours
Non-invasive detection
Cytology
Tumour markers

SUMMARY

DETECTION OF THE FACTOR H-LIKE COMPLEMENT PROTEIN (BTR TRAK AND BTA STAT), CYTOKERATINE 8 AND 18 FRAGMENTS (UBC IRMA AND UBC RAPID) AND URINAL CYTOLOGY IN NON-INVASIVE DETECTION OF BLADDER TUMOURS

Aim of our study is evaluate the place of BTA stat, BTA TRK, UBC Rapid, UBC IRMA and urinal cytology in non-invasive diagnostics of bladder tumours. 78 patients with urotelial bladder tumour (group A), 62 patients with history of superficial urotelial bladder tumour without signs of recurrence in the time of the study (group B - clinically negative group), 10 patients with uroinfection (group C) and 10 healthy volunteers (group D) were included in the study. Spontaneously passed urine collected prior to cystoscopy or cystectomy was examined.

Specificity and sensitivity were 87,1 % and 74,4 % in BTA stat, 79,3 % and 48,7 % in UBC Rapid, 100 % and 33,3 % in cytology, 72,6 % and 75,6 % in BTA TRAK with threshold value 14,0 U/ml and 64,5 % and 70,5 % in UBC IRMA with threshold value 12,0 U/ml. In group C 30 % results with BTA stat, 35 % with BTA TRAK, 25 % with UBC Rapid and 65 % with UBC IRMA were false positive. In Group D it was 13,2 %, 28,9 %, 15,8 % and 60,5 %. Cytology was negative by all patients in groups C and D.

BTA stat and BTA TRAK are significantly more accurate than UBC Rapid and UBC IRMA in bladder tumour detection.

ÚVOD

Rutinní metodou používanou k detekci nádorů močového měchýře je cystoskopie doplněná obvykle o cytologické vyšetření moči. Cystoskopie je vyšetření časově náročné, drahé a přes použití flexibilních přístrojů pro pacienta velmi nepříjemné. Cytologie moči sice účinně doplňuje cystoskopii při detekci Tis, jejímu samostatnému využití však brání nízká senzitivita hlavně u dobře diferencovaných tumorů. Snahou je proto nalézt neinvazivní metodu schopnou spolehlivě detekovat uroteliální nádory močového měchýře. Tato metoda by měla být levná, snadno proveditelná a natolik specifická a senzitivní, aby mohla cystoskopii úplně nahradit nebo alespoň umožnit prodloužení intervalů mezi cystoskopickými kontrolami u nemocných s anamnézou povrchového nádoru.

V poslední době byla do každodenní praxe zavedena řada testů, které detekují uroteliální nádory na základě pouhého vyšetření moči [1 - 4]. Tyto testy vycházejí z různých principů a dle většiny sdělení dosahují vyšší senzitivity než cytologie, jejich nevýhodou je však vysoká četnost nesprávně pozitivních nálezů u nemocných s jinými chorobami urogenitálního traktu [5 - 9].

V naší práci hodnotíme výsledky dvou metod vycházejících ze stanovení různých druhů antigenů, u kterých je k dispozici kromě kvantitativní formy také forma kvalitativního rychlotestu.

Antigen stanovený pomocí BTA TRAK testu a BTA stat testu byl identifikován jako protein blízký faktoru H komplementu. Tento protein je schopen urychlit degradaci faktoru C3b v přítomnosti faktoru I a přerušit tak komplementovou kaskádu. Předpokládáme, že snížení aktivity komplementu umožní nádorovým buňkám překonat imunitní systém hostitele, což přináší určitou selektivní výhodu pro jejich růst [10].

Testy UBC IRMA a UBC Rapid detekují fragmenty cytokeratinů 8 a 18, které jsou typické pro buňky epitelálního původu. UBC testy byly vyvinuty a doporučeny jako marker pro záchyt uroteliálních nádorů močového měchýře [4].

Cílem práce je zhodnotit senzitivitu jednotlivých testů v závislosti na TNM klasifikaci a histologické diferenciaci nádoru a specifitu v různých klinických situacích. Výsledky jsou porovnány s cytologickým vyšetřením moči. Vzhledem k odlišným principům jednotlivých metod je uvažován i přínos jejich vzájemných kombinací.

MATERIÁL A METODIKA

Do studie bylo zařazeno celkem 218 pacientů, kteří byli rozděleni do 6 skupin (A - F). Skupinu A tvořilo 78 nemocných (31 žen a 47 mužů, průměrný věk 69,4 let), u kterých byla moč odebrána před transuretrální resekcí nebo cystektomií pro tumor močového měchýře. U všech těchto pacientů byl histologicky prokázán uroteliální papilokarcinom močového měchýře. Nádory byly rozděleny dle TNM klasifikace na 58 povrchových (28 pTa, 27 pT1 a 3 pTis) a 20 infiltrujících (7 pT2, 8 pT3 a 5 pT4). Stupeň histologické diferenciaci byl hodnocen dle WHO klasifikace, přičemž 27 tumorů (vesměs povrchových) mělo grade I, 27 grade II (22 povrchových a 5 infiltrujících) a 24 grade III (9 povrchových a 15 infiltrujících).

Do skupiny B jsme zařadili 62 pacientů (24 žen a 38 mužů, průměrný věk 67,4) s anamnézou povrchového nádoru močového měchýře, u kterých kontrolní cystoskopie neprokázala recidivu onemocnění. Vyloučení byli pacienti s intravezikální chemoterapií nebo imunoterapií aplikovanou v posledních 3 měsících. U všech nemocných v této skupině byla provedena s odstupem 6 až 12 měsíců druhá cystoskopická kontrola bez nálezu recidivy nádoru močového měchýře. Skupina B byla použita jako kontrolní, na základě jejichž výsledků byla definována specifita jednotlivých metod. Mezi skupinami A a B jsme nezaznamenali statisticky významný rozdíl ve věku ($p < 0,2895$, Wilcoxonův test) a distribuci pohlaví ($p < 0,6502$, Chi-kvadrát test).

Skupinu C tvořilo 20 nemocných s jinou malignitou (7 žen a 13 mužů, průměrný věk 60,5), z nichž 9 mělo karcinom prostaty, 9 adenokarcinom ledviny a 2 tumor gastrointestinálního traktu infiltrující stěnu močového měchýře.

Do skupiny D bylo zařazeno 38 pacientů (6 žen a 32 mužů, průměrný věk 68,0) s nemaligním urologickým onemocněním (22 s hyperplazií prostaty - BPH, 5 s urolitiázou, 4 s neurogenním měchýřem, 6 se strikturou uretry a 1 se stenózou pyeloureterální junkce).

Skupinu E tvořilo 10 nemocných (4 ženy a 6 mužů, průměrný věk 68,9) s kultivačně prokázanou močovou infekcí (IMC). Tito pacienti trpěli benigním urologickým onemocněním, obvykle způsobujícím subvezikální obstrukci, u žádného z nich nebyl prokázán uroteliální karcinom.

U všech pacientů ve skupinách C, D a E byl negativní nález v měchýři prokázán cystoskopickým vyšetřením.

Do skupiny F bylo zařazeno 10 zdravých dobrovolníků (5 mužů a 5 žen, průměrný věk 37,2) z řad personálu kliniky, kteří nikdy nebyli léčeni s onemocněním močového traktu a netrpí mikční symptomatologií. Jejich zdravotní stav nebyl kontrolován klinickým vyšetřením ani cystoskopií.

Do studie byli s výjimkou skupiny E zařazeni pouze nemocní s negativním kultivačním nálezem. Z tohoto důvodu bylo z původního počtu 223 vyřazeno 5 pacientů (ze skupin A a B).

Vyšetřována byla moč získaná spontánní mikcí ne dříve než 48 hodin před provedením cystoskopie nebo cystektomie. Moč byla ihned rozdělena na 6 vzorků pro jednotlivé hodnocené metody a pro bakteriologické vyšetření.

Ke kvalitativním testům (BTastat a UBC Rapid), které byly provedeny poučenou sestrou (E. S., J. C.), jsme použili vzorky č. 1 a 2. Vzhledem k problémům s distribucí UBC Rapid nebyl tento test proveden ve skupinách E a F a počet vyšetřených ve skupině B byl omezen na 29.

Vzorek č. 3 byl centrifugován a barven metodou dle Papanicolaoua. Nález byl hodnocen zkušeným cytologem (H. S.) dle standardních kritérií. Výsledek byl hodnocen jako negativní, jestliže preparát obsahoval pouze normální uroteliální buňky nebo reaktivní změny, a jako pozitivní v případě nálezu rysů typických nebo vysoce suspektních pro nádorové buňky. Obraz, který neodpovídal jednoznačně malignitě, byl považován za suspektní. Pro vyhodnocení studie a statistické zpracování jsme se rozhodli považovat suspektní nález za negativní.

Vzorky č. 4 a 5 byly odeslány separovaně do 2 laboratoří k provedení kvantitativních testů (BTA TRAK a UBC IRMA). Testy byly provedeny přesně dle instrukcí výrobce.

Vzorek č. 6 byl odeslán do mikrobiologické laboratoře k provedení běžného kultivačního vyšetření.

Nikdo z pracovníků hodnotících výsledky jednotlivých testů nebyl informován o diagnóze pacienta, výsledku endoskopického vyšetření ani o výsledcích ostatních metod.

Endoskopické vyšetření bylo provedeno zkušeným urologem. V případě suspektního nálezu byla odebrána biopsie a provedeno histologické vyšetření.

Výsledky byly statisticky zpracovány (L. P.), přičemž pro všechny metody byla stanovena senzitivita, specifita, negativní a pozitivní predikční hodnota a správnost. V případě kvantitativních testů jsme jako prahové hodnoty pro vyjádření positivity, respektive negativity výsledku použili 14,0 U/ml u BTA TRAK a 12,0 µg/l u UBC IRMA, které doporučují výrobci souprav.

Ke statistickému srovnání jednotlivých metod byl použit statistický software SAS (Statistical Analyses Software release 6.12, SAS Institute Inc., Cary, USA).

VÝSLEDKY

Průměrné hodnoty BTA TRAK a UBC IRMA dosáhly 395,70 U/ml a 139,97 µg/l ve skupině A, 16,59 U/ml a 23,96 µg/l ve skupině B. V obou případech byl rozdíl statisticky významný ($p < 0,0001$ pro BTA TRAK i UBC IRMA, Kruskal-Wallisův test). Počet pozitivních nálezu u BTA stat ($p < 0,001$), UBC Rapid ($p < 0,009$) a cytologie ($p < 0,001$) byl rovněž signifikantně vyšší ve skupině A ve srovnání se skupinou B.

Diagnostické charakteristiky jednotlivých metod jsou uvedeny v tab. 1.

Hodnocení BTA stat testu se nelišilo signifikantně od BTA TRAK ($p < 0,1263$), BTA stat test však byl signifikantně lepší než UBC Rapid ($p < 0,0001$) a cytologie ($p < 0,0001$). BTA TRAK test byl signifikantně lepší při detekci nádorů močového měchýře než UBC IRMA ($p < 0,01$).

Senzitivita jednotlivých testů pro záchyt infiltrujících nádorů převyšovala senzitivitu pro nádory povrchové a stoupala i s poklesem diferenciace tumoru (tab. 2).

Zabývali jsme se i přínosem kombinací jednotlivých metod. Výsledky některých z nich jsou uvedeny v tab. 3. Ze srovnání jsme vyloučili kombinace s UBC Rapid vzhledem k menšímu počtu vyšetřených pacientů v kontrolní skupině. Nejlepšího hodnocení dosahuje kombinace BTA stat testu a cytologie, ani ta však nebyla signifikantně lepší než samotný BTA stat test ($p < 0,0843$).

Počet nesprávně pozitivních výsledků u pacientů s jinými urologickými onemocněními (skupiny C, D, E) je uveden v tab. 4. U všech sledovaných ve skupině F byly výsledky hodnocených metod negativní.

DISKUSE

Vysoká četnost nádorů močového měchýře podtrhuje potřebu neinvazivní metody, která by dokázala toto onemocnění rychle a spolehlivě zachytit. V poslední době byla popsána řada testů, jejichž cílem je detekovat uroteliální tumory na základě pouhého vyšetření moči.

Při plánování naší studie jsme zvolili testy vycházející z detekce odlišných typů antigenů, u kterých je dostupná kvantitativní i kvalitativní forma. Do hodnocení byla zařazena i cytologie moči, hlavně vzhledem k její předpokládané vysoké specifitě.

Závažnou otázkou při plánování obdobné studie je volba kontrolní skupiny. Kontrolní skupina tvořená pouze zcela zdravými jedinci nebo naopak pouze nemocnými s jiným urologickým onemocněním nemusí odpovídat reálné skutečnosti. V našem případě jsme proto do kontrolní skupiny zařadili nemocné skutečně ohrožené přítomností tumoru, tedy nemocné sledované pro anamnézu povrchového nádoru močového měchýře. V této souvislosti si uvědomujeme možnou nepřesnost vyplývající z nedostatečné senzitivity cystoskopie. Pozitivita kteréhokoliv testu v kontrolní skupině totiž může znamenat přítomnost tumoru, který zatím není cystoskopicky viditelný. Z tohoto důvodu byli všichni naši pacienti v kontrolní skupině sledováni dalších 6 až 12 měsíců, přičemž u žádného z nich nebyla zaznamenána recidiva.

První zkušenosti s BTA stat testem byly prezentovány již v roce 1997 [2] a výsledky byly v následujících letech srovnány s cytologií i dalšími testy. Senzitivita závisí na histologické diferenciaci nádoru a pohybuje se mezi 40 a 57 % pro GI, 56 a 84,5 % pro GII a 63 a 100 % pro GIII, specifita dosahuje 68 - 73 % [2, 5 - 9]. Námi dosažená senzitivita odpovídá publikovaným údajům. Vyšší specifitu si vysvětlujeme složením kontrolní skupiny, ze které byli vyloučeni nemocní s uroinfekcí a s předchozí intravezikální léčbou.

BTA TRAK je kvantitativní test detekující stejný antigen jako BTA stat. Ve dvou publikovaných studiích dosáhla jeho senzitivita 55 a 62,5 % pro GI, 66 a 57,7 % pro GII, respektive 86 a 88 % pro GIII [11, 12]. Při srovnání výsledků obou metod konstatoval Irani nesignifikantně vyšší senzitivitu a nižší specifitu u BTA TRAK testu [13], což odpovídá i našim výsledkům.

Publikované výsledky UBC Rapid hovoří o specifitě 97,4 % a senzitivě 78,8; 84,8 a 77,5 % pro tumory GI, GII a GIII [14]. V naší práci se tyto naděje výsledky potvrdit nepodařilo.

Dostupné literární údaje posuzují kvantitativní detekci cytokeratinů 8 a 18 metodou UBC ELISA [4, 15, 16]. V naší studii byla použita metoda UBC IRMA, pomocí které bylo dosaženo srovnatelné senzitivity, ale nižší specifity. Příčinou je zřejmě poměrně vysoký počet nesprávně pozitivních výsledků u pacientů s jinými chorobami dolních močových cest, což je patrné z tab. 4. Vzhledem k tomu, že většina pacientů v kontrolní skupině je sledována již několik let, lze očekávat vysoký výskyt průvodních změn

Tab. 1. Diagnostické charakteristiky hodnocených metod.

	Prahová hodnota	Specifická %	Senzitivita %	Negativní predikční hodnota %	Pozitivní predikční hodnota %	Správnost %
BTA stat	----	87,1	74,4	73,0	87,9	80,0
BTA TRAK	14,0 U/ml	72,6	75,6	70,3	77,6	74,3
UBC Rapid	----	79,3	48,7	36,5	86,4	57,0
UBC IRMA	12,0 µg/l	64,5	70,5	63,5	71,4	67,9
Cytologie	-----	100,0	33,3	54,4	100,0	67,7

Tab. 2. Senzitivita jednotlivých metod v závislosti na TNM klasifikaci a histologické diferenciaci tumoru.

	Počet	BTA stat	UBC Rapid	Cytologie	BTA TRAK	UBC IRMA
Povrchové	58	69,0 %	44,8 %	29,3 %	72,4 %	70,7 %
Ta	29	58,6 %	37,9 %	3,5 %	55,2 %	62,1 %
T1	26	76,9 %	46,2 %	50,0 %	88,5 %	80,9 %
Tis	3	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	66,7 %
Infiltrující	20	90,0 %	60,0 %	45,0 %	85,0 %	70,0 %
T2	7	85,7 %	57,1 %	28,6 %	85,7 %	57,1 %
T3-4	13	92,3 %	61,5 %	53,9 %	84,6 %	76,9 %
GI	27	59,3 %	33,3 %	3,7 %	59,3 %	59,3 %
GII	27	74,1 %	51,9 %	40,7 %	77,8 %	74,1 %
GIII	24	91,7 %	62,5 %	58,3 %	91,7 %	79,2 %

Tab. 3. Senzitivita a specifická vybraných kombinací hodnocených metod.

	Specifická %	Senzitivita %					
		Všechny nádory	Povrchové nádory	Infiltrující nádory	GI	GII	GIII
BTA stat + cytologie	87,1	80,3	75,0	95,0	61,5	80,8	100,0
BTA TRAK + UBC IRMA	46,8	88,5	87,9	90,0	81,5	88,9	95,8
BTA TRAK + cytologie	72,6	78,2	74,1	90,0	59,3	81,5	95,8
BTA stat + UBC IRMA + cytologie	46,8	91,0	89,7	95,0	81,5	92,6	100,0

Tab. 4. Četnost nesprávně pozitivních výsledků u pacientů s jinými chorobami močového traktu a u zdravých dobrovolníků (BPH - benigní hyperplazie prostaty, IMC - infekce močových cest).

	BTA stat (%)	UBC Rapid (%)	Cytologie (%)	BTA TRAK (%)	UBC IRMA (%)
BPH (22)	1 (4,5)	2 (9,1)	0 (0,0)	6 (27,3)	14 (63,6)
neurogenní měchýř (4)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
litiáza (5)	2 (40,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
striktura uretry (6)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (33,3)	5 (83,3)
pyeloureter. stenóza (1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ca prostaty (9)	0 (0,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	3 (33,3)	6 (66,7)
ca ledviny (9)	4 (44,4)	1 (11,1)	0 (0,0)	3 (33,3)	5 (55,6)
střevní Ca s infiltrací měchýře (2)	2 (100,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
IMC (10)	7 (70,0)	-----	0 (0,0)	8 (80,0)	8 (80,0)
zdraví dobrovolníci (10)	0 (0,0)	-----	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

močové trubice i močového měchýře. Řada mužských pacientů ve vyšším věku má navíc hyperplazii prostaty. Tyto skutečnosti bude nutno v budoucnu vzít v úvahu při určování optimální prahové hodnoty.

Cytologické nálezy byly hodnoceny velmi zkušeným cytologem s mnohaletou praxí. Pro statistické hodnocení jsme považovali suspektní nálezy za negativní. Tento postup zajišťuje vysokou specifitu, která je dle našeho názoru podstatným klinickým přínosem metody. Výsledky však jasně demonstrují i omezení cytologie, zmiňované rovněž dalšími autory, hlavně nízkou senzitivitu u dobře diferencovaných nádorů [17].

Zajímavou otázkou je přínos kombinace jednotlivých metod. V našem souboru jsme dosáhli nejlepších výsledků současným provedením BTA stat testu a cytologie. Tato kombinace umožnila zachyt 5 dalších pacientů s nádorem močového měchýře oproti samotnému BTA stat testu. V našem souboru nebyl tento přínos statisticky významný, jednoznačné posouzení však bude vyžadovat ověření na rozsáhlejší souboru.

Srovnatelné výsledky BTA stat a BTA TRAK samozřejmě navozují otázku, zda jsou výhodnější kvantitativní nebo kvalitativní testy. Kvalitativní testy jsou snadno proveditelné a jejich výsledek je dostupný během několika minut. Kvantitativní testy sice vyžadují laboratorní zázemí, jejich výhodou je však možnost nastavení prahové hodnoty dle konkrétní klinické potřeby. Konkrétní příklady klinického využití jednotlivých testů a způsob volby prahové hodnoty přináší následující práce na toto téma.

ZÁVĚR

BTA stat a BTA TRAK jsou signifikantně přesnější než UBC Rapid a UBC IRMA při detekci nádorů močového měchýře. Tyto testy mají vyšší senzitivitu než cytologie, jejíž výhodou je naopak stoprocentní specifita. Žádná z hodnocených metod nedosahuje stoprocentní senzitivity a specifity, a není proto schopna nahradit cystoskopii. Dosažené výsledky nás však opravňují uvažovat jejich využití jako doplňku cystoskopického vyšetření.

Studie byla provedena za podpory grantu IGA MZ ČR č. NC/5961-3.

LITERATURA

1. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA 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* 1996; 156: 363-367.
2. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 1997; 50: 349-353.
3. Kavalier E, Landman J, Chang, Y et al. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82: 708-714.
4. Sánchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J et al. Initial evaluation of the diagnostic performance of the new urinary bladder cancer antigen test as a tumor marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999; 161: 1110-1115.
5. Wiener HG, Mian Ch, Haitel A et al. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159: 1876-1880.
6. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999; 161: 388-394.
7. Pode D, Shapiro A, Wald, M et al. Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol* 1999; 161: 443-446.
8. Sözen S, Biri H, Sinik Z et al. Comparison of the nuclear matrix protein 22 with voided urine cytology and BTA stat test in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 36: 225-229.
9. Leyh H, Marberger M, Conort P et al. Comparison of the BTA stat test with voided urine cytology and bladder wash cytology in the diagnosis and monitoring of bladder cancer. *Eur Urol* 1999; 35: 52-56.
10. Kinders R, Jones T, Root R et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clinical Cancer Res* 1998; 4: 2511-2520.
11. Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM and the multi center study group. Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. *Urology* 1997; 50: 882-887.
12. Heicappell R, Wettig IC, Schostak M et al. Quantitative detection of human complement factor H-related protein in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Eur Urol* 1999; 35: 81-87.
13. Irani J, Desgrandchamps F, Millet C et al. BTA stat and BTA TRAK: a comparative evaluation of urine testing for the diagnosis of transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 1999; 35: 89-92.
14. Sánchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J et al. Initial evaluation of the new urinary bladder cancer rapid test in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1999; 54: 656-661.
15. Sánchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J et al. Comparative sensitivity of urinary cyfra 21-1, urinary bladder cancer antigen, tissue polypeptide antigen and NMP22 to detect bladder cancer. *J Urol* 1999; 162: 1951-1956.
16. Mian C, Lodde M, Haitel A et al. 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: 223-226.
17. Brown FM. Urine cytology. Is it still gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000; 27: 25-37.