

혈뇨 환자의 방광암 진단에서 UBC™ (Urinary Bladder Cancer) 검사의 유용성

동아대학교 의과대학 비뇨기학교실, 핵의학교실¹, 병리학교실², 약리학교실³,

길명철 · 강도영¹ · 성열근 · 정세일 · 권현영 · 정경우 · 김덕규¹ · 노미숙² · 황태호³ · 윤진한

Usefulness of the UBC™ (Urinary Bladder Cancer) Test Compared to Urinary Cytology for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder in Patients with Hematuria

Myung Cheol Gil, M.D., Do-Young Kang, M.D.¹, Youl Koon Seong, M.D., Se Il Jung, M.D., Hyon Young Kwon, M.D., Gyung Woo Jung, M.D., Duk Kyu Kim, M.D.¹, Mee Sook Roh, M.D.², Tae Ho Hwang, D.D.S., Ph.D.³ and Jin Han Yoon, M.D.

*Departments of Urology, Nuclear Medicine¹, Pathology² and Pharmacology³
Dong-A University School of Medicine, Busan, Korea*

Abstract

Purpose: Urinary cytology and cystoscopic exam are effective methods for diagnosis of transitional cell carcinoma(TCC). But the former shows drawbacks such as the need for a well-trained examiner, and wide imprecision related to the variability of microscopic exam; the latter is an invasive method. UBC™ test detects the epitope on specific cytokeratin fragments released from epithelium of bladder cancer by immunoradiometric assay. We compared UBC™ test with urinary cytology for diagnosis of TCC to evaluate the utility of UBC™ test. **Materials and Methods:** Eighty-four patients with hematuria were included in our study. UBC™ tests (IDL Biotech, Sweden) were assayed in mid-stream urine according to the ordinary assay protocol. Nineteen patients were confirmed as TCC by cystoscopic examination and underwent transurethral resection (Group A). Other patients had various benign urinary tract conditions (Group B). Samples were considered positive as the UBC™ concentration was greater than 12 µg/L. **Results:** UBC™ levels were significantly different between group A (95.9 ± 166.4 µg/L) and group B (19.2 ± 85.6 µg/L) (p<0.001). Sensitivity for diagnosis of TCC was 89.5% (17/19) in UBC test and 47.4% (9/19) in cytology (p<0.05). Specificity for diagnosis of TCC was 81.5% (53/65) in UBC™ test and 100% (65/65) in cytology. UBC™ test was significantly more sensitive in stage Ta, T₁ tumors (84.6 vs 38.5%, p<0.05) and in grade I (83.3% vs 16.7%, p<0.05) than cytology. UBC™ test showed a tendency to be more sensitive as the grade was higher (83.3% in Grade I, 90% in Grade II and 100% in Grade III). **Conclusion:** UBC™ test could be a useful method in distinguishing TCC from other benign genitourinary diseases. Moreover, UBC™ test could be an especially valuable marker for diagnosis of TCC in patients with early TCC of low grade TCC compared to urinary cytology. Therefore, mbined use of UBC™ test in association with cytology is helpful to overcome the limited sensitivity of cytology. (Korean J Nucl Med 2001;35:192-197)

Key Words: UBC™ test, Urinary cytology, Transitional cell carcinoma, Urinary bladder

Received Apr. 17, 2001; accepted May 31, 2001

Corresponding author : Do-Young Kang, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Dong-A University School of Medicine, 3Ga 1, Dongdaeshin-dong, Seo-Gu, Busan, 602-715, Korea

Tel : 051-240-5635, Fax : 051-242-7237, E-Mail : dykang@mail.donga.ac.kr

서 론

방광암의 대부분은 방광이행상피세포암이고 이 중 대부분은 표재성이다. 방광암은 과반수 이상의 경우에서 재발하고 이중 방광 근육층을 침범하는 침윤성 방광암으로 진행되는 경우도 많다.^{1,2)} 그러므로 표재성 방광암은 방광경을 이용한 정기적인 추적관찰을 해야한다. 그러나 종물의 크기가 아주 작거나 방광경으로 관찰이 불가능한 곳에 있거나 또는 상피내암의 경우 방광경을 이용한 육안적 검사만으로는 발견을 못하는 경우가 있으므로 대개의 경우 방광경검사와 동시에 방광세척세포검사나 자연뇨세포검사를 보조적으로 시행한다. 그러나 세포 검사는 분화도가 좋은 암일 경우 민감도가 떨어지고 검사 의뢰 후 검사가 시작될 때까지의 지연으로 인해 검체의 변질이 올 수 있으며 검사결과가 나올 때까지 수일이 소요되는 등의 단점이 있다.³⁾ 현재까지 세포검사를 보조하기 위해 방광암을 검출할 수 있는 여러 가지 요중 표식인자들이 개발되어있다. 이 중 UBC™ 검사는 왕성하게 분열하는 방광암세포의 특정한 cytokeratin에 대한 에피토프(epitope)를 방사면역학적 방법으로 측정하여 방광암세포의 존재와 분열양상을 좀 더 비침습적인 방법으로 알아보고자 개발된 검사방법으로 검사방법이 용이하고 자연뇨를 이용하여 결과를 수시간내에 알 수 있다는 장점이 있으며 민감도가 비교적 높고 세포의 분열에 대한 활성도에 따라 측정치가 높게 나온다고 보고하고 있다.⁴⁻⁶⁾

저자들은 방광암이 의심되는 사람 또는 방광암의 과거력이 있는 사람들을 대상으로 UBC™ 검사와 자연뇨세포검사를 시행하여 각 검사의 민감도와 특이도를 비교하고 방광암의 진단에 있어서 UBC™ 검사의 임상적 의의를 규명해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 5월부터 8월까지 혈뇨를 증상으로 본원

Table 1. Clinical Features of Patients with Hematuria

Age	50.7±16.7	
M:F	56:28	
Tumor positive		19
New patients	16	
Recur	3	
Tumor negative		65
Follow-up	9	
Essential hematuria	12	
Benign genitoruinary disease	41	
Urinary tract infection	17	
BPH	9	
Stone	7	
Renal cyst	3	
Ureteral polyp	1	
PSGN	1	
Diabetic cystopathy	1	
Renal Tuberculosis	1	
GN	1	
Other genitourinary cancer		
RCC	1	
Prostate cancer	2	

비뇨기과 외래에 내원한 84예를 대상으로 하였고 평균 연령은 50.7±16.7세 였으며 남자가 56예, 여자가 28예이었다. 이들을 대상으로 자연뇨세포검사와 UBC™ 검사를 선별검사로 시행하여 방광경 검사에서 방광종물이 확인되고 경요도 절제술을 시행하여 방광암으로 확인된 환자 19예를 암환자군으로 그 외를 대조군으로 하였다. 대조군 75예에는 과거에 방광암으로 경요도적 방광종양 절제술을 시행받은 후 추적관찰중인 9예와 혈뇨 등으로 비뇨기과외래를 방문하여 특발성 혈뇨증으로 진단된 12예 및 기타 비뇨기과적 질환이 확진되었던 41예와 신장암과 전립선암으로 진단된 3예를 포함하였다(Table 1).

2. 연구방법

UBC™ (IDL, Biotech, Sweden) 검사의 원리는 방광암 세포에서 소변으로 나오는 항원과 이에대한 단일클론 항체를 결합시키는 면역방사계수측정법이다. 검사 kit는 고힘상 샌드위치법을 이용한 것으로

구슬에 부착된 단일 클론항체와 ¹²⁵I로 표지된 항체를 같이 배양한 후 구슬을 물로 세척하고 감마계수기로 방사능을 측정하였다. 전 환자군에서 처음진단시 중간소변을 채취하여 UBCTM 검사와 요세포검사를 시행하였다. UBCTM 검사는 결과치가 12 μ g/L 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.⁶⁾

요세포검사는 UBCTM 검사의 결과에 맹검인 해부병리전문의에 의해 판독되었다. 요세포검사에서의 양성판정은 양성(positive for), 양성암시(suggestive of) 또는 강한 양성암시(highly suggestive of malignancy) 라고 보고된 경우로 정의했으며 악성 의심(suspicious for malignancy) 또는 비정형세포(atypical cells) 등은 음성(negative for malignancy) 과 함께 음성으로 정의하였다.

방광암의 최종진단은 경요도 절제술 후의 조직검사와 임상적 소견에 의하여 하였으며, 암병기결정은 UICC가 제정한 방법으로 TNM 분류를 시행하였다.

3. 통계처리

두 검사에 대하여 T-stage와 Grade, 민감도와 특이도를 비교하였으며, 통계학적 분석은 Fisher's Exact test를 이용하여 각 검사간의 유의성을 구하였고, p 값이 0.05 미만일 때 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

모든 환자를 대상으로 시행한 UBCTM 검사는 평균 436.7 \pm 2396.3 μ g/L이었고 0.141 μ g/L부터 17182.97 μ g/L의 분포를 보였다. 암환자군에서 시행한 UBCTM 검사의 평균은 1823.44 \pm 4879.74 μ g/L이었고 1.43 μ g/L부터 17182.97 μ g/L의 분포를 보였다. 대조군에서 시행한 UBCTM 검사의 평균은 31.34 \pm 110.06 μ g/L이었고 0.14 μ g/L부터 664.95 μ g/L의 분포를 보였다.

총 84예 중 암환자군 19예에서 UBCTM 검사상 양성을 보인 경우는 17예로 민감도는 89.47%, 요세포검사서 양성 9예로서 민감도는 47.36% 였다(p<0.05)(Table 2). 대조군 65예중 UBCTM 검사

Table 2. Comparison of the Sensitivity and Specificity in Patients with Hematuria

	UBC TM test	Voided urine cytology
Sensitivity(%)	89.47	47.36
Specificity(%)	84.6	100

Table 3. Comparison of Sensitivity of UBCTM Test and Voided Urine Cytology according to Stage in Patients with Transitional Cell Carcinoma

Stage	UBC TM test	Voided urine cytology
Ta	1/1 (100%)	0/1 (0%)
T1	11/13 (84.6%)	5/13 (38.5%)
\geq T2	5/5 (100%)	4/5 (80%)

Table 4. Comparison of Sensitivity of UBCTM Test and Voided Urine Cytology according to Grade in Patients with Transitional Cell Carcinoma

Grade	UBC TM test	Voided urine cytology
G1	5/6 (83.3%)	1/6 (16.7%)
G2	9/10 (90.0%)	6/10 (60.0%)
G3	3/3 (100%)	1/3 (33.3%)

에서 음성인 경우는 55예로 UBCTM 검사의 특이도는 84.6%였고 요세포검사의 특이도는 100%였다 (p<0.05)(Table 2).

종양의 병기에 따른 민감도를 분석한 결과 Ta와 T1군에서는 UBCTM 검사에서는 각각 100%와 84.6%였고 요세포검사상 각각 0%과 38.5%로 UBCTM 검사가 요세포 검사보다 통계학적으로 유의하게 높았다(T₁ : p<0.05)(Table 3). 또한 요세포검사는 병기가 증가할수록 민감도가 증가하는 경향을 보였다.

세포 분화도에 따른 민감도는 UBCTM 검사와 요세포검사상 grade I 에서 각각 83.3%와 16.66%였고 grade II 에서 각각 90%와 60%, grade III 에서

각각 100%와 33.3%로 UBCTM 검사에서 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$)(Table 4). 또한 UBCTM 검사의 결과는 grade가 증가할수록 민감도가 증가하는 경향을 보였다.

고 찰

본 연구에서 UBCTM 검사는 방광암이 의심되는 경우 요세포검사의 낮은 민감도를 보완할 수 있음을 알 수 있었고 요세포검사와 병행하여 시행할 때 요세포검사에서 음성으로 판정된 경우라도 UBCTM 검사에서 방광암으로 진단할 수 있어 방광암의 선별검사로 의미가 있음을 알 수 있었다.

방광암의 진단은 무통성 혈뇨, 방광자극증상 등의 임상증상, 소변검사, 요세포검사, 방광경검사, 방사선학적 검사 등으로 이루어지고, 방광경검사와 요세포 검사로 약 90% 이상에서 방광암을 진단할 수 있으나 방광경검사는 환자들에게 불편함을 주는 것과 방광종물에 따라 발견하기 힘든 경우도 있으며 요세포검사는 병기와 분화도에 따라 30-40%의 낮은 민감도를 보일 수도 있다.^{7,8)} 표재성 방광암은 재발이 잘되는 경향이 있고 완전 절제 후에도 대부분 1년 내에 50%에서 80%에서 재발한다.⁹⁾ 이에 종양의 숫자, 크기, 과거 재발의 유무 등의 임상적인 인자 뿐만 아니라 세포의 분화도, 병기 등과 같은 병리학적인 인자도 연관성이 있다.⁹⁾ 그러므로 대부분의 병원에서는 표재성 방광암의 추적검사에 있어서 환자의 병리조직학적 소견이나 임상적인 특성에 관계없이 표준화된 정기적 방광경검사 일정에 따라 시행하고 있고 또한 방광경으로 발견되지 않는 불현성 암의 검출을 위해 세포검사를 동시에 시행하는 것이 보편화 되어있다.

이에 비침습적이며 신속하고 간단한 진단 방법으로 환자의 노를 이용한 다양한 새로운 방법들에 대한 연구가 있으며 BTA(bladder tumor antigen) stat 검사, BTA 검사, BTA Trak 검사, NMP(nuclear matrix protein)-22 검사 등이 알려져 있으며 현재 활발한 연구가 진행되고 있다.¹⁰⁻¹³⁾ BTA 검사는 단클론항체를 이용한 고속 면역크로마토그래피측정법으로 건강한 사람의 요에서는 발견되지 않고 방광

암 환자의 요에서 발견되는 hCFHrp를 검출하는 방법이며,¹⁴⁾ BTA 검사는 종양세포가 방광기저막에 부착되는 과정에서 종양세포에서 분비된 단백질과 파괴된 방광기저막에서나온 collagen IV, laminin, proteoglycan 등의 분해 산물이 결합되어 생긴 복합물을 라텍스 응집법(latex agglutination assay)으로 검출하는 방법이다.¹⁵⁾ NMP는 핵내의 3차원 구조 형성에 관련된 단백질의 일종으로 유전자 발현이나 조절에 관계되는 것으로 알려져 있고, NMP-22 검사는 방광암 세포내에 고농도로 존재하는 것으로 알려진 수용성 NuMA를 검출하는 방법이다.^{16,17)} Sarody 등¹⁸⁾은 220명의 재발성 환자를 대상으로한 BTA stat 검사, BTA 검사, 요세포검사의 민감도를 비교한 결과 BTA stat의 민감도는 58%, BTA 검사는 44%, 요세포검사는 23%를 나타냈다. Landman 등¹⁰⁾은 NMP-22와 요세포검사의 민감도가 각각 81%, 40%라고 보고한 바 있다.

UBCTM 검사는 방광암 세포에서 소변으로 나오는 항원과 이에대한 단일클론 항체를 결합시키는 면역방사계수측정법으로 왕성하게 분열하는 방광암 세포의 특정한 cytokeratin에 대한 에피토프를 방사면역학적 방법으로 측정하여 방광암세포의 존재와 분열양상을 좀 더 비침습적인 방법으로 알아보고자 개발된 검사방법이다. 최근 발표된 요세포검사의 민감도는 18-28%인 것으로 나타났고,²¹⁻²⁴⁾ UBCTM 검사의 민감도는 80.5-82%로 나타났다.^{5,6)} Manouskas 등⁵⁾은 BTA stat 검사에서 민감도와 특이도는 각각 72.9%, 64.6%로 발표하였고, NMP-22 검사에서 각각 63.5%, 75.0%라고 발표하였으며 UBCTM 검사상 각각 80.5%, 80.2%로 UBCTM 검사가 다른 검사보다 더 성적이 좋은 것으로 발표하였다. 본 연구에서도 UBCTM 검사의 민감도는 89.47%로 자연뇨세포검사의 민감도 47.36%보다 의미 있게 높은 것으로 나타났고 종양의 병기와 세포분화도에 따른 민감도 비교에서도 초기암환자에서 UBCTM 검사가 요세포검사보다 더 유용한 것으로 나타났고 종양의 grade가 증가할수록 UBCTM 검사에서 민감도가 증가하는 경향을 보였다. 이로 미루어 방광암세포의 활성이 왕성할수록 방광암세포의 특정 cytokeratin의 에피토프도 증가할 것으로

사료된다. 하지만 본 연구에서 환자군의 수가 많지 않으므로 추후 연구에서 보다 많은 환자를 대상으로 상기 결과를 검증하여야 할 것이다. 특히 UBC™ 검사는 19예의 방광암환자 중 2예에서 UBC™ 검사와 요세포검사 모두에서 음성의 결과를 보였고 8예에서는 요세포검사에서는 음성이었으나 UBC™ 검사에서만 양성반응을 보여 방광암의 의심되는 경우에 요세포검사상 음성이었다 하더라도 요세포검사와 UBC™ 검사를 병행하여 시행할 경우 방광암의 진단에 있어 유용한 선별검사의 하나로 이용될 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구는 혈뇨를 보이는 환자를 대상으로 시행하여 그중 방광암이 확인되었던 자를 암환자군으로 하였고 혈뇨 환자 중 다른 비뇨기과적 질환을 가진 자를 대조군으로 설정하였으므로 추후 방광암이외의 비뇨기과적 질환과 UBC™ 검사와의 상호연관성에 대한 고려와 UBC™ 검사상 양성이었으나 조직검사 및 기타검사에서 방광암이 아니었던 환자에 대한 장기추적관찰도 필요할 것으로 사료된다.

UBC™ 검사는 간편하고, 비침습적이며 방광암의 진단에 있어 요세포 검사보다 높은 민감도를 갖는 것으로 분석되었고, 요세포검사의 낮은 민감도를 보완하는 유용한 선별검사의 하나로 선택하여도 좋을 것으로 사료된다.

요 약

목적: 요세포검사와 방광경검사는 방광이행상피세포암을 진단하는데 유용한 방법이다. 그러나 요세포검사는 숙련된 검사자가 필요하고 현미경검사상 다양한 해석이 가능할 수 있고 방광경검사는 침습적인 방법이다. UBC™ 검사는 방광암의 상피세포로부터 방출되는 특정한 cytokeratin의 분절에 대한 에피토프를 검출하는 면역방사계수측정법이다. 우리는 방광이행상피세포암의 진단에서 요세포검사와 UBC™ 검사를 비교하여 UBC™ 검사의 유용성을 알아보았다. **대상 및 방법:** 혈뇨를 주소로 내원한 84예를 대상으로 중간뇨를 이용하여 UBC™ 검사 (IDL Biotech, Sweden)를 시행하였다. 19예는 방광경검사와 경요도방광종양절제술로 방광이행상

피세포암으로 진단되었고(암환자군), 나머지는 대조군으로 하였다. UBC™ 검사상 결과가 12 μ g/L 이상인 경우를 양성으로 하였다. **결과:** UBC 검사 결과는 암환자군과 대조군에서 각각 $95.9 \pm 166.4 \mu$ g/L 과 $19.2 \pm 85.6 \mu$ g/L ($p < 0.001$)로 의미있는 차이를 보였다. 방광이행상피세포암에 대한 UBC 검사와 요세포검사의 민감도는 각각 89.5% (17/19), 47.4% (9/19) ($p < 0.05$)였고, 특이도는 각각 81.5% (53/65)와 100% (65/65)였다. UBC™ 검사는 stage Ta, T₁ (84.6 vs 38.5 %, $p < 0.05$)과 grade I (83.3% vs 16.7%, $p < 0.05$)에서 요세포검사보다 더 유의하였다. UBC™ 검사의 결과는 세포분화도가 더 나빠질수록 증가하는 경향을 보였다 (Grade I : 83.3%, Grade II : 90%, Grade III : 100%). **결론:** UBC™ 검사는 다른 비뇨기과적 질환과 방광이행상피세포암을 구별하는데 유용한 방법으로 사료된다. 특히 UBC™ 검사는 초기 방광이행상피세포암과 세포분화도가 좋은 방광암을 진단하는데 있어 간편하고, 비침습적이며 요세포 검사보다 높은 민감도를 갖는 것으로 분석되어 요세포검사의 낮은 민감도를 보완하는 유용한 선별검사의 하나로 선택하여도 좋을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Raghaven D, Shipley WU, Gamick MB, Russell PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990; 322: 1129-38.
- 2) Leoning S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, et al. Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 29-35.
- 3) Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 435-53.
- 4) Silen A, Rizvi SS, Letocha H, Lennernas B, Wiklund B. Evaluation of the UBC test in the urine of healthy individuals, patients with benign disorders and bladder cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 1269-74.
- 5) Manouskas T, Strsvodimos K, Gouari A, Kyriakou G, Constanitnides C, Mitaogiannis H,

- et al. Comparative evaluation of three molecular urine diagnostic markers for bladder cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 483-534.
- 6) Ferrara F, Grossi D, Colombo R, Roscigno M, Bonini PA. UBC™, a new marker for bladder cancer diagnosis. *Proceedings of the ELAS congress*. Bologna; Italy; October 2000 [Abstract].
 - 7) Murphy WM, Emerson LD, Chandler RW, Moinuddin SM, Soloway MS. Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 132: 815-9.
 - 8) Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Carbtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell neoplasm. *Cancer* 1984; 53: 1555-65.
 - 9) Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, Lane V, O'Flynn JD. Superficial bladder tumors(stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol* 1986; 135: 920-2.
 - 10) Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 398-402.
 - 11) Sharma S, Zippe CG, Pandrangi L, Nelson D, Agarwal A. Exculsion criteria enhance the specificity and positive predictive value of NMP22 and BTA stat. *J Urol* 1999; 162: 53-7.
 - 12) Golijanin D, Sherman Y, Shapiro A, Pode D. Detection of bladder tumors by immunostaining of Lewis X antigen in cells from voided urine. *Urology* 1995; 46: 173-7.
 - 13) Kim JS, Lee HM, Lee KH. The significance of urinary nuclear matrix protein (NMP) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *Kor J Urol* 1997; 38: 259-62.
 - 14) Kinders R, Jones R, Root R, Bruce C, Murchison H, Corey M, et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. *Clin cancer Res* 1998; 4: 2511-20.
 - 15) Ianari A, Sternberg CN, Rossetti A, Ban RA, Deidda A, Giannarelli D, et al. Results of Bard BTA test in monitoring patients with a history of transitional cell cancer of the bladder. *Urology* 1997; 49: 786-9.
 - 16) Zeitlin S, Parent A, Silverstein S, Efstraitadis A. Pre-mRNA splicing and the nuclear matrix. *Mol Cell Biol* 1987; 7: 111-20.
 - 17) Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Hayden CL, et al. Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 1996; 156: 1280-5.
 - 18) Sarody MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, White RD, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 1997; 50: 349-53.
 - 19) Keesee SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilization of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. *CRC Crit Rev Eukaryotic Gene Expr* 1996; 6: 189-214.
 - 20) Grossman HB. New methods for detection of bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 17-22.
 - 21) Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, White RD, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 1997; 50: 349-53.
 - 22) Raitanen MP, Marttila T, Tammela TL, Nieminen P, Lukkařinen O. The Bard BTA stat test in monitoring of bladder cancer. *J Urol* 1998; 159(5 Suppl): 244 [abstract]
 - 23) Ishak L, Ellis WJ. A comparison of the BTA stat and the BTA trak assays: two new tests for the detection of recurrent bladder cancer in urine. *J Urol* 1998; 159(5 Suppl): 245 [abstract]
 - 24) Leyh H, Marberger M, Pagano F, Bassi P, Sternberg CN, Pansadoro V, et al. Results of a european multicenter trial comparing the BTA stat test to urine cytology in patients suspected of having bladder cancer. *J Urol* 1997; 157(4 Suppl): 337 [abstract]