



## Böbrek Hücreli Kanser ile Üriner Nükleer Matriks Proteini Arasındaki İlişki

Cüneyt Özden, Utku Özen, Özdem Levent Özdal, Binhan Kağan Aktaş,  
Sedat Yahşi, Ali Memiş

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

**Giriş:** Böbrek tümörlerinde küratif cerrahi tedavi ile uzun dönem sağ kalım sağlamak için erken tanı şarttır. Bu amaçla birçok tümör belirleyicisi üzerinde çalışmalar yapılmış fakat böbrek hücreli kansere (BHK) özgül bir tümör belirteci henüz tanımlanmamıştır. Bu çalışmada renal kitle nedeniyle radikal nefrektomi planlanan hastalarda üriner NMP test sonuçları değerlendirildi.

**Materyal-Metot:** Kliniğimizde abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) solid renal kitle nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu planlanan 27 hasta (BHK grubu) ve abdominopelvik ultrasonografi (USG) veya BT'de solid renal kitesi olmadığı bilinen 28 hastayı (kontrol grubu) içeren toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi. BHK ve kontrol grubundaki tüm olgulara üriner NMP22 testi uygulandı.

**Bulgular:** BHK grubunda hastaların %25.9'unda (n=7) renal kitle çapı 4 cm'den küçük, %48.1'de (n=13) 4-7 cm arası, %25.9'unda (n=7) 7 cm'den büyük idi. Bu grupta hastaların %3.7'sinde (n=1) üriner NMP22 testi pozitif idi. Bu oran kontrol hasta grubunda %3.6 (n=1) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında üriner NMP22 testinin pozitif olma oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular üriner NMP22 testinin BHK'lı hastalarda bir belirteç olarak faydalı bir yöntem olmadığını göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek hücreli kanser; Nükleer matriks; Tümör belirleyicileri.

### Relation Between Renal Cell Cancer and Urinary Nuclear Matrix Protein

Early diagnosis is essential to establish long term survival with curative surgical treatment in renal tumours. Plenty of tumour markers have been evaluated for early detection but a tumour marker specific to renal cell cancer (RCC) has not been discovered yet. Urinary NMP test results of radical nephrectomy planned patients due to renal mass were evaluated in this study.

**Material and methods:** Of the total 55 patients included in our study, 27 (RCC group) were candidate for radical nephrectomy due to solid renal mass on computerized tomography (CT) and 28 (control group) had no known solid renal mass on CT/ abdominopelvic ultrasound (USG). Urinary NMP22 test was applied to all patients.

**Results:** In RCC group, renal mass diameter was <4 cm in %25.9 (n=7), 4-7 cm in %48.1 (n=13) and >7 cm in %25.9 of the patients (n=7). %3.7 of the patients (n=1) had positive urinary NMP22 test. In the control group, %3.6 of the patients (n=1) had positive urinary NMP22 test.

There was not any statistically significant difference between the groups regarding to urinary NMP22 test positivity.

**Conclusions:** Our results showed that urinary NMP22 test was not useful as a marker for patients with RCC.

**Key Words:** Renal cell carcinoma, Nuclear matrix, Tumor markers.

Böbrek hücreli kanser (BHK), erişkin solid tümörlerinin yaklaşık %3'ünü, tüm parankimal böbrek tümörlerinin de yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır BHK, ürolojik kanserler içerisinde en ölümcül olan kanser türüdür. Kansere özgü ölüm oranları, mesane ve prostat kanserlerine göre iki kat daha fazladır. Bu durumun en önemli nedeni BHK'li hastaların çoğunun hastalığın ileri evrelerine değin asemptomatik seyretmesidir.<sup>1</sup>

Böbrek tümörlerinde küratif cerrahi tedavi ile uzun dönem sağ kalım sağlamak için erken tanı şarttır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygın şekilde kullanılması rastlantısal böbrek tümörlerinin insidansını artırmış fakat daha düşük evrede BHK yakalama oranını artırmamıştır.<sup>2</sup> Bu nedenle erken evrede BHK yakalama şansını artırabilecek

veya benign böbrek kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanılabilir birçok tümör belirleyicisi üzerinde çalışmalar yapılmış fakat güvenilirliği yüksek ve BHK için özgül bir tümör belirleyicisi henüz tanımlanamamıştır.<sup>3,4</sup>

Nükleer matriks; hücre çekirdeğinde tanımlanan membran, hücre iskeleti ve kromatin çıktıktan sonra geriye kalan nonkromatin protein ve ribonükleoproteindir. DNA'nın üç boyutlu organizasyonunu kontrol eder. Böylece DNA replikasyonu, gen organizasyon ve ekspresyonunda önemli role sahiptir.<sup>5</sup> Nükleer matriks proteinleri (NMP) nükleusun iç yapısal iskeletini oluşturur. NMP'ler internal ve periferik olarak sınıflandırılır.<sup>6</sup> Nükleer mitotik aparat (NuMA), tüm hücre tiplerinde bulunan internal NMP'lerdir.<sup>7</sup> Üriner NMP22 testi idrarda NuMA'nın ölçümü için kullanılır.<sup>8</sup> Carpitino ve arkadaşları mesane kanserlerinde idrar NMP22 düzeyinin normal insanlara göre 25 kat yüksek olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada eşik değeri olarak 10 Ü/ml alındığında NMP22'nin mesane kanserindeki duyarlılığının %69.7, özgüllüğünün %78.5 olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Son yıllarda birkaç çalışmada BHK'li hastalarda üriner NMP22 düzeyi araştırılmış fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>10-12</sup>

Bu çalışmada renal kitle nedeniyle radikal nefrektomi planlanan hastalarda üriner NMP test sonuçları değerlendirildi.

## MATERYAL VE METOT

Kliniğimizde abdominopelvik bilgisayarlı tomografide (BT) solid renal kitle nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu planlanan 27 hasta (BHK grubu) ve abdominopelvik ultrasonografi (USG) veya BT'de solid renal kitlesi olmadığı bilinen 28 hastayı (kontrol grubu) içeren toplam 55 hasta çalışmaya dahil edildi.

BHK ve kontrol grubundaki tüm olgulara üriner NMP22 testi uygulandı. Test öncesinde tüm olgulara idrar kültürü yapılarak, üriner sistem enfeksiyonu ekarte edildi. Üriner NMP22 testi ölçümleri için NMP22 Bladder check (Matritech Inc. Newton, USA) test materyali kullanıldı. Üriner NMP22 testi plastik kutu içerisinde dış akım yolunda monoklonal antikoları kullanan immünokromatografik bir testir. Antikorlardan biri başlık diğeri de tanımlayıcı antikordur. Çözünbilir üriner belirleyiciler için önemli olan nokta, hücre parçalanması ve NMP22'nin ayrılabilmesi için yeteri kadar uzun süre hastaların idrarlarının mesanede kalmasıdır. Bu nedenle yanlış

negatif test sonuçlarını önlemek için üriner NMP22 testinden 2 saat öncesine kadar hastaların idrarlarının mesanelerinde kalması sağlandı. Tüm idrar örnekleri hastalara uygulanacak herhangi bir üriner enstrumantasyon öncesinde toplandı. Üriner enfeksiyonu olan, üriner sistemde yabancı cisim (üreteral stent, nefrostomi tüpü, v.b.) mevcut olan, üriner sistem taş hastalığı olan, üriner sistemle ilişkili barsak segmenti bulunan, diğer infiltratif genitoüriner sistem malignitesine sahip hastalar yanlış pozitif test sonuçlarına neden olabileceği için çalışmaya alınmadı.

Çalışma için sabah alınan ilk idrar örnekleri kullanıldı. İdrar örnekleri plastik kutularda toplandı. Toplanan idrar örnekleri oda sıcaklığında saklandı. Proteolitik enzimlerin NMP22 proteinini parçalama riski nedeniyle örnekler test zamanına kadar en fazla 30 dakika bekletildi. Üriner NMP22 test materyali idrar örneklerinin damlatıldığı örnek bölümü ve test sonucunun okunduğu sonuç bölümü olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Sonuç bölümünde kontrol ve test alanları bulunur. Testin örnek bölümüne idrar damlatıldıktan sonra, testin sonuç bölümünde kontrol ve test alanlarının her ikisinde de renkli bant varlığında (test alanındaki bütün çizgilerin tamamlanmış olması kaydıyla, renk ve yoğunluk bakımından kıyaslamadan) test pozitif olarak kabul edildi. Kontrol bölümünde renkli bant mevcut fakat test bölümünde renkli bant yoksa test negatif olarak kabul edildi. Kontrol alanında renkli bant yoksa veya test alanında görünen bant silik ya da tamamlanmamış ise test geçersiz kabul edilip tekrar edildi.

BHK grubundaki tüm hastalara radikal nefrektomi operasyonu uygulandı. Ayrıca bu hastalarda üriner NMP22 testi sonrası operasyona alınmadan önce sistoskopi kontrolleri yapılarak, yüzeysel mesane kanseri ekarte edildi. Kontrol grubundaki hastalarda ise mesane kanseri üriner sistem USG veya BT ile ekarte edildi.

BHK grubundaki hastaların cerrahi tedavi öncesi klinik evrelemesinde fizik inceleme, tam kan sayımı ve biyokimyası, abdominal USG, akciğer grafisi, intravenöz ürografi ve abdominal BT görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Radikal nefrektomi sonrası patolojik evre 1997 TNM sınıflandırılması ve grade'lemesi Fuhrman tarafından tariflenen nükleer grade'leme sistemi kullanılarak yapıldı.

Her iki grupta yer alan hastalara ait verilerin istatistiksel analizi SPSS 10.0.0 for Windows programı kullanılarak Chi-square testi ile yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

BHK ön tanısı ile radikal nefrektomi operasyonu yapılan 27 hastanın 11'i erkek, 16'sı kadındı. Yaş ortalamaları 54.59 yıl (26-75) idi. Kontrol grubunda ise 15 kadın, 13 erkekten oluşan 28 hasta bulunmaktaydı. Yaş ortalamaları 54.85 yıl (25-78) idi. BHK ve kontrol grupları arasında hastaların yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). BHK grubunda yer alan hastalara operasyon öncesi yapılan sistoskopik incelemede hiçbir hastada yüzeysel mesane kanseri yoktu. Kontrol grubunda yer alan hastaların hiçbirinde abdominopelvik USG veya BT görüntülemelerinde üriner kanserle ilişkili olabilecek kitle yoktu.

BHK grubunda yer alan hastaların %3.7'sinde ( $n=1$ ) üriner NMP22 test sonucu pozitif idi. Bu oran kontrol grubunda yer alan hastalarda %3.6 ( $n=1$ ) olarak tespit edildi (tablo 1). Kontrol grubunda yer alan ve üriner NMP22 testi pozitif gelen hastanın üriner USG'sinde sol böbrekte grade 2 hidronefroz mevcuttu. BHK ve kontrol grubunda yer alan hastaların üriner NMP22 test sonuçları karşılaştırıldığında, her iki grup arasında üriner NMP22 testinin pozitif olma oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

BHK grubunda yer alan hastalar tümör boyutuna göre sınıflandırıldığında; %25.9'unda ( $n=7$ ) tümör çapı 4 cm'den küçük, %48.1'inde ( $n=13$ ) 4-7 cm arası, %25.9'unda ( $n=7$ ) 7 cm'den büyüktü. BHK grubunda yer alan ve üriner NMP22 testi pozitif olan tek hastanın tümör çapı 7 cm'den büyük idi.

BHK grubunda yer alan hastalar patolojik evrelerine göre sınıflandırıldığında; hastaların %66.7'si ( $n=18$ ) evre 1, %29.6'sı ( $n=8$ ) evre 2 ve %3.7'si ( $n=1$ ) evre 3 olduğu tespit edildi. Hiçbir hastada lenf nodu ve uzak organ metastası mevcut değildi. BHK grubunda yer alan ve üriner NMP22 testi pozitif olan tek hastanın patolojik evresi 2 idi. BHK grubunda yer alan hastaların patolojisi fuhrman nükleer grade'leme sistemine göre sınıflandırıldığında; hastaların %40.7'si ( $n=11$ ) grade 1, %48.1'i ( $n=13$ ) grade 2 ve %11.1'i ( $n=3$ ) grade 3 olarak rapor edildi. BHK grubunda yer alan ve üriner NMP22 testi pozitif olan tek hastanın patolojisi grade 1 idi.

BHK grubunda bulunan hastaların %77.8'inde ( $n=21$ ) hematüri yok iken, %22.2'sinde ( $n=6$ ) hematüri mevcuttu. BHK grubunda yer alan ve üriner NMP22 testi pozitif olan tek hastanın hematürisi yok idi.

**Tablo 1:** Gruplarda yer alan hastaların Üriner NMP22 test sonuçları

| Grup                         | Pozitif<br>n<br>% | Negatif<br>n<br>% | P*<br>value |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| <b>Böbrek Hücreli Kanser</b> |                   |                   |             |
| <b>Kontrol</b>               | 1<br>3.6          | 26<br>96.4        | 0.745       |

\* Chi-Square test

## TARTIŞMA

NMP tüm hücrelerin nükleer matrisinde bulunan ve kromatinin yeni oluşan hücrelere dağıtımında görevli olan nükleer mitotik bir proteindir. NMP apoptozis sırasında tümör hücresinin nükleusundan salınır ve mesane tümörlü hastaların idrarlarında düzeyi normalden 25 kat daha fazladır.<sup>8</sup> Günümüzde üriner NMP kalitatif ve kantitatif olmak üzere 2 farklı yöntem ile değerlendirilir. Bunlardan biri olan NMP22 test kiti (Matritect, Newton, MA), mitozda görev alan bir nükleer matris proteini üzerindeki farklı epitoplara tanıyan 2 farklı monoklonal antikör kullanan kantitatif bir testtir.<sup>13</sup> Diğeri ise NMP22 bladdercheck testidir. Bu testte idrar örneklerinde nükleer matris proteinini kalitatif olarak saptamak için plastik tabaka ile kaplanmış bir lateral akımlı immunokromotografik şerit kullanılmaktadır. Değerlendirme için iki farklı monoklonal antikordan yararlanılmaktadır. Eğer idrardaki antijen konsantrasyonu 10 Ü/ml'nin üzerindeyse görülebilir bir bant oluşmaktadır.<sup>14</sup>

Mesanelerinde yüzeysel değişici hücre kanseri bulunan hastaların hastaların takibinde NMP22 testi FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. Üriner NMP22 testi mesane kanseri nedeniyle artan NMP proliferasyonunu tespit eder.<sup>15,16</sup> NMP22 değerinin 10 Ü/ml büyük olması mesane kanserli hastanın rekürrensini tahmininde kullanılır. Bu eşik değerinin invaziv olan ve olmayan mesane kanserli hastaların rekürrensini tahminindeki duyarlılığı sırasıyla %100'e karşı % 70'dir.<sup>17</sup>

BHK ile ilişkilendirilmiş belirli NMP değişiklikleri Konety ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. BHK'lerin NMP değişikliklere sahip olmaları ve bu tümörlerin toplayıcı sistem ile temasta bulunduğu fikri bu çalışmanın temel dayanağını oluşturmuştur. Bu yazarlara göre BHK'lerin yoğun

vaskülaritesine ve kapiller kaçışa bağlı olarak serumda ve/veya idrarda spesifik NMP'ler saptanacaktır.<sup>18</sup>

Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada üriner NMP'nin üst sınır değeri 10 Ü/ml olarak alındığında, BHK ve kontrol gruplarında yer alan hastaların sırasıyla %40 ve %5.7'sinde test sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir.<sup>10</sup> Benzer olarak Kaya ve arkadaşlarında, BHK'li hastaların %60,5'inde, kontrol grubunda yer alan hastaların ise %13.3'ünde üriner NMP  $\geq$  10 Ü/ml olarak tespit ettiler.<sup>12</sup> Özer ve arkadaşları ise BHK'li hastalarında üriner NMP22 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettiler (sırasıyla,  $10.65 \pm 5.49$  Ü/ml' e karşı  $4.64 \pm 3.10$  Ü/ml).<sup>11</sup> Aynı çalışmada otörler üriner NMP22 için eşik değeri 4.9 ü/ml olarak alındığında BHK varlığını belirlemede duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğunu (sırasıyla %80 e karşı %87 ) gösterdiler. Bununla birlikte pek çok çalışmada benign patolojili hastaların üriner NMP22 düzeyinin 4.3 ile 5.72 Ü/ml arasında tespit edilmesi önerilen bu eşik değerinin klinik kullanımının mümkün olamayacağını göstermiştir.<sup>15,17</sup>

Bizim çalışmamızda ise daha önceki çalışmaların aksine BHK ve kontrol grupları arasında üriner NMP22 pozitif olma oranı bakımından fark olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç üriner NMP22 düzeyinde yanlış pozitifliğe neden olabilecek patolojilere sahip hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ile ilişkili olabilir.

Sharma ve arkadaşları üriner NMP22 testinin üriner enfeksiyonu olan, üriner sistemde yabancı cisim (üreteral stent, nefrostomi tüpü, v.b) mevcut olan, üriner sistem taş hastalığı olan, üriner sistemle ilişkili barsak segmenti bulunan, diğer infiltratif genitoüriner sistem hastalığı olan ve 2 hafta öncesine kadar ürolojik manipülasyon uygulanmış hastalarda yanlış pozitif sonuç verebileceğini ve bu durumun hematüri ve pyüri ile ilişkili olabileceğini bildirdiler.<sup>19</sup> Benzer olarak Atsü ve arkadaşlarında çalışmalarında hematüri ve pyürinin yanlış pozitif üriner NMP22 testine neden olabileceğini gösterdiler.<sup>20</sup> Bununla birlikte çalışmaların çoğu yabancı üriner NMP22 test pozitifliğinin idrarda eritrosit varlığından ziyade lökosit ile ilişkili olduğunu destekler.<sup>16,21</sup> Çalışmamızda ise BHK grubunda 6 hastada hematüri mevcut iken, NMP22 testi pozitif olan tek hastanın hematürisi yoktu.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular üriner NMP22 testinin BHK'lı hastalarda bir markır olarak faydalı bir yöntem olmadığını göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Jacqmin D, van Poppel H, Kirkali Z, Mickisch G. Renal cancer. Eur Urol 2001; 39: 361-9.
2. Divrik T, Yıldırım Ü, Zorlu F, Dinçer H, Ergör G. Rastlantsal böbrek tümörleri erken evrede mi yakalanıyor? Türk Üroloji Dergisi 2001; 27: 424-7.
3. Ljunberg B, Grankvist K, Rasmunson T. Serum acute phase reactants and prognosis in renal cell carcinoma. Cancer 1995; 76: 1435-9.
4. Masuda H, Kurita Y, Suzuki K, Fujita K, Aso Y. Predictive value of serum immunosuppressive acidic protein for staging renal cell carcinoma: comparison with other tumour markers. Br J Urol 1997; 80: 25-9.
5. Pienta KJ, Partin AW, Coffey DS. Cancer as a disease of DNA organization and dynamic cell structure. Cancer Res 1989; 15: 2525-32.
6. Stuurman N, Meijne AM, van der Pol AJ, de Jong L, van Driel R, van Renswoude J. The nuclear matrix from cells of different origin. Evidence for a common set of matrix proteins. J Biol Chem 1990; 5: 5460-5.
7. Yang CH, Lambie EJ, Snyder M. NuMA: an unusually long coiled-coil related protein in the mammalian nucleus. J Cell Biol 1992; 116:1303-17.
8. Keesee SK, Briggman JV, Thill G, Wu YJ. Utilisation of nuclear matrix proteins for cancer diagnosis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1996; 6: 189-214.
9. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange PH, Messing EM, Pasciak RM, Reservitz GB, Ross RN, Rukstalis DB, Sarosdy MF, Soloway MS, Thiel RP, Vogelzang N, Hayden CL. Urinary nuclear matrix protein as a marker for TCC of the urinary tract. J Urol 1996; 156: 1280-5.
10. Huang S, Rhee E, Patel H, Park E, Kaswick J. Urinary NMP22 and renal cell carcinoma. Urology 2000; 55: 227-30.
11. Ozer G, Altinel M, Kocak B, Yazıcıoğlu A, Gonenc F. Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. Urology 2002; 60: 593-7.
12. Kaya K, Ayan S, Gokce G, Kilicarslan H, Yıldız E, Gültekin EY. Urinary nuclear matrix protein 22 for diagnosis of renal cell carcinoma. Scand J Urol Nephrol 2005; 39: 25-9.
13. Güler C, Tüzel C, Şamlı M, Demirbaş M. Yüzeysel Mesane Tümörlerinde Tanısal ve Prognostik Yeni Belirleyiciler, Kocatepe Tıp Dergisi 2006; 7: 1-9.
14. Çal C, Erdoğan Ö, Kosova B, Erken F, Veral A, Delibaş M. İdrar nmp22 testi, telomeraz testi ve sitolojisinin tek veya birlikte kullanımları yüzeysel mesane tümörü nüklelerinin tanısında yeterli olabilir mi? Türk Üroloji Dergisi 2006; 32: 472-7.
15. Zippe C, Pandrangi L, Agarwal A. NMP22 is a sensitive, cost-effective test in patients at risk for bladder cancer. J Urol 1999; 161: 62-5.
16. Miyanaga N, Akaza H, Tsukamoto T, Ishikawa S, Noguchi R, Ohtani M, Kawabe K, Kubota Y, Fujita K, Obata K, Hirao Y, Kotake T, Ohmori H, Kumazawa J, Koiso K. Urinary nuclear matrix protein 22 as a new marker for the screening of urothelial cancer in patients with microscopic hematuria. Int J Urol 1999; 6: 173-7.
17. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, Lange P, Messing E, Pasciak RM, Reservitz GB, Rukstalis DB, Sarosdy MF, Stadler WM, Thiel RP, Hayden CL. 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: 363-7.
18. Konety BR, Nangia AK, Nguyen TS, Veitmeier BN, Dhir R, Acierno JS, Bechic MJ, Hrebinko RI, Getzenberg RH. Identification of nuclear matrix protein alterations associated with renal cell carcinoma. J Urol 1998; 159: 1359-63.
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 1999; 162: 53-7.
20. Atsü N, Ekiçi S, Oge OO, Ergen A, Haşçelik G, Ozen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. J Urol 2002; 167: 555-8.
21. Menendez V, Filella X, Alcover JA, Molina R, Mallafre JM, Ballesta AM, Talbot-Wright R. Usefulness of urinary Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) as a marker for transitional cell carcinoma of the bladder. Anticancer Res 2000; 20 (2B): 1169-72.

## Yazışma Adresi:

Dr.Cüneyt ÖZDEN  
Cevizlidere Mah. 14. Cad.  
12/25 06100  
Balgat, Ankara  
Tel : 05052729744  
Faks : 03122291646  
e -mail: cuneytozden@hotmail.com