

ORIGINAL ARTICLE

## 담도암 진단을 위해 담도배액관에서 얻은 담즙세포진검사의 유효성에 관한 연구

김진용, 최준혁, 김진희<sup>1</sup>, 김창래, 배승현, 최영권, 하연정, 송민주, 최준호, 홍승모<sup>2</sup>, 김명환  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실, 영상의학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

### Clinical Usefulness of Bile Cytology Obtained from Biliary Drainage Tube for Diagnosing Cholangiocarcinoma

Jin Yong Kim, Joon Hyuk Choi, Jin Hee Kim<sup>1</sup>, Chang Lae Kim, Seung Hyeon Bae, Young Kwon Choi, Yeonjung Ha, Min-Joo Song, Jun-Ho Choi, Seung-Mo Hong<sup>2</sup> and Myung-Hwan Kim

Departments of Internal Medicine, Radiology<sup>1</sup>, and Pathology<sup>2</sup>, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** Biliary drainage is performed in many patients with cholangiocarcinoma (CCA) to relieve obstructive jaundice. For those who have undergone biliary drainage, bile cytology can be easily performed since the access is already achieved. This study aims to determine the clinical usefulness of bile cytology for the diagnosis of CCA and to evaluate factors affecting its diagnostic yield.

**Methods:** A total of 766 consecutive patients with CCA underwent bile cytology via endoscopic nasobiliary drainage or percutaneous transhepatic biliary drainage from January 2000 to June 2012. Data were collected by retrospectively reviewing the medical records. We evaluated the diagnostic yield of bile cytology with/without other sampling methods including brush cytology and endobiliary forcep biopsy, and the optimal number of repeated bile sampling. Several factors affecting diagnostic yield were then analyzed.

**Results:** The sensitivity of bile cytology, endobiliary forceps biopsy, and a combination of both sampling methods were 24.7% (189/766), 74.4% (259/348), and 77.9% (271/348), respectively. The cumulative positive rate of bile sampling increased from 40.7% (77/189) at first sampling to 93.1% (176/189) at third sampling. On multivariate analysis, factors associated with positive bile cytology were perihilar tumor location, intraductal growing tumor type, tumor extent  $\geq 20$  mm, poorly differentiated grade tumor, and three or more samplings.

**Conclusions:** Although bile cytology itself has a low sensitivity in diagnosing CCA, it has an additive role when combined with endobiliary forceps biopsy. Due to the relative ease and low cost, bile cytology can be considered a reasonable complementary diagnostic tool for diagnosing CCA. (Korean J Gastroenterol 2014;63:107-113)

**Key Words:** Bile cytology; Cholangiocarcinoma; Endoscopic nasobiliary drainage; Percutaneous transhepatic biliary drainage

Received December 7, 2013. Revised January 14, 2014. Accepted January 15, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**교신저자:** 최준혁, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 내과  
김진희, 138-736, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 영상의학과

**Correspondence to:** Joon Hyuk Choi, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-5724, Fax: +82-2-3010-6517, E-mail: cladius2@naver.com

Jin Hee Kim, Department of Radiology, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-5390, Fax: +82-2-476-4719, E-mail: kimjhrad@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

## 서 론

담도암의 진단은 환자의 임상 증상에 대한 관찰, 전산화 단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI) 등과 같은 다양한 영상 검사, 내시경역행담췌관조영술(ERCP)이나 내시경초음파(EUS)와 같은 내시경 기술, 그리고 병변에 대한 조직 진단 등을 통해 이뤄진다.<sup>1</sup> 이 중 조직 진단은 확진을 위해 반드시 필요한 과정으로 담도암에 대한 수술 치료를 시도하지 않는 환자에서 항암화학요법 등의 치료방법 결정에 중요한 역할을 한다. 일반적으로 검체 획득은 병변에 대한 경피적 또는 내시경적 접근을 통해 이뤄진다. 내시경적 접근은 ERCP를 시행하면서 술질세포진검사(brush cytology)나 담도검자생검법(endobiliary forceps biopsy)을 통해 검체를 획득하며, 악성 담도협착에 대해 각각 33-58%, 40-80%의 민감도를 보인다고 알려져 있다.<sup>2-5</sup> 최근에는 EUS 유도하에 세침흡인검사(fine-needle aspiration)를 시행하여 조직 진단을 가능하게 하고 있다.<sup>6,7</sup> 하지만 이러한 조직검체 획득 방법은 비교적 진단율이 높다는 장점이 있으나, 시술자의 숙련된 경험을 필요로 하고, 제대로 진단이 되지 않았을 경우 침습적인 시술을 반복적으로 시행해야 한다는 제한점이 있다.

반면, 담즙세포진검사(bile cytology)는 가장 손쉽게 세포를 얻을 수 있는 방법이다. 대부분의 담도암 환자들은 폐쇄성 황달이 동반되어 있으며 이로 인해 담도배액술이 필요한 경우가 많다. 내시경적 경비 담도배액술(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD) 및 경피경간 담도배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)은 담도 폐쇄 시에 우선적으로 시행할 수 있는 치료 방법들이다.<sup>1</sup> 배액술을 시행받은 환자의 경우 담도에 대한 접근은 이미 이루어져 있기 때문에, 담즙세포진검사는 추가적인 노력이나 위험부담 없이 반복적으로 시행할 수 있는 장점을 가진다.

이번 연구에서는 담도암 진단을 위한 담즙세포진검사의 유용성을 확인하고 진단율에 영향을 미치는 요인들에 대해 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2000년 1월부터 2012년 6월까지 서울아산병원에서 국제 질병분류코드 기반으로 작성된 퇴원진단코드가 담도암으로 확인된 4,607명 중 담즙세포진검사를 시행한 1,662명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 데이터 수집은 전자의무기록에 근거하여, 조직학적으로 진단된 악성 종양 또는 임상적인 추적관찰을 통해 진단된 간문부 및 원위 담도암의 환자 중, 담즙세포진검사를 시행한 환자를 대상으로 하였다.

간내 담도암(316명), 조영증강 복부 CT를 시행하지 않은 환자(314명), 초기 입원 시 담도배액술 후 담즙세포진검사를 진단적 방법으로 시행하지 않은 환자(266명)의 경우는 제외되었다. 이번 연구는 서울아산병원 임상연구 심의위원회의 승인을 받고 진행하였다.

### 2. 방법

#### 1) 담도배액술 방법

ENBD 삽입은 측시경(TJF-240; Olympus Optical Co., Tokyo, Japan)을 이용한 표준적인 절차를 통해 이루어졌다. 진단 내시경역행담췌관조영술을 통해 담도조영술을 시행한 후 유두절개술을 시행하고, 5- 혹은 7-french (Fr) 배액관을 삽입하였으며, 해당 배액관은 담도 협착부위 상방에 위치하도록 하였다. 한편 PTBD 삽입은 방사선 투시 혹은 초음파 유도하에 21-gauge Chiba needle (Cook Medical, Bloomington, IN, USA)을 이용해 배액하고자 하는 간내 혹은 간외 담도를 천자한 후, 8.5-, 10- 혹은 12-Fr 배액관을 삽입하는 방식으로 진행되었다. 모든 환자들은 시술 전에 사전 동의서를 제출하였다.

#### 2) 담즙세포진검사의 결과 해석 및 조직 소견의 분류

담즙세포진검사는 ENBD 및 PTBD 시행 후 다음 날 시행되었으며, 10 mL 혹은 20 mL 주사기로 흡인하여 첫 번째 담즙을 채취하였다. 배액주머니에 담긴 담즙은 담즙세포진검사의 검체로 사용되지 않았으며, 담즙 검체의 채취는 하루에 한 번씩 1-10회 범위에서 수 회 반복되었다. 채취한 담즙 검체는 원심분리 이후 도말표본법을 통해 결과를 해석하였다. 모든 담즙세포진검사는 인증된 두 명의 세포병리학 전문의에 의해 악성종양으로 진단된(diagnostic of cancer), 또는 악성종양으로 의심되는 경우(suspicious for malignancy)를 양성결과로 정의하였으며, 비전형적인(atypical) 또는 악성종양이 아닌 경우(negative for malignancy)에는 음성결과로 분류하였다.<sup>8,9</sup> 또한 선암으로 진단된 경우에는 분화도에 따라 잘 분화된(well differentiated), 중간 정도 분화된(moderately differentiated), 분화되지 않은(poorly differentiated) 경우의 세 가지로 분류하였다.

추가적으로 이번 연구에서는 조직채취 방법에 따른 민감도 비교를 위해 ENBD 삽입 전에 췌자(Cytomax II® double lumen biliary cytology brush; Cook)를 이용한 술질세포진검사 및 생검검자(FB-19N; Olympus)를 이용한 담도검자생검법을 시행한 경우도 분석 대상에 포함하였다. 술질세포진검사는 내시경 처치공을 통해 카테터에 덮여있는 췌자를 넣어 담도 협착부위에 도달한 후, 투시하에서 췌자를 수 회에 걸쳐 전후로 통과시켜 술질세포진을 시행하였고 검체를 직접 슬라이드에 옮겨 50% ethanol에 보관하였다. 술질세포진검사로

담즙세포진검사와 같은 기준에 따라 병리 진단이 시행되었다. 담도검자생검법은 생검검자를 내시경 처치공을 통해 협착 부위에 넣은 후 개방하고 검자를 닫으면서 검체를 채취하였다. 검체는 총 2-5회 채집하였으며, 채집된 검체는 4% formalin에 고정하였다. 이후 병리 진단을 통해 악성종양으로 진단된 경우를 양성결과로, 비전형적인 세포만 관찰되거나 또는 악성종양이 발견되지 않은 경우를 음성결과로 분류하였다.

### 3) 평가 요인들

이번 연구에서는 우선적으로 담즙세포진검사의 민감도를 확인하였다. 또한, 담즙세포진검사의 임상적 유용성과 함께 진단율에 영향을 미치는 요인들을 평가하기 위해서 첫째, 술질세포진검사 및 담도검자생검법 각각의 민감도, 둘째, 담즙세포진검사와 술질세포진검사 및 담도검자생검법의 결합에 따른 민감도, 셋째, 담즙세포진검사를 반복할 경우 민감도 변화, 마지막으로 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 미치는 요인을 순서대로 분석하였다.

담즙세포진검사의 진단율에 영향을 미치는 요인을 찾기 위해 담즙세포진검사 결과에서 양성 또는 음성으로 판정받은 담도암 환자군에 대해 다음에 해당하는 생화학적, 영상의학적, 조직학적 요인들을 비교 분석하였다: (1) 혈중 총 빌리루빈, (2) 종양표지자 CA 19-9, (3) 종양 위치, (4) 종양의 육안적 형태, (5) 종양 침범 정도, (6) 종양 개수, (7) 분화 정도, (8) 검사 반복 횟수, (9) 배액방법. 모든 환자의 혈중 총 빌리루빈 및 CA 19-9는 담도배액술 시행 전의 결과를 수집하였다. 모든 환자의 영상 자료는 인증된 체담도 영상의학 전문가가 검토하였으며, 임상데이터에 대한 어떤 정보도 제공되지 않았다. 영상 소견에 따른 분석은 종양 위치, 종양의 육안적 형태, 종양 침범 정도, 종양 개수를 포함하였다. 종양의 위치에 따른 분류는 간문부(perihilar), 원위(distal) 담도암으로 나누었으며, 간문부 담도암은 이차 분지 담도부터 담낭관 사이, 원위 담도암은 담낭관에서 바터팽대부 사이의 위치에서 발생한 경우를 기준으로 하였다.<sup>10</sup> 담도암의 육안적 형태는 일본 간암연구그룹(Liver Cancer Study Group of Japan)에서 제정한 기준에 따라 종괴형성형(mass-forming), 담도침윤형(periductal-infiltrating), 그리고 담도내성장형(intraductal-growing) 종양으로 분류하였다.<sup>11-13</sup> 만약 종양의 육안적 형태가 혼재되어 있을 경우에는 그 중 우세한 형태를 선택하였다. 종양 침범 정도는 조영증강 CT 영상에서 평가했다. 종괴형성형과 담도내성장형의 경우 종양의 가장 긴 직경을 기준으로 측정하였고, 담도침윤형의 경우 종양 자체의 형태적 특성으로 인해 직경을 측정하기 어렵기 때문에 가장 긴 협착 길이를 측정하였다.

### 3. 통계 분석

담즙세포진검사의 양성군과 음성군을 비교하기 위하여, 범

주형 변수들은 빈도수, 백분율로 표기되었고, 연속형 변수는 중앙값과 사분위범위(interquartile range)로 표현되었다. 담즙세포진검사의 진단율과 연관 요인을 분석하기 위해 로지스틱 회귀분석에 기초하여, 변수제거법(backward elimination)에 의한 다변량 분석을 실시하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 소프트웨어(version 20; IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였고, 모든 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만일 경우로 정하였다.

## 결 과

### 1. 담즙세포진검사, 술질세포진검사 및 담도검자생검법의 민감도

총 766명의 환자가 이번 연구에 포함되었다. 640명은 조직 진단을 통해 최종적으로 담도암으로 진단되었고, 126명은 영상 소견을 포함한 임상적인 추적 관찰에 근거하여 진단되었다(Table 1). 담즙세포진검사서 양성으로 확인된 환자는 총 189명이며, 검사의 민감도는 24.7%였다. ENBD 및 PTBD를

Table 1. Patients Characteristics

Characteristic	Value
Age (yr)	66 (59-73)
Sex	
Male	521 (68.0)
Female	245 (32.0)
Drainage method	
ENBD	657 (85.8)
PTBD	109 (14.2)
Tumor location	
Perihilar	151 (19.7)
Distal	615 (80.3)
Macroscopic type	
Mass forming	152 (19.8)
Periductal infiltrating	472 (61.6)
Intraductal growing	142 (18.5)
Tumor multiplicity	
Solitary	729 (95.2)
Multiple	37 (4.8)
Tumor extent (mm)	20 (16-26)
CA 19-9 (U/mL)	51.2 (21.8-174.5)
Total bilirubin (mg/dL)	5.9 (1.9-12.3)
Histological finding	
Adenocarcinoma, well differentiated	131 (17.1)
Adenocarcinoma, moderately differentiated	352 (46.0)
Adenocarcinoma, poorly differentiated	93 (12.1)
Adenocarcinoma, unclassified	64 (8.4)
differentiation grade	
None	126 (16.4)

Values are presented as median (interquartile range) or n (%). ENBD, endoscopic nasobiliary drainage; PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage.

**Table 2.** Sensitivities of Each Diagnostic Methods and Combined Approaches

Method	Positive ratio	p-value
Bile cytology of entire group	24.7 (189/766)	0.47
Drainage method		
Bile cytology through ENBD	24.2 (159/657)	
Bile cytology through PTBD	27.5 (30/109)	0.22
Bile cytology after bile duct manipulation		
Bile cytology alone	26.7 (78/292)	
After brush cytology/endobiliary forceps biopsy	22.2 (81/365)	0.50
Combined with brush cytology		
Brush cytology alone	34.5 (19/55)	
Bile cytology+brush cytology	38.2 (21/55)	<0.001
Combined with endobiliary forcep biopsy		
Endobiliary forceps biopsy alone	74.4 (259/348)	
Bile cytology+endobiliary forceps biopsy	77.9 (271/348)	

Values are presented as percentage (n/total n).

ENBD, endoscopic nasobiliary drainage; PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage.

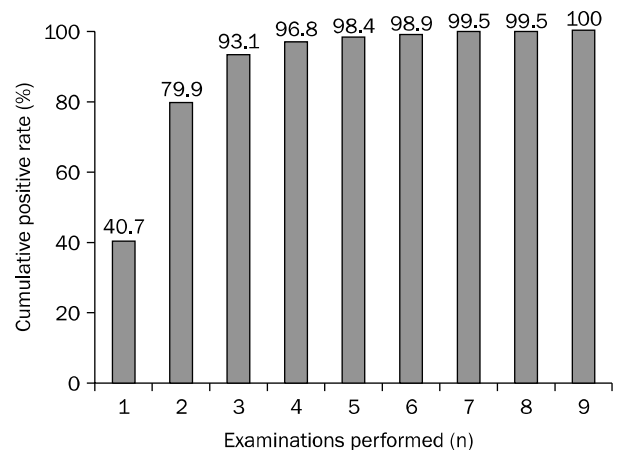
통해 얻은 담즙세포진검사의 민감도는 각각 24.2%, 27.5%였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.47$ ). ERCP를 시행한 657명 중에서, 55명의 환자는 술질세포진검사를 실시하였고, 348명의 환자는 담도경자생검법을 실시하였다. 술질세포진검사 및 담도경자생검법 각각의 민감도는 34.5%, 74.4%였다.

## 2. 담즙세포진검사와 술질세포진검사 및 담도경자생검법의 결합에 따른 민감도

ERCP를 시행한 환자 중에서, 총 365명의 환자들은 술질세포진검사 또는 담도경자생검법 이후에 담즙세포진검사가 시행되었고, 292명의 환자들은 담즙세포진검사만이 시행되었다. 담즙세포진검사 단독으로 시행된 경우와 술질세포진검사 및 담도경자생검법 이후 담즙세포진검사를 시행한 경우 민감도는 각각 26.7%, 22.2%로 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.22$ ). 담즙세포진검사와 술질세포진검사를 결합한 경우 민감도는 38.2%, 담즙세포진검사와 담도경자생검법을 결합한 경우에는 77.9%로 술질세포진검사와 담도경자생검법을 단독으로 시행한 경우보다 민감도 상승을 확인할 수 있었다(Table 2).

## 3. 담즙세포진검사 반복에 따른 누적 양성률

이번 연구에서 시행된 담즙세포진검사 횟수의 중앙값은 2회(최소 1회, 최대 10회)였다. 담즙세포진검사가 양성으로 확인된 189명의 환자군에 대해, 반복 검사에 따른 누적 양성률



**Fig. 1.** The cumulative positive rates of bile cytology examination. In 189 patients with positive cytology results, the cumulative positive rate rose to 93.1% (176/189) at third examination.

을 조사하였다. 첫 번째 담즙세포진검사서 77명(40.7%), 두 번째 검사에서는 74명(39.2%), 세 번째 검사에서는 25명(13.2%), 네 번째 검사에서는 7명(3.7%), 다섯 번째 검사에서는 3명(1.6%), 여섯 번째 검사에서는 1명(0.5%), 일곱 번째 검사에서는 1명(0.5%), 아홉 번째 검사에서는 1명(0.5%)의 환자에서 양성결과를 확인했다. 세 번째 검사까지 반복 시행했을 경우 담즙세포진검사의 누적양성률은 93.1% (176/189)였다(Fig. 1).

## 4. 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 미치는 요인들에 대한 분석

담즙세포진검사 양성 및 음성의 환자군에서 혈중 총 빌리루빈, 종양표지자, 종양 위치, 종양의 육안적 형태, 종양 침범 정도, 종양 개수, 분화 정도, 검사 반복 횟수, 배액방법을 포함한 모든 변수들에 대해 비교 분석한 결과, 종양 위치, 종양의 육안적 형태, 종양 침범 정도, 종양 개수, 분화 정도, 혈중 총 빌리루빈, 검사 반복 횟수의 변수들이 통계적으로 유의한 결과를 보였다(Table 3). 이를 바탕으로 다변량 분석을 시행하였으며, 종양의 위치가 간문부인 경우, 종양의 육안적 형태가 담도내성장형인 경우, 종양 침범 정도가 장경 혹은 협착 길이로 20 mm 이상인 경우, 적어도 3회 이상 검사를 시행한 경우에서 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 미치는 의미있는 연관 요인으로 확인되었다(Table 4).

## 고 찰

담도배액술이 시행된 환자에서 ENBD 및 PTBD를 통한 검체 획득만으로 조직 진단을 할 수 있다면 조직 검체를 얻기 위해 추가적으로 침습적인 시술을 하지 않아도 된다는 장점이

**Table 3.** All Variables Studied for Positive Bile Cytology

Variable	Negative	Positive	p-value
Tumor location			< 0.001
Perihilar	89 (58.9)	62 (41.1)	
Distal	488 (79.3)	127 (20.7)	
Macroscopic tumor type			< 0.001
Mass forming	112 (73.7)	40 (26.3)	
Periductal infiltrating	381 (80.7)	91 (19.3)	
Intraductal growing	84 (59.2)	58 (40.8)	
Tumor extent (mm)			< 0.001
< 20	283 (85.2)	49 (14.8)	
≥ 20	294 (67.7)	140 (32.3)	
Tumor multiplicity			0.025
Solitary	555 (76.1)	174 (23.9)	
Multiple	22 (59.5)	15 (40.5)	
Differentiation grade			0.021
Well	107 (81.7)	24 (18.3)	
Moderate	264 (75.0)	88 (25.0)	
Poor	60 (64.5)	33 (35.5)	
Total bilirubin	5.2 (1.7-10.7)	8.7 (2.7-15.6)	< 0.001
CA 19-9	47.1 (20.4-150)	72.2 (27.5-335)	0.562
Number of samplings			< 0.001
1 or 2	373 (80.7)	89 (19.3)	
≥ 3	204 (67.1)	100 (32.9)	
Drainage method			0.457
ENBD	498 (75.8)	159 (24.2)	
PTBD	79 (72.5)	30 (27.5)	

Values are presented as n (%) or median (interquartile range). ENBD, endoscopic nasobiliary drainage; PTBD, percutaneous transhepatic biliary drainage.

있으므로, 담즙세포진검사의 진단적 유용성을 평가하고 적절한 검체 획득 방법에 대한 기준을 세우기 위한 연구는 담도암 환자의 진단과 치료에 있어 중요한 의미를 가진다. 이번 연구는 766명의 담도암 환자를 대상으로 담즙세포진검사의 유용성과 진단율에 영향을 미치는 요인들을 분석하였으며, 이는 담도암 환자를 대상으로 실시된 연구 중 가장 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구이다.

이번 연구에서 담즙세포진검사의 담도암 진단 민감도는 24.7%로 이전에 시행된 연구들과 비슷한 결과를 보였다. 담도의 악성종양을 진단하기 위해 시행한 담즙세포진검사의 민감도는 대부분 6%에서 32% 사이로 보고되었으며, 다른 검체 획득 방법들에 비해 높지 않았다.<sup>14-17</sup> 담즙세포진검사만 단독으로 시행했을 경우의 민감도는 술질세포진검사 및 담도점자생검법을 시행한 다음 날부터 검체를 얻어 시행한 담즙세포진검사의 민감도와 비교 시 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.22$ ). 일부 연구에서 담도에 영향을 주는 시술을 시행한 경우 종양 세포의 담도내 탈락이 촉진되어 진단율이 올라갈 수 있다는 보고가 있었으나,<sup>18</sup> 이번 연구에서는 민감도에 영향을 미치지 않았으며 이는 다른 전향적 연구와 유사한 결과였다.<sup>19</sup>

**Table 4.** Multivariate Analysis on Factors Affecting Diagnostic Yield of Bile Cytology

Variable	OR (95% CI)	p-value
Tumor location		< 0.001
Perihilar	1	
Distal	0.4 (0.3-0.6)	
Macroscopic tumor type		< 0.001
Mass forming	1	
Periductal infiltrating	0.9 (0.6-1.5)	
Intraductal growing	2.5 (1.5-4.3)	
Tumor extent (mm)		0.001
< 20	1	
≥ 20	2.0 (1.3-3.0)	
Differentiation grade		0.009
Well	1	
Moderate	2.0 (1.1-3.4)	
Poor	2.5 (1.3-4.8)	
Number of samplings		< 0.001
1 or 2	1	
≥ 3	2.0 (1.4-2.9)	

담즙세포진검사를 술질세포진검사 또는 담도점자생검법과 결합한 경우 각각의 민감도는 경미하게 증가하였다. 술질세포진검사에 담즙세포진검사를 추가하였을 때의 민감도 상승은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으나( $p=0.50$ ), 담도점자생검법과 결합한 경우에는 유의한 차이를 보였으며( $p<0.001$ ), 담도점자생검법에서 담도암이 진단되지 않았던 98명의 환자 중 13명(13.3%)이 담즙세포진검사를 통해 담도암으로 진단되었다. 그러므로 다른 조직 진단방법을 단독으로 사용하는 것보다는 담즙세포진검사를 같이 시행하는 것이 담도암의 진단율을 높이는 데 도움을 줄 수 있다.

이전 몇몇의 연구에서는 담즙세포진검사의 진단율 개선과 연관성이 있는 요인들에 대해서 분석하였다.<sup>20-23</sup> Uchida 등<sup>23</sup>은 악성담도협착 환자에서 ENBD를 통한 담즙세포진검사의 반복 시행 횟수가 6회에 이르렀을 때 95.8% (68/71)의 누적 양성률을 보였다고 보고하며 담즙세포진검사의 적절한 반복 시행 횟수로 6회를 추천하였다. 이번 연구에서는 첫 번째 담즙세포진검사에서 40.7% (77/189), 세 번째 검사까지의 누적 양성률은 93.1% (176/189)로 확인되었다. 이를 바탕으로 한 다변량 분석에서도 적어도 3회 이상의 담즙세포진검사를 시행한 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해서 진단율이 2배 이상 증가함을 확인하였다(OR 2.0,  $p<0.001$ ). 누적 양성률의 기울기는 3회 반복 검사 이후에 정체기 양상을 보이므로, 담즙세포진검사의 적절한 횟수는 3회를 시행하는 것이 타당할 것으로 생각된다.

Abdelghani 등<sup>20</sup>은 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 주는 양성 예측 인자로 간문부 담도암, 육안적 종양 형태가 유두상 종양, 악성 담도 협착 길이가 20 mm 이상인 경우를 보고

하였다. 이번 연구에서도 이와 유사한 결과를 확인할 수 있었는데, 원발 종양이 간문부 담도암이거나 육안적 종양의 형태가 담도내성장형일 경우 담즙세포진검사의 양성률이 그렇지 않은 경우보다 높았으며, 이는 담도암의 성장 특징과 관련이 있는 것으로 생각된다. 담도암의 표면적인 확산(superficial spread)은 간내 혹은 간외 담관보다 간문부 담관의 위치에서 더욱 빈번한 것으로 보이기 때문이다.<sup>24</sup> 또한, 육안적 종양의 형태가 담도내성장형인 경우, 종양 세포가 표층 내에 국한되어 있을 가능성이 높고, 담도 내부로의 유상돌기(intraluminal papillary projection)를 형성하여 자발적으로 종양 세포가 쉽게 탈락하게 된다.<sup>12</sup> 반면에 담도침윤형인 경우에는 종양 세포가 담도 내벽을 지나 신경 주위 조직을 통해 간문을 향해 퍼지게 되며, 대부분은 온전한 점막 상피층 아래로 확장되기 때문에 세포 탈락의 가능성은 떨어지게 된다.<sup>12,25</sup> 종양의 침범 정도가 20 mm 이상인 경우도 그렇지 않은 경우와 비교 시 약 2배 정도 높은 진단율을 보였다. 이러한 이유는 종양의 침범 정도가 클수록 진행된 병기와 관련이 있을 가능성이 높고, 진행된 병기일수록 세포충실성(cellularity)이 풍부하기 때문에 세포 탈락의 기회가 높아지기 때문으로 보인다. 마지막으로, 분화되지 않은 선암이 잘 분화된 선암보다 높은 진단율을 보였는데, 이는 잘 분화된 선암의 경우 세포학적 비정상적 소견은 적은 반면, 분화되지 않은 선암의 경우 더욱 침습적이고 빠른 속도로 성장해 나가며 세포 극성(cellular polarity)을 잃게 되어 종양 세포의 탈락이 많기 때문으로 생각된다.

최근 들어, 내시경초음파 유도생검 중 흡인한 검체를 이용한 세포블록검사는 고식적 세포도말검사의 단점을 보완하고 있다.<sup>26</sup> 아직은 보편화되지 않은 보조진단기술이지만 담즙 내의 K-ras 및 p53 같은 바이오마커를 검출하여 담즙세포진검사를 통한 담도암 진단율을 개선시키는 시도들도 이루어지고 있다.<sup>27,28</sup> 하지만 위에 언급한 방법들은 고가의 검사들로 보편적으로 사용될 수 있는 방법들은 아니다.

결론으로 담도암 진단을 위한 담즙세포진검사의 민감도는 다른 조직검사 방법들에 비해 낮지만, 술질세포진검사 혹은 담도검자생검법과 결합을 하였을 때 추가적인 진단적 가치를 얻을 수 있다. 이번 연구 결과에 근거하여 저자들은 영상 검사에서 담도내성장형 종양의 형태를 가지거나, 종양의 침범 정도가 크거나, 마지막으로 간문부에 위치한 담도암 의심환자에서 담도배액술이 실시되어 있다면 조직 진단을 위해서 반복적으로(3회 이상) 담즙세포진검사를 시행해볼 것을 제안하는 바이다. 담즙세포진검사는 검사를 위한 추가적인 노력이나 검사 및 시술에 따른 위험 없이, 쉽고, 저렴한 비용으로 시행될 수 있는 합리적인 진단 보조 방법이다.

## 요 약

**목적:** 대부분의 담도암 환자는 폐쇄성 황달이 있으며, 이를 해결하기 위해 내시경적 경비담도배액술 혹은 경피경간담도배액술과 같은 시술을 시행하게 된다. 이를 통한 담즙세포진검사는 쉽게 시행될 수 있는 조직 검사 방법 중의 하나이다. 담즙세포진검사의 진단율 및 이에 영향을 미치는 요인에 대해서 알아보려고 한다.

**대상 및 방법:** 2000년 1월부터 2012년 6월까지 서울아산병원에서 담도암으로 진단받은 환자 중 담즙세포진검사를 시행한 환자 766명을 대상으로 시행한 후향적 연구이다.

**결과:** 담즙세포진검사의 민감도는 24.7%였다. 술질세포진검사 및 담도검자생검법의 민감도는 34.5%, 74.4%였으며, 이를 담즙세포진검사와 결합했을 경우의 민감도는 각각 38.2%, 77.9%였다. 담즙세포진검사의 누적 양성률은 첫 번째 검사에서 40.7%였으나 세 번째 검사에서는 93.1%를 보였다. 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 주는 요인들은 종양의 위치가 간문부인 경우, 육안적 종양 형태가 담도내성장형인 경우, 종양 침범 크기가 20 mm 이상인 경우, 분화되지 않은 선암인 경우, 적어도 3회 이상 반복 검사를 시행했을 경우가 통계적으로 유의한 양성 예측 요인인 것으로 나타났다.

**결론:** 담즙세포진검사 자체의 민감도는 낮지만, 다른 조직검사들과 결합하였을 때 추가적인 진단적인 가치를 가지며, 담즙세포진검사의 진단율에 영향을 주는 다섯 가지 요인을 확인했다. 담즙세포진검사는 쉽고, 저렴한 비용으로 시행될 수 있는 합리적인 보완방법이다.

**색인단어:** 담즙세포진검사; 담도암; 내시경적경비담도배액술; 경피경간담도배액술

## REFERENCES

1. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012;61:1657-1669.
2. Coelhe-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2010;14:333-348.
3. Glasbrenner B, Ardan M, Boeck W, Preclik G, Möller P, Adler G. Prospective evaluation of brush cytology of biliary strictures during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999;31:712-717.
4. Ponchon T, Gagnon P, Berger F, et al. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42:565-572.
5. Pugliese V, Conio M, Nicolò G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of bili-

- ary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:520-526.
6. Ohshima Y, Yasuda I, Kawakami H, et al. EUS-FNA for suspected malignant biliary strictures after negative endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy. *J Gastroenterol* 2011;46:921-928.
7. Tummala P, Munigala S, Eloubeidi MA, Agarwal B. Patients with obstructive jaundice and biliary stricture  $\pm$  mass lesion on imaging: prevalence of malignancy and potential role of EUS-FNA. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:532-537.
8. Barr Fritcher EG, Kipp BR, Slezak JM, et al. Correlating routine cytology, quantitative nuclear morphometry by digital image analysis, and genetic alterations by fluorescence in situ hybridization to assess the sensitivity of cytology for detecting pancreaticobiliary tract malignancy. *Am J Clin Pathol* 2007;128: 272-279.
9. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, Kipp BR, Sebo TJ, Salomao DR. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1464-1469.
10. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:13-21.e1.
11. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. *Jpn J Surg* 1989;19:98-129.
12. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:819-827.
13. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *Br J Surg* 1998;85:1206-1209.
14. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997; 40:671-677.
15. Foutch PG, Kerr DM, Harlan JR, Kummet TD. A prospective, controlled analysis of endoscopic cytotechniques for diagnosis of malignant biliary strictures. *Am J Gastroenterol* 1991;86:577-580.
16. Davidson B, Varsamidakis N, Dooley J, et al. Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures. *Gut* 1992;33: 1408-1411.
17. Sugiyama M, Atomi Y, Wada N, Kuroda A, Muto T. Endoscopic transpapillary bile duct biopsy without sphincterotomy for diagnosing biliary strictures: a prospective comparative study with bile and brush cytology. *Am J Gastroenterol* 1996;91:465-467.
18. Mohandas KM, Swaroop VS, Gullar SU, Dave UR, Jagannath P, DeSouza LJ. Diagnosis of malignant obstructive jaundice by bile cytology: results improved by dilating the bile duct strictures. *Gastrointest Endosc* 1994;40:150-154.
19. Kurzwinski TR, Deery A, Dooley JS, Dick R, Hobbs KE, Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. *Hepatology* 1993;18:1399-1403.
20. Abdelghani YA, Arisaka Y, Masuda D, et al. Bile aspiration cytology in diagnosis of bile duct carcinoma: factors associated with positive yields. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:370-378.
21. Yagioka H, Hirano K, Isayama H, et al. Clinical significance of bile cytology via an endoscopic nasobiliary drainage tube for pathological diagnosis of malignant biliary strictures. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:211-215.
22. Hattori M, Nagino M, Ebata T, Kato K, Okada K, Shimoyama Y. Prospective study of biliary cytology in suspected perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2011;98:704-709.
23. Uchida N, Kamada H, Ono M, et al. How many cytological examinations should be performed for the diagnosis of malignant biliary stricture via an endoscopic nasobiliary drainage tube? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1501-1504.
24. Igami T, Nagino M, Oda K, et al. Clinicopathologic study of cholangiocarcinoma with superficial spread. *Ann Surg* 2009;249: 296-302.
25. Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983;139:217-238.
26. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy* 2012;44: 190-206.
27. Athanassiadou P, Grapsa D. Value of endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided brushings in preoperative assessment of pancreaticobiliary strictures: what's new? *Acta Cytol* 2008;52:24-34.
28. Yamaguchi K, Nakano K, Nagai E, et al. Ki-ras mutations in codon 12 and p53 mutations (biomarkers) and cytology in bile in patients with hepatobiliary-pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005;52:713-718.