췌장 질환에 대한 초음파 내시경 유도하 세침흡입술 및 조직 검사

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

이광혁

Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy for Pancreatic Disease

Kwang Hyuck Lee

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The endoscopic ultrasound (EUS) is a device with an ultrasound probe on the tip of endoscope. We can observe the surrounding structures outside the alimentary tract by using EUS. It is also possible to get a tissue from the pancreatic lesion for histopathologic diagnosis by using EUS. The development of devices and techniques of EUS guided tissue acquisitions made it the choice of non-operative pathologic test for pancreatic diseases. This paper describes the clinical applications of this procedure in pancreatic lesions from the recent European and Korean guidelines, including how to choose the needle, role of rapid on site evaluation, usage of stylet, suction and fanning technique, how to process acquired specimen, procedure-related complications and educations of this method.

*Korean J Pancreas Biliary Tract 2021;26(4):241-247***Keywords:** Endosonography; Pancreas; Aspiration, cytology; Biopsy, fine-needle; Guideline**Received** Jun. 21, 2021**Revised** Aug. 21, 2021**Accepted** Aug. 22, 2021**Corresponding author : Kwang Hyuck Lee**Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel. +82-2-3410-3409 Fax. +82-2-3410-6983
E-mail: lkhyuck@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2898-6233>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

초음파 내시경(endoscopic ultrasound, EUS) 검사는 내시경 선단에 달린 초음파 탐지자를 이용하여 위장관 내에서 초음파를 이용하여 주변 장기를 관찰하는 검사이다. 이 검사를 이용하면 복부 초음파로 관찰이 쉽지 않았던 췌장 및 담도에 대해서 고해상도의 실시간 관찰이 가능하다. 위 및 대장 내시경 중에 위장관을 실시간으로 관찰하면서 발견된 병변에 대해서 조직 검사를 시행하는 것과 마찬가지로 초음파 내시경을 이용하여 위장관 주변의 병변을 실시간 관찰을 하면서 이전에 접근이 어려웠던 장기의 조직 검사를 시행하고 있다.

초음파 내시경 유도하 조직 검사는 지난 20여 년간 많은 발전이 있었다. 하드웨어면에서 초음파 내시경 기계 및 조직 검사용 세침의 성능이 개선되었고, 많은 임상 연구를 통해서 해부학적 구조의 이해 및 내시경을 통한 조직 검사 술기가 발전되었다. 이러한 개선을 통해서 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 췌장과 담도 및 주변 림프절 등에 생긴 병변에 대해 시행하는 기본적인 비수술적 조직 검사가 되었다.

본고에서는 내시경 초음파 조직 검사에 대해서 가장 최근에 발표된 2017년 유럽 가이드라인^{1,2}과 2021년 국내 가이드라인^{3,4}에서 제시하는 내용을 중심으로 췌장 질환에 대한 내시경 초음파 조직 검사 활용에 대해서 기술하고자 한다.

본 론

1. 췌장 고형 병변에서의 활용

췌장 고형 병변에서 시행되는 조직 검사는 매우 정확하며,⁵⁻⁸ 이에 비해서 부작용은 매우 적은 것으로 알려져 있다.^{9,10} 민감도와 특이도는 각각 85-89% 및 96-99%로 보고되고 있고 임상적으로 심각한 부작용은 0.25% 내외로 알려져 있다.^{10,11} 초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 종양 파종의 발생에 대한 연구에 의하면 절대적인 위험도가 높지 않았으며, 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 수술 전 시행한 경우와 시행하지 않은 경우를 비교한 연구에서 두 군 간에 합병증 및 장기 생존에 별다른 차이가 없었다.⁹

유럽 가이드라인에서는 췌장 고형 병변에 대해서 조직학적 검사가 필요한 경우 일차적으로 내시경 초음파 유도하 조직 검사를 시행할 것을 권고하고 있으며 국내 가이드라인도 수술적 절제가 불가능한 경우에는 내시경 초음파를 일차적 조직 검사에 이용할 것을 권고하고 있다. 수술적 절제가 가능한 종양에 대해서 수술 전 감별 진단으로 양성 질환 혹은 치료가 바뀔 수 있는 림프종, 전이암 등이 의심되면 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 대해서 숙고할 것이 권유된다. 미국에서 시행된 전국적인 조사에 따르면 완치 목적으로 수술적 치료를 시행하는 경우에 2001년에는 10%만이 내시경 유도하 조직 검사를 시행 받았는데 2009년도에는 45%가 조직 검사를 시행 받았다.¹²

조직 검사 후 임상적 판단을 내리기 어려운 결과가 나온 경우에 두 가이드라인에서 모두 향후 방침에 대해서 기술하고 있다. 유럽 가이드라인에서는 췌장 조직 검사 결과에서 악성이 진단되지 않고 비전형(atypical) 또는 악성 의심(suspicious for malignant)으로 나온 경우에도 적절한 임상 양상을 토대로 재해석하여 악성으로 진단할 수 있음을 제시한다.¹³⁻¹⁵ 유럽과 국내 가이드라인 모두에서 조직학적 검사의 진단을 위해서 Kras 변이의 활용¹⁶과 정확한 진단을 위한 반복적인 검사가 매우 유용함을 제안하고 있다.¹⁷⁻²²

2. 췌장 낭성 병변에서의 활용

췌장 낭성 병변에서의 활용에 대해서는 유럽 가이드라인에서만 주로 언급되고 있다. 가이드라인에서는 정확한 진단으로 환자의 치료가 바뀔 것이 예상되는 경우에 초음파

내시경 유도하에서 낭성액을 얻은 뒤 생화학적 검사 및 세포병리학적 검사를 시행할 것을 권유하고 있다. 따라서 크기가 1 cm 미만이면서 고위험요소(high risk stigmata)가 없다면 이러한 검사를 시행할 필요가 없다. 또한 얻어진 낭성액이 적은 경우에는 우선적으로 carcinoembryonic antigen (CEA)부터 검사하는 것과 정확한 검사를 위해서 필요한 경우에 직접 낭종의 벽을 천자하거나 KRAS 변이를 검사하는 방법을 고려할 수 있다고 가이드라인에서 제시되었다. 가이드라인에 따르면 다른 생체표지자 검사와 초음파 내시경 유도하 단일초점 레이저 내시경 조직 검사(EUS-guided confocal laser endomicroscopy)는 임상적으로 증명될 때까지는 임상시험에서만 시행할 것을 권고한다. 현재까지 CEA가 가장 유용한 점액성 및 비점액성 낭종을 구별하는 검사이며 적용하는 적절한 기준치는 연구 대상에 따라서 약간씩 차이가 있다.^{23,24} 이외에도 점액과 비점액성 낭종을 구별하기 위해서 선징후(string sign)²⁵ 및 세포병리학적 검사²³가 시행되고 있다. CEA와 선징후로 악성을 진단할 수 없지만 세포병리학적 검사는 악성을 진단할 수 있다.^{26,27} 하지만, 이러한 검사들은 모든 낭종에서 가능하지는 않으며 특히 낭종의 크기가 1 cm 미만인 경우에는 검사를 위한 충분한 양의 검체를 얻기가 힘들다. 낭성액을 이용한 CEA, 선징후 및 세포병리학적 검사는 악성 및 양성 질환의 감별하는 데에는 한계가 있다. 이를 극복하기 위해서 생체표지자를 찾기 위한 많은 연구가 있었으며, 이 중 K-ras 변이 분석(mutation analysis)이 단독 혹은 세포병리학적 검사 및 CEA와 같이 검사함으로써 어느 정도 검사의 정확성을 올릴 수 있었지만 그 적용에는 제한이 많은 상태이다.²⁸⁻³⁰ 낭종의 벽에서 직접 세포를 얻기 위한 연구가 있었으며 22G ProCore[®] 세침(needle),^{31,32} Mini-biopsy forceps³³⁻³⁵ 및 Brush^{36,37}가 사용되었다.

3. 조직 검사 세침의 종류와 특징, 세침(needle)의 선택

췌장 종양에 대한 조직 검사에서 두 가이드라인 모두 세침의 직경 및 fine needle aspiration (FNA) 및 fine needle biopsy (FNB) 세침의 차이가 없어서 어떤 종류를 선택해도 된다고 권유하고 있다.^{7,38-40} 중심조직(core tissue)을 얻는 경우에는 유럽 가이드라인에 따르면 22G FNB 또는 19G FNA를 사용할 것을 권고하고 있다. 이에 비해서 국내 가이드라인은 FNB 세침을 사용하여 중심조직을 얻을 것을 권고하면서, 현재까지 세침 굵기에 대한 연구에 의하면 22G 세침이 다른 19G 혹은 25G

세침에 비해서 좀 더 나은 조직 검사를 위한 중심조직을 얻는 경향이 있다고 기술하고 있다.^{41,42} 임상적으로 필요한 정확한 진단을 내리는 데 있어서 가장 중요한 요소는 정확한 병변의 천자로 여겨지며 정확한 천자가 이루어지면 검체의 양과 크게 관계없이 정확한 진단이 이루어질 수 있다. 다만 세침의 굵기가 굵을수록, 초기 FNA 세침보다는 최근에 개발된 FNB 세침이 더 많은 양의 검체를 얻을 수 있다. 이렇게 많은 조직을 얻게 되면 병변의 특성을 연구하기 위한 좀 더 다양한 검사를 시행할 수 있다.⁴³ 최근에 세침의 선단을 좀 더 개선한 Franseen type 및 Fork-tip type 세침과 기존의 Reverse-bevel type 및 Menghini-tip type 간의 진단 정확도 차이를 확인하기 위해서 무작위 비교 연구가 시행되었다. 연구 결과는 새로 개발된 세침이 기존의 세침보다 더 정확하다고 보고하였다.⁴⁴ 하지만 이 연구의 대상 환자는 각 군별로 30명 내외였고 기존의 세침을 사용한 대조군의 정확도가 60% 내외로 보고되었다. 현재 사용되고 있는 세침 정확도가 90% 내외로 보고되었기 때문에 새로운 세침의 효과를 증명하기 위해서는 수 백 명 이상의 환자를 대상으로 연구가 진행되어야 한다. 따라서, 세침의 종류에 따른 검사 정확도 차이에 대한 결론을 내리기 위해서는 좀 더 잘 구성된 연구가 필요하다.

4. 조직 검사의 기술적 측면

현실적으로 국내에서는 내시경 초음파 유도하 조직 검사를 시행할 때 병리의사가 현장에 있으면서 적절한 검체 획득 여부에 대한 판정을 내려주는 rapid onsite evaluation (ROSE)이 불가능하다. 유럽 가이드라인에서는 조직 검사 때 이러한 병리의사의 참여 여부는 기관의 사정에 의해서 결정되며 ROSE가 없는 경우에는 FNA 세침으로는 3-4회 천자를 시행하고 FNB 세침으로는 2-3회 천자를 시행할 것을 권유하고 있다.^{6,45-48} 이에 비해서 국내 가이드라인에서는 췌장 종양에 대해서 4회 천자를 권유한다. 국내 가이드라인에 따르면 종양의 크기가 2 cm 이하인 경우에는 좀 더 많은 횡수의 천자가 필요하며 FNB 세침을 사용하면 횡수를 줄일 수 있다고 제안하고 있다.⁴⁷⁻⁵¹

조직 검사 시 Stylet 사용에 대해서 두 가이드라인에서 모두 사용 유무에 따른 차이가 없어서 특별한 권고가 없다.⁵²⁻⁵⁷ Stylet의 기능 중 하나는 세침을 내시경에 삽입할 때 내시경의 손상을 예방하는 효과가 있으며 slow pull back method로 검체를 회수하기 위해서는 stylet이 삽입되어 있어야 하므로 가능하면

stylet을 조직 검사 때 사용하는 것을 저자는 선호한다.

음압(suction)의 사용에 대해서 유럽 가이드라인은 10 mL 실린지 음압으로 조직 검사를 시행하고 음압 없이 세침을 회수할 것을 권고한다.^{8,53,58,59} 국내 가이드라인은 혈액 또는 괴사조직의 오염이 심한 상황이 아니라면 음압 사용을 권고하고,^{8,53} slow-pull-back method가 음압 사용과 비슷하거나 더 좋은 효과를 보일 수 있다고 기술하고 있다. 음압을 사용하면 충분한 양의 조직을 얻을 수 있는 장점이 있지만 혈액 혹은 괴사 조직의 오염이 증가하는 단점이 있다. 이러한 점을 고려하면 섬유조직이 많고 암세포의 밀도가 낮은 췌장암의 진단을 위한 조직을 얻을 때 음압을 사용하는 경우가 더 유리하다.^{8,53} Slow pull back method는 혈액 등의 오염이 적으면서 조직 검체 양에 있어서 음압 사용에 뒤떨어지지는 않지만 임상적 유용성에 있어서 음압 사용에 비해서 우수한 결과를 보이지는 못하였다.^{58,60,61}

천자를 할 때 한 부위만이 아니라 내시경의 조작을 통해서 천자 경로를 변경해서 조직을 얻는 것이 그렇지 않은 경우보다 정확한 진단의 확률이 높다는 보고가 있어서 두 가이드라인 모두에서 fanning technique⁶² 또는 torque technique⁶³이라고 알려진 경로 변환 천자를 가능한 경우에 시행할 것을 권유하고 있다.

5. 조직 검체 처리 방법, 합병증 및 교육

센터에 따라서 매우 다양한 방법으로 이루어지고 있는⁶⁴ 조직 검사 후 얻어진 조직의 적절한 처리 및 해석은 매우 중요하다. 두 가이드라인 모두 세포 검사뿐만 아니라 조직 검사도 같이 시행할 것을 권고하고 있다.^{51,65} 국내 가이드라인에서는 다양한 면역조직화학 염색과 분자 유전자 검사를 통해서 임상적인 도움을 줄 수 있다고 기술하고 있어서,^{43,66-68} 이러한 다양한 연구가 필요함을 강조하고 있다. 유럽 가이드라인에서는 직접 도말 세포 검사(direct smear cytology)가 얇은층 액상 세포 검사(thin layer liquid based cytology)보다 더 좋은 결과를 보인다고 기술하고 있다. 이러한 결과는 비교 대상 연구 검체의 최종 진단이 대부분 췌장암이기 때문에 세포 밀도가 높지 않은 췌장암에서 얻은 조직을 처리하는 과정 중에 세포 손실이 발생하는 액상 세포 검사보다 직접 도말 세포 검사의 민감도가 높았기 때문으로 여겨진다.^{69,72}

국내 가이드라인에서 합병증과 수련과정에 대해서 기술하고 있다. 내시경 초음파 조직 검사는 매우 안전한 검사로 매우 낮은 사망률과 이환율이 관찰된다고 알려져 있으며 합병증 대부분은

별다른 치료 없이 저절로 호전되는 경증이다.^{10,11} 이러한 검사를 독립적으로 하기 위해서는 200여 건의 내시경 초음파 검사와 50건 이상의 내시경 초음파 조직 검사를 실시할 것을 권고하고 있다.⁷³

결론

췌장 병변에 대한 조직학적 진단이 임상적으로 필요한 경우 우선적으로 선택할 검사가 내시경 초음파 유도하 조직 검사다. 이 검사는 비교적 안전한 검사로 수술이 가능한 경우에도 정확한 진단을 위해서 적극적으로 시행되는 경향이 있다. 다양한 세침이 개발되어 있으며 세침의 크기가 굵고 최근에 개발된 FNB의 경우 좀 더 많은 조직을 얻을 수 있지만 임상적 진단에 있어서는 큰 차이는 없다. 음압의 적용 및 stylet의 사용, 천자 기술 등에 따라서 검사의 정확도에 약간의 차이가 있지만, 가장 중요한 요소는 정확한 병변의 관찰과 천자가 필요하며 이를 위해서는 충분한 수련과정이 필요하다.⁷⁴⁻⁷⁶

요약

초음파 내시경 검사는 내시경 선단에 달린 초음파 탐지자를 이용하여 위장관 내에서 초음파를 이용하여 주변 장기를 관찰하는 검사다. 초음파 내시경을 이용하면 췌장을 고해상도로 실시간 관찰하면서 병소에 대한 조직 검사가 가능하다. 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 지난 20여 년간 초음파 내시경 및 세침의 발전과 해부학적 구조의 이해 및 내시경을 통한 조직 검사 술기 등의 발전으로 췌장 질환에 대한 기본적인 비수술적 조직 검사가 되었다.

본고에서는 최근에 발표된 유럽 및 국내 가이드라인에서 언급하고 있는 내시경 초음파 유도하 조직 검사의 췌장 병변에서의 활용 기준과 다양한 종류의 조직 세침의 특성에 따른 선택, rapid on site evaluation, stylet 및 음압의 사용, fanning technique 등 검사에서 고려할 사항 및 조직 검체 처리 방법, 합병증 및 교육에 대해서 간략히 기술하였다.

국문 색인: 초음파 내시경; 췌장; 세침흡입술; 세침조직 검사; 가이드라인

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

ORCID

Kwang Hyuck Lee <https://orcid.org/0000-0002-2898-6233>

REFERENCES

1. Polkowski M, Jenssen C, Kaye P, et al. Technical aspects of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical guideline - March 2017. *Endoscopy* 2017;49:989-1006.
2. Dumonceau JM, Deprez PH, Jenssen C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline - updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49:695-714.
3. Chung MJ, Park SW, Kim SH, et al. Clinical and technical guideline for endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE). *Gut Liver* 2021;15:354-374.
4. Chung MJ, Park SW, Kim SH, et al. Clinical and technical guideline for endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE). *Clin Endosc* 2021;54:161-181.
5. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology* 2013;24:159-171.
6. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:319-331.
7. Woo YS, Lee KH, Noh DH, et al. 22G versus 25G biopsy needles for EUS-guided tissue sampling of solid pancreatic masses: a randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1435-1441.
8. Lee JK, Choi JH, Lee KH, et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2013;77:745-751.
9. Kim SH, Woo YS, Lee KH, et al. Preoperative EUS-guided FNA: effects on peritoneal recurrence and survival in patients with pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2018;88:926-934.
10. Lee KH, Kim EY, Cho J, et al. Risk factors associated with adverse events during endoscopic ultrasound-guided tissue sampling. *PLoS One* 2017;12:e0189347.
11. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Severe bleeding and perforation are rare complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: an analysis of 3,090 patients from 212 hospitals. *Gut Liver* 2014;8:215-218.
12. Ngamruengphong S, Swanson KM, Shah ND, Wallace MB. Preoperative endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration does not impair survival of patients with resected pancreatic cancer. *Gut* 2015;64:1105-

- 1110.
13. Layfield LJ, Schmidt RL, Hirschowitz SL, Olson MT, Ali SZ, Dodd LL. Significance of the diagnostic categories "atypical" and "suspicious for malignancy" in the cytologic diagnosis of solid pancreatic masses. *Diagn Cytopathol* 2014;42:292-296.
14. Abdelgawwad MS, Alston E, Eltoum IA. The frequency and cancer risk associated with the atypical cytologic diagnostic category in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens of solid pancreatic lesions: a meta-analysis and argument for a Bethesda System for Reporting Cytopathology of the Pancreas. *Cancer Cytopathol* 2013;121:620-628.
15. Saieg MA, Munson V, Colletti S, Nassar A. The impact of the new proposed Papanicolaou Society of Cytopathology terminology for pancreaticobiliary cytology in endoscopic US-FNA: a single-institutional experience. *Cancer Cytopathol* 2015;123:488-494.
16. Fuccio L, Hassan C, Laterza L, et al. The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies. *Gastrointest Endosc* 2013;78:596-608.
17. DeWitt J, McGreevy K, Sherman S, LeBlanc J. Utility of a repeated EUS at a tertiary-referral center. *Gastrointest Endosc* 2008;67:610-619.
18. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:567-570.
19. Nicaud M, Hou W, Collins D, Wagh MS, Chauhan S, Draganov PV. The utility of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2010;2010:268290.
20. Prachayakul V, Sriprayoon T, Asawakul P, Pongprasobchai S, Pausawasdi N, Kachintorn U. Repeated endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) improved diagnostic yield of inconclusive initial cytology for suspected pancreatic cancer and unknown intra-abdominal lymphadenopathy. *J Med Assoc Thai* 2012;95(Suppl 2):S68-S74.
21. Suzuki R, Lee JH, Krishna SG, et al. Repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid pancreatic lesions at a tertiary referral center will alter the initial inconclusive result. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:183-187.
22. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2006;63:966-975.
23. Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatol* 2013;13:48-57.
24. van der Waaij LA, van Dulleman HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-389.
25. Bick BL, Enders FT, Levy MJ, et al. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015;47:626-631.
26. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197.
27. Smith AL, Abdul-Karim FW, Goyal A. Cytologic categorization of pancreatic neoplastic mucinous cysts with an assessment of the risk of malignancy: a retrospective study based on the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Cancer Cytopathol* 2016;124:285-293.
28. Gillis A, Cipollone I, Cousins G, Conlon K. Does EUS-FNA molecular analysis carry additional value when compared to cytology in the diagnosis of pancreatic cystic neoplasm? A systematic review. *HPB (Oxford)* 2015;17:377-386.
29. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1095-1102.
30. Nikiforova MN, Khalid A, Fasanella KE, et al. Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts. *Mod Pathol* 2013;26:1478-1487.
31. Hong SK, Loren DE, Rogart JN, et al. Targeted cyst wall puncture and aspiration during EUS-FNA increases the diagnostic yield of premalignant and malignant pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2012;75:775-782.
32. Barresi L, Tarantino I, Traina M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and biopsy using a 22-gauge needle with side fenestration in pancreatic cystic lesions. *Dig Liver Dis* 2014;46:45-50.
33. Tacelli M, Celsa C, Magro B, et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound through-the-needle microforceps biopsy of pancreatic cystic lesions: systematic review with meta-analysis. *Dig Endosc* 2020;32:1018-1030.
34. Barresi L, Tarantino I, Ligresti D, Curcio G, Granata A, Traina M. A new tissue acquisition technique in pancreatic cystic neoplasm: endoscopic ultrasound-guided through-the-needle forceps biopsy. *Endoscopy* 2015;47 Suppl 1 UCTN:E297-E298.
35. Barresi L, Crinò SF, Fabbri C, et al. Endoscopic ultrasound-through-the-needle biopsy in pancreatic cystic lesions: a multicenter study. *Dig Endosc* 2018;30:760-770.
36. Lozano MD, Subtil JC, Miravalles TL, et al. EchoBrush may be superior to standard EUS-guided FNA in the evaluation of cystic lesions of the pancreas: preliminary experience. *Cancer Cytopathol* 2011;119:209-214.
37. Sendino O, Fernández-Esparrach G, Solé M, et al. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2010;42:877-881.
38. Lee JK, Lee KT, Choi ER, et al. A prospective, randomized trial comparing 25-gauge and 22-gauge needles for endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:752-757.
39. Facciorusso A, Wani S, Triantafyllou K, et al. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;90:893-903.e7.

40. Ashat M, Klair JS, Rooney SL, et al. Randomized controlled trial comparing the Franseen needle with the Fork-tip needle for EUS-guided fine-needle biopsy. *Gastrointest Endosc* 2021;93:140-150.e2.
41. Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, et al. Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without a core trap: a multicenter randomized trial. *Endoscopy* 2016;48:632-638.
42. Karsenti D, Palazzo L, Perrot B, et al. 22G acquire vs. 20G procore needle for endoscopic ultrasound-guided biopsy of pancreatic masses: a randomized study comparing histologic sample quantity and diagnostic accuracy. *Endoscopy* 2020;52:747-753.
43. Park JK, Lee JH, Noh DH, et al. Factors of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for successful next-generation sequencing in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut Liver* 2020;14:387-394.
44. Young Bang J, Krall K, Jhala N, et al. Comparing needles and methods of endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy to optimize specimen quality and diagnostic accuracy for patients with pancreatic masses in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:825-835.e7.
45. Wani S, Mullady D, Early DS, et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1429-1439.
46. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy* 2016;48:339-349.
47. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, Layfield LJ, Siddiqui AA, Adler DG. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:697-705.
48. Kong F, Zhu J, Kong X, et al. Rapid on-site evaluation does not improve endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration adequacy in pancreatic masses: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0163056.
49. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000;51:184-190.
50. LeBlanc JK, Ciacca D, Al-Assi MT, et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:475-481.
51. Möller K, Papanikolaou IS, Toerner T, et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:60-69.
52. Sahai AV, Paquin SC, Gariépy G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010;42:900-903.
53. Wani S, Early D, Kunkel J, et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;76:328-335.
54. Kim JH, Park SW, Kim MK, et al. Meta-analysis for cyto-pathological outcomes in endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration with and without the stylet. *Dig Dis Sci* 2016;61:2175-2184.
55. Abe Y, Kawakami H, Oba K, et al. Effect of a stylet on a histological specimen in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 22-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2015;82:837-844.e1.
56. Wani S, Gupta N, Gaddam S, et al. A comparative study of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig Dis Sci* 2011;56:2409-2414.
57. Rastogi A, Wani S, Gupta N, et al. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc* 2011;74:58-64.
58. Lee KY, Cho HD, Hwangbo Y, et al. Efficacy of 3 fine-needle biopsy techniques for suspected pancreatic malignancies in the absence of an on-site cytopathologist. *Gastrointest Endosc* 2019;89:825-831.e1.
59. Aadam AA, Oh YS, Shidham VB, et al. Eliminating the residual negative pressure in the endoscopic ultrasound aspirating needle enhances cytology yield of pancreas masses. *Dig Dis Sci* 2016;61:890-899.
60. Bor R, Vasas B, Fábán A, et al. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol* 2019;19:6.
61. Kin T, Katanuma A, Yane K, et al. Diagnostic ability of EUS-FNA for pancreatic solid lesions with conventional 22-gauge needle using the slow pull technique: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:900-907.
62. Bang JY, Magee SH, Ramesh J, Trevino JM, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy* 2013;45:445-450.
63. Park SW, Lee SS, Song TJ, et al. The diagnostic performance of novel torque technique for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition in solid pancreatic lesions: a prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:508-515.
64. van Riet PA, Cahen DL, Poley JW, Bruno MJ. Mapping international practice patterns in EUS-guided tissue sampling: outcome of a global survey. *Endosc Int Open* 2016;4:E360-E370.
65. Rong L, Kida M, Yamauchi H, et al. Factors affecting the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) for upper gastrointestinal submucosal or extraluminal solid mass lesions. *Dig Endosc* 2012;24:358-363.
66. Brosens LA, Hackeng WM, Offerhaus GJ, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape". *J Gastrointest Oncol* 2015;6:358-374.
67. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*

- 2016;2:16022.
68. Ma G, Sun Y, Fu S. Evaluation of S100A4 mRNA in EUS-FNA specimens for the assessment of chemosensitivity to gemcitabine from patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:13284-13288.
 69. Lee JK, Choi ER, Jang TH, et al. A prospective comparison of liquid-based cytology and traditional smear cytology in pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2011;55:401-407.
 70. Qin SY, Zhou Y, Li P, Jiang HX. Diagnostic efficacy of cell block immunohistochemistry, smear cytology, and liquid-based cytology in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic lesions: a single-institution experience. *PLoS One* 2014;9:e108762.
 71. LeBlanc JK, Emerson RE, Dewitt J, et al. A prospective study comparing rapid assessment of smears and ThinPrep for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates. *Endoscopy* 2010;42:389-394.
 72. de Luna R, Eloubeidi MA, Sheffield MV, et al. Comparison of ThinPrep and conventional preparations in pancreatic fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2004;30:71-76.
 73. ASGE Standards of Practice Committee, Faulx AL, Lightdale JR, et al. Guidelines for privileging, credentialing, and proctoring to perform GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2017;85:273-281.
 74. ASGE Training Committee, DiMaio CJ, Mishra G, et al. EUS core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2012;76:476-481.
 75. Wani S, Coté GA, Keswani R, et al. Learning curves for EUS by using cumulative sum analysis: implications for American Society for Gastrointestinal Endoscopy recommendations for training. *Gastrointest Endosc* 2013;77:558-565.
 76. Wani S, Han S, Simon V, et al. Setting minimum standards for training in EUS and ERCP: results from a prospective multicenter study evaluating learning curves and competence among advanced endoscopy trainees. *Gastrointest Endosc* 2019;89:1160-1168.e9.