

방광암의 진단에 이용한 Bladder Tumor Antigen(BTA) Stat Test와 요세포검사와의 비교

구자환, 이창규, 류현열

고신대학교 의학부 비뇨기과학 교실

The Bladder Tumor Antigen(BTA) Stat Test Compared to Voided Urine Cytology in the Detection of Bladder Cancer

Ja Whan Koo, Chang Kyu Lee, Hyun Yul Rhew

Department of Urology Kosin University College of Medicine

Abstract

Purpose We assessed the sensitivity and specificity of the noninvasive BTA stat test for detection of bladder cancer with special reference to the grades and stages of the tumors. **Materials and Methods** A total of 163 patients provided voided urine samples for the BTA stat test and cytopathological study. Each patient underwent cystoscopy. Transurethral resections were performed when a bladder tumor was seen or cystoscopic biopsies were obtained when a carcinoma in situ was suspected. Sensitivity was determined using voided urine samples from patients with histologically proven bladder cancer (n=125). Specificity was determined from patients with benign urologic disease (n=40), healthy volunteers (KTP donor, n=20), malignant urologic cancer other than bladder (n=18), non-urologic malignancy (n=2), and patients with a history of bladder cancer but free of disease (n=24). The sensitivity and specificity of BTA stat test were compared to those of standard voided urine cytology, and the sensitivities of BTA stat test and urine cytology were stratified according to histologic grades and stages. **Results** Overall sensitivity of the BTA stat test and urine cytology were 86.6% and 45.2% specificity were 72.3% and 97.3% respectively. For each histologic grade of transitional cell carcinoma (grade 1, 2, 3, 4), sensitivity was 36.4%, 84.1%, 87.2% and 91.3% for BTA stat test, and 18.2%, 13.6%, 53.2% and 82.6% for urine cytology, respectively. For each stage of transitional cell carcinoma (stage Ta, T1, > T2), sensitivity was 50%, 81.5% and 98.4% for BTA stat test, and 0%, 5.6% and 75.4% for urine cytology, respectively. The false positive of BTA stat test was seen in patients with gross hematuria, urinary tract infection, urologic malignancy other than bladder cancer and benign prostatic hyperplasia. **Conclusion** BTA stat test is a simple, non-invasive, inexpensive adjunct to cystoscopy with urine cytology. In our study the BTA stat test was clinically reliable in the diagnosis for bladder cancer, and can be used as a screening test for bladder cancer in patients with hematuria or irritative voiding symptoms.

Key words: Bladder cancer, BTA stat test, Urine cytology

서론

방광암은 우리 나라의 비뇨기계 악성 종양중 가장 높은 발병률을 보이는 종양이며 잦은 재발이 문제가 되고 있는 종양이다.¹⁾ 방광종양을 예측하는 방법은

제한적이며 아직까지 정확한 방법은 없으나 방광암의 진단 및 수술 후 추적검사로 방광경 및 요세포검사가 현재까지 가장 유용한 검사로 사용되어져 왔다. 그러나 병리학자들은 요세포검사에서 요검체의 해석에 많은 어려움을 호소하여 왔으며 낮은 분화도의 방광암에서는 민감도가 떨어지는 단점이 있고 검사자에 따른 오차가 크다는 문제가 있다. 방광경하 방광조직생검으로 얻은 조직의 검사가 황금율이 되어 왔으나 이 또한 검체과정의 실수로 인한 문제가 많았던 것이 사

실이다. 게다가 방광경검사는 침습적이고 특히 남자 환자에서는 검사시에 심한 불편감을 준다는 단점이 있다. 이런 이유로 방광종양을 예측하기위한 여러 방법 중의 하나로 정상세포 및 요로종양세포내에 존재하는 여러 가지 다양한 항원에 대한 항체를 밝히려는 노력이 시도 중인데 최근 소변내에서 방광암을 찾으려는 노력들이 결실을 맺어 임상적으로 적용이 된 것이 bladder tumor antigen(BTA) stat test이다. BTA stat test는 환자의 소변 내에서 human complement factor H-related protein (hCFHrp)을 측정하는 검사로 이는 인체내에서 보체활성화에 관계하는 것으로 알려진 human complement factor H (hCFH)와 구조, 기능면에서 유사한 물질로 여러 종류의 방광암에서 생산이 증가되는 것으로 보고되고 있다.²⁻⁴⁾ 검사는 소변을 BTA stat test kit에 약 5방울 정도 떨어뜨린 후 p(patient panel)로 표시된 곳에서 5분내 선을 확인함으로써 간단하게 시행할 수 있다. 이 선은 방광암 항원이 있는 경우 kit내의 gold-conjugated antibody와 반응하여 항원-항체복합체를 형성하게 되고 이것이 다시 2차 항체와 결합하여 눈에 보이게 된다. 이렇게 간단하고 신속하며, 검사자간에 오차를 없앨 수 있어 현재 많이 이용하고 있으나 그 가치에 대해서는 아직까지 논란이 있는 상태이다.

이에 저자들은 방광암의 진단에 있어서 비 침습적인 검사인 BTA stat test의 민감도와 특이도를 알아보고 그 유용성에 대해 요세포검사와 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 8월부터 1999년 12월까지 본원 비뇨기과에 내원한 환자를 대상으로 총 163명에서 BTA stat test를 시행하였고 이 중 방광경검사와 요세포검사, BTA stat test를 모두 시행하였던 135명을 대상으로 하였으며 여기에는 수술로 방광종양이 진단되었던 125명과 추적검사에서 재발이 발견되어 재수술을 시행한 10명이 포함되었다. 이들 135명을 대상으로 BTA stat test의 민감도를 알아 보았고, 방광암이외의 여러 비뇨기 및 타장기 질환자와 건강한 지원자들을 대조군으로 선정하여 다음과 같이 5개의 군으로 나누어 BTA stat test의 특이도를 결정하였다.

- (1) 비뇨기계 양성 질환자 40례: 방광염(n=17), 신우신염(n=5), 만성전립선염(n=6), 신우요관이행부협착(n=2), 신결핵(n=2), 전립선비대증(n=8)
- (2) 건강한 자원자 20례(KTP donor)
- (3) 방광암으로 경요도방광종양절제술 후 1년간의 추적검사에서 재발이 없었던 환자 24례
- (4) 방광암외 비뇨기계 악성 질환자 18례 : 신우종양(n=4), 전립선암(n=3), 신세포암(n=11)
- (5) 타장기의 암 2례 : 위암(n=1), 대장암(n=1)

2. 방법

검사 방법은 135명 전원에서 방광경검사를 시행하여 방광내의 이상 유무를 확인하였으며 107례에서 경정맥 요로조영술, 56례에서 복부초음파, 72례에서 복부 CT 스캔을 시행하여 방광 및 상부요로계의 이상 유무를 확인하였다. 방광경검사에서 의심이 되는 부위는 전례에서 생검을 시행하여 확인하였고 방광암으로 진단된 경우 경요도방광종양절제술을 시행하여 방광종양을 증명하였다. 모든 환자에서 방광경 시행전에 소변을 보게하여 요검사, 요세포검사와 BTA stat test를 동시에 시행하였으며 검사 당시의 육안적 혈뇨의 유무를 기록하였다. 요세포검사는 class IV 이상을 양성으로 판독하였다. BTA stat test는 Bard® BTA stat test kit에 조금이라도 선이 보이는 경우에는 모두 양성으로 판독하였다. 방광암의 조직학적 분화도와 병기결정은 WHO의 분류⁵⁾와 TNM분류⁶⁾를 각각 사용하였다.

대상군과 대조군에서 BTA stat test와 요세포검사의 민감도 및 특이도를 비교하였고 종양의 조직학적 분화도 및 병기에 따른 민감도를 비교하였으며 BTA stat test에 위양성을 보였던 질환들을 알아 보았다.

육안적 혈뇨가 BTA stat test의 결과에 미치는 영향을 알아보기위해 방광암이 없었던 환자들을 대상으로 육안적 혈뇨의 유무에 따른 위양성 여부를 비교하였다.

통계처리는 chi-square test를 이용하였고 p값이 0.05미만일 때 의미있다고 판정하였다.

결 과

1. BTA stat test와 요세포검사의 민감도 및 특이도

병리조직학적으로 방광이행상피암으로 진단된 135례에서 BTA stat test의 민감도는 이 중 110례에서 양성

을 보여 86.6%의 민감도를 보였고, 방광경검사 및 기타 검사로 방광암의 증거가 없었던 대조군 104명에서 추적검사 시에 시행한 횡수를 포함한 총 184회의 시행중 133회에서 음성을 보여 72.3%의 특이도를 보였다.

방광암에 대한 요세포검사의 민감도는 45.2%, 특이도는 97.3%로 민감도에 있어서는 BTA stat test가 요세포검사에 비해 통계학적으로 유의하게 높았으며 ($p<0.05$), 특이도는 요세포검사에서도 유의하게 높았다 ($p<0.05$)(Table 1).

Table 1. Comparison of sensitivity and specificity between urine cytology and BTA stat test

	BTA stat test	Urine cytology	p value
Sensitivity	86.6%	45.2%	<0.05
Specificity	72.3%	97.3%	<0.05

2. 종양의 조직학적 분화도 및 병기에 따른 BTA stat test와 요세포검사의 민감도

종양의 조직학적 분화도에 따른 민감도는 BTA stat test의 경우 grade I, II, III 및 IV에서 각각 36.4%, 84.1%, 87.2% 및 91.3%를 나타내어 분화도에 따른 민감도의 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$), 병기별 민감도의 측정에서도 Ta, T1 및 T2이상에서 각각 50%, 81.5% 및 98.4%를 나타내어 유의한 차이를 보였다($p=0.002$). 요세포검사의 경우 grade I, II, III 및 IV에서 각각 18.2%, 13.6%, 53.2% 및 82.6%로 분화도에 따른 유의한 차이는 없었으며($p=0.056$), Ta, T1 및 T2이상에서 각각 0%, 5.6% 및 75.4%로 병기별 민감도의 통계학적인 증가를 관찰할 수 있었다 ($p<0.001$)(Table 2).

Table 2. Sensitivity of urine cytology and BTA stat test stratified according to histologic grade and stage for transitional cell cancer in 125 patients

	BTA stat test(%)	Urine cytology(%)
Grade(No. of pts) :		
I(11)	4(36.4)	2(18.2)
II(44)	37(84.1)	6(13.6)
III(47)	41(87.2)	25(53.2)
IV(23)	21(91.3) $p<0.001$	19(82.6) $p=0.056$
Stage(No. of pts) :		
pTa(10)	5(50)	0
pT1(54)	44(81.5)	3(5.6)
pT2-4(61)	60(98.4) $p=0.002$	46(75.4) $p<0.001$

3. BTA stat test의 위양성과 육안적 혈뇨와의 관계

대조군 104명 중 29례(27.9%)에서 검사 당시에 육안적 혈뇨를 보였고 육안적 혈뇨를 보였던 환자에서 육안적 혈뇨가 없었던 환자에 비해 BTA stat test에서 위양성이 많음을 알수 있었으나 통계학적인 유의성은 없었다($p=0.217$)(Table 3).

Table 3. Comparison of BTA stat test results between with and without gross hematuria in patients without bladder cancer

	BTA stat(+)	BTA stat(-)	Total
Gross hematuria(+)	86.6%	45.2%	<0.05
Gross hematuria(-)	72.3%	97.3%	<0.05

4. 위양성을 보인 질환들

대조군에서 각 질환의 위양성치는 Table 4와 같으며, BTA stat test에서는 육안적 혈뇨가 있는 경우, 비뇨기계 감염질환, 방광암의 비뇨기계 악성질환 및 전립선비대증 환자 등에서 27.7%의 위양성반응을 나타냈고, 요세포검사에서는 2.7%를 보여 BTA stat test에서 요세포검사에 비해 높은 위양성치를 보였다.

Table 4. Clinical features of patients free of malignant bladder tumor and false positive results of BTA stat test

Category	No. of patients	No. of false-positive(%)
1. Follow up after TURBT* and negative cystoscopy	24	5(21)
2. Healthy volunteers	20	0
3. Benign urologic disease	40	22(55)
BPH†	8	3(37.5)
UPJ‡ obstruction	2	1(50)
Cystitis, prostatitis, pyelonephritis and renal Tbc§	30	18(60)
4. Non-urologic malignancy	2	0
5. Urologic cancers other than bladder	18	5(27.8)
Renal pelvis cancer	4	4(100)
Prostatic cancer	3	1(33.3)
Renal cell cancer	11	0

* transurethral resection of bladder tumor

†: benign prostate hyperplasia

‡: ureteropelvic junction

§: tuberculosis

고찰

비 침습적인 방광암의 진단을 위해 요검체를 통한

다양한 방법들이 발전되어 왔다. 그 중 하나가 요세포검사인데 비록 종양세포를 발견할 수는 있으나 방광암의 60-70%를 차지한다고 알려진 낮은 분화도의 방광암에서는 민감도가 떨어진다는 단점이 있으며,^{7,8)} 검사결과가 검사자의 숙련도에 따라 영향을 받을 수 있고 판독하는데까지의 시간이 많이 소요되며 검사자간 또는 동일 검사자 내에서도 판독시간에 따라 결과 판독에 차이를 보일 수 있다. 이러한 전통적인 요세포검사에 비해 요검체를 이용한 면역세포학이 발전되고 있는데, 이것은 종양관련항원에 대한 다양한 단일클론항체를 이용하는 방법으로 민감도가 요세포검사에 비해 유의하게 높다고 한다.⁹⁻¹¹⁾ 그 외 요검체를 이용한 방법으로 polymerase chain reaction based assay, telomerase activity 그리고, microsatellite analysis 등이 있다.^{12,13)} Pariente 등¹⁴⁾은 비 침습적인 방광종양의 예측 방법으로 요검체 내에서 cytokeratin 19의 용해성 분절을 측정하기 위해 ELSA-CYFRA 21-1이라는 면역라디오미터를 사용하기도 하였다. NMP22 immunoassay¹⁵⁾는 요검체내에서 핵단백질의 농도를 측정하는 방법이며, 최근 Stampfer 등¹⁶⁾이 초발 및 재발성 방광암 환자에 이방법을 사용하여 방광종양을 예측하기도 하였다. 하지만 이러한 방법들은 판독까지의 시간이 많이 소요된다는 단점이 있으며 이들 검사들의 장비가 고가이고 검사의 복잡성 때문에 일상적인 검사로 사용하기에는 제약이 있었다.

BTA stat test가 도입된 후 방광암의 진단 및 추적검사에 많이 이용되고 있는데, 초기 BTA stat test는 latex agglutination assay로 폴리펩티드 구성 성분내에서 고분자량의 단백용해성 혼합체를 발견하는 방법이었었는데, 당시 재발성방광암의 진단에 있어서 민감도는 40.4%에서 58%의 범위였고 특이도는 86%에서 92%를 보였다.¹⁷⁾ 이후 단일클론항체를 이용한 lateral flow immunoassay장비인 AuraTek FDP가 사용되어 전통적인 요세포검사 및 초기 BTA stat test와 비교 되기도 하였다.

현재 사용되고 있는 BTA stat test는 시험성이 차츰 개선되어 초기 BTA stat test에 비해 높은 민감도를 보고하고 있다. Sarosdy 등¹⁸⁾은 방광암의 재발여부에 대한 검사로 시행하였을 때 40.4%의 민감도를 보여 요세포검사의 16.6%보다 유의하게 높음을 보여 주었고, 건강한 자원자를 대상으로 했을 때 95.9%의 높은 특이도를 보고하였으며, 이 등¹⁹⁾도 84.6%로 요세포검사의

69.2%에 비해 유의하게 높은 민감도를 보고하였다.

초기의 BTA test에 비해 BTA stat test는 검사 전 여러 가지 전처치가 필요없이 소변만으로 간단하게 검사할 수 있어 훨씬 더 간편하며 저자들의 연구에서 민감도가 요세포검사의 45.2%에 비해 86.6%로 유의하게 높았고($p<0.05$) 이는 Sarosdy 등²⁰⁾의 58%, Wiener 등²¹⁾의 57%보다 높은 수치였다. 특이도에 있어서는 요세포검사가 97.3%를 보였던 반면 72.3%로 요세포검사보다 낮은 수치를 보였으며($p<0.05$), Wiener 등²¹⁾이 보고한 68%와 비슷한 결과를 보여 주었다. 앞의 보고들을 볼 때 대체로 환자구성과 대상환자의 수가 차이가 남에도 불구하고 BTA stat test가 요세포검사에 비해 민감도는 높게 나타났으나 특이도는 떨어지는 결과를 보였다.

종양의 조직학적 분화도 및 병기에 따른 BTA stat test와 요세포검사의 민감도를 비교하였을 때 BTA stat test의 경우 grade I, II, III 및 IV에서 각각 36.4%, 84.1%, 87.2% 및 91.3%를 나타내어 분화도에 따른 민감도의 유의한 차이를 보였으며($p<0.001$), 병기별 민감도의 측정에서도 Ta, T1 및 T2이상에서 각각 50%, 81.5% 및 98.4%를 나타내어 유의한 차이를 보였다($p=0.002$). 요세포검사의 경우 grade I,II,III 및 IV에서 각각 18.2%, 13.6%, 53.2% 및 82.6%로 분화도에 따른 유의한 차이는 없었으며($p=0.056$), Ta, T1 및 T2이상에서 각각 0%, 5.6% 및 75.4%로 병기별 민감도의 통계학적인 증가를 관찰할 수 있었다($p<0.001$). 따라서 조직학적 분화도가 나뉠수록, 고 병기 일수록 민감도가 증가하는 것을 알수 있었다.

저자들의 경우 육안적 혈뇨가 있는 경우가 27.9% (29/104)였으며 이 중 19례(65.5%)에서 BTA stat test 양성을 보여 방광암의 동반과는 관계없이 육안적 혈뇨시에는 BTA stat test가 양성으로 나올 수 있음을 알 수 있었다. 하지만 Enfield 등²²⁾은 혈뇨가 확인 되었던 16명 중 1명(6.2%)에서만 BTA stat test 양성을 보여 혈뇨와 BTA stat test의 결과와는 상관이 없음을 주장 하기도 했다.

위양성을 보인 질환으로는 비뇨기계 감염질환(방광염, 신우신염, 만성전립선염, 신결핵 등), 방광암의 비뇨기계 악성질환 및 전립선비대증 환자 등으로 27.7%의 위양성반응을 나타냈고, 건강한 자원자를 대상으로 하였을 때에는 20명 모두(100%)에서 BTA stat test 음성을 관찰할 수 있었고 Sarosdy 등²⁰⁾도 건강한 자

원자 167명을 대상으로 했을 때 95%의 높은 특이도를 보고 하였다. 그러나 Sarosdy 등²⁰⁾은 여러 위양성을 일으킬 수 있는 상황들(결석, 감염, 최근의 요로계검사 등)을 배제한 경우에 BTA stat test가 의미를 가질 수 있을 것이라 주장하기도 하였으며, 이러한 위양성의 배제를 위한 연구가 진행 중이다.^{23,24)}

표재성호분화성 방광암과 같은 저 위험성을 가진 방광암의 경우 분화도나 병기에 있어서 갑작스러운 진행은 보기 힘들다. 따라서 추적조사 시 BTA stat test는 3개월에 1번, 방광경은 1년에 1번으로 충분하리라 생각되며, 요세포검사와의 병행은 이득이 없는 것으로 보고되고 있다.

이상의 결과들을 종합하여 볼 때 BTA stat test는 상피내암이나 미분화성 침습성종양의 위험이 있는 환자를 포함한 원발성 종양을 약 70-90%에서 발견 가능하며, BTA stat test가 현미경적 혈뇨나 방광자극증상을 가진 환자에서 방광종양을 선별하는 검사로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 또한 표재성호분화성 방광암에 있어서도 술 후 주기적인 검사로 이용되는 방광경검사 및 요세포검사에 비해 훨씬 더 간편하고 신속하며 이들의 대체검사로 충분히 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

결론

BTA stat test는 비 침습적이고 간편하며, 뛰어난 민감도로 신속한 결과를 얻을 수 있는 장점이 있으며 요세포검사에 비해 낮은 특이도 및 높은 위양성 반응 등에 대한 연구가 진행되고 있어 향후 방광경검사 및 요세포검사의 대체검사로도 충분히 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Wiener HG, Vooijs GP, van't Hof-Grootenboer B: Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. *Acta Cytol* 37:163-9, 1993
2. Kinders R, Root R, Jones T, Bruce C, Hass GM: Complement factor H-related proteins expressed in bladder cancers. *Cancer Res* 38:29A, 1997
3. Mostofi FK, Solbin LH, Torloni H: Histological typing of urinary bladder tumors. Geneva: World Health Organization,

- 1973
4. Fradet Y, Cordon-Cardo C: Critical appraisal of tumor markers in bladder cancer. *Semin Urol* 11:145-53, 1993
5. TNM Classification of Malignant Tumors. 4th ed. Union Internationale Contre le Cancer, 1987.
6. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G: Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 123:29-35, 1980
7. Raghaven D, Shipley WU, Veidhiuzen RW, Russell PJ, Richie JP: Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 322:1129-38, 1990
8. Heney NM: Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 19:429-33, 1992
9. Fardet Y, Cordon-Cardo C, Whitmore WF, Melamed MR, Old LJ: Cell surface antigens of human bladder tumors: definition of tumor subsets by monoclonal antibodies and correlation with growth characteristics. *Cancer Res* 46:5183-87, 1986
10. Sheinfeld J, Reuter VE, Melamed MR, Fair WR, Morse M, Sogani PC: Enhanced bladder cancer detection with the Lewis X antigen as a marker of neoplastic transformation. *J Urol* 143:285-89, 1990
11. Pote D, Golijanin D, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A: Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 159:389-92, 1998
12. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, Woodman A, Bolodeoku J, Nargund V: Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* 79:362-74, 1997
13. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, Erozan YS, Merlo A, Schwab D: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 271:659-64, 1996
14. Pariente JL, Bordenave L, Michel P, Latapie MJ, Ducassou D, Guillou ML: Initial evaluation of CYFRA 21-1 diagnostic performances as a urinary marker in bladder transitional cell carcinoma. *J Urol* 158:338-43, 1997
15. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL: 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* 156:363-67, 1996
16. Stampfer DS, Carpinito GA, Rddriguez-Villanueva J, Willsey LW, Dinney CP, Grossman HB: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 159-64:394.
17. The United Kingdom and Eire Bladder Tumor Antigen Study Group: The use of the bladder- tumor associated analyte test to determine the type of cystoscopy in the follow-up of patients with bladder cancer. *Brit J Urol* 79:362-66, 1997
18. Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF: Results of multicenter trial

방광암의 진단에 이용한 Bladder Tumor Antigen(BTA) Stat Test와 요세포검사와의 비교

- using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. J Urol 154:379-84, 1995
19. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White RW, Sheinfeld J: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. Urology 50:349-53, 1997
 20. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White RW, Sheinfeld J: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. Urology 50:349-53, 1997
 21. Wiener HG, Mian CH, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M: Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancers? J Urol 159:1876-80, 1998
 22. Enfield DL, Ishak ML, Redmond WL: Hematuria and complement factor H-related protein in urine appear to be independent. J Urol 159(Suppl):243, 1998
 23. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. J Urol 158:2098-2104, 1997
 24. Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB: A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detecting and monitoring of bladder cancer J Urol 158:801-804, 1997