
췌담관질환에서 담관 솔질세포검사의 유용성
- 통상도말과 MonoPrep2™ 액상세포검사의 전향적 비교연구 -

순천향대학교병원 병리과, 내과¹

진 소 영 · 이 동 화 · 김 미 선 · 조 영 덕¹ · 천 영 국¹ · 최 민 성 · 김 동 원

= Abstract =

Utility of Bile Duct Brush Cytology in Pancreaticobiliary Diseases
- Prospective Comparative Study of Conventional Smear and
MonoPrep2™ Liquid Based Cytology -

So-Young Jin, M.D., Dong Wha Lee, M.D., Mee Sun Kim, M.T., Young Deok Cho, M.D.¹,
Young Koog Cheon, M.D.¹, Min Sung Choi, M.D., and Dong Won Kim, M.D.

Department of Pathology and Internal Medicine¹, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Bile duct brush cytology has been employed as a diagnostic tool for the evaluation of pancreatic and biliary tract strictures. The specificity of this method is high however, its sensitivity is quite low. A recent study employing liquid based cytology (LBC) reported results comparable to those achieved via conventional cytology. Therefore, we have attempted to prospectively evaluate the diagnostic utility of bile duct brush cytology in pancreaticobiliary diseases. A total of 46 cases with bile duct stricture were enrolled including 11 cases of benign stricture, 29 cases of bile duct carcinoma, 3 cases of gallbladder cancer, and 3 cases of pancreatic cancer. Both conventional smear and LBC using MonoPrep2™ system were conducted in each case. The cytological diagnosis of each case was classed into the following categories: benign, suspicious for malignancy, and malignancy. The diagnostic accuracy of both cytologic methods was investigated.

LBC evidenced a high rate of material insufficiency (13/46), which was attributed to low cellularity. The kappa index of both cytological methods was 0.508. Cytological and tissue diagnoses were correlated in 25 cases conducted from biopsy or operation. The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 41.2% (7/17), 100% (8/8), 100% (7/7), and 44.4% (10/18) in conventional smear; 58.8% (10/17), 87.5% (7/8), 90.9% (10/11), and 50.0% (7/14) in LBC; and 94.1% (16/17), 87.5% (7/8), 94.1% (16/17), and 87.5% (7/8) in any one of both cytological methods, respectively.

Based on these results, the sensitivity of LBC was found to be superior to that of conventional smear and we were able to obtain higher positive predictive value upto 94.1% by simultaneously conducting both cytologic methods.

Key words: Bile duct, Brush cytology, Liquid based cytology, Kappa index.

논문접수 : 2006년 1월 24일
게재승인 : 2006년 3월 7일

책임저자 : 진 소 영
주 소 : (140-743), 서울 용산구 대사관길 22, 순천향대학교병원 병리과
전 화 : 02-709-9424
팩 스 : 02-790-5820
E-mail address : jin0924@hosp.sch.ac.kr

서 론

임상적으로 췌담관 부위의 협착이 있을 때 병변의 악성 여부를 감별하는 것은 쉽지 않다. 과거에는 주로 내시경적 역행담채관조영술 또는 경피경간담관조영술 등을 시행하는 도중에 담즙을 흡인하여 세포검사를 시행하였다. 그러나 이러한 방법으로 얻은 세포검체는 세포충실도가 낮고 대부분 세포가 변성 또는 자가용해되어 진단적인 세포를 얻기가 어려웠다.^{1,3} 따라서 최근에는 내시경적 역행담채관조영술을 시행하면서 협착을 확인하고 병변이 의심되는 부위에서 직접 술로 세포검체를 얻는 담관 술질세포검사가 보편화되어 있다. 흡인 또는 배액된 담즙을 이용한 세포검사보다는 직접 병변을 확인하고 술질로 세포를 얻으므로 세포충실도가 높고 진단율도 높다. 그러나 대부분의 연구에 따르면 담관 술질세포검사의 진단 특이도는 95~100%로 높았으나 민감도는 48~68%로 매우 낮은 것이 문제점으로 지적되어 왔다.^{4,6} 국내에서도 경피적 담즙배액술을 통해 얻은 담즙 세포검사에 대한 연구가 있었으나 진단율은 14%와 27.6%로 매우 낮았다.^{1,2} 담관 술질세포검사에 대한 최근의 두 연구결과는 이전의 담즙 세포검사보다는 성적이 우수하나 악성 진단율은 각각 62.5%와 66.7%로 여전히 낮다.^{7,8}

액상세포검사가 자궁목 세포검사 외에도 여러 장기 및 검체에 적용되고 있으나 담관세포검사에 적용한 연구는 극히 드물다. 최근 Duggan 등⁹이 내시경적 역행담채관조영술 기술 중에 담관 협착부위로부터 술질을 시행하여 Thinprep[®]을 이용한 액상세포검사를 시행한 연구에서 통상적인 담관 술질세포검사와 비슷한 진단성적을 얻었다고 보고하였다.

따라서 본 연구자는 췌담관질환 환자를 대상으로 담관 술질로 얻어진 세포검체의 통상도말과 액상세포검사를 동시에 시행하여 두 검사방법의 진단성적을 비교하고 담관세포검사 분야에서 액상세포검사의 진단적 유용성을 평가하고자 전향적으로 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

연구재료

연구재료는 2003년 11월부터 2005년 4월까지 총 18

개월동안 소화기내과로 내원한 환자 중 내시경적 역행담채관조영술이나 자기공명담채관조영술로 담관협착을 확인하고 악성여부를 감별하기 위해 세포검사를 시행한 환자의 세포검사를 이용하였다. 췌담관질환 환자 총 44명으로부터 얻은 총 46예의 담관 술질세포검사를 대상으로 하였다. 환자의 임상진단은 양성 협착 11예, 담관암종 29예, 담낭암종 3예, 췌장암종 3예이었다. 이중 25예에서 조직검사를 시행하였으며 17예는 생검만을 시행하였고 8예는 췌십이지장절제술을 시행하였다.

연구방법

세포검체 채취 및 표본제작

내시경 검사공을 통해 8 Fr 직경의 endobrush DLD-35-1.5 (Wilson-Cook Medical Co., U. S. A.)을 이용하여 담도조영술에서 관찰되는 담관협착부위를 X-ray로 확인하면서 술질세포검사를 시행하였다. 슬라이드는 최소한 4장 이상을 얻었으며 1장은 공기 중에서 건조시켜 Diff-Quik 염색을 시행하였으며 나머지 슬라이드는 도말 즉시 95% 알코올액에서 고정된 후 hematoxylin-eosin 염색과 Papanicolaou 염색을 시행하였다.

액상세포검사를 위한 검체채취는 검체분할법 (split sample method)을 이용하여 통상 도말표본 제작 후 아직 세포가 포함된 술을 액상세포검사 고정액에 세척하여 남은 세포를 수거하였다. 액상세포검사는 MonoPrep2TM법 (Monogen, U. S. A.)을 이용한 수기 액상세포검사법을 시행하였다. 모든 표본은 Papanicolaou 염색을 시행하였다.

세포검사 판독

세포검사의 도말표본을 세포병리사 1명과 병리의사 2명이 검색하여 세포진단의 영역을 “양성”, “악성 의심”, “악성”의 세 영역으로 나누어 판독하였다. 검체의 적절성 여부의 기준은 갑상샘 세침흡인 세포검사의 기준을 참고하였다. 즉 한 장의 슬라이드에서 최소한 10개 이상의 세포로 이루어진 세포군집이 5~6개 이상 나타날 때 적절하다고 판독하였다.

진단정확도 및 통계처리

두 가지 세포검사법의 세포진단의 일치도는 kappa index를 사용하였으며, 조직검사를 시행한 25예를 기준으로 두 가지 검사법의 정확도는 인터넷 홈페이지

Table 1. Kappa index of two bile duct cytologic methods

Conventional cytology	Liquid based cytology	
	Malignancy	Benign
Malignancy	11	3
Benign	8	28

Kappa index : 0.508 (0.238-0.673)
(95% confidence interval)

지 통계분석 사이트인 <http://statpages.org/ctab2x2.html> 를 이용하여 민감도, 특이도, 양성예측도를 95% 신뢰 구간까지 계산하였다.

결 과

표본의 적절성

통상적인 담관 술질세포검사의 도말표본은 고정 지연으로 인한 건조나 술질로 인한 세포파괴 등의 소견이 일부 슬라이드에서 있었으나 최소한 한 장 이상의 진단적인 도말슬라이드를 얻을 수 있었다. 액상세포검사는 총 13예가 부적절 검체였으며 원인은 모두 세포수가 적은 것이었다.

세포검사법의 진단일치율

통상 세포검사의 세포진단은 총 46예 중 “양성” 31예 (67.4%), “악성의심” 2예 (4.3%), “악성” 13예 (28.3%) 이었다. 액상세포검사의 세포진단은 “양성” 24예 (52.2%), “악성의심” 3예 (6.5%), “악성” 19예 (41.3%)이었다. “악성의심”과 “악성”을 같은 군으로 하여 세포진단을 비교하였을 때 두 검사방법에서 총 46예 중 11예가 모두 “악성”, 24예가 모두 “양성”으로 진단되어 두 세포검사간의 진단 일치율 (kappa index) 은 0.508 (0.238~0.673)이었다 (Table 1).

진단정확도

조직검사를 시행한 25예를 대상으로 조직진단과 세포진단을 비교하였다. 통상세포검사는 조직검사상 “악성”으로 확인된 17예 중 7예를 세포검사상 “악성”으로 진단하여 민감도는 41.2% (7/17)이었다. 조직검사상 양성 협착으로 확인된 8예는 모두 세포검사에서도

Table 2. Accuracy of conventional bile duct cytology compared to tissue diagnosis

Cytologic diagnosis	Tissue diagnosis	
	Malignancy	Benign
Malignancy	7	0
Benign	10	8

Sensitivity : 41.2% (29.2-41.2%)
Specificity : 100% (74.8-100%)
Positive predictive value : 100% (71.2-100%)
Negative predictive value : 44.4% (33.3-44.4%)
(95% confidence interval)

Table 3. Accuracy of bile duct liquid based cytology compared to tissue diagnosis

Cytologic diagnosis	Tissue diagnosis	
	Malignancy	Benign
Malignancy	10	1
Benign	7	7

Sensitivity : 58.8% (45.6-63.6%)
Specificity : 87.5% (59.3-97.7%)
Positive predictive value : 90.9% (70.4-98.3%)
Negative predictive value : 50.0% (33.9-55.8%)
(95% confidence interval)

“악성세포 음성”으로 진단하여 특이도는 100.0% (8/8) 이었고 위양성율은 0%였으나 위음성율은 58.8% (10/17), 양성예측도는 100% (7/7), 음성예측도는 44.4% (10/18)이었다 (Table 2).

액상세포검사는 조직검사상 악성 종양으로 확인된 17예중 10예를 세포검사상 “악성”으로 진단하여 민감도는 58.8% (10/17)이었다. 조직검사상 양성 협착으로 확인된 8예중 7예에서 세포검사상에서 “악성세포 음성”으로 진단하여 특이도는 87.5% (7/8)였고 1예는 “악성”으로 진단하여 위양성율은 12.5%였으며 위음성율은 41.2% (7/17)로 양성예측도는 90.9% (10/11), 음성예측도는 50.0% (7/14)이었다 (Table 3).

세포검사 두 방법 중 한가지에서라도 “악성”으로 진단한 경우를 조직검사 결과와 비교할 경우에는 민감도는 94.1% (16/17), 특이도 87.5% (7/8)이었으며, 양성예측도는 94.1% (16/17), 음성예측도는 87.5% (7/8)로 각 세포검사를 단독으로 비교할 경우보다 진단정확도가 증가하였다 (Table 4).

Table 4. Cytohistologic correlation of both bile duct cytologic methods

Cytologic diagnosis	Tissue diagnosis	
	Malignancy	Benign
Malignancy	16	1
Benign	1	7

Sensitivity : 94.1% (82.2-98.4%)

Specificity : 87.5% (62.1-96.5%)

Positive predictive value : 94.1% (82.2-98.4%)

Negative predictive value : 87.5% (62.1-96.5%)

(95% confidence interval)

위양성 및 위음성의 원인

액상세포검사상 위양성으로 판독한 1예 (Fig. 1)는 61세 남자로서 슬질세포검사에서는 대부분 한 층의 판상배열을 하는 관상피가 관찰되었으며 일부 세포군집의 형태가 샘구조를 형성하는 듯 하였으나 세포의 다형성이 없이 세포의 극성이 유지되어 있고 뚜렷한 핵세포질비의 증가가 없어 “양성”으로 진단하였다. 액

상세포검사에서는 소수의 세포군집이 있었으며 군집을 구성하는 세포가 다소 중첩되고 핵소체가 뚜렷하여 “악성의심”으로 진단하였으나 조직검사상 염증으로 상피세포가 탈락되고 반응변화가 있었으나 악성 종양세포는 관찰할 수 없었다. 액상세포검사의 도말 표본을 재검색하니 핵세포질비의 심한 증가가 없으며 핵소체는 뚜렷하나 핵막의 비후나 불규칙성 등이 없는 점이 악성 세포소견에 맞지 않아 위양성의 원인은 판독실수로 생각하였다.

두 세포검사법 모두에서 위음성으로 판독한 1예 (Fig. 2)는 47세 남자로서 담관 슬질세포검사와 액상세포검사 모두에서 압괴 인공산물이 심하였으나 소수의 양성 세포군집만이 관찰되었는데 췌십이지장절제술 후 췌장암이 원위 총담관으로 침윤하고 있었다. 두 가지 세포검사 도말표본을 재검색하였으나 양성 세포군집 외에는 악성의 증거를 찾을 수 없었다. 총담관 하부에는 암종이 있었으나 표면은 정상상피로 덮여있으며 세포도말표본의 인공산물이 심한 점 등이 원인으로 생각하여 부적절한 검체 채취와 표본제작이 위음성의 원인이라고 생각하였다.

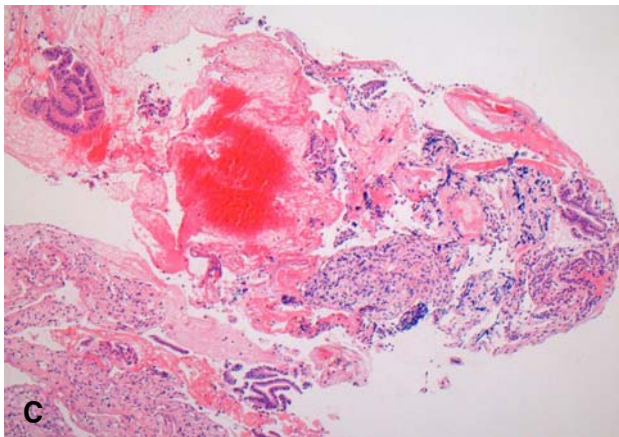
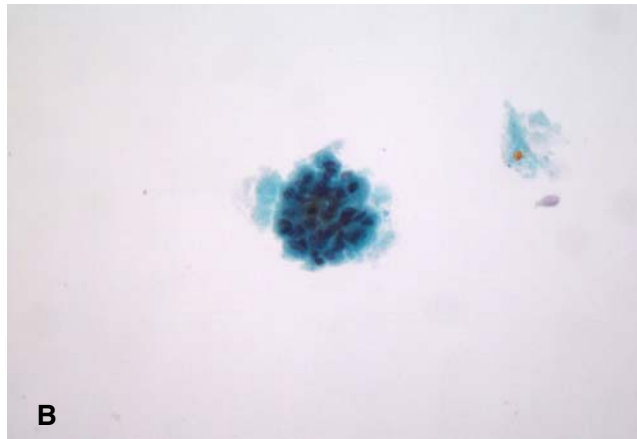
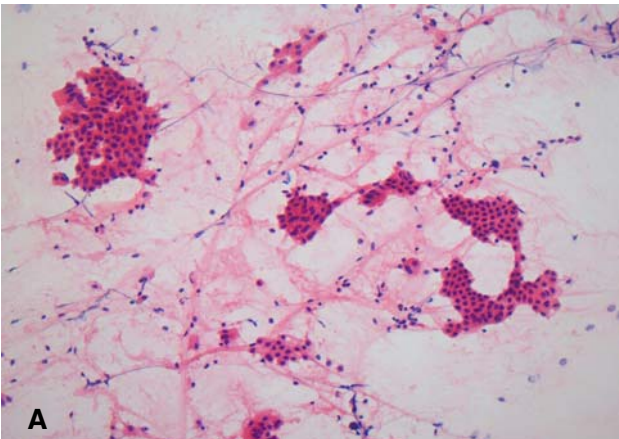


Fig. 1. False positive case of liquid based cytology of bile duct brush cytology. (A) Conventional smear exhibits a few monolayered sheets of monotonous bland ductal epithelial cells on inflammatory background (H-E). (B) Liquid based cytology discloses a cluster of epithelial cells with nuclear overlapping and crowding (Papanicolaou). (C) Biopsy from the strictured bile duct exhibits many clusters of denuded normal bile duct epithelial cells mixed with acute fibrinous exudate.

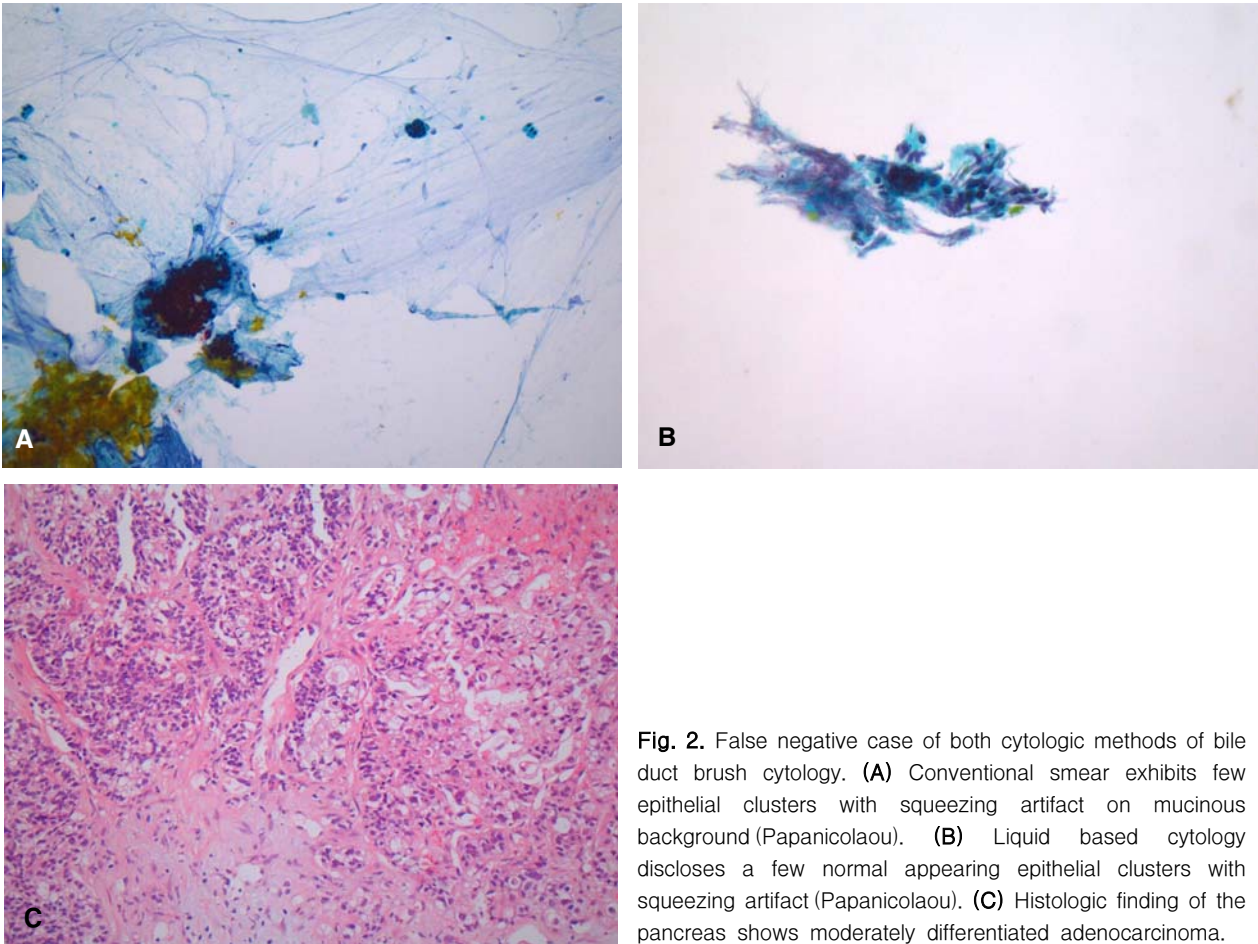


Fig. 2. False negative case of both cytologic methods of bile duct brush cytology. **(A)** Conventional smear exhibits few epithelial clusters with squeezing artifact on mucinous background (Papanicolaou). **(B)** Liquid based cytology discloses a few normal appearing epithelial clusters with squeezing artifact (Papanicolaou). **(C)** Histologic finding of the pancreas shows moderately differentiated adenocarcinoma.

고 찰

췌담관질환은 병변 부위로 접근이 쉽지 않은 경우가 많아 타장기에 비해 생검을 시행하기 어렵다. 흔히 담석증을 동반하고 상피세포에 반복적인 자극과 손상으로 인해 이차적인 미란, 염증 및 섬유화를 초래하여 내시경소견이나 방사선소견으로도 악성, 양성 여부를 판정하기 쉽지 않다. 최근 담관 술질세포검사가 도입되어 과거에 비해 진단율이 향상되었으나 아직도 민감도가 매우 낮다.^{4,6} Stewart 등⁵은 췌담관협착 환자로부터 얻은 담관 술질세포검사 406예를 대상으로 연구하여 전체적인 민감도는 59.8%, 특이도는 98.1%라고 하여 특이도는 매우 높으나 민감도는 낮은 결과를 얻었다.

민감도가 낮은 원인으로는 표본채취오류와 판독오류로 나누어 볼 수 있다. Logrono 등⁴은 췌담관협착 환자로부터 얻은 담관 술질세포검사 183예를 대상으로 위음성의 원인을 조사하여 본 결과 부적절한 표본

채취가 67%로 가장 흔한 원인이었으며 다음으로 판독실수, 기술적인 문제 등이었다고 하였다. 표본채취 오류는 병변의 작은 크기, 술질로 세포검체를 얻기 어려운 위치의 병변, 심한 섬유화, 하부 병변이면서 정상 표면 상피로 덮여있어 접근이 되지 않은 경우, 기술 미숙 등 다양하다. 판독오류로는 암종의 분화도가 좋아 양성 담관세포와 구별되는 뚜렷한 비정형이 없는 경우, 판독자의 경험부족, 세포의 보존상태가 좋지 않아 병변을 저평가하는 경우⁵ 등이 있을 수 있다.¹⁰

분화도가 매우 좋은 담관암종은 조직표본에서도 재생변화로 인한 비정형과 감별이 어려울 때가 있으므로 세포표본에서는 더욱 정상세포 또는 반응변화로 초래된 비정형세포와 감별이 쉽지 않다. 정상세포는 작거나 중간크기의 상피세포가 판상으로 도말되고 세포간의 응집력이 높다. 중앙에 둥글거나 타원형의 핵이 있으며 핵세포질비는 낮다. 염색질은 미세한 과립모양으로 균일하며 핵소체는 없거나 있어도 매우 작다.¹¹ 반응변화는 약간의 핵중첩이나 핵비대가 있을

수 있으나 여전히 핵막은 매끈하게 유지되어 있고 염색질은 미세한 과립모양이고 핵소체는 작다. 샘암종 세포는 핵중첩과 핵밀집이 심한 세포군집과 함께 단독세포가 도말되며 개개 암종세포는 핵세포질비가 높고 핵막이 불규칙하며 염색질이 거칠고 핵소체가 뚜렷하다. 형성이상(dysplasia)은 핵밀집이나 핵중첩을 동반한 세포군집이 나타나고 구성 세포는 핵세포질비가 중등도로 증가되며 다소 염색질이 거칠어지고 핵소체는 작지만 뚜렷하다.¹² 그러나 형성이상일 경우 세포소견의 차이가 정상 세포와 암종세포처럼 뚜렷하지 않아 감별이 어렵다. 본 연구의 위양성 예도 액상 세포검사상 변성을 동반한 소수의 세포가 도말되었는데 군집을 구성하는 세포가 다소 중첩되고 핵소체가 뚜렷하여 “악성의심”으로 진단하였으나 도말표본을 재검색하니 핵세포질비의 심한 증가가 없으며 핵소체는 뚜렷하나 핵막의 비후나 불규칙성 등이 없는 점이 악성 세포소견에 맞지 않아 위양성의 원인은 판독실수로 생각하였다.

담관협착 환자의 담관으로부터 전향적으로 슬질세포검사를 시행한 후 원인 질환별로 진단율을 분석한 연구에 따르면¹³ 담관세포암종의 민감도는 80%, 췌장암이 35.5%로서 췌장암일 경우 민감도가 더욱 낮았다고 하였다. 본 연구에서도 두 가지 세포검사법 모두에서 악성 세포를 관찰할 수 없어 위양성으로 진단된 1예의 진단이 췌장암이었다. 또한 이들은 진정한 암종은 없었으나 담관상피의 형성이상으로 인해 세포검사상 악성으로 진단된 예가 있다고 하면서 세포검사상 악성으로 진단할 때는 지속된 만성 췌장염이나 염증성 종괴로 인해 담관상피가 지속적으로 자극을 받아 상피세포의 비정형이 초래될 수 있으므로 형성이상의 가능성도 함께 고려해야 한다고 하였다. 또한 Bardales 등¹⁴은 팽대부주변 병변으로 인한 담관협착 환자의 담관 슬질세포검사에 대한 연구에서 악성 종양이 존재하더라도 종양의 위치, 종양침윤으로 비롯된 버팀질의 증식정도, 담관 내강 내로 돌출된 성장, 표본 채취의 오류, 판독오류 등 여러 조건에 따라 위음성이 초래될 수 있으므로 주의하여 판독하여야 한다고 하였다.

췌담관의 암종은 타 장기 기원의 암종에 비해 분화가 좋아 정상 담관과 혼동되며 흔히 담석 등으로 자극을 받아 미란과 염증이 지속되어 양성이더라도 비정형을 동반할 경우가 많아 조직검사에서도 감별이 어려울 경우가 드물지 않다. 그러므로 담관 슬질세포

검사의 판독이 다른 세포검사에 비해 어려우며 세포학적 감별점을 정확히 인지하고 있어야 하며 경험이 축적되어야 한다. Cohen 등¹⁵은 양성 담관 협착과 샘암종의 세포학적 차이점을 조사하고 이중 가장 의미 있는 세가지 특징은 핵변조, 염색질의 뭉침, 핵세포질비의 증가라고 하였다. 이러한 기준에 따라 3가지 중 두 가지 조건을 만족시킬 때 민감도가 83%까지 증가하였다고 하였다. 그밖의 부수적인 소견으로 핵대소 부동증, 핵비대, 불규칙한 핵막, 세포관의 무질서, 핵구, 거대핵소체, 세포의 극성 변화 및 염색질의 투명화 등이라고 하였다.

일반적으로 통상적인 담관 세포검사는 공기중 건조, 두꺼운 도말, 혈액이나 염증으로 인한 판독 방해 등이 단점이다. 액상세포검사를 적용하면 세포의 보존상태가 더 좋으며 세포소견을 더 잘 관찰할 수 있으며 세포충실도도 증가한다고 하였다.^{16,17} Duggan 등⁹은 149예의 담관 슬질세포검사를 통상 슬질세포검사와 액상세포검사를 동시에 시행하여 회귀나무분석(regression tree analysis)을 통해 세포소견을 세포충실도, 세포배열양상, 세포질의 특징, 핵의 특징 등으로 나누어 조사하였다. 악성 세포에서 흔히 나타나는 특징은 세포군집의 이질성, 세포군집의 밀집, 세포질의 공포 또는 호염기성, 핵세포질비 증가, 세포의 다형성 등이라고 하였으며, 양성 세포에서 흔히 나타나는 특징은 세포군집의 동질성, 세포군집의 응집성, 세포질의 호염기성, 핵막의 규칙성 및 세포 모양과 크기의 균일성 등이라고 하였다. 어느 인자도 단독으로는 감별의 의의가 없었으며 이 중 핵세포질비의 증가가 가장 의미있는 소견이라고 하였다.

담관 슬질세포검사는 특이도는 높으나 민감도가 낮으므로 이러한 문제점을 극복하기 위해 p53에 대한 면역세포화학검사를 함께 시행한 연구가 보고되어있다. 그러나 유용성에 대해서는 논란이 있어 민감도가 증가한다고 한 보고도 있으나¹⁸ 차이가 없다는 보고도 있다.¹⁹ Ki-ras에 대한 검사도 추가로 할 수 있으나 담관세포암종 예에서는 의미가 없으며 임상적으로 췌장암을 의심할 경우는 도움을 준다고 하였다.^{20,21} Rumalla 등²²은 디지털화상분석을 이용하여 민감도를 높일 수 있다고 하였다. 따라서 추후 다양한 보조적인 특수검사를 이용한 연구가 지속되면 진단율을 더욱 높일 수 있으리라 생각한다.

결 론

췌담관질환 환자의 담관 슬질세포검사 46예를 대상으로 통상 세포검사와 액상세포검사를 동시에 진행적으로 시행하여 진단적 유용성을 알아본 결과 통상 세포검사 (41.2%)에 비해 액상세포검사의 민감도 (58.8%)가 다소 높았으나 단독으로 민감도가 매우 낮았으며 두 가지 세포검사법을 동시에 시행할 경우 양성 예측도가 94.1%로 향상되었다. 그러므로 통상 담관 슬질 세포검사와 액상세포검사 두 가지를 동시에 시행한다면 진단정확도를 높일 수 있다고 생각한다.

감사의 말씀

통계분석을 해주신 순천향대학교 의과대학 의료정보학교실 안재억 교수님께 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Koh JS, Ha CW, Myong NH, Cho KJ, Jang JJ. Analytic study of 362 bile cytologic materials. *Korean J Cytopathol* 1991;2:73-8.
2. Park IA, Ham EK. Cytopathologic diagnosis of bile obtained by percutaneous biliary drainage. *Korean J Cytopathol* 1992;3:1-11.
3. Kurzawinski T, Deery A, Dooley J, Dick R, Hobbs K, Davidson B. A prospective controlled study comparing brush and bile exfoliative cytology for diagnosing bile duct strictures. *Gut* 1992;33:1675-7.
4. Logrono R, Kurtycz DF, Molina CP, Trivedi VA, Wong JY, Block KP. Analysis of false-negative diagnoses on endoscopic brush cytology of biliary and pancreatic duct strictures : The experience at 2 University Hospitals. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:387-92.
5. Stewart CJR, Mills PR, Carter R, et al. Brush cytology in the assessment of pancreatico-biliary strictures: a review of 406 cases. *J Clin Pathol* 2001;54:449-55.
6. Govil H, Reddy V, Kluskens L, et al. Brush cytology of the biliary tract : retrospective study of 278 cases with histopathologic correlation. *Diagn Cytopathol* 2002;26:273-7.
7. Park SH, Roe IH, Lee MI, et al. Brush cytology and K-ras mutation analysis of the bile for the diagnosis of malignant and benign biliary stricture diseases. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:219-25.
8. Park BH, Dong SH, Lee BW, et al. Usefulness of endoscopic brush cytology from malignant biliary obstruction. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;23:159-63.
9. Duggan MA, Brasher P, Medlicott SA. ERCP-directed brush cytology prepared by the Thinprep method : test performance and morphology of 149 cases. *Cytopathology* 2004;15:80-6.
10. Selvaggi SM. Biliary brushing cytology. *Cytopathology* 2004;15:74-9.
11. Wight CO, Zaitoun AM, Boulton-Jones JR, Dunkley C, Beckingham JJ, Ryder SD. Improving diagnostic yield of biliary brushings cytology for pancreatic cancer and cholangiocarcinoma. *Cytopathology* 2004;15:87-92.
12. Layfield LJ, Wax TD, Lee JG, Cotton PB. Accuracy and morphologic aspects of pancreatic and biliary duct brushings. *Acta Cytol* 1995;39:11-8.
13. Glasbrenner B, Ardan M, Bowck W, Prelik G, Moller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999;31:712-7.
14. Bardales RH, Stanley MW, Simpson DD, et al. Diagnostic value of brush cytology in the diagnosis of duodenal, biliary, and ampullary neoplasms. *Am J Clin Pathol* 1998;109:540-8.
15. Cohen MB, Wittchow RJ, Johlin FC, Bottles K, Raab SS. Brush cytology of the extrahepatic biliary tract: comparison of cytologic features of adenocarcinoma and benign biliary strictures. *Mod Pathol* 1995;8:498-502.
16. Wang HH, Sovic S, Trawinski G, et al. ThinPrep processing of endoscopic brushing specimens. *Am J Clin Pathol* 1996;106:163-7.
17. Siddiqui MT, Gokaslan ST, Saboorian MH, Catrick K, Ashfaq R. Comparison of ThinPrep and conventional smears in detecting carcinoma in bile duct brushings. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003;99:205-10.
18. Tascilar M, Sturm PD, Caspers E, et al. Diagnostic p53 immunostaining of endobiliary brush cytology: preoperative cytology compared with the surgical specimen. *Cancer* 1999;87:306-11.
19. Stewart CJ, Burke GM. Value of p53 immunostaining in pancreatico-biliary brush cytology specimens. *Diagn Cytopathol* 2000;23:308-13.
20. Sturm PD, Rauws EA, Hruban RH, et al. Clinical value of K-ras codon 12 analysis and endobiliary brush cytology for the diagnosis of malignant extrahepatic bile duct stenosis. *Clin Cancer Res* 1999;5:629-35.
21. van Laethem JL, Bourgeois V, Parma J, et al. Relative contribution of Ki-ras gene analysis and brush cytology during ERCP for the diagnosis of biliary and pancreatic diseases. *Gastrointest Endosc* 1998;47:479-85.

22. Rumalla A, Baron TH, Leontovich O, et al. Improved diagnostic yield of endoscopic biliary brush cytology by digital image analysis. *Mayo Clin Proc* 2001;76:29-33.