대한세포병리학회지 제 17 권 제 1 호
The Korean Journal of Cytopathology
17 (1) : 1-17 2006
ISSN 1017-0391

요로 종양의 세포병리

국립암센터 병리과

홍 은 경

= **Abstract** =

Cytopathology of Urinary Tract Neoplasms

Eun Kyung Hong, M.D.

Department of Pathology, National Cancer Center, Gyeonggi-do, Korea

Urine cytology is the most useful technique for detecting either primary or recurrent neoplasms in the urinary tract. Although urine cytology is the traditional method of detecting these neoplasms, its diagnostic accuracy has been underevaluated because of low sensitivity. The cytologic interpretation of urinary samples is not an easy task, even with some expertise in this area, for many reasons. In low-grade urothelial carcinoma, no reliable or reproducible diagnostic cytologic criteria can be provided because of the lack of obvious cytologic features of malignancy, which is one of the main factors lowering its diagnostic accuracy. Many diagnostic markers have been developed recently to enhance its diagnostic yield, but the results have not been satisfactory. However, urine cytology plays a role in detecting high-grade urothelial carcinoma or its precursor lesions. It still shows higher specificity than any of the newly developed urine markers. Understanding the nature of urine samples and the nature of neoplasms of the urinary tract, recognizing their cytologic features fully, and using cytologic findings under appropriate conditions in conjunction with a detailed clinical history would make urine cytology a very valuable diagnostic tool.

Key words: Urine, Cytology, Urinary tract, Neoplasm

논문접수 : 2006년 2월 3일
게재승인 : 2006년 2월 17일

책임저자 : 홍 은 경
주 소 : (411-769) 경기도 고양시 일산동구 마두1동 809번지, 국립암센터 병리과
전 화 : 031-920-1739
팩 스 : 031-920-1369
E-mail address : hongek@ncc.re.kr

서 론

세포검사의 일차 목적은 암세포 또는 암세포와 유사한 비정형 세포를 찾아내는데 있고, 그런 점에서 요 세포검사도 예외는 아니다.[1-3] 그러나 요 세포검사는 암세포 검출의 민감도가 매우 낮아 최근의 문헌에 보고된 민감도를 조사한 바에 의하면[4] 35% (13~75%)로 진단정확도가 떨어지는 검사로 알려져 왔다. 대부분의 임상의사나 판독하는 병리의사 모두 다른 표본의 세포검사법보다 중요하지 않은 진단방법이고 진단의 존도가 떨어지는 검사방법으로 생각하여 왔다. 이로 인하여 종양표지자를 이용하여 요검체에서 요로상피암종을 검출하는 매우 다양한 방법들이 최근에 개발되어 사용되고 있다.[4,5] 그러나 요 세포검사의 민감도가 떨어지는 이유는 요로상피암종의 대부분을 차지하는 저등급 요로상피암종의 세포학적 비정형성이 정상세포 또는 반응세포와 뚜렷하게 다르지 않은 것이 그 이유중에 하나이고, 고등급 요로상피암종의 경우 비정상 세포를 잘 선별해 낼 수 있어 위양성율이 매우 낮은, 즉 특이도가 매우 높은 검사법이다.[1-3] 진단 표지자들을 이용한 검사방법은 한결 같이 요 세포검사보다 민감도가 높다고 하나 특이도는 세포검사가 훨씬 우월하다.[4-6] 따라서 요 세포검사의 문제점을 잘 파악하고 종양선별검사로서의 적응증을 제한한다면 비뇨기계 암종의 진단에 매우 효율적이면서 진단정확도가 높은 검사법으로 활용할 수 있다.[1-3]

요 세포검사의 적응증

방광내시경과 같은 침습적인 진단방법 결정을 위한 선별 검사

요로상피암종의 가장 확실한 진단방법은 방광내시경하 생검이며, 요 세포검사를 방광내시경과 상호보완적으로 사용하면 진단율을 높일 수 있다. 즉 세포검사의 정확도가 떨어지는 저등급 요로상피암종은 내시경하에서 주로 유두모양 증식을 하므로 쉽게 진단된다. 반면에 세포학적으로 잘 검출되는 고등급 요로상피암종에서 유두모양 증식이 없거나 편평한 병변일 경우 내시경으로 잘 검출되지 않을 수 있다.

요로상피암종의 재발 유무 추적

요로상피암종은 재발율이 매우 높고 다발성 발생율도 높은 종양이므로 조직학적으로 진단되고 치료된 요로상피암종 환자의 추적 검사의 목적으로 사용할 수 있다.

방광암의 발생 위험이 있는 집단의 선별검사

일반 인구집단을 대상으로 한 암 세포검사는 전혀 효용성이 없지만 직업적으로 방광암 발생 위험이 높은 환경에 노출된 집단에서는 암세포 검출을 위한 선별검사로 사용할 수 있다.

특이 비종양 질환의 진단

특이한 세포형태를 유발하는 바이러스 질환, 특히 human polyomavirus 감염이나 화학요법 및 방사선요법에 의한 세포변화 등을 검출하는데 유용할 수 있다.

요 세포검사 판독의 문제점

요 세포검사는 저등급 요로상피암종을 검출하거나 진단할 수 없다는 단점 외에도 아래와 같은 문제점으로 판독의 어려움을 초래할 수 있다.

진단적 세포의 수거율이 매우 낮다.

세포진단의 정확성은 얼마나 많은 양의 세포가 도말되는가와 세포 형태가 얼마나 제대로 보존되어 있나에 달려있다. 요 세포검사는 요의 채취방법에 따라 세포성분과 보존상태가 크게 다를 수 있다. 가장 흔하고 쉽게 얻을 수 있는 표본인 자연배설뇨 (voided urine)는 대부분 세포성분이 낮고 제작과정에서 세포 손실도 많으므로 도관삽입뇨나 방광세척에 의한 요검체보다 진단 효율성이 떨어진다. 신선뇨를 이용하여 곧바로 슬라이드를 제작하고 슬라이드의 세포 부착율을 높일 수 있는 성분을 첨가한 세포원심분리법이나 액상세포검사방법을 사용하여 세포수거율을 높일 수 있다.

쉽게 변성에 빠진다.

요는 산성이고, 요소를 비롯한 유기물질이 많아 고장액(hypertonic solution) 상태이고 단백 성분이 매우 낮아 탈락된 세포가 잘 보존되지 않고 쉽게 변성에 빠진다. 이런 세포들은 염색질이 농축되어 과염색되고, 고장액 내에서 세포가 수축되어 핵/세포질 비율이 증가되고 핵막이 불규칙해져 악성 세포와의 감별이 용이하지 않다.

채취방법에 따라 세포성분이 다르고 판독기준이 다르다.

표본 채취방법에 따라 요의 세포성분이 달라지고 군집으로 탈락하는 경우도 발생하게 된다. 침습적 방법을 사용하였을 때에는 변성은 별로 없지만 군집을 이루어 탈락하므로 저등급의 유두모양 요로상피암종과 감별이 거의 불가능하다. 요의 세포표본을 판독할 때에는 표본 채취방법, 방광내시경 소견, 병력 등을 반드시 참조하여야 하고, 표본에 따라 서로 다른 판독기준을 숙지하고 있어야 한다.

요 세포검사의 종양 병변의 판독

요 세포검사의 주 목적은 암세포를 검출하는 것이므로 요에서 검출 가능한 종양을 중심으로 세포병리를 설명하기로 한다. 요로상피에서 기원하는 종양의 최근 분류법인 WHO/ISUP consensus classification (1998)[7]에서는 요로상피암종을 전암 병변, 유두모양 증식을 하는 종양과 침윤 종양 등으로 분류하고 있으나 (Table 1), 세포학적으로는 크게 유두모양 종양과 비유두모양 종양으로 나눌 수 있다. 이 두 유형은 형태학적 양상과 임상 양상이 크게 다르며 후자의 종양이 비침윤 단계에서부터 세포검사로 쉽게 검출된다.[8]

유두모양 종양

형태학적으로 중앙에 섬유혈관 중심을 갖는 유두모양 증식을 특징으로 하는 종양이며 조직학적으로 유두종(papilloma), 저악성도의 유두모양 요로상피암종(papillary neoplasm of low malignant potential (PUNLMP)), 저등급 유두모양 요로상피암종(papillary urothelial carcinoma, low grade), 고등급 유두모양 요로상피암종(papillary urothelial carcinoma, high grade) 으로 나누고 각각의 세포학적 특징은 Table 2와 같다. 세포학적으로는 유두모양 종양은 저등급과 고등급으로 나눌 수 있고 저등급에는 저악성도의 유두모양 요로상피암종(대부분의 이전 WHO grade I)과 저등급 유두모양 요로상피암종(일부 이전 WHO grade I과 대부분의 WHO grade II)을 포함하고 고등급에는 고등급 유두모양 요로상피암종(일부 이전 WHO grade II와 grade III)이 포함된다.

Table 1. WHO/ISUP consensus classification system (1998)

- Normal
- Hyperplasia
  - flat hyperplasia
  - papillary hyperplasia
- Flat lesions with atypia
  - reactive (inflammatory) atypia
  - atypia of unknown significance
  - dysplasia (low-grade squamous intraurothelial neoplasia)
  - carcinoma in situ (high-grade squamous intraurothelial neoplasia)
- Papillary neoplasms
  - papilloma
  - papillary neoplasm of low malignant potential
  - papillary carcinoma, low-grade
  - papillary carcinoma, high-grade
- Invasive neoplasms
  - lamina propria invasion
  - muscularis propria (detrusor muscle) invasion

저등급 유두모양 요로상피암종

이 암종은 비교적 예후가 양호하나 50~75%에서 재발하며, 5% 미만에서 고등급 암종으로 이행할 수 있어 지속적인 관찰이 요망되는 암종이다. 방광내시경상 방광 내로 자라는 유두모양 종양을 보이고, 방광세척뇨에서 진단적인 소견을 보이지만 자연배설뇨에서는 진단적인 종양 세포가 잘 탈락되지 않을 뿐 아니라 세포학적 비정형성이 미미하기 때문에 거의 진단이 어려워 세포검사의 진단 정확도를 낮추는 큰 요인이 된다. 여기에 기술하는 세포소견은 방광세척뇨 표본의 소견이며, 이때 진단되는 암종은 거의 대부분 WHO grade II에 해당하는 병변이고 ISUP grade의 PUNLMP, WHO grade I은 세포학적으로 주위의 요로상피나 반응성 변화를 한 요로상피와 거의 구분이 되지 않아 진단이 어렵다고 볼 수 있다. 세포학적 비정

Table 2. Cytologic features of papillary urothelial lesions

Features	Papilloma	Papillary neoplasm of low malignant potential	Low-grade papillary carcinoma	High-grade papillary carcinoma
Number of cell layer	No more than 7	More than 7	More than 7, marked	More than 7, marked
Nuclear size	Normal	Uniformly enlarged	Enlarged with variation in size	Enlarged with variation in size
Nuclear shape	Normal	Elongated, round-oval, Uniform	Round-oval, slight variation In shape & contour	Moderate-marked pleomorphism
Nuclear chromatin	Fine	Fine	Mild variation in cells	Moderate-marked variation in cells with hyperchromasia
Nucleoli	Absent	Absent-inconspicuous	Usually inconspicuous	Multiple prominent
Mitoses	Absent	Rare, basal	Occasional, any level	Usually present, any level
Umbrella cells	Uniformly present	Present	Usually present	May be absent

Table 3. Cytomorphologic criteria for the diagnosis of low-grade urothelial carcinoma

- Cell clusters or groups of >5 cells
- Individual cells other than superficial cells in significant numbers in most high power fields
- High cellularity
- Acute inflammation
- Increased N/C ratio (other than superficial cells)
- Nucleoli
- Granular nuclear chromatin
- Hyperchromatic nuclei
- Open nuclear chromatin
- Irregular nuclear borders
- Nuclear molding
- Nuclear eccentricity
- Elongated nuclei or spindle-shape nuclei
- Necrosis
- Anisonucleosis
- Cytoplasmic homogeneity
- Prominent nucleoli
- Irregular border fragments of cell clusters
- Absent cytoplasmic collars
- Peripheral palisading in cell clusters

형성이 주위 요로상피와 크게 다르지 않기 때문에 여러 가지의 형태학적 진단기준 (Table 3)을 찾아보아야 하며 방광내시경소견을 참조하는 것이 좋다.

방광경을 시행하면서 얻는 방광세척뇨 표본은 비종양성 병변에서도 단일세포 뿐 아니라 세포군집이 많이 떨어져 나오므로 종양의 진단을 위해서는 단일 세포의 세포소견을 면밀히 검토하는 것이 더욱 진단적이다 (Fig. 1). 세포군집 내에 섬유혈관중심을 가지고 있으면 유두모양 종양조직의 절편이므로 진단이 가능할 수 있다 (Fig. 2). Raab 등은 이러한 세포학적 기준으로 검경하였을 때 비종양성 병변과 감별하는 유용한 세포소견 (primary criteria)은 다음의 3가지이고 이 중 두 가지 이상이 있을 때 진단이 가능하다고 하였다.[9] 이러한 진단기준은 최근 많이 실시되고 있는 액상세포검사 방법에도 동일하게 적용될 수 있다.[10]

－핵세포질비 증가 (increased N/C ratio)

－불규칙한 핵경계 (irregular nuclear border)

－세포질의 균질성 (cytoplasmic homogeneity)

세포질 내 공포는 암종에서는 매우 드물기 때문에 세포질이 균일하지 않고 공포를 함유하면서 핵의 비정형성이 보이면 비종양성, 반응성 병변의 가능성이 높다.

위의 소견 중 한 가지만 존재할 때 한쪽으로 치우친 핵(eccentrically placed nuclei), 미세과립모양염색질 (fine granular chromatin, hypochromasia), 핵다형성 (nuclear pleomorphism), 핵변조(nuclear molding), 핵비대(increased nuclear size) 등의 부가소견 (secondary criteria)이 있으면 진단에 도움이 될 수 있다.[9-11]

자연배설뇨에서도 위와 같은 소견이 관찰될 수 있으나 방광세척뇨에 비해 그 출현 빈도가 매우 떨어지므로 (방광세척뇨의 민감도가 2.5배 이상) 신뢰성있는 양성 진단을 내리기 어렵다.[1-3,10] 자연배설뇨에서 이전에 도관삽입이나 기구의 사용이 없이 상당한 양의 상피세포가 단독 또는 커다란 군집, 조직절편의 형태로 나타날 경우 의심할 수 있으나 요로 결석이나 심한 염증이 있을 때도 나타날 수 있으므로 주의를 요한다.

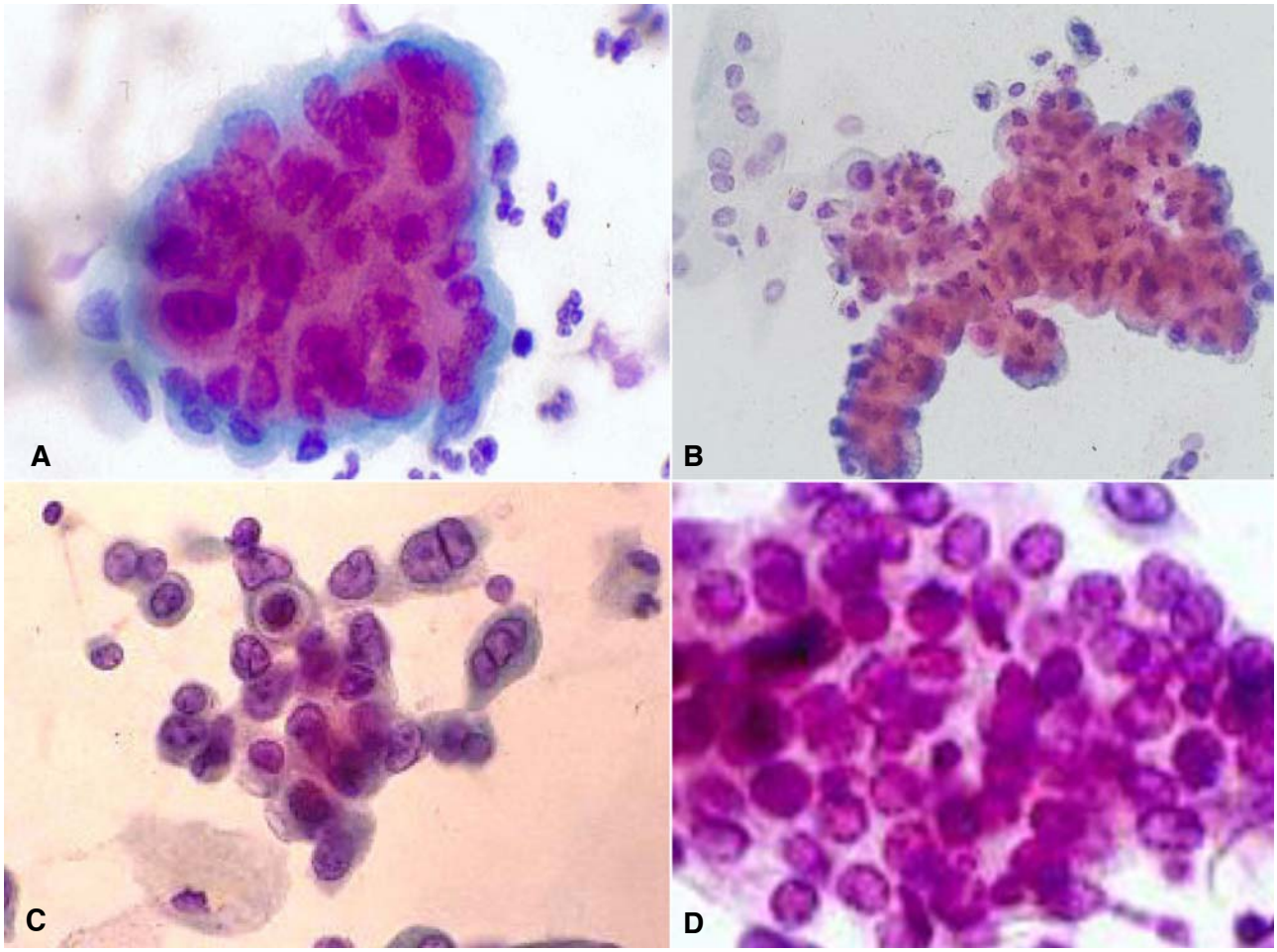

Fig.1. Low grade papillary urothelial carcinoma in catheterized urine. **(A, B)** Papillary clusters with cytoplasmic collar (A) or irregular papillary clusters (B) can be seen in reactive, non-neoplastic condition as well as low grade papillary tumors. **(C, D)** The clustered epithelial cells show irregular nuclear border, slightly enlarged nuclei and cytoplasmic homogeneity.

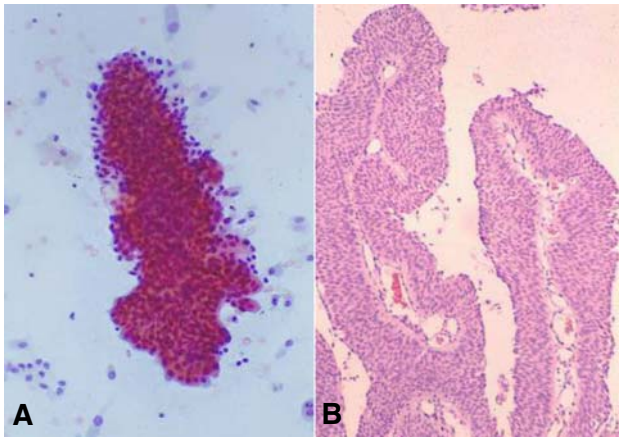

Fig. 2. Low grade papillary urothelial carcinoma in catheterized urine. **(A)** A very large papillar clusters with fibrovascular core in the center indicates tissue fragment of papillary tumor. **(B)** Corresponding histologic feature discloses papillary urothelial carcinoma.

고등급 유두모양 요로상피암종

자연배설뇨에서 진단적인 세포가 너무 적은 경우 문제가 될 수 있지만 대부분의 경우 많은 세포성분과 뚜렷한 세포학적 비정형성을 보이므로 진단이 용이하고 진단정확도도 높은 편이다. 암세포는 크기와 모양이 다양하나 핵은 정상세포의 두 배 이상으로 커져있고 과염성을 보이며 간혹 핵소체가 뚜렷하고 핵이 한쪽으로 치우쳐 있다. 단일 세포의 소견은 비유두모양 침윤암종과 동일하다. 세포 성분이 많지만 주로 단일 세포로 도말되는 경향이고 큰 유두모양 군집은 잘 나타나지 않는다 (Fig. 3). 따라서 세포학적으로 비유두모양 암종과의 구별은 쉽지 않고 대개 고등급 요로상피암종으로 묶어서 기술한다. 세포소견을 정리하면 Table 4와 같다.[1-3]

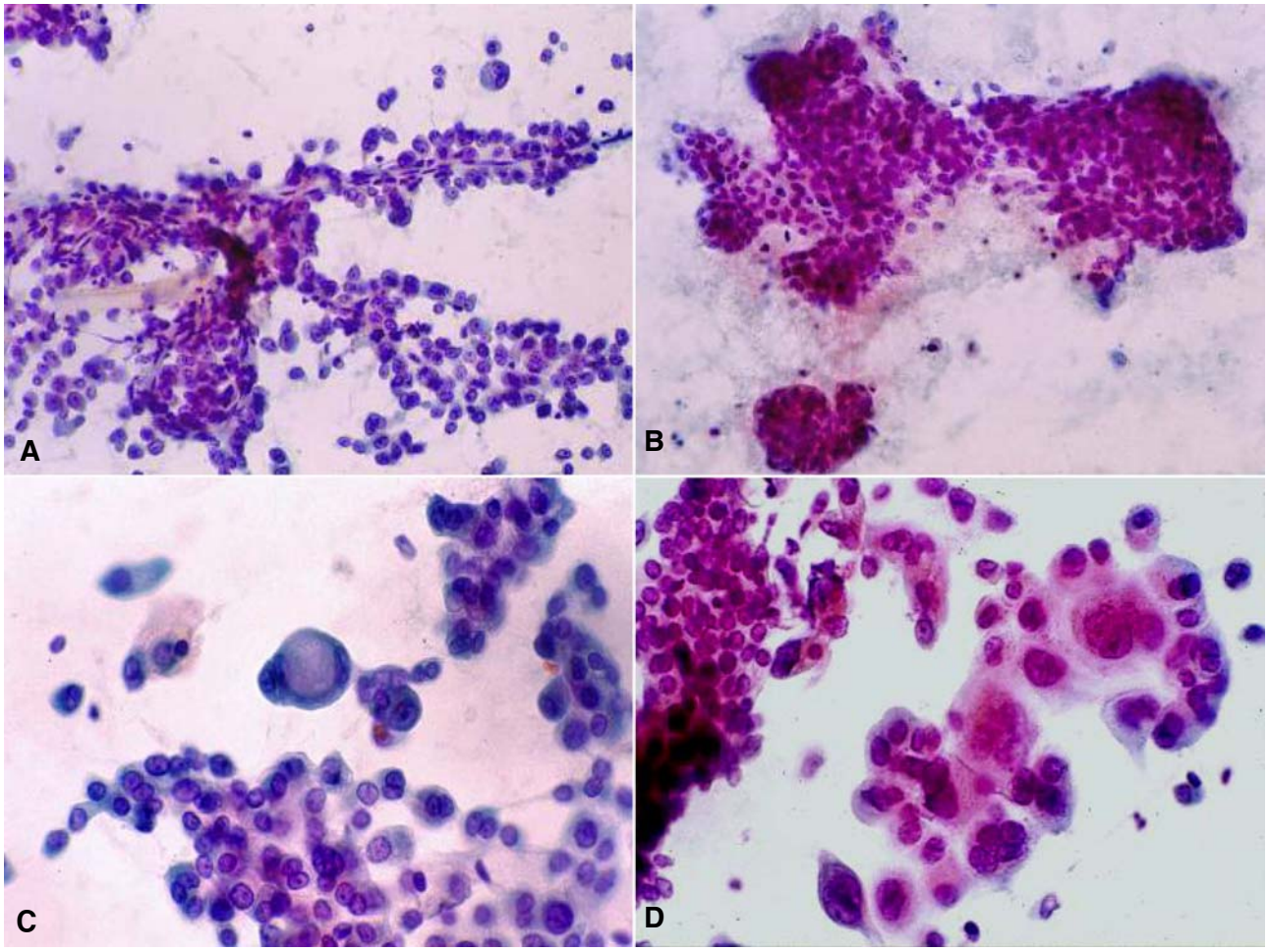

Fig. 3. High grade urothelial carcinoma in catherized urine. The cellularity is high with many variable sized cell clusters and singly scattered cells. There is variable degree of cellular pleomorphism and individual cells show clear features of malignancy.

Table 4. Cytomorphologic criteria for the diagnosis of high-grade urothelial carcinoma

– Monomorphic hypercellular specimen	– Hyperchromatic, coarsely granular chromatin
– Loose clusters and single cells	– Variable presence of nucleoli
– Variable cell size	– Variable amount of cytoplasm
– Increased N/C ratio	– Cytophagocytosis
– Increased nuclear size	– Tumor diathesis with background debris
– Irregular nuclear membranes	

고등급 요로상피암종은 샘분화나 편평세포 분화를 동반할 수 있고 드물게는 방추모양 세포나 다형성 세포를 포함하는 육종모양 암종의 형태를 취할 수 있어 세포학적으로 이런 분화가 인지될 수 있다.

매우 진한 핵을 동반하는 단일세포가 나타날 경우 비종양 병변을 감별하는 것이 어려울 수 있다. 특히 주의해야 할 경우는 polyomavirus 감염, 요로 결석, 화학요법 또는 방사선 조사후 반응, 상부요로의 세척 또는 솔질 표본, 비특이 반응변화 등이 있다.[1-3]

다음은 반응성 요로상피와 저등급 및 고등급 요로상피암종의 세포소견을 요약하였다 (Table 5).

침윤 요로상피암종

유두모양 증식이 있는 침윤성 종양이나 유두모양 증식이 없는 침윤 암종이나, 평탄한 상피내암종 (carcinoma in situ) 모두 세포학적으로 앞에서 기술한 고등급 유두모양 요로상피암종과 다른 점이 없다. 좀

Table 5. Cytologic features of reactive urothelial cells, low grade urothelial carcinoma, and high grade urothelial carcinoma

Features	Reactive	Low grade UC	High grade UC
Cell arrangement	Papillar aggregates	Papillary & loose clusters	Isolated cells & loose clusters
Cell size	Increased	Increased & uniform	Increased & pleomorphic
Cell number	Variable	Often numerous	Usually numerous
Cytoplasm	Vacuolated	Homogeneous	Vacuolated
N/C ratio	Normal/Increased	Increased	Increased
Position of nucleus	Eccentric	Eccentric	Eccentric
Nuclear size	Uniform	Enlarged	Variable
Nuclear contour	Smooth	Irregular, notches & grooves	Markedly irregular
Nuclear chromatin	Fine, regular	Fine, irregular	Coarse, irregular
Nucleoli	Often large	Small/absent	Variable

UC : urothelial carcinoma

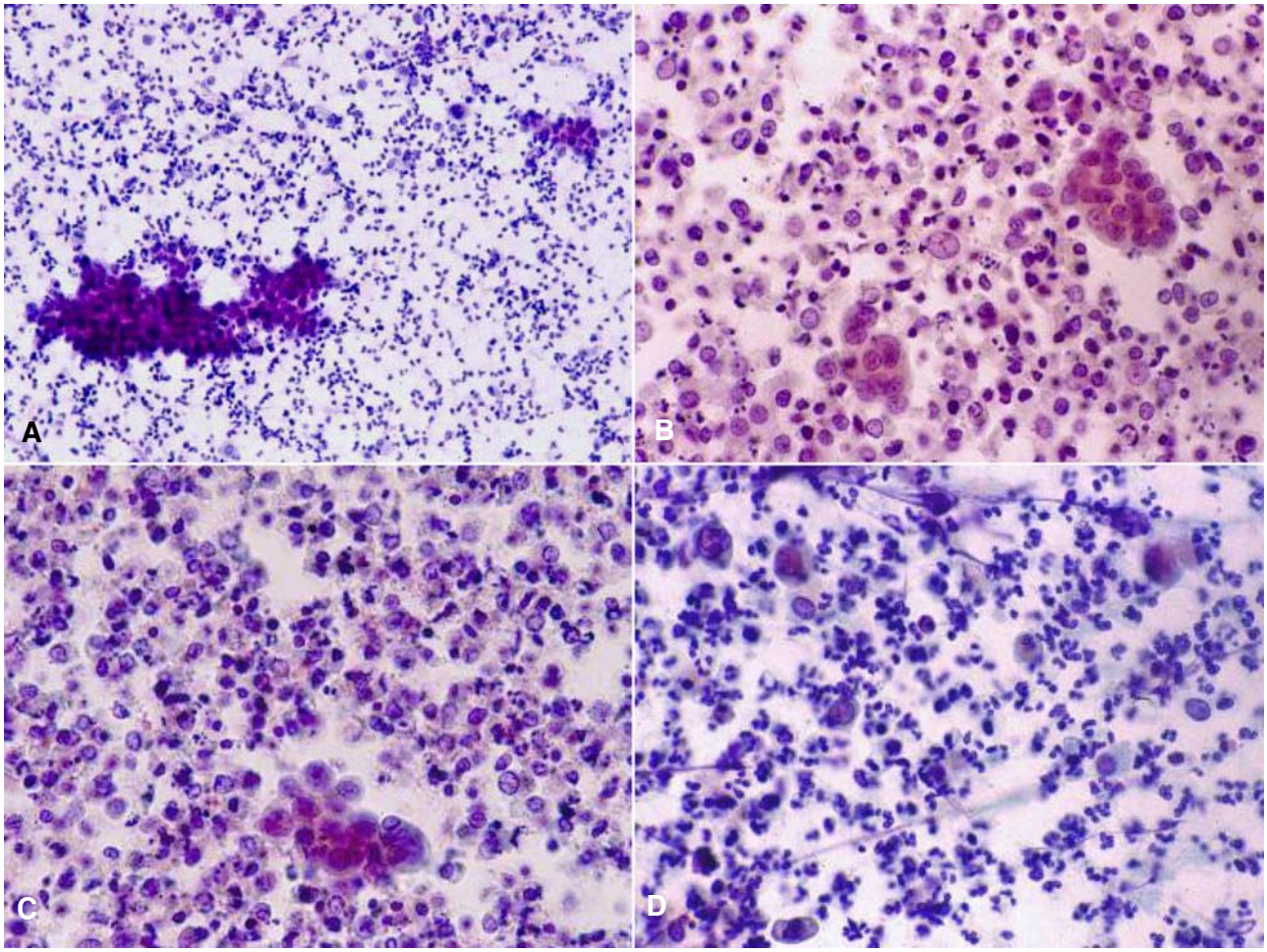

Fig. 4. Invasive urothelial carcinoma, high grade in voided urine. Small and large cellular clusters and isolated cells are scattered in heavy necrotic and inflammatory backgrounds.

더 괴사성 배경과 염증이 있고 변성된 세포가 많아지는 경향이 있으나 이러한 소견은 감별점이 되지 않는다 (Fig. 4). 세포검사로 요로상피 종양을 진단하는데 제한점이 있으므로 방광경소견 및 조직검사 결과와 비교해 보는 것이 중요하다.

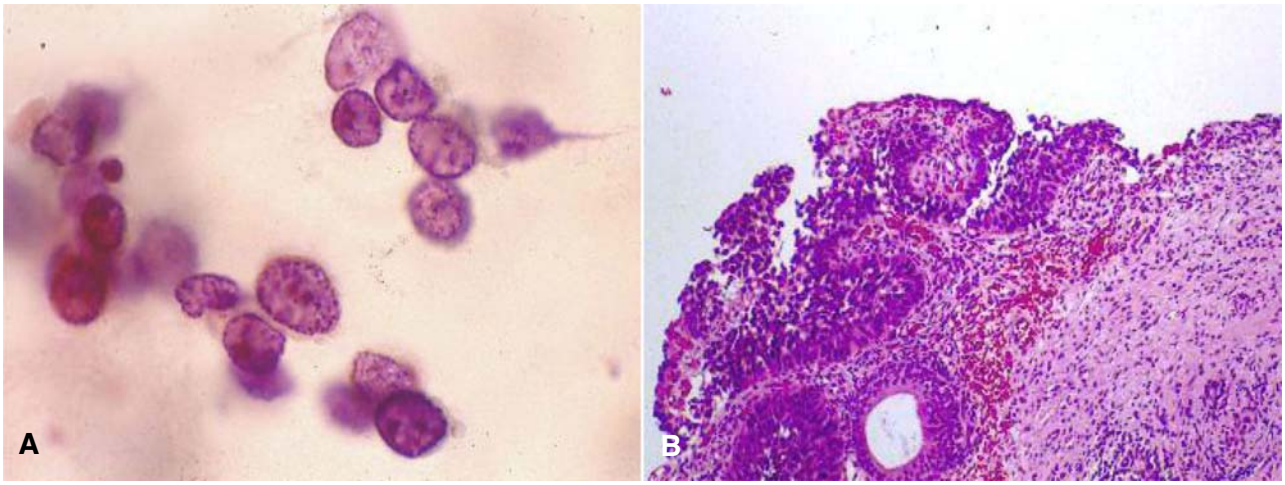

Fig. 5. Carcinoma in situ in cathetherized urine. (A) Epithelial cells of naked nuclei are scattered in clean background. Individual cells have features of malignant cells showing hyperchromatic nuclei with coarse chromatin and thick nuclear membrane. (B) Histologic section of carcinoma in situ. Lack of cohesiveness of this tumor makes many cells shed in urine.

침윤 요로상피암종의 전암병변

WHO/ISUP 분류에 의하면 비정형성 세포를 보이는 전암병변으로 저등급 상피내종양 (low grade intraurothelial neoplasm (LGIUN), dysplasia)과 고등급 상피내종양 (high grade intraurothelial neoplasm (HGIUN), carcinoma in situ)으로 나누고 있고 LGIUN은 상당한 세포 비정형이 있으나 상피내암종에는 못미치는 경우로 정의되어 있으나 비종양, 반응 변화와 세포학적 또는 조직학적으로 뚜렷이 구분이 어렵고 흔히 주위에 더 고등급의 병변을 동반하는 경우가 많으므로 실제로 이러한 용어를 세포검사에서 사용하는 것은 매우 어렵다. 그러나 한 연구에 의하면 약 19%에서 상피내암종이나 침윤 암종으로 진전하였다는 보고가 있어 주의를 요하며,[12] 앞으로 조직 및 세포소견이 더 명확하게 정의되어야 하리라고 본다.

반면 HGIUN/carcinoma in situ는 평탄한 병변으로 암세포와 거의 구분이 어려운 비정형세포로 구성되어 있으므로 조직 및 세포에서 진단이 용이하다. 이 병변은 침윤 비유두모양 종양의 전암병변으로 72%에서 침윤성 또는 비침윤 유두모양암종에 동반되어 나타나므로 HGIUN/carcinoma in situ 단독으로 나오는 경우는 오히려 적지만,[13] 환자의 약 83%에서 침윤 암종으로 진전하며, 추적검사를 하면 침윤 암종으로 발전하는데 약 5년이 걸린다.[14,15] 육안적으로 관찰되지 않으나 뚜렷한 세포학적 비정형성을 동반하므로 방광경검사에 음성이더라도 요 세포검사에서 악성 세포가 인지되므로 요 세포검사의 대상이 되는 주요 병변이다. 방광경 내시경상 저등급 유두모양 요로상피암종의 소견이나 세포검사가 양성일 경우 상피내암종이 있을 가능성을 항상 염두에 두어야 한다. 대부분 세포검사에서 양성을 보이더라도 조직진단을 하는 데에는 시간이 걸린다.

상피내암종에서 침윤 암종과 뚜렷이 구분할만한 세포소견은 없다. 그러나 다음과 같은 소견이 더 자주 관찰된다고 알려져 있다. 대개 종양세포는 침윤 암종세포에 비해 비교적 그 크기가 작고 상당히 균일하면서 핵이 과염성으로 진하나 핵막이 불규칙하고 염색질이 굵은 과립모양이다. 핵소체가 간혹 뚜렷하게 나타나나 침윤 암종에 비해 그 정도가 약하다 (Fig. 5). 그러나 약 1/3에서 뚜렷한 세포학적 다형성을 갖기도 한다. 따라서 단일세포의 소견만으로는 고등급 유두모양 암종과 매우 유사하다. 상피내암종 세포는 응집력이 매우 떨어져 단일세포로 자주 나타나며, 군집의 경우에도 5~15개의 세포로 이루어진 소규모의 세포집단이 흔하다.[16] 상피내암종이 침윤 암종과 동반한 경우에도 상피내암종 부위에서 더 많이 탈락을 하는 것으로 되어있다. 침윤 암종과 감별되는 점은 배경이 깨끗하고 염증세포의 동반이 적은 점이다. 요 세포검사에서 상피내암종의 인지는 임상적으로 발견하지 못한 암의 존재를 시사하고, 세밀한 임상검사나 추적검사를 필요로 하는 상태임을 알려주는 의미가 있다.

요 세포소견과 방광경을 통해 확인된 육안소견 및 생검 결과와의 상관관계를 보면 다음과 같다.

방광경 소견	세포검사	조직검사	판정
유두모양 종양	(−)또는 비정형성	저등급 유두모양 종양	세포-조직 상관관계 좋음
유두모양 종양	(+)	저등급 유두모양 종양	상피내암종을 찾아야한다
유두모양 종양	(+)	고등급 유두모양 종양	세포-조직 상관관계 좋음 상피내암종 동반 가능성 확인
비유두모양 종양	(+)	비유두모양 침윤성 암종	세포-조직 상관관계 좋음 상피내암종 동반 가능성 확인
종양 발견 못함	(+)	상피내암종 신우나 요관의 암종	암세포의 위치를 밝혀야 함

감별 진단

세포검사에서 위양성을 보일 수 있는 여러 병변이 있어 요 세포검체를 진단하는 것은 매우 어렵다. 아래와 같은 경우 검경 전 임상정보를 충분히 검토하고 요 세포표본의 제작에 주의를 하는 것이 오진을 막을 수 있는 방법이다.

기구조작

도관 삽입이나 방광세척에 의한 요에서는 큰 요로상피 세포집단을 흔히 관찰할 수 있고 조직절편이 탈락되어 3차원구조를 형성하거나 거짓유두모양 군집을 형성하여 저등급 유두모양 요로상피암종의 군집과 매우 유사할 수 있다. 감별은 앞에서 언급한대로 주위에 단독으로 탈락된 세포나 군집의 변연에 세포중첩이 없이 도말된 부위를 관찰하여 단독세포의 소견을 중심으로 감별할 수 있다.

Favor neoplastic cells	Favor non-neoplastic cells
−high cellularity −isolated, aggregates & tissue fragments −sheets with well defined borders	−pale, vacuolated cytoplasm −small nuclei −smooth nuclear membrane

반응/재생세포 (Fig. 6)

요로 결석이나 방광염의 경우 커다란 조직편이 출현할 수 있다. 기구조작에 의한 변화와 유사한 소견을 보이며, 배경에 염증을 동반한다. 세포소견만으로 암종과 구분이 어려울 수 있으며, 반복하여 요검사를 시행할 필요가 있다.

신원 샘종 (Nephrogenic adenoma)

신원샘종은 비교적 드물게 발생하는 양성 병변으로 방광을 위시한 요로기관 내에 점막 내로 유두모양, 용종모양 증식을 하므로 탈락되어 요 세포검사에서 종양세포가 발견될 수 있다. 유두모양 구조를 보이거나 조직편으로 탈락되었을 경우 요로상피암종과 감별이 어려울 수 있다.[18]

Favor neoplastic cells	Favor non-neoplastic cells
−variable cellularity −mostly tissue fragments −nucleoli may prominent	−pale to lacy cytoplasm −uniform round nuclei, evenly dispersed chromatin −smooth nuclear membrane

국소 또는 전신 화학요법

Thiotepa, mitomycin C, BCG vaccine 등의 국소 주입, 전신 항암제인 cytoxan, busulfan 등에 의한 세포변화는 고등급 암종과 감별이 어렵다. 암종의 경우보다 변성의 정도가 대개 심하다. 전반적으로 주위에 다량의 적혈구, 백혈구, 세포 파편 등이 관찰된다. 국소 주입인 경우 주로 표층 세포에 변화가 나타난다.

Favor neoplastic cells	Favor non-neoplastic cells
−variable cellularity −enlarged, clumped & deeply stained nuclei −prominent nucleoli	−low N/C ratio −frayed cell border −vacuolated cytoplasm

방사선조사로 인한 변화

방사선조사에 의한 변화는 다른 장기의 상피세포와 유사하다. 특히 자궁경부암종으로 방사선 조사를 받은 경우 요로상피의 변화가 전이 편평세포암종과 감별이 어려울 수 있다. 임상소견과 반복검사가 필요할 수 있다.

Favor neoplastic cells	Favor non-neoplastic cells
−Striking gigantism and multinucleation −enlarged nuclei with granular to smudgy chromatin −nucleoli and intranuclear vacuoles	−low N/C ratio −frayed cell border −vacuolated cytoplasm −cytoplasmic polychromasia

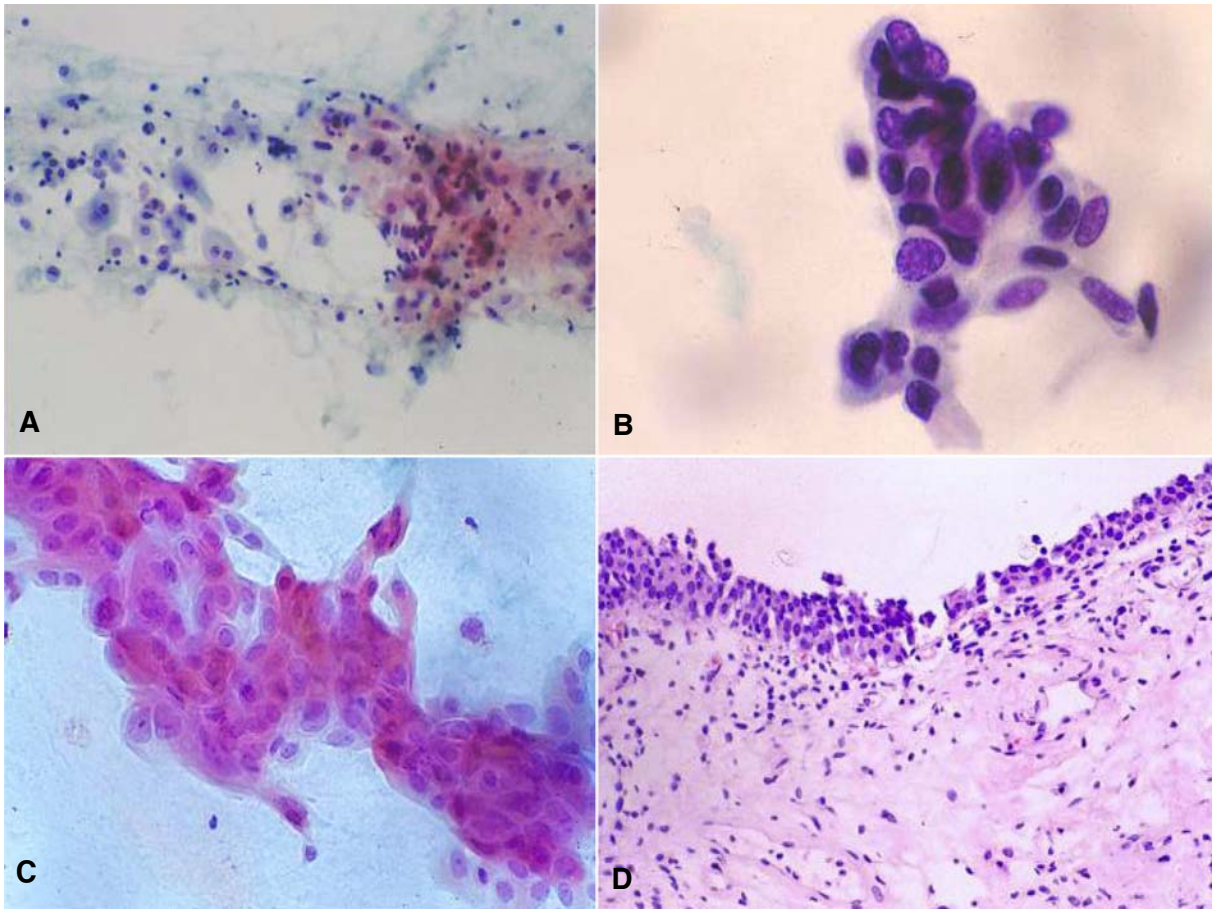

Fig. 6. Reactive cellular changes in catherized urine. **(A, B)** In the presence of calculi, slingly scattered or clusters of atypical cells can be present in urine. Although hyperchromatic, the nuclear shape is round to oval with smooth nuclear membrane. **(C, D)** Reparative epithelial sheets in radiation cystitis and histologic section.

바이러스 감염으로 인한 변화

Human polyomavirus 감염에 의한 세포변화는 “decoy cell”이라고 하며 진하게 큰 핵을 보여 암세포와 감별이 매우 어렵다. Polyomavirus에 감염된 세포는 1950년 Andrew Ricci에 의해 처음 발견되어 “decoy cell”이라고 명명되었으며, 크고 균일한 과염성 핵을 가진 세포로 암세포와 유사하게 보일 수 있는 양성 세포로 기술되었다. Polyomavirus는 papovaviridae의 한 종류로 BK virus와 JC virus의 두 가지 strain이 있는데 뇌와 요로기관을 선택적으로 침범하며, 뇌에서는 주로 JC virus에 의해 진행성 다초점성 백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy)을 유발하고, 하부 요로에서는 BK virus와 JC virus에 의해 면역억제 환자나 암 환자에서 출혈성 또는 간질성 방광염을 유발거나 요관상피를 침범하여 요관 폐쇄를 유발하기도 한다. 그러나 실제로 증상이 없는 건강한 성인이나 소아의 요검사에서도 검출되기도 한다. 대개 증상이 없이 5주 정도 지속하여 바이러스 감염세포가 탈락된다.[1]

Polyomavirus에 감염된 세포는 뇌나 요검사에서 같은 소견을 보인다. 뇌에서는 특징적으로 핍지교세포(oligodendrocyte)를 선택적으로 침범하며 요로상피세포의 핵과 같은 변화를 보인다. 전형적인 세포는 그 크기가 매우 커져 25~35 um 또는 그 이상의 크기를 보인다. 핵은 두 배 이상 커지는데 전체 세포의 2/3를 차지하며 원형 또는 난원형으로 핵 안을 가득 채우고 있는 균일한 진한 호염기성의 봉입체가 있다. 간혹 아주 가느다란 봉입체 주위 달무리가 있을 수도 있으나 뚜렷하지 않기 때문에 바이러스 봉입체로 인지하기가 쉽지 않다. 염색질은 봉입체에 밀려 핵막에 달라붙어 불규칙하게 두꺼워진 핵막을 만든다. 세포질 내 봉입체는 없다. 때로는 핵은 세포의 한 쪽에 치우쳐 있고 세포질이 길게 꼬리를 내어 혜성처럼 보이기도 한다. 진단은 전자현미경이나 면역염색 또는 polymerase

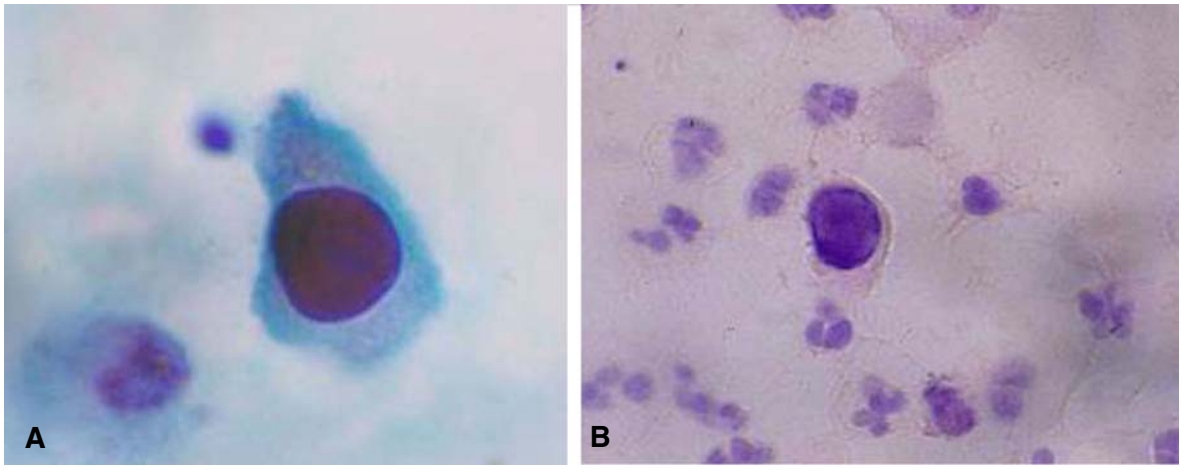

Fig. 7. Decoy cells in voided urine. The cells show very large hyperchromatic nucleus in the center. The nuclei has homogenous basophilic inclusions without hale and thickened nuclear membrane. The cell resembles malignant cells, however, the nucleus is round with smooth nuclear border unlike that of malignacy.

chain reaction 등을 시행하여 확진할 수 있다.

핵이 크고 진한 호염기성을 보이므로 암세포에서 보이는 과염성의 핵과 유사하나 암세포와는 다음과 같은 세 가지 소견으로 감별할 수 있다 (Fig. 7).

- 고배율에서 자세히 보면 염색질양상을 알 수 없이 젖빛 유리 모양의 균일한 호염기성 색상을 보인다.
- 핵막이 불규칙하게 두꺼워져 보이나 핵막의 바깥면이 매우 둥근 모양을 보인다.
- 이러한 세포는 항상 단독으로 출현하며 군집을 이루지 않는다.

면역억제 상태나 소아에서는 이런 세포가 매우 다량으로 나올 수 있으므로 특히 주의를 요하나 면역억제 상태가 아닌 경우나 성인에서는 이런 세포가 매우 소수 출현한다.

바이러스 감염세포가 시간이 지나면 바이러스 입자가 빠져나가 봉입체가 창백해지면서 핵이 비어있는 느낌을 주고 염색질망이 형성되어 있다. 그러나 염색질이 핵막으로 밀려있으므로 여전히 핵막이 두꺼워져 있는 상태로 관찰된다.

Favor neoplastic cells	Favor non-neoplastic cells
−high N/C ratio	−low cellularity, isolated cells
−enlarged nuclei with intensely basophilic chromatin	−smudgy & structureless chromatin
−thickened, beaded nuclear membrane	−smooth & round nuclear border
	−clean background

요검사에서 인지된 비정형세포의 판독요령

앞에서 언급한 여러 가지 이유로 여러 비종양성 병변에서 암세포와 유사한 비정형세포가 출현할 수 있다. 따라서 요세포 판독에서 비정형세포로 진단하는 것은 임상의에게 어떤 도움도 주지 못한다. 경우에 따라서는 비정형세포로 진단할 수 밖에 없는 경우가 있겠지만 가능하면 비종양성, 반응성 변화 또는 악성 세포의심 등으로 나누어 진단하고 “비정형세포” 라는 용어를 사용하지 않는 것이 좋다.[3]

비정형세포가 보이면 다음과 같이 판독한다.

자연배설뇨에서 세포 군집이 나타날 때: 세포이상이 별로 없는 세포군집이 나타날 때 저등급 요로상피암종의 가능성이 있겠으나, 그렇지 않은 경우의 빈도가 훨씬 높다. 방광경 검사상 유두모양 조직의 존재가 확실하지 않는 한 음성으로 판독한다.

저등급 요로상피암종의 세포소견을 만족할 때: 저등급 요로상피암종의 세포소견을 모두 보인다고 할지라도 그 소견은 정확하다고 볼 수 없으므로 요 세포소견만으로 진단하는 것은 위험하다. 진단적인 소견을 모두 만족하더라도 고등급으로 의심되지 않는 한 음성으로 판독한다.

고등급 요로상피암종의 암세포가 매우 적게 나타날 때: 암세포로 인지하기에 숫적으로 너무 적고 세포 크기가 작을 때 만약 핵막의 불규칙성이 확실히 인지될 경우 비정형세포로 진단하지 말고 “악성세포의심”으로 진단하여 재검사를 시행하도록 한다.

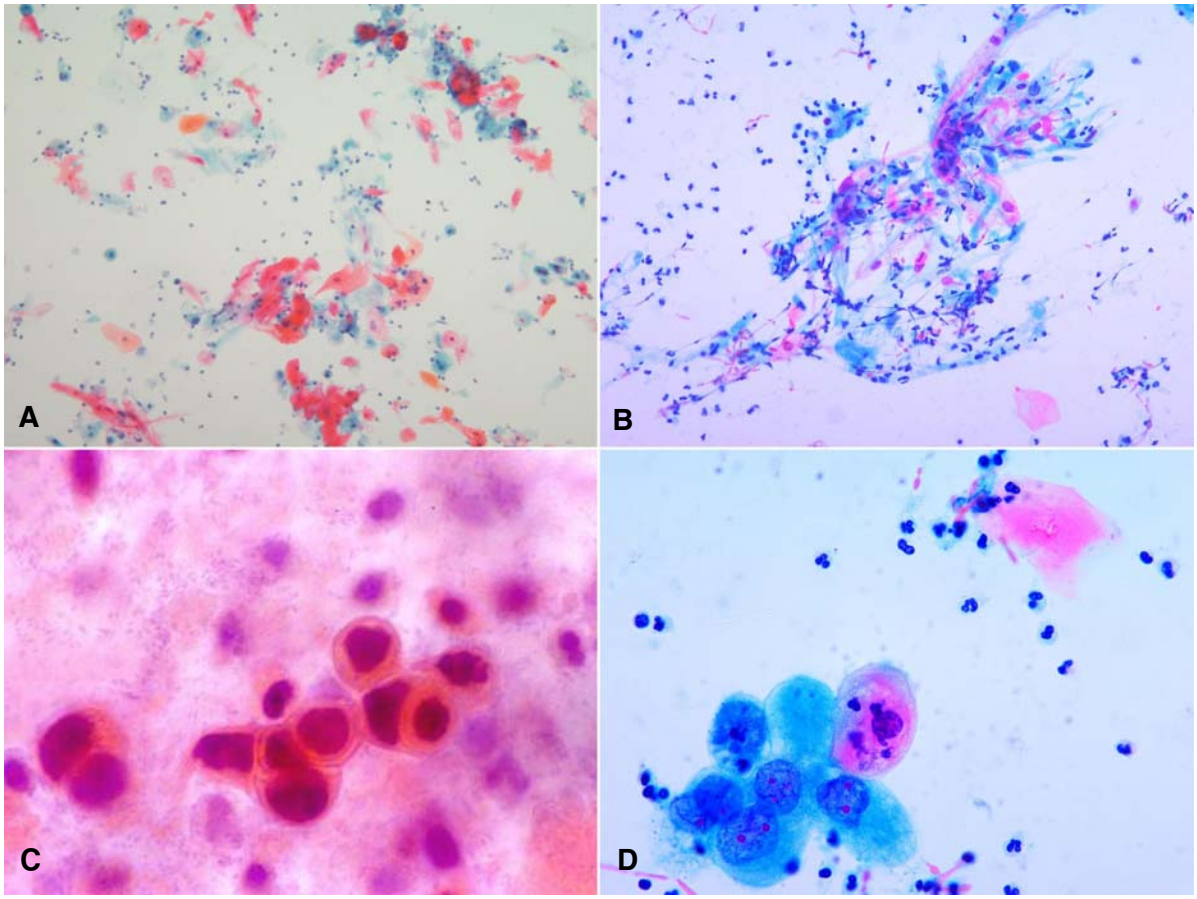

Fig. 8. Squamous cell carcinoma in voided urine. (A-C) In well differentiated squamous cell carcinoma, many anucleated squames and elonged spindle cells can be seen with inflammatiory cells. There are cords of sqamous cell carcinoma cells showing hyperchromatic and angulated nuclei and cytoplasmic keratinization (C). (D) In poorly differenated squamous cell carcinoma, enlarged hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli are occasionally seen. Anucleated squamous cells are also noted in the upper right.

고등급 요로상피암종이 의심되나 변성이 심할 때: 전반적으로 세포 변성이 심할 경우 판독이 불가능하지만 주위의 양성 요로상피가 잘 보존되어 있고, 진하게 농축되고 뭉개진 염색질로 암이 의심되는 세포가 변성이 되었을 경우 고등급 요로상피암종의 가능성이 있으므로 "악성세포의심"으로 진단한다.

세포가 커져 있고 핵막의 불규칙성이 보이나 그 정도가 경미하고 숫적으로 적을 때: 정상이나 양성 요로상피가 아닐 가능성도 있으나 진단적이지 못한 세포이므로 음성으로 판독한다.

요로상피암종 이외 암종

편평세포암종 (Squamous cell carcinoma)

요로상피암종에서 분화가 나쁠 때 편평세포분화를 가질 수 있으므로 종양의 거의 대부분이 편평세포 분화를 보일 때 진단할 수 있으나 세포학적으로 진단은 요로상피암종의 가능성을 완전 배제한 경우에 가능하다. 원발 편평세포암종은 대개 분화가 좋은 경우가 많으므로 각질형성이 현저하고 방추모양이나 올챙이꼬리를 가진 세포를 보여 진단이 어렵지 않고, 다른 부위에서 발생하는 경우와 동일한 세포소견을 보인다 (Fig. 8). 매우 분화가 좋아 표층의 무핵 편평세포나 이상각화증에 해당하는 세포가 주로 도말되고, 세포의 비정형성이 뚜렷하지 않으면 편평화생과의 감별이 어려울 수 있다. 종양의 분화가 좋지 않을 경우 암세포임을 쉽게 인지할 수 있으나 요로상피암종과 감별이 어려운데 요로상피세포보다 핵막이 두껍고 핵막의 불규칙성이 좀 더 심하고 세포질은 두껍고 과립상이다. 분화가 좋지 않을 때에는 핵소체가 뚜렷하므로 샘

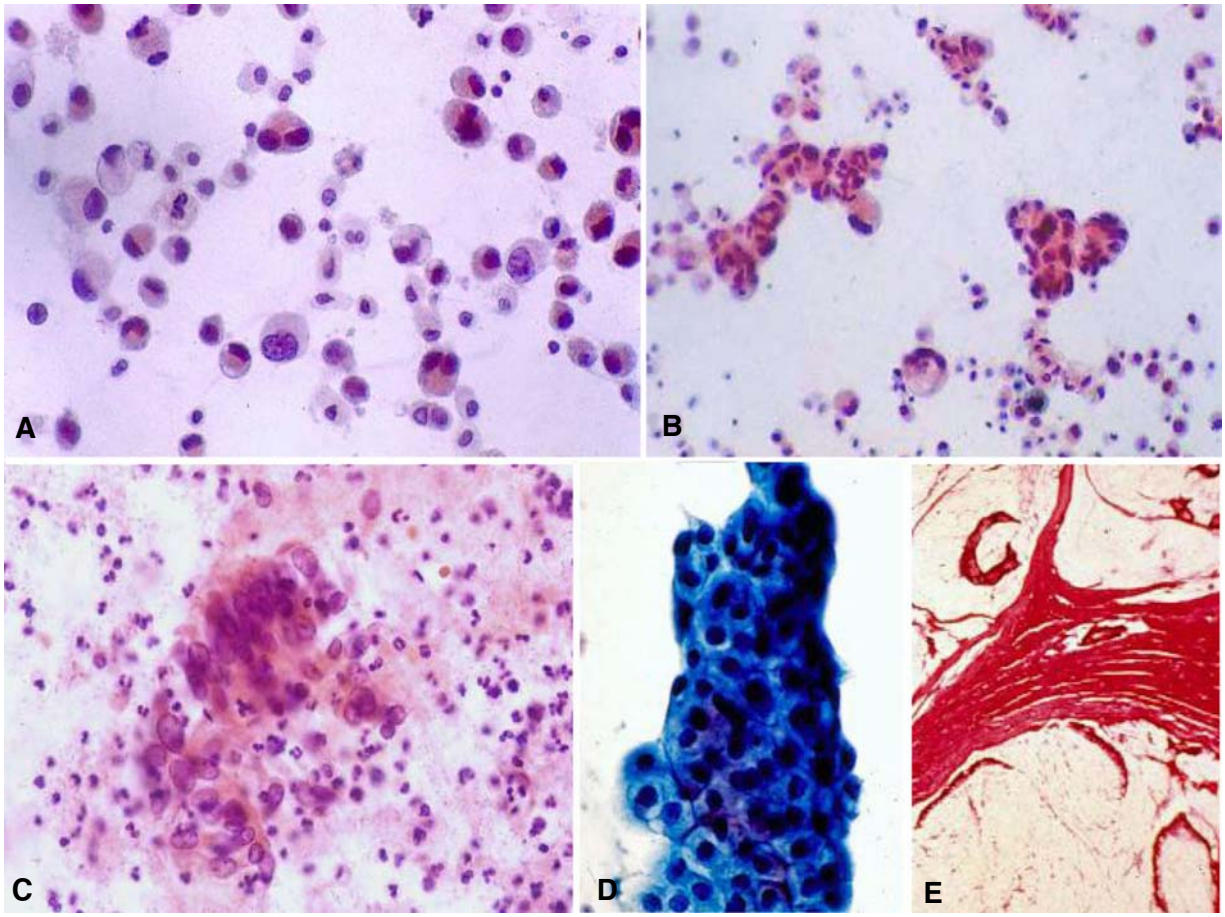

Fig. 9. Adenocarcinomas in catheterized urine. **(A)** Singly scattered atypical uni- or bi-nucleated cells with abundant cytoplasmic mucin are present. Some cells show signet ring cell features. **(B, C)** Clusters and isolated cells in catheterized urine. Some are distended with mucin. **(D, E)** Epithelial cell cluster of mucinous epithelium with relatively evenly distributed nuclei (D). The histologic section shows mucinous adenocarcinoma with epithelial strips floating in mucin pool (E).

암종과도 감별이 어렵다. 여성의 경우 자연배설뇨 표본에서 이러한 편평세포암종 세포를 인지하였을 때에는 여성 생식기 암에 의한 오염의 가능성도 염두에 두어야 한다.

샘암종

역시 요로상피암종에서 분화가 나쁠 때 샘분화를 가질 수 있으므로 종양의 거의 대부분이 샘분화를 보일 때 진단할 수 있으나 세포학적으로 진단은 요로상피암종의 가능성을 완전 배제한 경우에 가능하다. 샘암종은 원발 또는 이차 모두 방광을 침범할 수 있고 이차성의 경우 원격 장기에서의 전이나 주위 인접 장기에서 직접 파급의 형태로 발현할 수 있다. 원발 샘암종은 형태학적으로 비특이적 유형, 대장의 샘암종과 유사한 유형, 반지세포암종, 점액 암종, 투명세포암종 등이 있으며 이러한 형태학적 유형에 따라 세포소견이 매우 다를 수 있다 (Fig. 9).[19] 방광에서는 대장의 샘암종과 유사한 유형이 가장 많다. 이 경우 입방 또는 원주상피가 비교적 단단한 군집을 이루고, 과염성 핵과 공포로 차있는 세포질을 갖는다. 조직과 유사하게 군집의 경우 핵이 원주형으로 길쭉하게 보일 수 있다. 반지세포암종의 경우 핵은 그리 크지 않으며, 세포질 내 점액으로 인하여 핵이 한 쪽으로 밀려서 얇아져 있는 양상이며, 대개 점액 배경에 흩어져서 도말된다. 투명세포암종은 세포질 내 공포가 있거나 포말모양이지만 핵이 눌리는 현상은 잘 나타나지 않는다. 세포가 덩어리를 형성하여 도말되고 반지세포보다 핵의 과염성과 다형성이 심하다.

소세포암종

원발 또는 전이 소세포암종이 요 세포검사에서 관찰될 수 있으며, 폐의 소세포암종과 유사하며 간혹 요

로상피암종, 샘암종 또는 편평세포암종과 동반되어 나타날 수 있다. 세포학적으로 상당히 많은 양의 세포가 도말되고, 핵세포질비가 높은 나핵 상태의 핵으로 주로 관찰되며 염색질은 과염성의 과립모양이고 핵막은 불규칙하다. 세포의 변조도 보이고 유사분열상, 핵파편 형성 등이 흔하고 배경에 괴사가 동반된다.[20] 신경내분비 표지자에 항상 양성 반응을 보이므로 면역염색이 도움이 될 수 있다. 악성 림프종, 고등급 요로상피암종을 감별해야 한다.

혈액림프구 병변

요 세포검사에서 간혹 관찰되는 것은 악성 림프종과 형질세포종양이다. 악성 림프종의 경우 원발림프종보다는 전신적인 침범시 이차적으로 방광을 침범하는 경우가 많으나 이 둘 모두 매우 드물다. 악성 림프종의 유형에 따라 요 세포검사에서 나타나는 악성 세포의 크기와 모양이 다르지만 대부분 흩어져 도말되는 경향이 있고 높은 핵세포질비를 갖는다. 고등급의 경우 괴사성 배경을 보이고 세포자멸사체도 흔히 보인다. 이 경우 고등급 요로상피암종과의 감별을 항상 염두에 두어야 한다. 요로상피암종의 세포보다 핵이 둥글고 세포 중심에 위치하며 핵막이 부드럽고 매끈하고 핵소체가 뚜렷하며, 세포밀도가 높아도 낱개로 도말되는 경향이 도움이 된다.[21] 방광 점막의 기원인 경우는 대개 MALToma의 형태로 나타나므로 주로 중등도 크기의 세포가 염색질이 균일하고 핵소체가 뚜렷하지 않다.[22]

형질세포종양도 드물게 방광을 침범할 수 있으며 요검사에 출현할 수 있다.[23] 역시 세포가 낱개로 흩어져 도말된다. 세포 형태는 형질세포유사 모양을 나타내므로 인지할 수 있으나 요로상피암종의 한 유형인 형질세포모양 요로상피암종은 형질세포와 유사하므로 주의를 요한다. 이때에는 핵의 비정형성과 악성도가 뚜렷이 나타나므로 형질세포와 감별할 수 있다.[8,24]

요로를 침범하는 이차종양

전립샘 샘암종

전립샘의 샘암종이 방광 경부나 근위 요도를 직접 침윤하는 것은 드물지 않은 일이나, 자연 배뇨된 요에서 나타나는 경우는 매우 드물다. 대개 요에서 검출되는 경우는 매우 진전된 병기이거나 요도 주위의 중앙부에서 발생하는 암종이다. 전립샘 마사지를 한 후 암

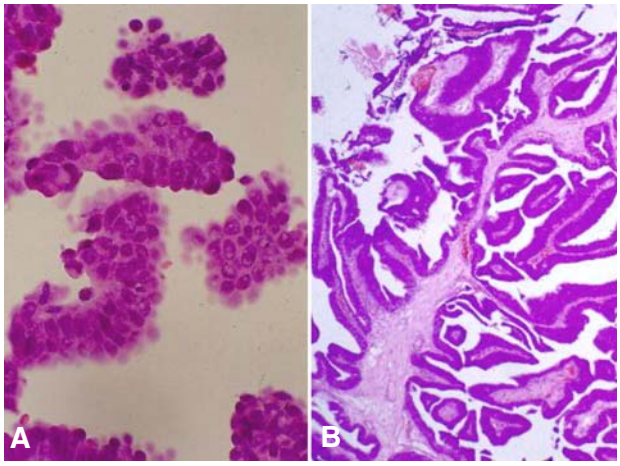

Fig. 10. Prostatic duct adenocarcinoma in catherized urine.. (A) Tight papillae and clusters with cells of high N/C ratio and overlapping nuclei are noted in urine. Cellular stratification is present but the cells are evenly arranged like that of adenocarcinoma. (B) Histologic appearance of papillary prostatic duct adenocarcinoma.

세포의 출현이 있을 수 있다. 전립샘 샘암종 중 분화가 좋은 암종은 조밀한 유두모양 군집을 나타내거나 원주상피의 형태로서 핵의 모양으로 암세포임을 인지하게 된다. 간혹 선방 구조가 나타나기도 한다. 분화가 좋지 않을수록 핵의 크기가 커지고 큰 핵소체를 보이게 된다. 세포의 응집력도 떨어져서 단일세포로 자주 도말된다.[8,19] 만약 자연 배뇨된 요에서 전립샘암종 세포가 발견된다면 요로상피암종과의 감별이 쉽지 않다. 고등급 전립샘암종의 경우 고등급 요로상피암종과의 감별은 핵이 좀더 둥글거나 난원형으로 핵막이 부드러우며 염색질이 균일하게 퍼져있는 미세분말 모양이라는 것이다. 특히 세포간의 다형성이 별로 없이 핵이 균일한 크기와 모양을 보이는 점이 전립샘 기원을 시사한다.[25]

전립샘암종 중 전립샘 요도에 용종모양 또는 유두모양 증식을 하는 전립샘관암종(prostatic duct adenocarcinoma)은 전립샘암종의 0.2~0.8% 를 차지하는 매우 드문 종양으로 조직소견이 자궁내막암종과 유사하다. 조직소견을 보인다. 이 종양은 노령에 발생하고 70~80%에서 전립샘 샘방 기원의 암종을 동반한다. 모든 예가 혈뇨 및 요로폐쇄의 증상을 나타내고, 종양은 PSA에 미만성으로 양성 반응을 보인다. 이 종양은 요도를 침범하므로 종양세포가 요에 탈락하고 진단이 가능하다. 전립샘관암종은 잘 형성된 유두구조가 혈성 도말배경하에 관찰된다(Fig. 10).[26] 상피세포의 군

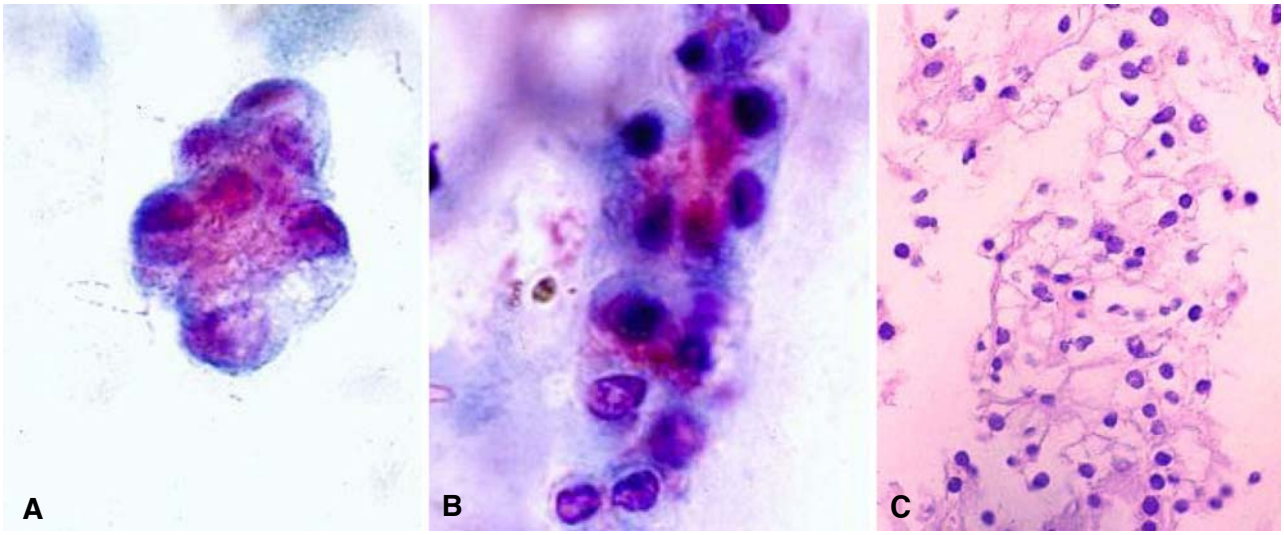

Fig. 11. Renal cell carcinoma in voided urine. (**A,B**) Clusters of epithelial cells showing clear, vacuolated cytoplasm and enlarged somewhat degenerated nuclei with prominent nucleoli are present. (**C**) Clear cell renal cell carcinoma in tissue section.

집에서는 심한 핵중첩이 관찰되고 핵막은 불규칙하고 핵소체는 뚜렷하다. 세포질에는 큰 분비공포를 가질 수도 있다. 10%에서 핵고랑 (nuclear groove)이 나타난다. 조직학적으로 유두모양 또는 체모양 구조를 보이며 높은 Gleason 등급의 전립샘 샘방기원 암종과 감별을 요한다. 세포학적으로 전립샘암종 뿐 아니라 요로상피암종, 양성 샘종성 용종, 신원성샘종 등과도 감별을 요한다.

신세포암종

신우 기원의 종양을 제외하고는 신장의 실질기원의 종양을 요 세포검사로 검출하기는 매우 어렵고 그 검출율은 0~40%로 보고되고 있다.[1,27] 간혹 신우를 침범하여 요에 종양세포가 포함될 수 있다. 그러나 보고예의 약 반수에서 신우 침범이 없이도 검출되며, 신우를 침범한 종양의 1/3에서 요 세포검사는 음성이다.[28] 종괴의 크기가 클수록 검출율이 높으며, 병기나 핵등급에 따른 검출율의 차이는 없다. 검출율이 낮은 이유는 진단적인 세포의 탈락이 적고, 분화가 좋고 핵등급이 낮은 경우 악성 세포로 인지하기 어려우며 흔히 혈뇨를 동반하여 혈성 도말 배경을 보이고 손쉽게 변성에 빠져 동정이 어렵기 때문이다. 신세포암종은 낱개 또는 군집을 이루어 탈락한다. 잘 보존이 된 경우 대개 세포의 전체 크기가 매우 크고 세포질은 얇고 미세과립모양 또는 많은 공포를 가지며 핵은 크고 한쪽으로 치우쳐 있고 비정형과 과염성이 있으며 핵소체가 크다 (Fig. 11). 세포질이 호산성 과립모양이고 핵이 농축된 세포도 출현하며, 간혹 세포질 내 공포를 많이 함유하고 핵소체가 뚜렷한 양성 다핵 거대세포가 나타날 수 있고 방광세척이나 도관 삽입뇨의 우산세포와도 감별을 요한다. 그러나 신세포암종을 다른 샘암종과 구별할 뚜렷한 기준은 없다. 또한 요로상피암종과도 감별해야 하며 신원성샘종에서도 비정형 세포가 출현할 수 있으므로 감별해야 한다.

주위 종양의 파급과 전이 종양

인접 장기인 대장 및 여성 생식기 종양의 파급으로 요에서 암세포가 검출될 수 있다. 형태학적으로 원발 샘암종, 편평세포암종 및 요로상피암종과의 감별은 불가능하다. 피부 (악성 흑색종), 난소, 고환, 유방 등의 전이 종양이 방광 및 요로에 전이할 수 있다.

비상피종양

방광이나 전립샘 기원의 비상피 종양은 매우 드물다. 간엽조직 기원의 종양은 대개 강 내로 용종모양 증식을 하고, 악성 종양의 경우 표면 및 표층의 종양이 괴사되면서 소변 내로 종양세포들이 떨어져 나올 수 있다. 간혹 조직이 괴사되면서 조직편으로 탈락된 덩어리를 세포 블록표본에서 관찰할 수 있다. 가장 흔한 육종은 소아의 경우 횡문근육종이고, 성인의 경우 평활근육종이다. 탈락세포가 악성 소견을 보이지만 조직진단이나 면역세포화학검사의 도움없이 진단은 불가능하다. 횡문근육종의 요 세포소견을 기술한 바

에 의하면 심한 괴사, 출혈 및 염증성 배경하에 매우 소수의 악성 세포가 도말된다고 하며, 종양세포는 비교적 둥글거나 약간 방추형이고, 핵은 크기가 작고 한쪽으로 치우쳐 진하고 과염성이며, 핵막은 불규칙하고 세포질은 소량이다. 종양세포는 단독으로 도말되지만 간혹 소수의 세포가 집단을 이루어 보일 수도 있다. 드물게 긴 꼬리를 가진 방추모양세포가 기술되기도 한다.[29] 평활근육종도 매우 소수의 세포만 검체에 포함될 수 있으며, 조직과 같은 궐련 모양의 방추모양세포를 볼 수 있다. 대개 주위에 많은 양의 요로상피세포가 같이 도말되며 이러한 세포와 뚜렷이 다른 비정형세포가 단독으로 도말된다. 종양세포는 세포질의 경계는 불분명하고, 핵은 크고 과염성이며 간혹 핵소체가 관찰된다.[30,31]

결 론

암세포 검출을 목적으로 하는 요 세포검사는 아직도 방광을 비롯한 비뇨기계 종양을 진단하는데 중요한 검사방법이다. 그러나 종양의 특성과 요 표본의 특성으로 모든 악성 종양을 진단하는데 유용하지는 않다. 원래 세포검사가 선별검사의 성격을 띠고 있고 따라서 침습적인 진단방법에 앞서 시행되는 경우가 많으므로 세포소견만으로 판독을 해야 할 경우가 대부분이지만 요 세포검사의 경우는 이에 해당되지 않는다. 요 세포검사 결과가 의미있게 활용되게 하기 위해서는 판독시 항상 임상병력, 이전 또는 현재 방광내시경 소견, 이전 요 세포검사 소견, 요의 채취 방법 등을 자세히 파악한 후 현미경 판독에 임해야 하며, 비정형세포가 출현했을 때 가능성 있는 여러 상황을 배제하기 위해 요 세포소견을 숙지하고 있어야 한다.

참 고 문 헌

1. Koss LG, Melamed MR. eds. Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2006;738-846.
2. Huges JH & Cohen MB. Urinary Cytology. In: Foster CS, Ross JS eds. Pathology of the Urinary Bladder. Philadelphia. Saunders Co. 2004;75-90.
3. Renshaw AA. Urine and Bladder Washings. In: Cibas ES & Ducatman BS eds. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Co. 2003; 97-117.
4. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 2005;47:736-48.
5. Sanchez-Carbayo M. Recent advances in bladder cancer diagnostics. *Clin Biochem* 2004;37:562-71.
6. Planz B, Jochims E, Deix T, Caspers HP, Jakse G, Beocking A. The role of urinary cytology for detection of bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;31:304-8.
7. Epstein JL, Amin MB, Reuter VR, et al., the Bladder Consensus Conference Committee. The WHO/ISUP classification of urothelial (transitional cell) neoplasia of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-48.
8. Geisinger KR, Raab SS, Stanley MW, Silverman JF, Abati A eds. Modern Cytopathology. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2004;213-55.
9. Raab SS, Lenel JC, Cohen MB. Low grade transitional cell carcinoma of the bladder: cytologic diagnosis by key features as identified by logistic regression analysis. *Cancer* 1994;74:1621-6.
10. Xin W, Raab SS, Michael CW. Low-grade urothelial carcinoma: reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003;29:125-9.
11. Whisnant RE, Bastacky SI, Ohori NP. Cytologic diagnosis of low grade papillary urothelial neoplasms (low malignant potential and low-grade carcinoma) in the context of the 1998 WHO/ISUP classification. *Diagn Cytopathol* 2003;28: 186-90.
12. Cheng L, cheville JC, NEumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999;23:443-7.
13. Orozco RE, Martin AA, Murphy WM. Carcinoma in situ of the urinary bladder: clues to host involvement in human carcinogenesis. *Cancer* 1994;74:115-22.
14. Melamed MR, Voutsa NG, Grabstald H. Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer* 1964;17:1533-45.
15. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* 1999;85:2469-74.
16. Highman WJ. Flat in situ carcinoma of the bladder: cytological examination of urine in diagnosis, follow up, and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 1988; 41:540-6.
17. Rosa B, Cazin M, Dalian G. Urinary cytology for carcinoma in situ of the urinary bladder. *Acta Cytol* 1985;29:117-24.
18. Henke AG, Callaghan EJ, Timmerman TG, Hughes JH. Nephrogenic adenoma mimicking carcinoma. A potential pitfall in cytodiagnosis. *Diagn Cytopathol* 2000;22:49-51.

19. Bardales RH, Pitman MB, Stanley MW, Korourian S, Suhrland MJ. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder carcinoma. *Cancer* 1998;84:335-43.
20. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 1997;79:356-61.
21. Quinn AM, Flanigan R, Sienko A, Wojick EM. Cytologic features of recurrent lymphoma involving the urinary bladder. *Diagn Cytopathol* 2004;31:185-8.
22. Kempton CL, Kurtin PJ, Inwards DJ, Wollan P, Bostwick DG. Malignant lymphoma of the bladder: evidence form 36 cases that low grade lymphoma of MALT type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1324-33.
23. Farinola MA, Lawler LP, Roaentoal D. Plasmacytoma with involvement of urinary bladder. Report of a case diagnosed by urine cytology. *Acta Cytol* 2003;47:787-91.
24. Zhang XM, ElhosseinyA, Melamed MR. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. A case report and the first description of urinary cytology. *Acta Cytol* 2002;46: 412-6.
25. Krishnan B, Truong LD. Prostatic adenocarcinoma diagnosed by urinary cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;113:29-34.
26. Vandersteen DP, Wiemerslage SJ, Cohen MB. Prostatic duct Adenocarcinoma: A cytologic and histologic ase report with review of the literature. *Diagn Cytopathol* 1997;17:480-3.
27. Piscioli F, Detassis C, Polla E, Pusioli T, Reich A, Luciani L. Cytologic presentation of renal adenocarcinoma in urinary sediment. *Acta Cytol* 1983;27:383-90.
28. Piscioli F, Pusioli T, Scrappini P, Luciani L. Urine cytology in the detection of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1985;56: 2251-5.
29. Krumerman MS, Katatikaru V. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder with intraepithelial spread in an adult. *Arch Pathol Lab Med* 1976;100:395-7.
30. Hajdu SI, Koss LG. Cytologic diagnosis of metastatic myosarcomas. *Acta Cytol* 1969;13:545-51.
31. Hemachandran M, Nada R, Rajwanshi A. Leiomyosarcoma of the urinary bladder: A diagnostic challenge in urine cytology. *Diagn Cytopathol* 2004;31:281-2.