

# Zytologie der ableitenden Harnwege

## Zwischen Zweifel und Gewissheit

### Einleitung und Zielsetzung

Die Zytologie des Harntrakts wird seit Jahrzehnten erfolgreich für die Diagnose und Nachkontrolle von urothelialen Neoplasien verwendet. Dennoch wird deren Wert und Aussagekraft immer wieder infrage gestellt. Ein Hauptproblem ist das Fehlen einer allgemein anerkannten Klassifikation in der Harntraktzytologie, was sich in einer Vielzahl von laborspezifischen Diagnoseeinteilungen äußert und mitunter zu Kommunikations- und Verständnisproblemen von babylonischem Ausmaß führt. Dazu kommen die komplexen klinisch-pathologischen Zusammenhänge, welche auf der völlig unterschiedlichen klinischen Bedeutung verschiedener urothelialer Tumortypen und komplexen Nachsorge- und Behandlungsschemata beruhen. Daneben müssen Befundung und Interpretation an die sich wandelnden Konzepte der histopathologischen Einteilung der urothelialen Neoplasien angepasst werden. Der sinnvolle Einsatz von molekularen Zusatzmethoden für eine verbesserte Diagnostik von Urotheltumoren stellt eine weitere Herausforderung dar.

Wir geben in dieser Arbeit eine Übersicht über die zytomorphologischen Kriterien für die Diagnostik von urothelialen Neoplasien, diskutieren deren Interpretation und schlagen ein Klassifikationssystem vor. Darüber hinaus diskutieren wir die Bedeutung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in der Harntraktzytologie.

### Versand und Aufarbeitung von Urin und Spülflüssigkeiten

Spontanurin, Harnblasenspülung und Spülungen des oberen Harntrakts sind die häufigsten Materialien. Die adäquate Verarbeitung des Materials ist Voraussetzung für eine aussagekräftige zytologische Diagnose. Die ganze Probe wird sofort nach Miktion oder Spülung mit 50%igem Alkohol im Verhältnis 1:1 versetzt. Der Alkohol dient in dieser Konzentration der Konservierung und nicht der Zellfixation. Mit dieser einfachen Methode sind die Urinzellen auch nach bis zu 3 Tagen gut beurteilbar. Am häufigsten wird das Material zu Zytozentrifugenpräparaten („Zytospins“) verarbeitet. Zwei Zytospins gelten als repräsentativ. Zentrifugation mit Herstellung von gewöhnlichen Ausstrichpräparaten ist bei reichlich Sediment sinnvoll, ansonsten aber nicht optimal. Flüssigkeitsbasierte Dünnschichtpräparationen führen gegenüber der Zytozentrifugation zu keiner diagnostischen Verbesserung, sind aber mit höheren Kosten verbunden [10, 11, 18].

### Klassifikation und Befunddiktion in der Harntraktzytologie

Die Klassifikation zytologischer Befunde der ableitenden Harnwege erfolgt international uneinheitlich [9, 12]. Eine Umfrage unter 176 Teilnehmern eines Online-Urinzytologie-Quiz ergab, dass mindestens 29 unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet werden [4]. Ein internationales Konsenssystem, wie es für die gynäkologische Zytologie mit der

Bethesda-Klassifikation etabliert wurde, existiert für die Harntraktzytologie derzeit nicht. Das in Basel und auch mehrheitlich in Skandinavien verwendete System wurde von den meisten Teilnehmern unserer Online-Umfrage favorisiert (28%; [4, 13]). Alle Klassifikationssysteme zielen letztlich auf die Abgrenzung „echter“, gefährlicher „High-grade-Urothelkarzinome“ („High-grade-UC“) von den übrigen Veränderungen.

Folgende Überlegungen und Erkenntnisse sind Grundlagen für die Klassifikation der Harntraktzytologie:

1. Die Kategorisierung eines Kontinuums zytomorphologischer Veränderungen kann immer nur eine Annäherung an die Wahrheit sein und geht immer mit einer gewissen Interobserver-Variabilität einher.
2. Die zytologische Diagnose von „High-grade-UC“ und Carcinoma in situ ist einfach und spezifisch. Voraussetzung ist die Kenntnis von Veränderungen, die dem Ungeübten ein „High-grade-UC“ vortäuschen können (vor allem „Decoy-Zellen“, degenerative Atypien und radiogene Veränderungen).
3. Eine sichere zytologische Diagnose von (flachen oder papillären) „low-grade“ urothelialen Neoplasien ist meistens unmöglich, was vor allem für Papillome, PUNLMP („papilläre urotheliale Neoplasie mit niedrig malignem Potenzial“) und das gut differenzierte Urothelkarzinom zutrifft (G1 gemäß WHO 1973). Die Diagnose dieser Läsionen besitzt nur eine geringe klinische Bedeutung, da es

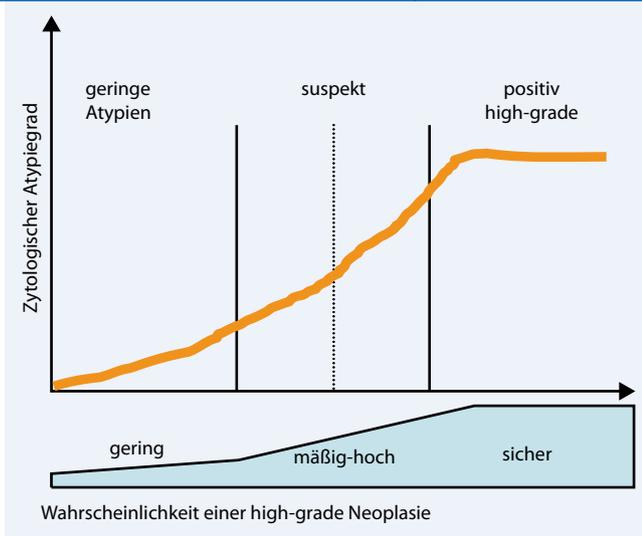


Abb. 1 ◀ Zytologischer Atypiegrad und Klassifikation in der Harntraktzytologie

**Vorschlag für ein Klassifikationssystem**

Basierend auf unseren eigenen Erfahrungen und den Daten aus der Literatur empfehlen wir für die Urinzytologie der ableitenden Harnwege folgendes Klassifikationssystem:

**Unzureichend (Syn.: nicht repräsentativ)**

Angabe der Gründe: schlechter Zellerhalt, kein Zellmaterial oder zu wenig Zellmaterial. Wir fordern als minimale Zellzahl 50 Urothelien pro Zytospinarea. Für Spülzytologien ist eine Zellzahl von 100–400 pro Zytospinarea ideal.

**Negativ (ohne Tumorzellen)**

Unveränderte Urothelien oder reaktive Veränderungen. Bei reaktiven Veränderungen finden sich häufig viele Deckzellen mit vergrößerten und teils multiplen und größenvariablen runden Zellkernen bei unveränderter Kern-Plasma-Relation. Das Zytoplasma ist meist aufgelockert und zeigt oft eine perinukleäre, fein vakuolierte Zone.

**Zweifelhaft (Syn.: unklare Atypien)**

Hier finden sich geringgradige Kernatypien, die oft reaktiver Natur sind, aber nicht sicher von Zellen einer „Low-grade-Neoplasie“ abgegrenzt werden können. Wichtigstes zytologisches Merkmal für eine „low-grade“ urotheliale Neoplasie ist die Gleichförmigkeit der Zellpopulation. Die nukleären Atypien sind allenfalls geringgradig ausgeprägt. Der Zellkern liegt zentral, besitzt eine regelmäßige Kernkontur, ein ungestörtes Chromatin sowie eine zarte Kernmembran. Gelegentlich erkennt man Kernfurchen. Die Kern-Plasma-Relation kann leicht erhöht sein. Bei unauffälliger Zystoskopie und unauffälliger Bildgebung des oberen Harntrakts hat diese Diagnose meist keine unmittelbare klinische Relevanz.

**Suspekt (Syn.: verdächtig)**

Der Befund ist suspekt auf eine urotheliale Neoplasie, reicht aber für eine sichere Diagnose nicht aus. Je nach Ausmaß der

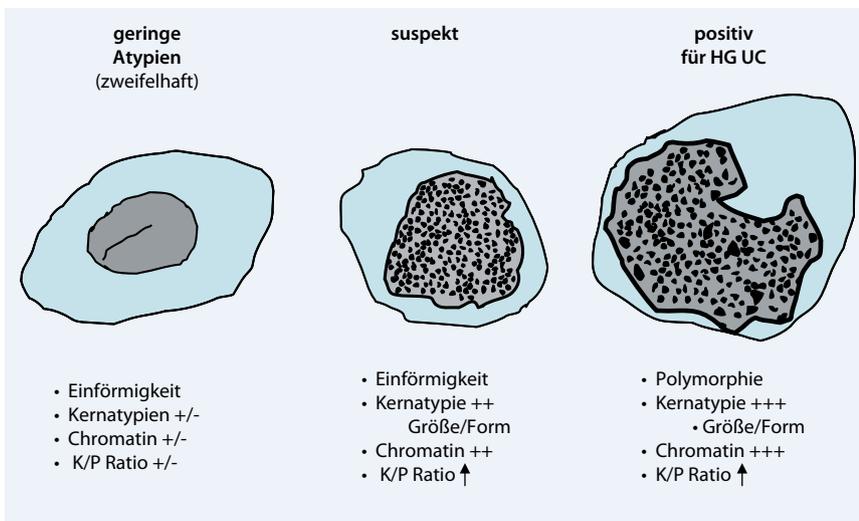


Abb. 2 ▲ Schema der zytologischen Kategorien „zweifelhaft“, „suspekt“ und „positiv für High-grade-Urothelkarzinom“

sich praktisch nie um lebensbedrohliche Veränderungen handelt. Deshalb wurde kürzlich auch vorgeschlagen, den Begriff „Karzinom“ für diese Veränderungen ganz zu vermeiden und sie in der Kategorie „low-grade“ urotheliale Neoplasien zusammenzufassen [17].

- Ob ein UC invasiv ist oder nicht, lässt sich zytologisch nicht entscheiden.
- Es existiert eine Grauzone zwischen „High-grade“- und „Low-grade-UC“. Dazu gehört eine Subgruppe der „Low-grade-UC“, die früher gemäß WHO 1973 einem Grad 2 zugeordnet wurde und heute teilweise zu den „Low-grade-UC“ und teilweise zu den „High-grade-UC“ gehört. Die „Low-grade-Tumoren“ aus

dem besser differenzierten Spektrum der ehemaligen G2-Tumoren nach WHO 1973 führen meist zu zytologisch suspekten Befunden. Sie lassen sich aber gelegentlich auch affirmativ diagnostizieren.

- Zwischen den eindeutigen Diagnosen „negativ“ und „positiv“ für „High-grade-UC“ liegt ein Bereich von nichtaffirmativen Diagnosen. In diesem Bereich geht es in erster Linie darum, die Wahrscheinlichkeit einer „low-grade“, oder „high-grade“, urothelialen Neoplasie möglichst genau abzuschätzen (▣ Abb. 1).

Atypien und Erfahrung des Untersuchers kann die Diagnose einer (mindestens „low-grade“) urothelialen Neoplasie mit hoher Wahrscheinlichkeit gestellt werden. Die unter „positiv“ beschriebenen Kriterien sind teilweise vorhanden.

### Positiv (mit Tumorzellen)

Im Falle einer „high-grade“ urothelialen Neoplasie meist eine Blickdiagnose. Unmittelbar erkennbare ausgeprägte Kernatypien in Form von vergrößerten Kernen, Polymorphie, Hyperchromasie, unregelmäßig verteiltem Chromatin und unregelmäßiger Kernkontur. Hohe Kern-Plasma-Relation. Im Falle von „Low-grade-Neoplasien“ sind die Veränderungen subtiler, können aber manchmal dennoch eindeutig sein. Besonders wegweisend: exzentrische Lage der Zellkerne, hohe Kern-Plasma-Relation, dunkel angefarbtes und unregelmäßig verteiltes Kernchromatin, diskrete Unregelmäßigkeiten und Verbreiterung der Kernmembran. Die Zellkerne sind oft dunkel und hyperchromatisch. Daneben existiert auch eine Variante mit mehr vesikulären, hellen Zellkernen.

Die zytologischen Kriterien für die Klassifikationen sind in [Abb. 2](#) dargestellt und in [Abb. 3 a–d](#) mit Beispielen illustriert.

### Kommentar zu der zytologischen Diagnose

Die bloße Angabe der diagnostischen Kategorie spiegelt die Komplexität der klinisch-zytologischen Zusammenhänge nur ungenügend wider. Deshalb sollte die Diagnose – vor allem im Fall der nicht-definitiven Diagnosen („zweifelhaft“ und „suspekt“) – stets von einem Kommentar begleitet sein. Es empfiehlt sich auch, die Kategorie so weit wie möglich näher einzugrenzen. Beispiele:

- Positiv (mit Tumorzellen), mindestens CIS.
- Positiv (mit Tumorzellen), diagnostisch für „High-grade-UC“.
- Positiv (mit Tumorzellen), am ehesten „High-grade-UC“.
- Positiv (mit Tumorzellen), mindestens „Low-grade-UC“.
- Positiv (mit Tumorzellen), am ehesten „Low-grade-UC“.

Pathologie 2009 · [Suppl 2] 30:173–178 DOI 10.1007/s00292-009-1190-8  
© Springer Medizin Verlag 2009

L. Bubendorf · P. Dalquen · S. Savic

## Zytologie der ableitenden Harnwege. Zwischen Zweifel und Gewissheit

### Zusammenfassung

Wenig differenzierte Urothelkarzinome und das bioptisch oft schwierig fassbare Carcinoma in situ lassen sich im Gegensatz zu den „low-grade“ urothelialen Neoplasien in der Urinzytologie zuverlässig diagnostizieren. Wir empfehlen folgendes Klassifikationssystem: negativ, zweifelhaft, suspekt und positiv. Angesichts der komplexen klinisch-pathologischen Zusammenhänge sollte die Klassifikation stets von einem Kommentar begleitet sein. Die 2004 WHO-Klassifikation der urothelialen Tumoren stellt die klinisch weniger relevanten „Low-grade-Tumoren“ den klinisch relevanten „High-grade-Tumoren“ gegenüber, die sich zytologisch meist als „positiv“ klassifizieren lassen. Die zytologische Diagnose der zystoskopisch meist sichtbaren „Low-grade-Neoplasien“ ist klinisch nicht dringlich.

Urotheliale Neoplasien zeichnen sich im Gegensatz zu reaktiven Veränderungen durch chromosomale Aberrationen aus. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) mit mehreren DNS-Sonden eignet sich deshalb für die Abklärung unklarer Befunde. Bei eindeutig positiver Zytologie ist eine FISH-Untersuchung dagegen nicht notwendig. Eine standardisierte Diagnoseformulierung und die Möglichkeit zu weiteren Abklärungen mittels FISH erhöhen den diagnostischen Stellenwert der Harntraktzytologie.

### Schlüsselwörter

Urinzytologie · Klassifikation · Urothelkarzinom · Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

## Cytology of the urinary tract. Between uncertainty and clarity

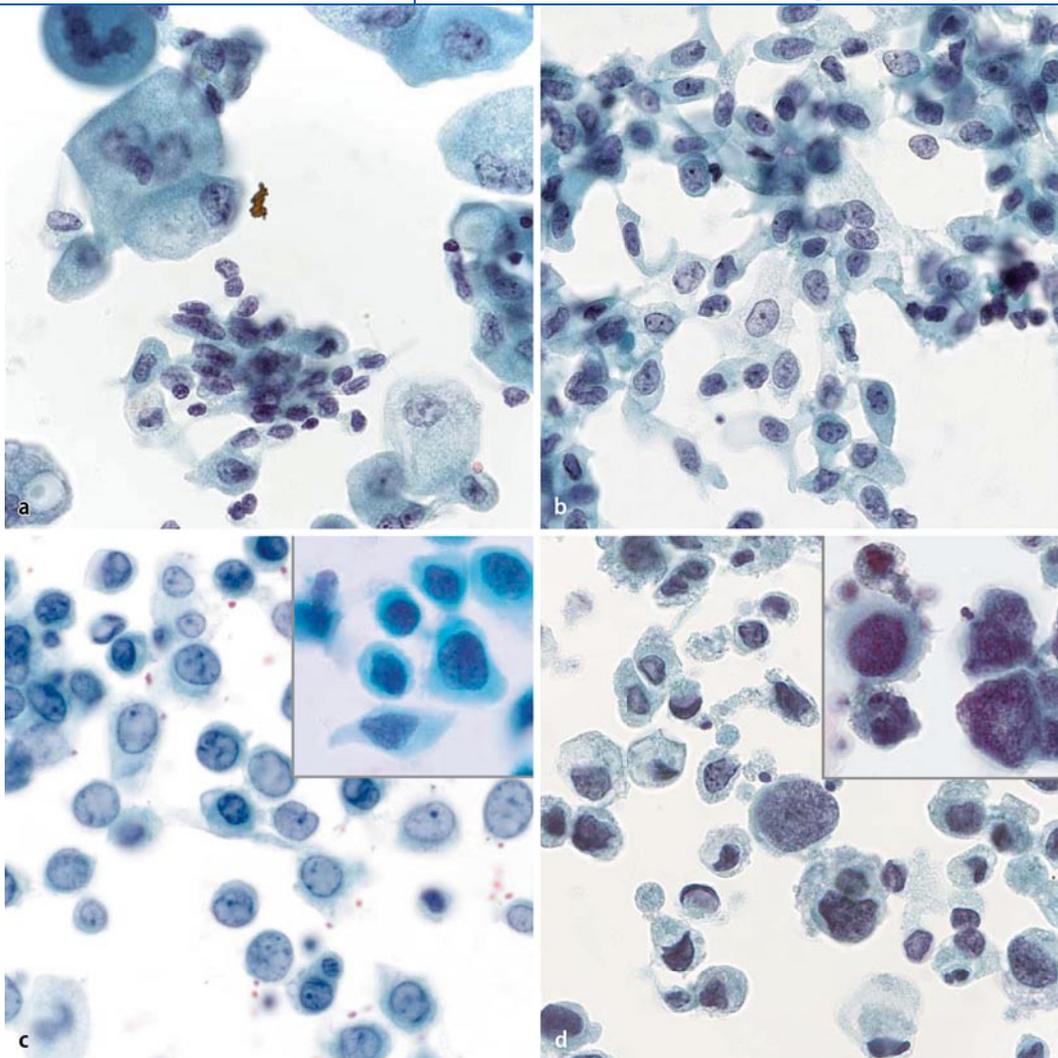
### Abstract

Reliable detection of poorly differentiated urothelial carcinoma and the detection of carcinoma in situ, which is often invisible by cystoscopy, are the undisputed strength of urinary cytology. In contrast, well-differentiated urothelial tumors are often missed by cytology. We suggest the following classification: negative, questionable, suspicious, and positive. Due to the complex clinico-pathological associations, the classification should always be accompanied by an appropriate commentary. The WHO 2004 classification separates the clinically less important low-grade tumors from the clinically relevant high-grade tumors, usually classified as

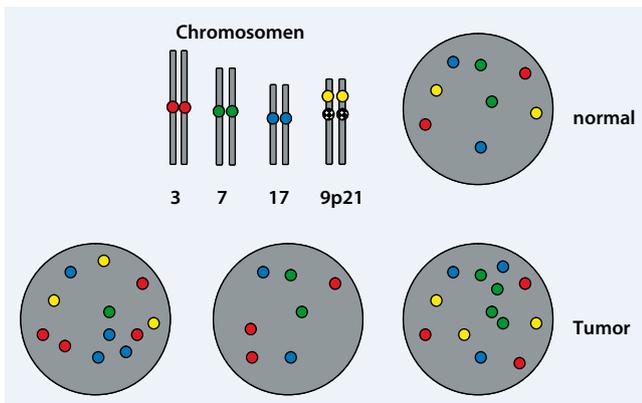
“positive” by cytology. A cytological diagnosis of low-grade tumors by cytology is of minor clinical importance. Most urothelial neoplasias are characterized by chromosomal aberrations. This makes multi-target fluorescence in situ hybridization (FISH) assay suitable for the clarification of non-definitive cytology. In contrast, positive cytology does not need further confirmation by FISH analysis. Standardized diagnosis and the possibility for supplementary analyses increase the diagnostic value of urinary cytology.

### Keywords

Urinary cytology · Classification · Urothelial carcinoma · Fluorescence in situ hybridization



**Abb. 3** ◀ Typische Beispiele aus den diagnostischen Kategorien. **a**, „Negativ“ – hier: reaktive Veränderungen. **b**, „Zweifelhaft“ (leichte Atypien) – hier: pTa, low-grade (WHO 1973: G1). **c**, „Positiv“ (mit Tumorzellen), am ehesten Low-grade-UC; 2 Kerntypen: blasse Kerne, hyperchromatische Kerne. **d**, „Positiv“ (mit Tumorzellen), diagnostisch für High-grade-UC (mindestens CIS)



**Abb. 4** ◀ Mehrfachproben-FISH-Test zum Nachweis chromosomaler Aberrationen in der Harntraktzytologie

### Harntraktzytologie und 2004 WHO/ISUP-Klassifikation von Urotheltumoren

Das frühere Klassifikationssystem der WHO von 1973 stützte sich vor allem auf einen dreistufigen zytologischen Grad (Grad 1–3). Dies erlaubte einen relativ

guten zytologischen Vergleich. Das zweistufige System der aktuellen WHO-2004-Klassifikation bei den nichtinvasiven papillären UC („low-grade“ vs. „high-grade“) muss bei der zytologischen Beurteilung berücksichtigt werden. Durch Einbezug eines Teils der früheren G2-Urothelkarzinome in die High-grade-Kategorie

hat der Anteil der „wenig differenzierten“ nichtinvasiven Urothelkarzinome von etwa 5% pTaG3 auf rund 30% pTa („high-grade“) zugenommen.

Die neue Kategorie der PUNLMP zeigt definitionsgemäß kaum zytologische Atypien und wird nicht mehr zu den Urothelkarzinomen gezählt. Da diese Neoplasien zytologisch kaum auffallen, wurde vermutet, dass die Zytologie mit dem WHO-2004-System sensitiver für die „Low-grade-UC“ wird [12]. Diese Vermutung hat sich bisher nicht bestätigt [3].

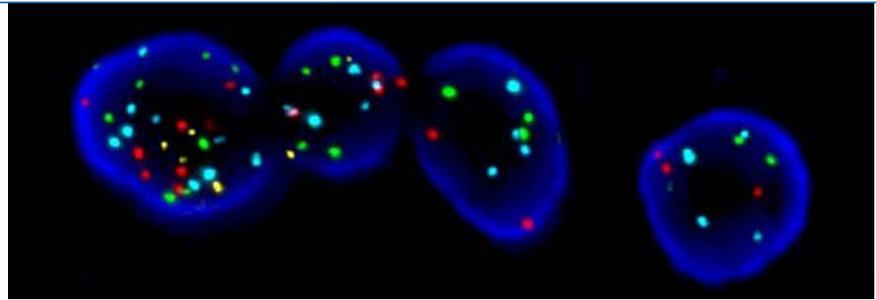
### Multi-target-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Im Gegensatz zu benignen Urothelien zeigen Urothelkarzinome häufig chromosomale Aberrationen. Solche chromosomalen Aberrationen lassen sich an zytologischen Präparaten einfach mittels FISH nachweisen. Zentromersonden eignen

sich für die Diagnose von Aneusomien (Verlust oder Vermehrung von Chromosomen) und lokusspezifische Sonden für den Nachweis von Verlusten und Zugewinnen bestimmter Gene. Die Verwendung eines Cocktails verschiedener FISH-Sonden (Abbott Molecular Inc., Des Plaines/IL, USA) erhöht die Sensitivität der Zytologie für den Nachweis urothelialer Neoplasien bei gleichzeitig hoher Spezifität [2, 5, 6, 14, 15, 21, 22]. Ein kommerziell erhältlicher Test enthält Zentromerproben für die Chromosomen 3, 7 und 17 und eine lokusspezifische Probe für die 9p21-Region (Abb. 4, 5).

Polysomien der Chromosomen 3, 7 und 17 sind beim Urothelkarzinom häufig. Partieller oder vollständiger Verlust von Chromosom 9 ist eine charakteristische Veränderung, die früh in der Entwicklung flacher oder papillärer urothelialer Neoplasien auftritt [20]. Eine Progression geht meist mit chromosomaler Instabilität und multiplen chromosomalen Aberrationen einher. Die Sensitivität des FISH-Tests liegt beim invasiven Urothelkarzinomen (pT1–4) bei 90–100%, die Spezifität bei über 95% [1]. Bei den klinisch weitaus weniger bedrohlichen, nichtinvasiven „Low-grade-UC“ (pTa, G1–2) erhöht FISH die Sensitivität der Zytologie von 25% auf 60–80%.

Im Falle von Nachsorgeuntersuchungen kann FISH dazu beitragen, auch bei negativer Zystoskopie das Rezidivrisiko genauer vorherzusagen [21, 22]. In der diagnostischen Praxis hat sich FISH vor allem für die Abklärungen unklarer Atypien bewährt [4, 7, 15, 16]. Unklare Atypien



**Abb. 5** ▲ Zellkerne eines Urothelkarzinoms mit Vermehrung aller 3 Chromosomen und gleichzeitigem Verlust von 9p21. Nur die Zelle ganz links besitzt noch ein gelbes 9p21-Signal

stellen vor allem nach intravesikaler BCG-Behandlung ein diagnostisches Problem dar. FISH bewährt sich auch besonders gut bei zytologisch unklaren Fällen aus Ureter und Nierenbecken. Im Falle einer eindeutig positiven Zytologie erübrigt sich dagegen eine FISH-Untersuchung, da „High-grade-UC“ praktisch immer FISH-positiv sind [15, 22].

Veränderungen der Chromosomenzahl sind nicht absolut spezifisch für Urothelkarzinome, sondern sind gelegentlich auch bei reaktiven Zuständen zu beobachten. Insbesondere eine Tetraploidie mit gleichmäßiger Duplikation aller Chromosomen kann ohne Weiteres auch in reaktiv veränderten Deckzellen vorkommen [8, 19]. Diese chromosomalen Veränderungen in den Deckzellen sind klinisch irrelevant. Es ist deshalb wichtig, dass solche FISH-Untersuchungen von zytologisch geschulten Personen durchgeführt werden, die in der Lage sind, Deckzellen von tiefer gelegenen Urothelien zu unterscheiden.

Unbalancierte numerische Chromosomenveränderungen und Zugewinne oder

Verluste von Chromosomenabschnitten (z. B. 9p21-Deletion) beweisen dagegen einen klonalen Prozess. Bestrahlung im kleinen Becken, z. B. wegen eines Karzinoms der Prostata oder des Uterus, führt zu klinisch weitgehend irrelevanten chromosomalen Aberrationen, die über Jahre persistieren. Die Kenntnis solcher klinischer Angaben ist für eine korrekte Interpretation von FISH-Resultaten entscheidend. Abgesehen von 9p21-Deletionen ist ein positives FISH-Resultat nach Bestrahlung diagnostisch nicht sicher verwertbar.

Eine FISH-Untersuchung sollte somit nur nach zytomorphologischer Indikationsstellung unter Kenntnis relevanter klinischer Informationen erfolgen und ist unter diesen Umständen ein wertvolles Hilfsmittel zur zytomorphologischen Beurteilung.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. L. Bubendorf**  
 Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel  
 Schönbeinstr. 40, 4003 Basel  
 Schweiz  
 lbubendorf@uhbs.ch

Hier steht eine Anzeige.

**Danksagung.** Wir danken Frau Prof. Ruth Knüchel, Direktorin des Instituts für Pathologie am Universitätsklinikum Aachen, für die konstruktiven Diskussionen, welche zu dem gemeinsamen Vorschlag eines Klassifikationssystems in der Harntraktzytologie geführt haben.

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Der Autor Prof. Dr. L. Bubendorf hat von der Firma Abbott Molecular Inc. Vortragshonorare, Forschungsdrittmittel und Studienunterstützungen erhalten.

### Literatur

- Arentsen HC, De LA Rosette JJ, De Reijke TM et al (2007) Fluorescence in situ hybridization: a multi-target approach in diagnosis and management of urothelial cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 7:11–19
- Bubendorf L, Grilli B, Sauter G et al (2001) Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 116:79–86
- Curry JL, Wojcik EM (2002) The effects of the current World Health Organization/International Society of Urologic Pathologists bladder neoplasm classification system on urine cytology results. *Cancer* 96:140–145
- Glatz K, Willi N, Glatz D et al (2006) An international telecytologic quiz on urinary cytology reveals educational deficits and absence of a commonly used classification system. *Am J Clin Pathol* 126:294–301
- Halling KC, King W, Sokolova IA et al (2000) A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 164:1768–1775
- Halling KC, Kipp BR (2008) Bladder cancer detection using FISH (UroVysion assay). *Adv Anat Pathol* 15:279–286
- Kipp BR, Halling KC, Campion MB et al (2008) Assessing the value of reflex fluorescence in situ hybridization testing in the diagnosis of bladder cancer when routine urine cytological examination is equivocal. *J Urol* 179:1296–1301, discussion 1301
- Kline MJ, Wilkinson EJ, Askeland R et al (1995) DNA tetraploidy in Feulgen-stained bladder washings assessed by image cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* 17:129–134
- Murphy WM (2006) What's the trouble with cytology? *J Urol* 176:2343–2346
- Piaton E, Faynel J, Hutin K et al (2005) Conventional liquid-based techniques versus Cytoc Thinprep processing of urinary samples: a qualitative approach. *BMC Clin Pathol* 5:9
- Piaton E, Hutin K, Faynel J et al (2004) Cost efficiency analysis of modern cytocentrifugation methods versus liquid based (Cytoc Thinprep) processing of urinary samples. *J Clin Pathol* 57:1208–1212
- Renshaw AA (2000) Compassionate conservatism in urinary cytology. *Diagn Cytopathol* 22:137–138
- Rogatsch H, Dirnhofer S, Feichtinger H (1998) Urothelial tumors and preneoplasias. Diagnostic problems and their clinical consequences. *Pathologie* 19:74–84
- Savic S, Bubendorf L (2007) Fluorescence in situ hybridization: A new diagnostic dimension in cytology. *Pathologie* 28:384–392
- Savic S, Zlobec I, Thalmann GN et al (2009) The prognostic value of cytology and fluorescence in situ hybridization in the follow-up of non-muscle-invasive bladder cancer after intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Int J Cancer* 124:2899–2904
- Skacel M, Fahmy M, Brainard JA et al (2003) Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 169:2101–2105
- Van Der Kwast T, Zlotta RZ, Fleshner N et al (2008) Thirty-five years of noninvasive bladder carcinoma. A plea for the use of papillary intraurothelial neoplasia as new terminology. *Anal Quant Cytol Histol* 30
- Voss JS, Kipp BR, Krueger AK et al (2008) Changes in specimen preparation method may impact urine cytologic evaluation. *Am J Clin Pathol* 130:428–433
- Wojcik EM, Brownlie RJ, Bassler TJ et al (2000) Superficial urothelial (umbrella) cells. A potential cause of abnormal DNA ploidy results in urine specimens. *Anal Quant Cytol Histol* 22:411–415
- Wu XR (2005) Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways. *Nat Rev Cancer* 5:713–725
- Yoder BJ, Skacel M, Hedgepeth R et al (2007) Reflex UroVysion testing of bladder cancer surveillance patients with equivocal or negative urine cytology: a prospective study with focus on the natural history of anticipatory positive findings. *Am J Clin Pathol* 127:295–301
- Zellweger T, Benz G, Cathomas G et al (2006) Multitarget fluorescence in situ hybridization in bladder washings for prediction of recurrent bladder cancer. *Int J Cancer* 119:1660–1665