

网络出版时间:2015-8-20 16:47 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1073.R.20150820.1647.005.html>

尿脱落细胞学 735 例临床病理分析

赵晓丽¹, 王云帆², 岳常丽¹, 刘红刚¹, 金玉兰¹

摘要:目的 回顾性分析尿脱落细胞学与膀胱镜活检病理诊断的符合率,探讨尿脱落细胞病理诊断特点及影响因素。**方法** 筛选 2010 年 11 月~2014 年 7 月在北京大学首钢医院病理科先后接受尿脱落细胞学检查和膀胱镜活检病例 735 例,尿脱落细胞行巴氏染色,活检标本行 HE 染色。将所有病例按照尿脱落细胞学检查结果分为三组:阴性组(未发现恶性肿瘤细胞和非典型细胞)、可疑组(发现非典型细胞)和阳性组(发现恶性肿瘤细胞),并与对应活检结果进行对比,用 ROC 曲线分析、Cochran-Armitage 趋势检验和 Logistic 回归统计方法分析尿脱落细胞学诊断结果的敏感性和特异性、组间关系以及与患者年龄和性别的相关性。**结果** 735 例中,男性 551 例,女性 184 例,年龄 28~91 岁,中位年龄 69 岁。细胞学阳性组 187 例,其中 184 例恶性,3 例为假阳性;可疑组 186 例,其中 67 例恶性,119 例为良性反应性改变;阴性组 362 例,其中 90 例恶性。细胞学诊断 ROC 曲线下面积 AUC(95% CI)为 0.800(0.767~0.834),与组织病理学诊断结果比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。随着细胞学诊断阴性、可疑、阳性组级别的增加,癌的比率增加, Cochran-Armitage 趋势检验差异有统计学意义($Z = 15.83, P < 0.001$);以组织学诊断结果为因变量,年龄、性别、细胞学诊断分别为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:年龄对癌的发生率有影响,每增加 1 岁,组织学确诊癌的风险提高 1.04(1.03~1.05)倍,差异有统计学意义($P < 0.001$),性别差异无统计学意义($P = 0.655$)。**结论** 随着分组级别的增加,尿脱落细胞学诊断阳性率增加;同时,患者年龄与癌的发生率呈正相关。掌握详细的临床资料能提高细胞学诊断的敏感性及准确性。

关键词:膀胱肿瘤;尿路上皮癌;细胞学;尿;巴氏染色

中图分类号:R 737.14 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-7399(2015)08-0860-05

doi:10.13315/j.cnki.cjcep.2015.08.005

Urinary exfoliated cytology: a clinical pathological study of 735 cases

ZHAO Xiao-li¹, WANG Yun-fan², YUE Chang-li¹, LIU Hong-gang¹, JIN Yu-lan¹

(¹Department of Pathology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Head and Neck Molecular Diagnostic Pathology, Beijing 100730, China; ²Department of Pathology, the Peking University Shougang Hospital; WU Jie-ping Urology Center, Beijing 100144, China)

Abstract: Purpose To explore the pathological feature of urinary exfoliated cell examination and influence factors by retrospectively comparing the coincidence of diagnosis between urinary exfoliated cell examination and histopathologic results of cystoscopic biopsy.

Methods 735 patients underwent both urinary exfoliated cell examination and histopathologic biopsy of cystoscope evaluation from November 2010 to July 2014 in Peking University Shougang Hospital were enrolled in this study. The urinary exfoliated cells were treated with Pap staining, while the histopathologic biopsy were dealt with HE staining. All cases were divided into three groups according to the diagnosis of urinary exfoliated cell examination: negative group (no cancer or atypical cell detected), suspicious group (atypical cell detected) and positive group (cancer cell detected). These above diagnoses were confirmed with the histopathologic biopsy. ROC curve analysis, Cochran-Armitage trend test and logistic regression analysis were performed to evaluate the sensitivity and the specificity of urinary exfoliated cell examination as well as the relationship between diagnoses with age and sex. **Results** The age range of 735 patients (551 male and 184 female) was 28~91 years and the median age was 69 years. There were 187 patients in the positive group, including 184 malignant and 3 false-positive cases. The suspicious group, including 186 cases, consisted of 67 malignant, 119 benign reactive changes. Of all 362 cases in the negative group, malignant tumor was detected in 90 cases. For histologic diagnosis, the AUC of ROC(95% CI) was 0.800 (0.767~0.834), displaying significant difference as compared to the histological pathological diagnostic results($P < 0.001$). As the cyto-histologic diagnostic level elevated from negative, suspicious to positive, the results of Cochran-Armitage trend test showed significant differences($Z = 15.83, P < 0.001$). If standardized with the histopathologic biopsy results, the AUC (area under curve) of urinary exfoliated cell examination was 0.800 (0.767~0.834) in ROC curve analysis was significantly larger ($P < 0.001$). Furthermore, we also found in Logistic regression that the incidence of cancer was 1.04 (1.03~1.05) times higher if aged one year older ($P < 0.001$), while there was no significant relationship between the incidence and the sex($P = 0.655$). **Conclusions** The coincidence rate of urinary exfoliated cell examination increases with the malignant degree. A positive correlation is detected between age and the incidence of malignant tumor. Detailed clinical material can markedly improve the sensitivity and accuracy of cyto-histologic diagnosis.

Key words: bladder neoplasms; urothelial carcinoma; cytology; urine; pap staining

收稿日期:2015-03-26

作者单位:¹首都医科大学附属北京同仁医院/头颈部分子病理诊断北京市重点实验室,北京 100730

²北京大学首钢医院病理科/北京大学吴阶平泌尿外科医学中心,北京 100144

作者简介:赵晓丽,女,硕士,主治医师。Tel: (010)58266251, E-mail: zhaoxl710@sina.com

金玉兰,女,博士,主任医师,通讯作者。Tel: (010)58268684, E-mail: jinyulan.love@163.com

膀胱镜检查 and 活检是诊断膀胱癌最可靠的方法,但因其属于有创性检查且费用较高,在临床应用中受到了很大的制约。尿脱落细胞学涂片检查是膀胱癌诊断和术后随诊的主要方法之一^[1],其特异性高、无创、操作简单、安全、费用低廉,且可以发现膀胱镜检查不易观察到的特殊部位肿瘤,因此在基层医院广泛应用。

尿脱落细胞涂片检查的缺点是敏感性低,尤其是低级别肿瘤^[2],漏诊率较高。同时,尿脱落细胞形态容易受内外界因素的影响,形态上与肿瘤细胞很难区分,导致尿脱落细胞检查的准确性明显降低。本研究将通过同一患者的尿脱落细胞涂片及膀胱镜活检 HE 染色切片进行对比观察,分析尿脱落细胞形态改变特点及影响因素,探讨降低假阴性及假阳性率的方法,以便提高尿脱落细胞病理诊断的准确性。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 11 月~2014 年 7 月在北京大学首钢医院进行尿脱落细胞学检查,后又行膀胱镜活检病例 735 例,其中男性 551 例,女性 184 例,年龄 28~91 岁,中位年龄 69 岁。巴氏染液及 HE 染液均购自北京亿舟联华公司。

1.2 尿液的采集与制片 连续 3 天留取晨起后新鲜尿行细胞学检查,不少于 50 ml。送检尿液应在 2 h 内制片。应用细胞离心机离心后,弃上清,将细胞直接涂于载玻片上。制片后立即投入 90% 乙醇固定 30 min,行巴氏染色。巴氏染色步骤:(1)将固定后的涂片入水、苏木精染核、盐酸乙醇分化、返蓝。(2)70%、80%、95% 乙醇逐级脱水各 1 min。(3)橙黄-G6 3~5 min。(4)95% 乙醇 I、II 缸洗各 1 min。(5)EA36 5 min。(6)95% 乙醇 I、II 缸洗各 1 min。(7)无水乙醇 I、II 缸洗各 1 min。(8)二甲苯 I、II 缸透明各 1 min。(9)中性树胶封固。3 天后行膀胱镜下活体组织检查,常规 HE 染色。

1.3 细胞学诊断 由两位有 10 年以上工作经验,中级以上职称的高年资病理医师进行双盲阅片,取结果一致者。根据脱落细胞学结果分为阴性组、可疑组和阳性组,以活检组织学诊断为标准,对其数据进行统计学分析。细胞学诊断标准如下:(1)阴性组:3 次结果均未找到癌细胞及非典型细胞,即为阴性。(2)阳性组:3 次送检中发现 1 次癌细胞即判为阳性。(3)可疑组:3 次送检中任何 1 次发现细胞形态介于良性细胞和恶性细胞之间,呈轻~中度异型,

不足以诊断为癌,即判为可疑组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;定性资料采用频数及构成比进行统计描述;采用 Cochran-Armitage 趋势检验分析不同等级的变化趋势,并采用 ROC 曲线分析指标的诊断意义;多因素的分析采用 Logistic 回归分析;所有检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿脱落细胞学和组织学检查结果 735 例患者中,男性 551 例(74.97%),女性 184 例(25.03%),年龄 28~91 岁,中位年龄 69 岁。细胞学检查:(1)阳性组 187 例(25.44%),其中 184 例恶性(图 1),3 例为假阳性(1 例腺性膀胱炎,1 例膀胱癌术后灌注化疗,1 例肾结石),假阳性率为 0.8%;(2)可疑组 186 例(25.31%),其中 67 例恶性(19 例高级别尿路上皮癌,47 例低级别尿路上皮癌,1 例低度恶性潜能的尿路上皮肿瘤,2 例小细胞癌),119 例为良性反应性改变(4 例输尿管结石,1 例腺性尿道炎,4 例腺性膀胱炎,6 例息肉性膀胱炎,2 例囊性膀胱炎,1 例息肉性输尿管炎,4 例真菌性膀胱炎,5 例肾结石,5 例长期插导尿管,1 例肾囊肿,5 例肾透明细胞癌,2 例神经性尿潴留,1 例膀胱肉芽肿性炎,15 例前列腺癌,10 例术后治疗性反应,1 例肾血管平滑肌脂肪瘤,20 例前列腺增生,1 例膀胱结石,3 例肉芽组织,5 例肾盂灌注,23 例重度炎症)(图 2);(3)阴性组 362 例(49.25%),其中恶性 90 例(29 例高级别尿路上皮癌,60 例低级别尿路上皮癌,1 例原发中分化腺癌,1 例混合性低分化尿路上皮癌和神经内分泌癌),假阴性率为 32.85%。可疑组及阴性组中,组织活检诊断为癌者 157 例,其中高级别尿路上皮癌 48 例(30.57%),低级别尿路上皮癌和低度恶性潜能的尿路上皮肿瘤共 107 例(68.15%)。

2.2 细胞学和组织学诊断的符合率 187 例细胞学阳性组中,184 例组织学诊断为癌,阳性率为 98.40%;186 例细胞学可疑组中,67 例组织学诊断为癌,阳性率为 36.02%;362 例细胞学阴性组中,90 例组织学诊断为癌,阳性率为 24.86%;随着细胞学诊断由阴性、可疑、阳性程度的增加,癌的比率增加,Cochran-Armitage 趋势检验结果差异有统计学意义($Z = 15.83, P < 0.001$)。

2.3 尿脱落细胞学诊断 ROC 曲线分析 以组织

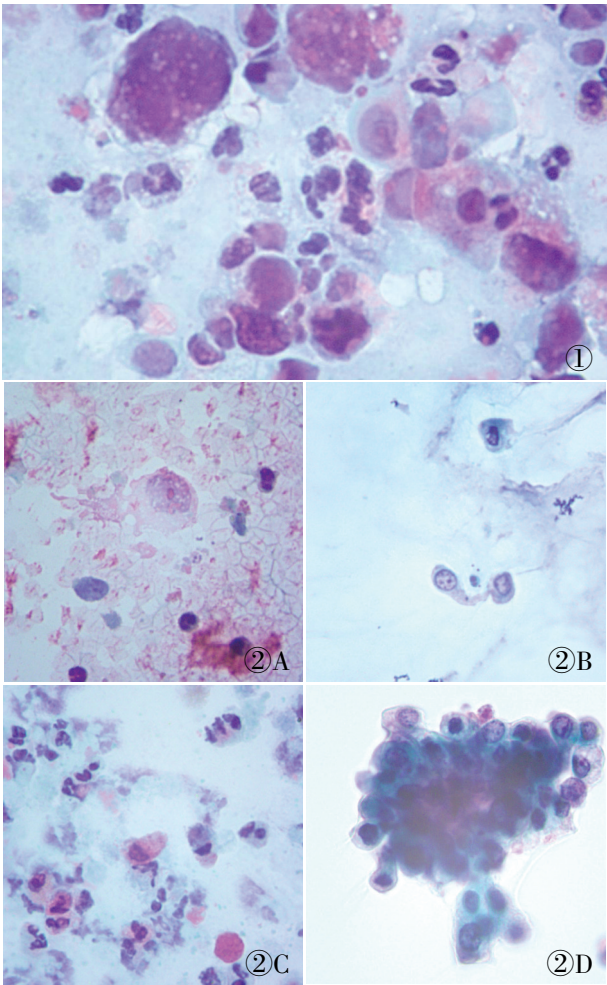


图1 高级别尿路上皮癌涂片中可见大量核异型细胞,核质比增高,核型不规则,核仁明显,核呈粗颗粒状,巴氏染色 图2 尿脱落细胞中反应性病变的细胞形态学改变,巴氏染色:A.前列腺癌内分泌治疗后病例:细胞增大,核质比高,核仁明显,细胞退变,核内可见较多小空泡;B.膀胱结石病例:细胞反应性增大,呈蝌蚪状,核固缩,偏向一侧,细胞核呈空泡状,可见小核仁;C.前列腺增生伴尿潴留:细胞增大,核质比略增高,染色质增粗,胞质红染,背景中可见多量炎细胞浸润;D.腺性膀胱炎的细胞改变:细胞大,部分细胞核偏向一侧,核染色质呈粗颗粒状,核质比增高,胞质粉染,经常可见脱落的细胞集团,核仁明显,但核型尚规则

学病理诊断的结果为标准,细胞学诊断 ROC 曲线下面积 AUC(95% CI) 为 0.800(0.767 ~ 0.834),差异有统计学意义($P < 0.001$,图3);当细胞学诊断以阴

性为 Cutoff 值时,诊断的灵敏性为 75.1%,特异性为 69.6%,诊断准确率为 72.1%(Youden 指数 = 0.447);当细胞学诊断以可疑为 Cutoff 值时,诊断的灵敏性为 54.2%,特异性为 98.5%,诊断准确率为 78.4%(Youden 指数 = 0.527)。

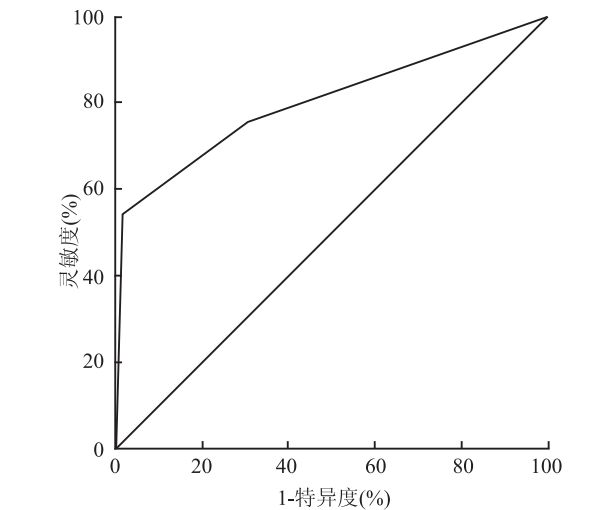


图3 细胞学诊断 ROC 曲线分析

2.4 影响组织学诊断的单因素 Logistic 回归分析

以组织学诊断结果为因变量,年龄、性别、细胞学诊断分别为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示:年龄对癌的发生率有影响,每增加 1 岁,组织学确诊癌的风险提高 1.04(1.03 ~ 1.05)倍,差异有统计学意义($P < 0.001$);患者经细胞学诊断为阳性相对于诊断为阴性的结果,组织学诊断为癌的风险提高 101.39(43.36 ~ 237.09)倍;患者经细胞学诊断为可疑相对于诊断为阴性的结果,组织学诊断为癌的风险提高 2.03(1.38 ~ 2.98)倍,差异有统计学意义;性别差异无统计学意义($P = 0.655$,表1)。

2.5 影响组织学诊断的多因素 Logistic 回归分析

以组织学诊断结果为因变量,年龄、细胞学诊断为自变量,进行逐步回归分析,结果显示:年龄对癌的发生率有影响,每增加 1 岁,组织学确诊癌的风险提高 1.03(1.01 ~ 1.05)倍,差异有统计学意义($P < 0.001$);患者经细胞学诊断为阳性相对于诊断为阴

表1 影响组织学诊断的单因素 Logistic 回归分析

分组	β	std	χ^2 值	P 值	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
性别(女性 vs 男性)	-0.08	0.170	0.19	0.655	0.93	0.66	1.29
年龄(岁)	0.04	0.005	46.03	<0.001	1.04	1.03	1.05
细胞学诊断							
可疑 vs 阴性	0.71	0.190	12.98	0.003	2.03	1.38	2.98
阳性 vs 阴性	4.62	0.430	113.59	<0.001	101.39	43.36	237.09

表2 影响组织学诊断的多因素 Logistic 回归分析

分组	β	std	χ^2 值	P 值	OR	95% CI for OR	
						Lower	Upper
常数项	-3.07	0.51	36.79	<0.001			
年龄(岁)	0.03	0.01	15.05	<0.001	1.03	1.01	1.05
细胞学诊断							
可疑 vs 阴性	0.60	0.20	8.89	0.003	1.82	1.23	2.69
阳性 vs 阴性	4.49	0.44	106.37	<0.001	88.81	37.86	208.33

性的结果,组织学诊断为癌的风险提高 88.81 (37.86 ~ 208.33) 倍;患者经细胞学诊断为可疑相对于诊断为阴性的结果,组织学诊断为癌的风险提高 1.82 (1.23 ~ 2.69) 倍,差异有统计学意义;Logistic 回归方程的预测效果为 82.4% (表 2)。

3 讨论

本组实验结果显示,尿路上皮癌的发生与患者年龄呈正相关,与性别无明显差异。在三组细胞学分组中,可疑组中阳性率明显高于阴性组,这提示在尿涂片中见到非典型细胞要提高警惕,避免漏诊;阴性组中的 2 例假阳性病例(1 例膀胱癌术后灌注化疗和 1 例肾结石)及可疑组中的 57 例反应性改变病例(5 例长期插导尿管,1 例肾囊肿,5 例肾透明细胞癌,2 例神经性尿潴留,15 例前列腺癌,10 例术后治疗性反应,1 例肾血管平滑肌脂肪瘤,1 例膀胱结石,5 例肾盂灌注)均可以通过与临床询问详细的临床病史来避免过诊,同时,这也提示阳性及可疑病例进一步做膀胱镜活检具有必要性。临床医师要与病理医师及时沟通,并填写详细完整的病理检查申请单,这样可以很大程度上减少漏、误诊的发生,尤其是对于异型性不明显的低级别尿路上皮癌与反应性细胞的改变,可大大提高细胞学诊断的敏感性及准确性。

泌尿系肿瘤细胞代谢旺盛,且多位于黏膜表面,易脱落,即使在发病早期也可以通过细胞学方法及及时发现并诊断。尿脱落细胞学检查对于高级别肿瘤,尤其是膀胱镜难于觉察的扁平肿瘤,是一种非常有效的检查方法^[3,4],且不受肿瘤部位的限制,与膀胱镜检查相比具有一定的优势。

尿脱落细胞学对尿路上皮癌的特异性高,但其应用受限于较高的假阴性率(30% ~ 50%)^[5],对低级别尿路上皮癌尤为明显。该观点与本文结果一致,文中细胞学假阴性率为 32.85%,未明确诊断的低级别肿瘤占有所有未确诊恶性肿瘤的 68.15%。同时,泌尿系结石、严重感染^[6]、长期插导尿管或灌注化疗、放疗等均可引起细胞形态改变,使其形态上与肿瘤细胞很难区分,也会影响其细胞学诊断的准确

性。Brown 等^[7]收集膀胱癌患者连续 3 天的尿液标本,阳性率分别为第 1 天 41%,第 2 天 41%,第 3 天 61%。结果提示连续数日分次采集标本也是提高尿脱落细胞学敏感性的方法之一。

尿或膀胱冲洗液脱落细胞恶性形态学特点能帮助原发或复发尿路上皮癌的诊断。然而对于那种缺乏明显细胞和核异型性的病例,太多的假阴性使细胞病理学诊断结果并不可靠。2005 年 UroVvision 试剂盒被批准用于膀胱癌的诊断。该试剂盒通过荧光原位杂交法,探测尿脱落细胞中第 3、7、17 号染色体拷贝数的变化和(或)9p21 的缺失突变,有上述异常的细胞考虑为膀胱癌的可能性大。有研究表明^[8-10],该检查具有较高的敏感性(70% ~ 96%)和特异性(65% ~ 96%)。其中 FISH 对高级别肿瘤敏感性高于低级别肿瘤,并且对初发和复发膀胱癌的诊断均有较高价值。近年来,随着端粒酶、surivin、BTA 等尿液中膀胱肿瘤标志物的应用,早期无创诊断膀胱癌的能力得到一定程度的提高,已有多个产品在美国批准上市,但这些方法的特异性不及细胞学,且技术较为复杂,还未能取代脱落细胞学的地位^[11-13]。

目前,尿液脱落细胞学检查是临床泌尿系肿瘤的有效筛查手段^[14,15],明显优于其他方法,应大力推广,尤其是基层医院的首选和常规的筛查方法。作者下一步的研究方向是联合应用尿脱落细胞学及肿瘤标志物对膀胱癌进行早期诊断,并且寻找特异性和敏感性更高的诊断指标及标志物,从而降低假阳性率和假阴性率。

参考文献:

- [1] 那彦群,叶章群,孙光,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:30.
- [2] Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder[J]. Eur Urol, 2008,54(2):303-14.
- [3] Wiener H G, Mian C, Haitel A, et al. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer[J]. Urol, 1998,159(6):1876-80.

(下转第 868 页)

关,因其治疗方式与肾癌不同,故明确诊断对患者治疗及预后评估具有重要意义。

参考文献:

- [1] Ladha A, Haider G. Primary renal lymphoma[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008,18(9):584-5.
- [2] Freeman C, Berg J W, Cutler S J. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas[J]. Cancer, 1972,29(1):252-60.
- [3] Hans C P, Weisenburger D D, Greiner T C, *et al.* Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. Blood, 2004, 103(1):275-82.
- [4] Kandel L B, McCullough D L, Harrison L H, *et al.* Primary renal lymphoma. Does it exist[J]? Cancer, 1987,60(3):386-91.
- [5] Farrow G M, Harrison E G Jr, Utz D C, *et al.* Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults[J]. Cancer, 1968,22(3):545-50.
- [6] Jindal B, Sharma S C, Das A, *et al.* Indolent behaviour of low-grade B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the kidney[J]. Urol Int, 2001,67(1):91-3.
- [7] Stallone G, Infante B, Manno C, *et al.* Primary renal lymphoma does exist: case report and review of the literature[J]. J Nephrol, 2000,13(5):367-72.
- [8] Kambham N, Markowitz G, Tanji N, *et al.* Idiopathic hypocomplementemic interstitial nephritis with extensive tubulointerstitial deposits[J]. Am J Kidney Dis, 2001,37(2):388-99.
- [9] Truong L D, Caraway N, Ngo T, *et al.* Renal lymphoma. The diagnostic and therapeutic roles of fine-needle aspiration[J]. Am J Clin Pathol, 2001,115(1):18-31.
- [10] Yasunaga Y, Hoshida Y, Hashimoto M, *et al.* Malignant lymphoma of the kidney[J]. J Surg Oncol, 1997,64(3):207-11.
- [11] Ferry J, Harris N, Papanicolaou N, *et al.* Lymphoma of the kidney. A report of 11 cases[J]. Am J Surg Pathol, 1995,19(2):134-44.
- [12] Ageitos A R, Bruno J F, Vazquez A M, *et al.* Bilateral primary renal Burkitt lymphoma presenting with acute renal failure[J]. An Pediatr (Barc), 2010,73(4):199-201.
- [13] Pinggera G M, Peschel R, Buttazoni A, *et al.* A possible case of primary renal lymphoma: a case report[J]. Cases J, 2009,2:6233.
- [14] Tornroth T, Heiro M, Marcussen N, *et al.* Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy[J]. Am J Kidney Dis, 2003,42(5):960-71.
- [15] Arranz Arijia J A, Carrion J R, Garcia F R, *et al.* Primary renal lymphoma: report of 3 cases and review of the literature[J]. Am J Nephrol, 1994,14(2):148-53.
- [16] Cupisti A, Riccioni R, Carulli G, *et al.* Bilateral primary renal lymphoma treated by surgery and chemotherapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004,19(6):1629-33.
- [17] 朱雄增, 李小秋. 恶性淋巴瘤病理学进展评析[J]. 中华病理学杂志, 2009,38(11):721-3.
- [18] Mitsunobu F, Mifune T, Hosaki Y, *et al.* Enhanced peripheral leukocyte leukotriene production and bronchial hyperresponsiveness in asthmatics[J]. Eur Respir J, 2000,16(3):504-8.
- [19] 张强, 赵彦宗, 岳中瑾, 等. 原发性肾脏淋巴瘤2例报道并文献复习[J]. 现代泌尿外科杂志, 2012,17(2):183-4.

(上接第 863 页)

- [4] Hudson M, Liss A, Herr H W. Carcinoma in situ of the bladder[J]. J Urol, 1995,153(3):564-72.
- [5] Wiener H G, Vooijs G P, Van T H B. Accuracy of urinary cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer[J]. Acta Cytol, 1993,37(2):163-9.
- [6] Sokolova I A, Halling K C, Jenkins R B, *et al.* The development of a multitarget, multicolor fluorescence in situ hybridization assay for the detection of urothelial carcinoma in urine[J]. J Mol Diagn, 2000,2(3):116-23.
- [7] Brown F M. Urine cytology. It is still the gold standard for screening[J]. Urol Clin North Am, 2000,27(1):25-37.
- [8] Malkhasian K A, Petrov S V, Ul'ianin M, *et al.* Use of fluorescent in situ hybridization in the cytogenetic diagnosis of urinary bladder urothelial carcinoma[J]. Vopr Onkol, 2011,57(4):462-9.
- [9] Xu C, Zeng Q, Hou J, *et al.* Utility of a modality combining FISH and cytology in upper tract urothelial carcinoma detection in voided urine samples of Chinese patients[J]. Urology, 2011,77(3):636-41.
- [10] Jia X Y, Yu Q, Zhang Z H, *et al.* Targeting bladder tumor cells in voided urine of Chinese patients with FITC-CSNRDARRC peptide ligand[J]. Onco Targets Ther, 2012,5:85-90.
- [11] Erdem E, Dikmen G, Atsu N, *et al.* Telomerase activity in diagnosis of bladder cancer[J]. Scand J Urol Nephrol, 2003,37(3):205-9.
- [12] Shariat S F, Casella R, Khoddami S M, *et al.* Urine detection of survivin is a sensitive marker for the noninvasive diagnosis of bladder cancer[J]. J Urol, 2004,171(2 Pt 1):626-30.
- [13] Bassi P F, Mostaccio G, Pappagallo G L, *et al.* BTA tests in the diagnosis and follow-up of superficial bladder cancer[J]. Arch Ital Urol Androl, 2003,75(2):105-9.
- [14] Milicic V, Prvulovic I, Panda N, *et al.* Diagnostic value of cytology of voided urine[J]. Coll Antropol, 2014,38(2):617-20.
- [15] Raghavan D, Shipley W U, Garnick M B, *et al.* Biology and management of bladder cancer[J]. N Engl J Med, 1990,322(16):1129-38.