

방광암의 선별에 있어서의 요중 NMP22 현장검사의 평가

임춘화¹ · 김지명¹ · 손용학²

울지의과대학교 진단검사의학교실¹, 국군군의학학교²

Evaluation of Urine NMP22 Point-of-Care Test for the Screening of Bladder Cancer

Chun Hwa Ihm, M.D.¹, Ji Myung Kim, M.D.¹, and Yong-Hak Sohn, M.D.²

Department of Laboratory Medicine, Eulji University School of Medicine¹; and The Armed Forces Health Services School², Daejeon, Korea

Background : Screening of high-risk patients using bladder tumor markers can offer an advantage of early detection and saving medical costs. For these purpose many tumor markers have been developed to supplement invasive cystoscopy. Our study evaluated the NMP22 point-of-care test (NMP22 POCT), which is one of the tumor makers, comparing with the standard urine cytology for the diagnosis of bladder cancer.

Methods : From January to September 2005, 232 patients who had undergone a cystoscopy due to bladder cancer associated symptoms including hematuria and dysuria were enrolled in this study. Urine specimens were collected for NMP22 POCT and cytology. NMP22 POCT and urine cytology were compared for sensitivity and specificity. In addition, we evaluated urine stick test and microscopy to explain some false-positive results in NMP22 POCT.

Results : Superficial transitional cell carcinoma was diagnosed in 10 patients. The sensitivity of NMP22 test was 60% (95% confidence interval [CI], 26.2-87.8%), whereas that of cytology was 33.3% (95% CI, 7.5-70.1%); however, the difference was not significant. The specificity of NMP22 test was 69.8% (95% CI, 63.3-75.8%), compared with 99.0% (95% CI, 96.5-99.9%) for cytology ($P<0.001$). The presence of microscopic RBCs in urine specimen was significantly associated with the lower specificity of NMP22 POCT ($P=0.02$).

Conclusions : NMP22 POCT was significantly less specific than urine cytology. To be useful as a bladder cancer screening test, the NMP22 test should have a higher specificity. (*Korean J Lab Med* 2007;27:106-10)

Key Words : Bladder cancer, Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22), Tumor marker, Point-of-care test

서 론

방광암은 95% 이상이 이행상피세포에서 기원하는 이행세포암

이다. 대부분 표재성 방광암으로 완전절제로 치료될 수 있으나, 재발률이 높으며 때로는 침윤성 방광암 또는 전이성 방광암으로 진행할 수도 있다. 조기진단 및 치료 후 추적관찰이 방광암의 예후에 많은 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[1].

방광암 환자는 80-90%에서 혈뇨를 보이거나 빈뇨, 급뇨와 같은 방광자극 증상 또는 무증상으로 우연히 발견되기도 한다. 방광암이 의심되는 경우 가장 기본적인 진단방법은 방광경검사이다. 방광경검사는 방광암 진단에 가장 기본적이고, 확실한 검사이다. 그러나 비용이 많이 들고 침습적이며 상피내암종(CIS, carcinoma in situ)에서 정상조직과의 구별이 어려워서 대부분 요세포검사와 병행하여 시행한다[2]. 요세포검사는 비침습적이고 특이도는

접 수 : 2006년 10월 24일 접수번호 : KJLM1993
수정본접수 : 2007년 2월 2일
게재승인일 : 2007년 2월 5일
교신저자 : 임 춘 화
우 302-799 대전광역시 서구 둔산동 1306
울지대학병원 진단검사의학과
전화 : 042-611-3478, Fax : 042-611-3464
E-mail : haneul@eulji.ac.kr

*이 논문은 2005년도 울지의과대학교 교내연구비(EJRG 05-002-11E31) 지원에 의하여 수행된 것임.

높지만, 낮은 분화도의 암(low-grade disease)을 진단하는데 민감도가 떨어지고 숙련된 전문인의 판독을 필요로 한다[3, 4].

기존의 방광암 진단법의 단점을 보완하기 위하여 방광암의 다양한 종양표지자들이 연구되어왔다[3, 5, 6]. 이러한 검사들 중 Nuclear matrix protein (NMP)-22 검사는 소변에 있는 nuclear matrix protein을 검출하는 것이다. 이 단백질은 세포분열과정에서 생성되며, 이행상피암과 연관되는 것으로 알려져 있다[7]. NMP22 Bladder Cancer test (Matritech, Newton, MA, USA)는 많은 연구[8]에서 조사되어왔으며 미국 FDA에서는 방광암의 고위험군이거나 방광암의 증상이 있는 환자에서 진단의 보조용도로 NMP22 검사를 사용하는 것을 승인하였다.

이러한 NMP22 Bladder Cancer test (Matritech)는 중앙검사실에서 시행되므로 다음 단계의 검사를 위해서는 다시 병원을 방문해야 하는 등 환자에게 즉각적인 조치가 이루어지기는 어렵다. 최근 NMP22 Bladder cancer test의 현장검사(Point-of-care test, NMP22 POCT)가 개인의원 또는 종합병원 비뇨기과의 방광암센터 등에 먼저 소개되어 이용되어 왔다. 외국의 보고[9, 10]에 의하면 NMP22 현장검사는 요세포검사에 비해 높은 민감도를 보이지만 특이도는 낮은 것으로 알려져 있다. 한 연구[9]에서는 첫번째 방광경검사에서 관찰되지 않았던 방광암 환자에서 NMP22 현장검사가 양성을 보여 방광경검사의 정확성을 높여준다고 하였으나, 국내에서는 아직 이에 대한 평가가 이루어지지 않았다. 이에 본 연구를 통해 한국인 방광암 환자의 초기 진단에 대한 NMP22 현장검사의 유용성을 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구를 위해 2005년 1월부터 9월까지 을지대학병원 진단검사의학과에 NMP22 현장검사를 시행한 총 269예 중에서 방광암의 관련 증상인 혈뇨, 방광자극 증상 등이 있어 진단 목적으로 처음 방광경검사를 시행한 232예를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 이들은 이전에 방광암의 병력을 가지고 있지 않았으며, 방광암의 추적관찰을 위해 검사가 의뢰된 경우는 본 연구에서 제외하였다. 각 환자들은 방광경검사를 시행하기 전에 소변을 채취하여 NMP22 현장검사와 요세포검사를 시행하였다.

NMP22 현장검사는 면역크로마토그래피 방법을 이용하여 정성적으로 측정하는 현장검사키트인 NMP22 BladderChek Test (Matritech, Newton, MA, USA)를 사용하였다. NMP22 BladderChek test는 노검체가 접수되는 즉시 검사를 시행하였으며 검사용기에 있는 검체투여구에 소변 4방울을 떨어뜨리고 30분 경과 후에 결과를 판독하였다. 검사 대조선이 보이면서 검사창에 선이 검출되는 경우 색상과 강도에 관계없이 양성으로 판정하였다.

방광암의 진단은 방광경검사에서 종양이 관찰되어 조직학적 검사를 시행한 경우 그 결과에 따라 양성 또는 음성으로 분류하였으며, AJCC (American Joint Committee on Cancer)에 의한 기

준에 따라 병기를 분류하였다[11]. 요세포 검사결과는 악성세포가 관찰되거나, 이행성 세포가 관찰되는 경우를 양성으로 보았으며, 그 외 소견은 음성으로 간주하였다.

방광암 검출에 대한 NMP22 현장검사의 민감도와 특이도를 각각 구하였으며, 95% 신뢰구간을 계산하였다. 또한 요세포검사의 민감도와 특이도를 구하였으며, McNemar χ^2 test를 이용하여 둘 사이의 차이를 비교하였다. 두 검사간의 일치여부의 확인을 위해 κ 일치도를 계산하였다. 방광암이 검출되지 않은 사람들에서 NMP22 현장검사의 위양성을 설명하기 위해 NMP22 현장검사와 동일한 검체를 이용한 요시험지붕 검사 및 현미경 검사결과(156검체)를 검토하고 위양성의 요인을 분석하였다. 통계프로그램은 SPSS ver12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

방광암과 연관된 증상이 있어서 본 연구에 포함된 집단의 기본적인 특성은 Table 1에 요약하였다. 232명 중 10명에서 비뇨기계 이행상피암이 진단되었으며 나머지는 양성 비뇨기질환으로 밝혀졌다. 환자들의 일반적인 특성을 Table 1에 기술하였다. 전체 환자의 평균 연령은 51.1세였고, 방광암 환자의 평균 연령은 60.4세이었다. 전체 환자에서 남녀비는 거의 동일하였으나, 방광암 환자에서는 남자가 매우 높은 빈도로 관찰되었다(M:F=9:1). NMP22 현장검사는 대상 모두에서 시행되었으나 요세포검사는 총 232명 중 211명에서만 시행되었으며, 방광암 환자 10명 중 9명에서 시행되었다.

방광경 검사에서 종양이 관찰된 경우, 조직검사가 시행되었다. 대상환자 중 10명에서 조직검사를 통해 이행상피암이 확정되었고, 이 중 9명은 방광암이었고, 1명은 요관에 발생한 이행상피암이었다. 10명 모두 표제성암(Ta 5명, T1 5명)이었으며, 침윤성암은 관찰되지 않았다. 세포분화도 1기(low grade) 4명, 2기(medium grade) 3명, 3기(high grade) 3명이 포함되었다.

NMP22 현장검사와 요세포검사의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 Table 2에 기술하였다. NMP22 현장검사의 민감도(60.0%)가 요세포검사(33.3%)에 비해 높았으나, 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 반면 특이도는 NMP22 현장검사(69.8%)가 요

Table 1. Baseline characteristics of the study patients

	Benign disease (n=222)	Urinary tract cancer (n=10)	Total (N=232)
Age, year			
Mean (SD)	50.6 (11.6)	60.4 (15.5)	51.1 (11.9)
Range	20-84	27-78	20-84
Sex, No. (%) of patients			
Male	114 (51.4)	9 (90.0)	123 (53.0)
Female	108 (48.6)	1 (10.0)	109 (47.0)

Table 2. Comparison of NMP 22 POCT assay and urine cytology for sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values

	NMP22 POCT	Cytology	P-value
Sensitivity, % (95% CI)	60.0 (26.2-87.8)	33.3 (7.5-70.1)	NS
According to the Stage			
Ta	40.0 (2/5)*	25.0 (1/4)*	
T1	80.0 (4/5)*	40.0 (2/5)*	
According to the Grade			
Low	25.0 (1/4)*	0.0 (0/3)*	
Medium	66.7 (2/3)*	33.3 (1/3)*	
High	100.0 (3/3)*	66.7 (2/3)*	
Specificity, % (95% CI)	69.8 (63.3-75.8)	99.0 (96.5-99.9)	<0.001
Positive predictive value, % (95% CI)	8.3 (3.4-18.5)	60.0 (14.7-94.7)	NS
Negative predictive value, % (95% CI)	97.5 (93.7-99.3)	97.1 (93.8-98.9)	NS

*No. with positive test result/Tested No. with Bladder Cancer.

Abbreviations: POCT, point-of-care test; CI, Confidence interval; NS, not significant.

Table 3. Comparison of NMP22 POCT assay and urine cytology (κ agreement=0.07)

		Urine Cytology	
		Positive result	Negative result
NMP22 POCT	Positive result	4 (3)*	63 (3)*
	Negative result	1 (0)*	143 (3)*

*The number of true cancer patients confirmed by tissue biopsy.

세포검사(99.0%)에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였다($P<0.001$). 방광암의 병기 및 조직분화도에 따른 NMP22 현장검사와 요세포검사의 민감도를 Table 2에 기술하였다. NMP22 현장검사와 요세포검사 결과의 일치여부는 Table 3에 기술하였으며 κ 일치도는 0.07이었다.

NMP22 현장검사의 낮은 특이도의 원인을 알아보기 위해 NMP22 현장검사와 동일한 검체로 시행된 요시험지붕 검사와 현미경 검사의 결과를 비교해 보았다(Table 4). 방광암 환자가 아닌 222명 중 소변검사가 동시에 실시된 환자는 156명이었다. 요시험지붕 검사의 모든 항목과 NMP22 현장검사와의 연관성은 관찰되지 않았다. 요 현미경 검사 결과와 비교했을 때 적혈구가 고배율(400배)에서 4개를 초과한 경우가 4개 이하인 경우에 비해 유의하게 낮은 특이도를 보였다. 그러나, 백혈구와 상피세포는 유의한 결과를 보이지 않았다.

고 찰

방광암의 진단을 위해 침습적인 방광경검사를 대신하거나 보완해 줄 수 있는 다양한 종양표지자에 대한 연구가 진행되어 왔다[3, 5, 6]. 이러한 종양표지자로는 혈뇨 검출, blood tumor anti-

Table 4. Evaluation of factors influencing the specificity of NMP22 POCT assay in non-bladder cancer patients

	No. Patients with NMP 22 POCT negative/No. Patients tested with urine strip	Specificity (%)	P-value
Urine Strip analysis*			
Occult Blood			
Negative	14/16	87.5	0.09
Positive	90/140	64.3	
Glucose			
Negative	100/149	67.1	0.58
Positive	4/7	57.1	
Protein			
Negative	100/147	68.0	0.16
Positive	4/9	44.4	
Leukocyte			
Negative	83/119	69.7	0.14
Positive	21/37	56.8	
Microscopic analysis			
Microscopic RBC			
≤ 4 /HPF	42/53	79.2	0.02
> 4 /HPF	62/103	60.2	
Microscopic WBC			
≤ 4 /HPF	97/142	68.3	0.17
> 4 /HPF	7/14	50.0	
Epithelial cell			
< 4 /HPF	97/144	67.4	0.52
≥ 4 /HPF	7/12	58.3	
Overall	104/156	66.7	

*Urobilinogen, nitrite, bilirubin, and ketone were not involved in this analysis because of less than 5 positive results.

Abbreviations: POCT, point-of-care test; HPF, high power field.

gen (BTA) stat과 BTA-TRAK, NMP-22, BLCA-4와 BLCA-1, Survivin, cytokeratin, HA-HAase 검사, Microsatellite 분석, Telomerase, uCyt, DD23, FISH를 이용한 Urovysion 검사 등이 있다[3]. 이 검사들은 일반인을 대상으로 한 검사라기보다는 고위험군인 환자들에서 방광암에 대한 선별검사로 사용할 때 조기 검출과 비용 감소의 효과가 있다고 알려져 있다[3].

NMP22 Bladder Cancer Test (Matritech)는 이러한 종양표지자 중의 하나로 개발되었으며 많은 기관에서 이에 대한 연구를 보고하였다[3, 5, 6, 8]. 효소면역법을 이용한 기존에 사용되던 NMP22 검사법은 검사실에서 검사를 시행하는 것으로 결과를 알기 위해 다시 외래를 방문해야 하는 불편함이 있었다. 본 연구에 사용된 NMP22 현장검사는 외래에서 환자 소변채취 후 바로 검사를 시행할 수 있으므로 신속한 결과를 얻을 수 있고 추가검사를 바로 결정할 수 있다는 장점이 있다.

본 연구에서 1년간 한 지역 대학병원 비뇨기과를 방문한 환자들을 대상으로 실시한 NMP22 현장검사의 민감도는 60%, 특이도는 69.8%이었다. NMP22 검사를 이용한 외국의 연구들에서 민감도는 경계치에 따라 다르지만, 넓게는 47-100%, 좁게는 60-

70%이었으며, 특이도는 60-90%로 보고하고 있다[3]. 본 결과는 이와 유사하게 낮은 민감도와 낮은 특이도 결과를 보였다. 또한 외국인을 대상으로 하여 NMP22 BladderChek Test (MatriTech)를 이용한 다른 NMP22 현장검사의 선별검사 결과(민감도 55.7%, 특이도 85.7%)와 비교했을 때에도 본 연구가 더 낮은 특이도의 결과를 보여 주었다[9]. 국내에서는 아직 NMP22 현장검사에 대한 연구는 시행되지 않았지만 기존의 NMP22 검사법을 이용한 연구보고가 몇 가지 있다. 국내에 보고된 민감도와 특이도를 각각 살펴보면, 김 등[12]은 81.8%, 83.6%, 권 등[13]은 61.8%, 95.8%, 박 등[14]은 90.0%, 90.6%로 보고하였다. 경계치가 각각 다르고, 대상군에 추적검사가 포함된 연구도 있어 비교하기에는 어려움이 있지만, 본 결과는 이들에 비해서도 낮은 민감도와 특이도를 보였다.

NMP22 검사의 민감도는 종양의 병기와 분화도에 따라 증가하는 경향을 보인다고 한다[3]. 본 NMP22 현장검사 결과에서도 Ta보다 T1에서 높은 민감도를 보였으며, 또한 분화도가 증가할수록 민감도가 커지는 양상을 보였다(Table 2). 이러한 점을 고려할 때 NMP22 검사는 초기의 암을 검출하는데 있어서 민감도가 떨어지는 문제점이 있으며, 이는 선별검사로써 사용하는 데 제한 요소가 될 수 있으므로 이에 대한 보완이 필요할 것이다.

본 연구와 함께 시행된 요세포검사의 민감도는 33.3%, 특이도는 99.0%이었는데 이는 일반적으로 알려져 있는 요세포검사의 민감도(40-62%), 특이도(94-100%)와 유사한 결과이다[5]. NMP22 현장검사법은 유의하지는 않지만 요세포검사보다 민감도는 높았으나 특이도는 유의하게 낮았다. 이러한 단점으로 인해 요세포검사를 대체하여 사용하기에는 문제가 있으며 방광암의 조기진단을 위해 사용하려면 다른 검사들과 마찬가지로 좀 더 특이도를 향상시켜야 할 것이다. 2005년에 종양표지자에 대한 국제 통일안에 대한 보고[3]에서도 다른 검사들에 비해 매우 높은 특이도를 나타내는 요세포검사가 아직은 비침습적인 종양표지자들 중에서 가장 기본적인 방법이라 하였다. 일부 검사들이 요세포검사보다 우수한 민감도를 보이지만 추적관찰에서만 이용하는 것을 추천하고 있으며, 낮은 특이도로 인해 아직은 NMP22 검사를 포함하여 선별검사에 이용할 만한 종양표지자는 없다고 하였다[4].

또한, NMP22 현장검사와 요세포검사 결과간의 일치 정도는 낮아서(Table 3), NMP22 현장검사가 요세포검사를 완전히 대체할 수는 없다. 그러나, NMP22 현장검사에서 음성인 사람이 요세포검사 결과, 양성인 경우 관련되는 예는 1예가 있었으나 방광암 환자는 아니었음을 고려해 본다면 NMP22 현장검사에서 양성인 사람에서만 요세포검사를 하는 지침을 생각해 볼 수는 있을 것이다. 향후 이러한 지침에 대한 판단을 위해 추가연구가 필요할 것이다.

본 NMP22 현장검사의 낮은 특이도를 설명하기 위해 같은 검체로 시행한 요시험지붕 검사와 요침사현미경검사 결과를 비교하였다. 본 연구는 증상이 있는 사람만을 대상으로 검사를 시행하였기 때문에 요에 포함되어 있는 여러가지 물질들에 의해 위양성이 증가될 가능성이 있다. 요시험지붕 검사에서 잠혈반응, 단백질, 백

혈구가 양성인 경우에 NMP22 검사결과에 다소 높은 위양성 빈도가 관찰되었으나 유의하지는 않았다. 요현미경 검사에서는 적혈구가 관찰되는 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 위양성이 유의하게 높게 관찰되었다. Atsu 등[15]은 혈뇨와 농뇨가 있을 때 위양성과 연관성이 있다고 보고하였으며, 본 연구에서도 어느 정도 이러한 결과를 뒷받침해주는 경향을 보이고 있다. 그러나, 이러한 사실이 NMP22 현장검사의 낮은 특이도를 완전히 설명해 주지는 못하며 추가적인 연구가 필요할 것이다. 또한 비정상적인 요검사 소견이 관찰될 때 특이도를 떨어뜨릴 가능성이 존재하므로, 검사 결과를 해석할 때 이에 대한 고려가 필요할 것이다[16].

표재성 암의 높은 재발률과 침윤성 암으로의 진행 정도를 감안할 때 추적관찰에서 암의 재발을 확인하는 것도 중요하다. 이러한 목적을 위해 다양한 종양표지자들을 사용하고 있으며, NMP22의 현장검사를 이용한 연구도 보고되어 재발성 방광암의 검출을 향상시킨다고 하였다[10, 17]. 국내 방광암 환자들을 대상으로 방광암의 추적관찰을 위한 NMP22 현장검사에 대한 임상적 유용성에 대한 평가도 필요할 것이다.

NMP22 현장검사에 대한 평가 결과 요세포검사에 비해 유의하게 낮은 특이도를 보였다. 따라서 기존의 요세포검사를 대체하는 선별검사로써 단독적으로 사용하기보다는 요세포검사와 추가보완적으로 사용하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

요 약

배경 : 방광암의 위험군을 대상으로 선별검사는 조기진단과 비용을 줄여준다. 다양한 종양표지자들이 이런 이유로 침습적인 방광경검사를 보완하기 위해 개발되었으며 본 연구는 이러한 종양표지자의 하나인 NMP22 현장검사를 이용하여 기존에 쓰이던 방법인 요세포 검사와 비교하여 방광암 환자의 초기 진단에 대한 유용성을 평가해 보고자 하였다.

방법 : 2005년 1월부터 9월까지 을지대학병원에서 방광암의 관련 증상이 있어서 처음 방광경 검사를 실시한 232명의 환자를 대상으로 소변을 채취하여 NMP22 현장검사와 요세포검사를 시행하였다. 방광암 진단에 대한 NMP22 검사의 민감도와 특이도를 각각 구하였으며, 이를 요세포검사의 민감도와 특이도와 비교하였다. NMP 검사의 위양성의 연관되는 요인을 분석하기 위해 요시험지붕 검사 및 현미경 검사결과를 분석하였다.

결과 : 비뇨기 이행세포암이 10명에서 진단되었으며 모두 표재성 암이었다. NMP22 현장검사의 민감도는 60% (95% 신뢰구간 26.2-87.8%)이었으며, 요세포검사의 민감도 33.3% (95% 신뢰구간, 7.5-70.1%)이었고 유의한 차이는 없었다. NMP22 현장검사의 특이도는 69.8% (95% 신뢰구간 63.3-75.8%)으로 요세포검사의 특이도 99.0% (95% 신뢰구간 96.5-99.9%)와 비교할 때 유의하게 낮았다($P<0.001$). 위양성 연관 요인을 분석한 결과 요현미경검사상 적혈구가 관찰된 경우에 유의하게 낮은 특이도를

보였다($P=0.02$).

결론 : NMP22 현장검사는 요세포검사에 비해 유의하게 낮은 특이도를 보였으며, 방광암 조기 진단 검사로 유용하게 사용되기 위해서는 특이도를 향상시켜야 한다.

참고문헌

- Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083-6.
- Hudson MA and Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995;153:564-72.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66:35-63.
- Malik SN and Murphy WM. Monitoring patients for bladder neoplasms: what can be expected of urinary cytology consultations in clinical practice. *Urology* 1999;54:62-6.
- Bassi P, De Marco V, De Lisa A, Mancini M, Pinto F, Bertoloni R, et al. Non-invasive diagnostic tests for bladder cancer: a review of the literature. *Urol Int* 2005;75:193-200.
- Quek ML, Sanderson K, Daneshmand S, Stein JP. New molecular markers for bladder cancer detection. *Curr Opin Urol* 2004;14:259-64.
- Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Noguchi R, Kawai K, et al. Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* 1997;31:163-8.
- Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol* 2003;169:1975-82.
- Grossman HB, Messing E, Soloway M, Tomera K, Katz G, Berger Y, et al. Detection of bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2005;293:810-6.
- Moonen PM, Kiemeny LA, Witjes JA. Urinary NMP22 BladderChek test in the diagnosis of superficial bladder cancer. *Eur Urol* 2005;48:951-6.
- Fleming ID, Cooper JS, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. New York:Springer, 1997.
- Kim YH, Cho WJ, Hong KS, Koo HS, Shim BS, Kwon SW. Evaluation of the usefulness of immediate-cytospin wright-stained urine cytology in the screening and monitoring of bladder cancer. *Korean J Lab Med* 2003;23:164-9. (김윤희, 조월준, 홍기숙, 구혜수, 심봉석, 권성원. 방광암 선별 및 추적검사를 위한 신진뇨침사 cytospin wright 염색 세포검사의 유용성 검토. 대한진단검사의학회지 2003;23:164-9.)
- Kwon DH and Hong SJ. The clinical utility of BTA TRAK, BTA stat, NMP22 and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. *Korean J Urol* 2003;44:721-6. (권덕형 및 홍성준. 방광암 진단에서 BTA TRAK, BTA stat, NMP22와 요세포검사의 임상적 효용성 비교. 대한비뇨기과학회지 2003;44:721-6.)
- Park JO, Moon DG, Cheon J, Kim JJ, Yoon DK. Urinary NMP (nuclear matrix protein)22 in screening and post-treatment follow-up of bladder cancer. *Korean J Urol* 1999;40:551-6. (박진오, 문두건, 천준, 김제중, 윤덕기. 방광암의 선별 및 추적검사로써 요중 NMP22의 의미. 대한비뇨기과학회지 1999;40:551-6.)
- Atsu N, Ekici S, Oge O O, Ergen A, Hascelik G, Ozen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. *J Urol* 2002;167:555-8.
- Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L, Kedia S, Nelson D, Agarwal A, et al. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP22. *J Urol* 2001;166:75-8.
- Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, et al. Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA* 2006;295:299-305.