

뇌척수액에서 진단된 악성 종양세포의 세포학적 분석

울산대학교 의과대학 울산대학교병원* 및 서울중앙병원 진단병리과

서재희* · 공경엽 · 강신광 · 김온자

= Abstract =

Cytologic Analysis of Malignant Tumor Cells in Cerebrospinal Fluid

Jae Hee Suh, M.D.* , Gyungyub Gong, M.D., Shin Kwang Khang, M.D., and On-Ja Kim, M.D.

Department of Pathology, Ulsan University Hospital* and Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine

Cytologic evaluation of cerebrospinal fluid(CSF) is an effective tool in diagnosing many disorders involving the central nervous system(CNS). CSF examination has been found to be of particular value in the diagnosis of metastatic carcinoma, lymphomatous or leukemic involvement of CNS and certain primary CNS tumors. As a survey of metastatic tumors to CSF and an evaluation of the preparation techniques increasing cellular yield in our laboratory, 713 CSF specimens examined between July 1995 and April 1997(1 year 10 months), were reviewed. There were 75 positive and 5 suspicious cases, the latter have had no evidence of tumors clinically. Primary tumors of 75 positive cases were classified as follows: 4(5.3%) as primary brain tumors, 40(53.3%) as secondary carcinomas, 13(17.3%) as leukemias, and 18 (24.0%) as lymphomas. The most common primary site of metastatic carcinomas was the lung in 17 cases(42.5%) followed by the stomach in 13(32.5%), breast in 8 (20.0%), and unknown primary in 2(5.0%). Four primary brain tumors were 3 cerebellar medulloblastomas and a supratentorial primitive neuroectodermal tumor (PNET). All 40 metastatic carcinomas were adenocarcinoma presented as single cells or cell clusters. Although signet ring cells were frequent in the cases of gastric primary cancers, no significant cytologic differences according to the primary site were observed. The cytologic features of leukemia and lymphoma were characterized by hypercellular smears presenting as individual atypical cells with increased N/C ratio, presence of nucleoli, and nuclear protrusions. In medulloblastomas and PNET, the principal cytologic findings were small undifferentiated cells arranged singly or in loose clusters with occasional rosetoid features.

This study suggests that the CSF cytology is useful in the diagnosis of malignancy, especially metastatic extracranial tumors and the diagnostic accuracy can be improved by increasing cellular yield using cytocentrifuge.

Key words: Cerebrospinal fluid cytology, Metastatic tumors

서 론

뇌척수액의 세포학적 검사는 지주막하 영역을 침범하는 감염성 및 염증성 질환과 원발 또는 전이성 중추 신경계 종양이 의심되는 때에 이들 질환을 확인하거나 배제할 목적으로 실시된다¹⁻⁸⁾. 뇌척수액에서의 악성세포 발견에 대한 시도 및 기록은 Bigner와 Johnston^{2, 3)}의 조사에 의하면 20세기초에 Widal등 및 Dufour에 의해 처음으로 이루어진 것으로 알려져 있으며, 이후 약 1세기의 비교적 짧은 시간 동안 괄목할 발전을 했다. 이는 임상 및 세포병리 의사들의 지속적인 관심과 노력 및 적은 양의 검체로부터 양질의 잘 보존된 세포를 획득할 수 있는 다양한 세포 표본 제작기술의 발달과 더불어 이루어졌다^{2, 3)}. 백혈병이나 악성 림프종과 같은 질환에 대한 방사선 치료나 화학요법의 발달에 따라 시기에 적절한 치료법의 선택에 있어, 종양의 중추신경계 침범 유무를 확인하는 것이 결정적이기 때문에 뇌척수액의 세포검사를 통해 이를 확인하고자하는 진단적 요구의 증가 또한 중요한 발전요인이 되었다¹⁻³⁾.

뇌척수액의 세포검사는 중추신경계질환의 진단 및 경과 추적에 필수적인 중요한 검사의 하나로서, 특히 백혈병 및 림프종 그리고 고형성 종양의 중추신경계 전이를 발견하는 것이 가장 중요한 과제가 되었다¹⁻⁸⁾. 저자들은 뇌척수액에서 흔히 발견되는 악성종양세포들에 대한 기초 자료와 이들의 중요한 세포학 소견에 대한 경험을 얻는데 의의가 있다고 생각하여 뇌척수액의 악성종양세포 진단에 최근 널리

사용되고 있는 세포원심분리법(Cytospin[®]이용)에 의한 본원에서의 경험을 분석하여 특징적인 세포학적 소견들을 요약·정리하고 문헌 고찰을 통해 비교 검토하여 보았다.

재료 및 방법

재료: 1995년 7월부터 1997년 4월까지 1년 10개월간 서울중앙병원 진단병리과에 의뢰된 713예의 뇌척수액 세포 검사물을 대상으로 하였다. 이는 같은 기간중 의뢰된 총세포학적 검사 95,788건 중 0.74%, 그리고 비부인과 검체 43,753건 중 1.63%이었다. 대부분의 검체는 요추천자에 의해 얻었고, 2예의 원발성 뇌종양은 수술중 제4뇌실에서 채취한 뇌척수액 검체였다.

방법: 의뢰된 신선한 가검물은 2,500 rpm에서 5분간 원심 침전시키고, 그 침사층 0.5~1.0 ml을 Baxter S/P[®] Vortex Mixer로 잘 혼합하여 Shandon Cytospin 3[®]을 이용하여(1,500 rpm에서 1분간) 세포도말표본을 제작하였다. 이 표본들은 즉시 95% 알코올에 30분간 고정하여 통상적인 Papanicolaou 염색을 하였고, 소수의 예에서 필요에 따라 요구되는 고정액(아세트 등)을 사용하여 고정한 후 특수 염색을 실시하였다.

슬라이드의 재검색을 통하여 악성세포 양성인 예를 선별하고 이들에 대한 조직 검사 결과 및 방사선학적 검사 결과 등과 비교 검토하여 전이성 악성종양일 경우 종양의 원발 부위를 정하였다. 원발 장기를 찾지 못하고 뇌조

직 검사에서 전이성 선암종으로 진단된 2예를 제외한 모든 악성 종양세포 출현 73예의 원발 종양에 대한 조직 및 세포 표본의 재검토가 가능하였다. 중추신경계의 전이성 병변에 대한 조직검사는 암종 40예중 13예(32.5%) 및 원발성 뇌종양 4예 모두에서 이루어졌다. 조직검사가 시행되지 않은 나머지 암종 27예(67.5%) 모두는 자기공명영상에서 하나 이상의 전이성 병변이 확인되었다. 조혈림프관내계 종양 31예의 전이성 병변에 대한 조직검사는 이루어지지 않았으며, 9예(29.0%)에서는 방사선학적으로 전이가 의심되는 소견이 있었고 나머지 22예(80.0%)는 임상 및 비정형적인 세포학적 소견에 근거하여 중추신경계 침범으로 진단하였다. 원발 종양이 확인되지 않으면서 소수의 비정형 세포의 출현을 보이는 5예가 있었는데, 본 연구 시행 시점까지 평균 10.2개월(범위 5.6~18개월)간의 임상적 추적 관찰 결과 특이한 변화를 보이지 않아 의의를 알 수 없는 비정형 세포로 간주하고 악성세포 양성군에 분류하지 않았다. 각각의 예들을 암종, 조혈림프관내계 종양, 그리고 원발성 뇌종양군으로 재분류하여 이들에 대한 세포학적 소견을 조사하였다.

결 과

1. 연령 및 성별 분포

전이성 암종의 경우 남:녀 비는 21:19로 비슷하였고 연령은 평균 49.8세(범위 25~75세)였다. 조혈림프관내계 종양이 뇌척수액을 침범한 경우는 남:녀 비가 13:18로 여자에서 약간 많았고 연령은 평균 38.3세(범위 17~72세)였다. 뇌종양의 경우는 모두 소아들로 나이는 평균 4.6세(범위 2~7세)이고 여아가 1예, 남아가 3예이었다.

2. 빈도

악성 종양 세포가 발견된 경우는 전체 713예중 75예로 10.5% 였다. 빈도는 암종 40예(53.3%), 조혈림프관내계 종양이 31예(41.3%), 원발성 뇌종양이 4예(5.3%)이었다. 나머지 633예(88.8%)는 염증이거나 특이 소견이 없었고, 이들에 대한 조직검사는 시행되지 않았다(Table 1, 2). 전이성 암종 40예의 원발 장기는 폐 17예, 위 13예, 유방 8예, 그리고 미상2예 순이었다. 미상인 예는 뇌의 조직 검사로 전이성 선암종이 확인되었으나 세밀한 전신적 조사에도 원발병소를 증명하지 못한 예이었다(Table 3). 조혈림프관내계 종양은 백혈병이 13예(41.9%) 림프종이 18예(58.1%) 였다. 이는 최초 조직 진단과 골수 검사를 기준으로 하였고 림프종의 백혈병으로의 전환 등은 고려하지 않았다. 림프종은 모두 전신적인 비호즈킨 림프종이었고 원발성 뇌림프종은 없었다. 원발성 뇌종양은 소뇌의 수모세포종이 3예, 천막상부의 원시신경외배엽 종양이 1예 이었다. 교모세포종을 포함한 신경-교 종양은 한 예도 없었다.

Table 1. Cytologic diagnosis of 713 CSF specimens

Cytologic diagnosis	No. of cases(%)
Positive for malignancy	75(10.5)
Suspicious of malignancy	5(0.7)
Negative for malignancy	633(88.8)
Total	713(100.0)

Table 2. Classification of positive cases according to tumor types

Histologic types	No. of cases(%)
Secondary carcinoma	40(53.3)
Lymphoma	18(24.0)
Leukemia	13(17.3)
Primary brain tumor	4(5.3)
Total	75(99.9)

Table 3. Primary organs of metastatic carcinomas to CSF

Primary site	Histologic type	No. of cases(%)
Lung	Adenocarcinoma	17(42.5)
Stomach	Adenocarcinoma	13(32.5)
Breast	Invasive ductal carcinoma	8(20.0)
Unknown	Adenocarcinoma	2(5.0)
Total		40(100.0)

3. 세포학적 소견

전이된 위선암종 세포들은 개별세포로 또는 작은 세포집락으로 도말되었고 핵은 다른 악성 종양에 비해 상대적으로 작지만, 불규칙하며 편재되어 위치하고 중등도의 공포화된 세포질을 보였다. 인환세포는 총 13예중 11예로 대부분의 예에서 관찰되었다. 전이성 폐암종 17예는 모두 선암종이었고 소세포암종을 포함한 미분화 세포암종이나 편평상피세포암종은 한예도 발견되지 않았다. 전이된 폐선암종 세포들 역시 개별세포로 또는 세포집락으로 도말되었으며 일부에서는 선구조를 보였고 세포질에는 작은 공포나 점액을 함유 하였다. 전이성 유방암 8예는 모두 관상피암종이고 소엽성 암종은 없었다. 종양세포들은 크고 둥글며 중앙에 위치한 핵, 뚜렷한 핵소체, 중등도의 세포질 그리고 분명한 세포 경계를 보이는 점이 특징이었다. 세포들은 대체로 개별세포들로 도말되었고 일부에서 미숙한 선구조를 보이는 세포집락으로 나타났다(Fig. 1a, b).

조혈림프관내계 종양의 세포학적 소견은 상대적으로 높은 세포 밀도와 개별적 세포로의 도말 양상, 세포 및 핵의 크기 증가와 함께 동반된 핵:세포질 비의 증가, 조잡하게 뭉쳐진 염색질, 과염색성, 두꺼운 핵막, 분명한 핵소체, 그리고 핵의 돌출을 포함한 비정형적인 핵모양 등이 특징이었다(Fig. 2a, b). 전이한 악성

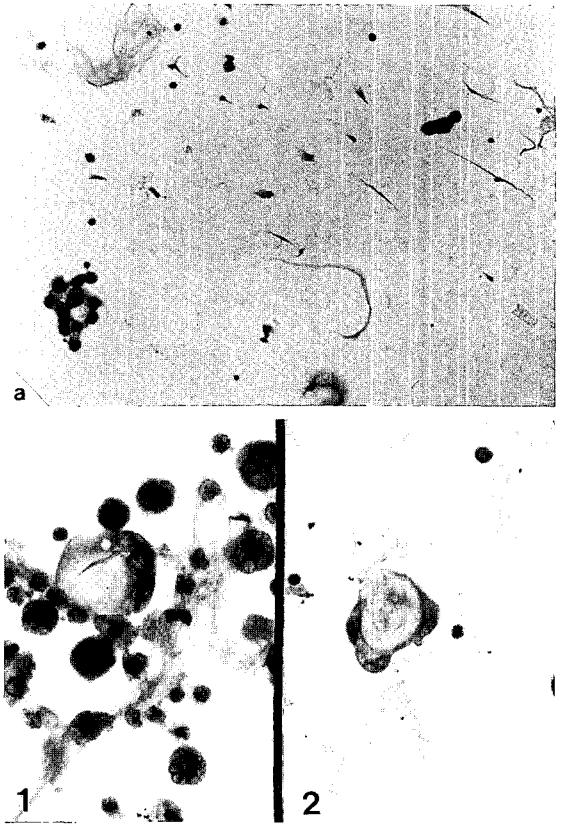


Fig. 1. Cytologic findings of metastatic carcinomas: a) A few small groups of epithelial cells arranged in cord or abortive glands from a patient with invasive ductal carcinoma of breast(Papanicolaou, $\times 200$). b1) Scattered carcinoma cells from a patient with primary lung cancer(Papanicolaou, $\times 400$). b2) Carcinoma cells containing intracytoplasmic mucin from a patient with stomach cancer(Mucicarmin stain, $\times 400$).

림프종과 백혈병은 세포학적 소견만으로 감별은 불가능 하였다.

원발성 뇌종양 4예 모두는 배아성 종양에 속하는 수모세포종과 천막상부 원시신경외배엽 종양이었고, 세포학적 소견은 동일하였다. 세포들은 개별적 세포로 또는 작은 조직편으로 발견되었고, 일부에서 세포들의 국작양(rosettoïd) 배열과 핵의 변조(molding)를 보였다. 핵은 둥글거나 난원형으로 과염색성을 띄었으며 작은

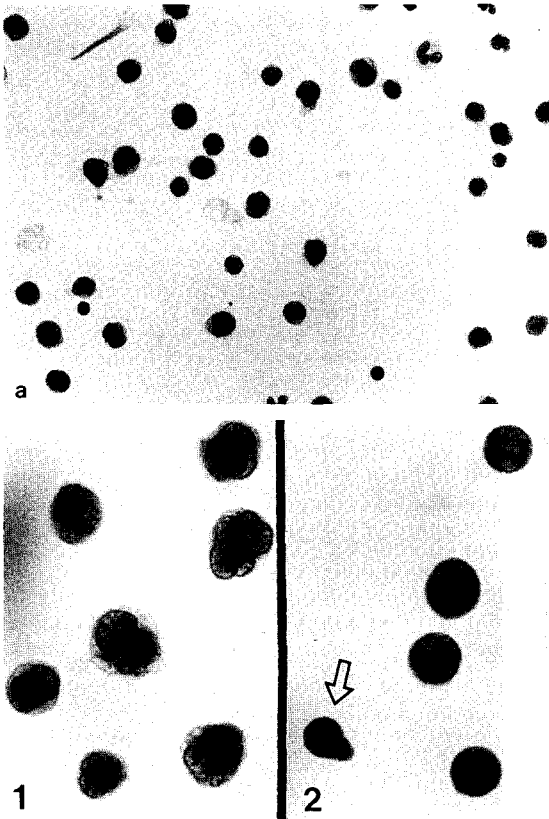


Fig. 2. Cytologic findings of leukemias: a) Singly scattered atypical mononuclear cells from AML (Papanicolaou, X400). b1) High-power view of Fig. 2a showing leukemic blasts with high nuclear to cytoplasmic ratio, lobated nuclei, and prominent nucleoli (Papanicolaou, X1,000). b2) Leukemic blasts with occasional nuclear protrusion (arrow) from ALL (Papanicolaou, X1,000).

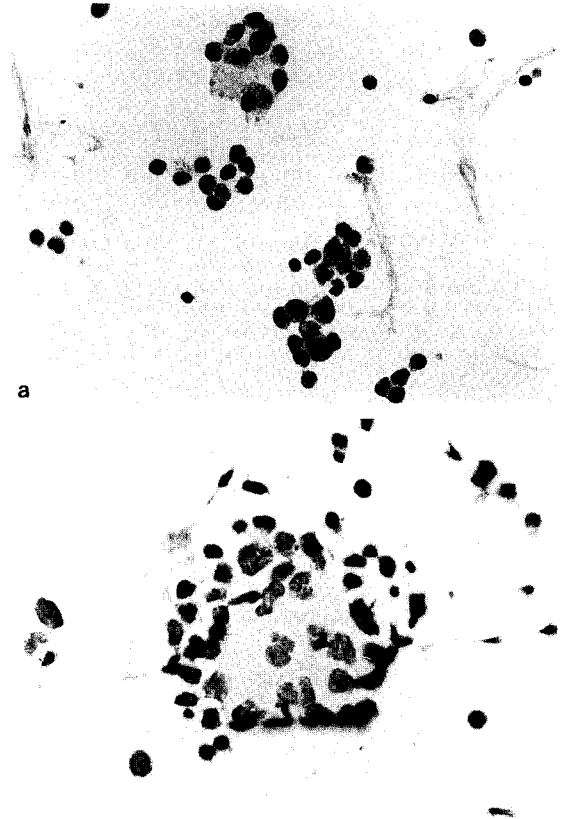


Fig. 3. Cytologic findings of primary CNS tumors: a) Small undifferentiated tumor cells from medulloblastoma showing grouping or rosettoid arrangement (Papanicolaou, X400). b) Small undifferentiated tumor cells and relatively large cells with partial "ganglionic" differentiation in cerebellar medulloblastoma (Papanicolaou, X400).

핵소체가 일부 세포들에서 보였고 세포질의 양은 적었다(Fig. 3a, b).

고 찰

뇌척수액 세포 검사의 효용성과 진단의 정확성은 가검물 채취 방법, 표본 제작 기술, 그리고 병리 의사의 해석 능력에 따라 결정된다⁶⁾.

가검물 채취 방법상 흔히 사용하는 요추천자법은 광범위한 뇌수막의 침범이 있는 경우를 제외하고는 낮은 세포 밀도를 갖는 소량의 뇌척수액만을 얻는다는 단점이 있긴 하지만, 이러한 약점은 여러 차례 연속적으로 검사함으로써 어느 정도 극복될 수 있다^{6, 7)}. 본 연구에서도 전이성 위암 4예와 폐암 및 유방암 각각 2예에서는 동일 시점에 실시된 반복된 연속 검사에서 진단적 악성 세포가 검출되는 경우와

그렇지 않은 경우가 함께 있었다. 이는 연속 검사의 중요성을 보여주는 한 증거로 생각된다.

체액 검체에 대한 세포학적 표본 제작의 가장 고전적인 방법은 단순 침전이나 원심 침전 후 침사층을 슬라이드에 도말하고 염색하여 관찰하는 것이다. 그러나 이 방법은 아주 많은 세포침윤을 보이는 소수의 예를 제외하고 진단적인 세포가 소수 발견되는 대부분의 뇌척수액에 적용하기에 부적합하다. 수십년전부터 막여과법, Milipore, Nucleopore, 그리고 Gelman 여과막등이 개발되어 세포를 얻는데 비교적 우수한 방법으로 알려졌지만^{4-6, 9, 10, 12)}, 이들 방법들은 고도로 숙련된 기술을 필요로 하는 점과 과정중 세포 보존을 위해 95% 알코올에 고정해야 하므로 Papanicolaou 염색에만 제한되는 등의 단점을 가졌다. 근래에 Cytospin[®]과 같은 세포원심분리기의 도입으로 소량의 수액 상태의 검체로부터 양질의 세포를 직접 슬라이드에 얻을 수 있어 진단에 많은 도움을 받게 되었다. 이의 장점은 쉽고 신속하게 슬라이드 제작이 가능하며 다양한 염색법을 적용할 수 있다는 점이다^{2, 4, 5)}. 본 연구에 포함된 모든 검체는 Shandon사 Cytospin 3[®] 장치를 이용하여 표본 제작을 하였다. 악성 및 양성으로 진단된 예 모두에서 잘 보존된 진단적 세포를 관찰할 수 있었다. 이외에 슬라이드의 한정된 부위에 세포들이 모여 관찰되기 때문에 세포 밀도가 낮은 예에서 진단적 세포를 찾는 데도 도움이 되었다. 따라서 기술적인 면과 편리성을 고려할때 많은 검체를 신속하게 처리해야 하는 대형 종합병원검사실에서 이용하기에 유용하며 뇌척수액 세포 표본에서 진단적 악성 세포를 확인할 수 있는 신뢰할 만한 진단 방법으로 여겨진다.

뇌척수액에 전이를 보이는 원발종양의 빈도는 보고자에 따라 다양하나 대체로 폐, 유방, 피부, 위 등의 순으로 보고되고 있다³⁻⁸⁾. 본 연구에서는 암종의 원발 장기가 폐, 위, 유방, 그

리고 미상 순이었다. 위의 빈도가 높은 것은 한국에서의 위암 발생 빈도가 상대적으로 높은 것에 기인한다고 여겨진다. 이는 미국에서 위암의 빈도가 높았던 과거의 보고들에서도 동일하였다³⁾. 전이된 암종은 모두 선암종이었고, 소수의 세포집락으로 또는 개별적 세포들로 도말 되었으며 원발 장기에 따른 특이한 세포학적 소견은 없었으나 위암의 경우 인환 세포가 대부분의 예에서 관찰되었다. 종양세포들은 대체로 크며 불규칙한 소세포성 또는 뭉쳐진 염색질을 가지는 핵과 작은 공포를 자주 포함하는 풍부한 세포질을 가졌다. 본 연구에 포함된 전이성 폐암종 17예는 모두 선암종으로 소세포암종을 포함한 미분화 세포암종과 편평상피세포암종이 발견되지 않은 점은 특이하다. 부검을 통해 확인된 예들의 분석에 의하면, 미분화암종과 선암종이 편평상피세포암종에 비해 흔히 뇌전이를 보여 뇌척수액에서 발견되는 예는 대부분 소세포 또는 대세포 미분화 암종과 선암종이며 편평상피세포암종은 드물다는 의견 제시도 있고³⁾, 비슷한 빈도로 발견된 것으로 보고되기도 하였다^{6, 7)}. 그러나 본 연구기간 동안 본원에 내원한 폐암 환자의 조직학적 분류나 중추신경계 전이등에 대한 정보를 정확히 파악할 수 없어 전이된 예가 모두 선암종인 것에 대한 해석은 어려웠다.

전이성 암종의 경우 원발 종양이 알려진 경우에는 소량의 세포로도 진단이 비교적 쉬우나, 알려진 원발 종양이 없는 경우, 특히 소수의 변성이 동반된 세포로부터 정확한 진단을 하는 것은 많은 위험이 따른다. 이때는 오염 가능성을 우선 생각해야 한다고 한다^{6, 11)}. 본 연구에서 뇌조직 검사로 전이성 선암종이 확인되었으나 세밀한 전신적 조사에도 원발병소를 증명하지 못한 2예가 있었다. 이 예들의 뇌척수액 표본에는 잘보존된 진단적 세포가 다수 있어 조직검사에 앞서 진단에 이르는데 별 어려움은 없었다. 그러나 5예의 원발 종양이

확인되지 않으면서 소수의 비정형 세포의 출현을 보인 예 모두는 “악성의심”으로 진단되었다. 이런 경우 면밀한 원발종양에 대한 조사와 함께 임상적 추적관찰이 요구되어진다. 5예 모두 본 연구의 시행 시점까지 평균 10.2개월(범위 5.6~18개월)간의 추적관찰 기간 동안 악성종양을 의심할 만한 특이한 임상적 변화를 보이지 않아 의의를 알 수 없는 비정형 세포로 간주하였다.

전이성 악성 림프종과 백혈병은 세포학적 소견만으로 감별이 불가능하였고, 낱알의 세포들로 도말되는 정상 림프구에 비해 큰 세포들로써 커피씨 모양으로 주름지거나 불규칙한 핵, 조잡하게 뭉쳐진 염색질, 과염색성, 뚜렷한 핵소체, 핵:세포질 비의 증가가 특징이었다. 일부에서 반응성 면역모세포나 활성화된 림프구와 감별이 어려운 경우가 있었는데 이때는 비정형적인 세포의 수가 상대적으로 적게 보이는 점과 환자의 병력등을 고려하여 감별하였다.

원발성 뇌종양이 뇌척수액에서 발견되는 빈도는 보고에 따라 다양하여 7.3%에서 69.2%에 이르며, 수모세포종과 고등급의 교종이 가장 흔히 발견되는 종양들로 알려져 있다^{3, 5, 6, 12, 13}. 본 연구에서 발견된 4예 모두는 배아성 종양 그룹에 속하는 수모세포종 3예와 천막상부의 원시신경외배엽 종양 1예이었다. 수모세포종과 천막상부 원시신경외배엽 종양의 세포학적 소견은 동일하였다. 이러한 세포학적 소견은 이 종양들 뿐만 아니라 전이성 소세포암종이나 다른 배아성 종양들인 망막아세포종, 송과선아세포종, 신경모세포종들과도 세포학적 소견이 매우 유사함으로 임상적 소견 특히 나이와 방사선학적 소견등을 고려하여 감별진단 하는 것이 중요하다^{3, 9}.

대상으로 악성종양의 세포유형에 따른 분포를 조사하고 세포병리학적으로 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 뇌척수액 세포 도말표본 713예중 악성종양 세포가 발견된 경우는 75예(10.5%)로서, 그 빈도는 전이성 암종은 40예(53.3%), 조혈림프망내계 종양이 31예(41.3%), 그리고 원발성뇌종양이 4예(5.3%) 이었다. 나머지 633예(88.8%)는 염증이거나 다른 특이한 소견이 없었다.
2. 전이성 암종 40예에서 원발 장기는 폐(17예), 위(13예), 유방(8예), 그리고 미상(2예) 순이었다. 조직학적 유형은 모두 선암종이었으며, 소수의 세포 집락으로 또는 개별적 세포들로 도말 되었고 원발 장기에 따른 특이한 세포학적 소견은 없었으나 위암의 경우 인환 세포의 출현이 많았다.
3. 조혈림프망내계 종양 총 31예중 백혈병이 13예(41.9%) 림프종이 18예(58.1%) 였다. 세포학적 소견은 상대적으로 높은 세포 밀도와 개별적 세포로의 도말 양상, 증가된 세포 및 핵의 크기, 핵의 돌출을 포함한 비정형적인 핵모양 등이 특징이었다. 전이한 악성 림프종과 백혈병을 감별할 수 있는 진단적인 세포학적 소견은 없었다.
4. 원발성 뇌종양 4예는 소뇌의 수모세포종이 3예 그리고 천막상부의 원시신경외배엽 종양이 1예이었다. 수모세포종과 천막상부의 원시신경외배엽 종양은 모두 소수의 작고 둥글며, 핵:세포질 비가 높은 미분화 세포들이 개별적 세포들로 또는 소수의 느슨한 집락의 형태로 도말되거나 모호한 국좌양 배열을 보였다.

결 론

참 고 문 헌

저자들은 뇌척수액 세포 도말표본 713예를

1. Koss LG: Diagnostic cytology and its histopatho-

- logic basis. vol. 2. 4th ed, Philadelphia, J.B. Lippincott Co. 1992, pp 1185-1205
2. Bigner SH, Jonston WW: The cytopathology of cerebrospinal fluid. I. Nonneoplastic conditions, lymphoma and leukemia. *Acta Cytol* 25:335-353, 1981
 3. Bigner SH, Johnston WW: The cytopathology of cerebrospinal fluid. II. Metastatic cancer, meningeal carcinomatosis and primary central nervous system neoplasms. *Acta Cytol* 25:461-479, 1981
 4. Bell JE: Update on central nervous system cytopathology. I. Cerebrospinal fluid. *J Clin Pathol* 47:573-578, 1994
 5. Bigner SH: Cerebrospinal fluid (CSF) cytology: current status and diagnostic applications. *J Neuropathol Exp Neurol* 51:235-245, 1992
 6. An-Foraker SH: Cytodiagnosis of malignant lesions in cerebrospinal fluid. Review and cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 29:286-290, 1985
 7. Olson ME, Chernick NL, Posner JB: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer: A clinical and pathological study. *Arch Neurol* 30:122-137, 1974
 8. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB: Malignant cells in cerebrospinal fluid(CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 29:1369-1375, 1979
 9. Dyken PR: Cerebrospinal fluid cytology: practical clinical usefulness. *Neurology* 25:210-217, 1975
 10. Seyfert S, Kabbeck-Kupijai D, Marx P, Kossmehl G: Cerebrospinal fluid cell preparation methods. An evaluation. *Acta Cytol* 36:927-931, 1992
 11. Takeda M, King DE, Choi HY, Gomi K, Lang WR: Diagnostic pitfalls in cerebrospinal fluid cytology. *Acta Cytol* 25:245-250, 1981
 12. Balhuizen JC, Bots GT, Schaberg A, Bosman FT: Value of cerebrospinal fluid cytology for the diagnosis of malignancies in the central nervous system. *J Neurosurg* 48:747-753, 1978
 13. Gondos B, King EB: Cerebrospinal fluid cytology: diagnostic accuracy and comparison of different techniques. *Acta Cytol* 20:542-547, 1976