# Kalın Barsak, Safra Kesesi ve Ekstrahepatik Safra Yolları Sitolojisi : Teknik Uygulama Alanları, Sitolojik Tanı Kriterleri ve Klinik Uygulamaya Katkısı

**Dr. Dilaver Demirel**[1]

**ÖZET**

Bu makalede kalın barsak, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarının sitolojisi; örnekleme teknikleri, uygulama alanları, sitolojik tanı kriterleri ve klinik uygulamaya katkısı ile birlikte gözden geçirildi. Sitolojik kriterleri henüz belirlenme aşamasında olması nedeniyle bu alanların sitolojisi birlikte gözden geçirilmiştir. Kalın barsaktan sitolojik örneklemeler genellikle lavaj, fırçalama ve imprint yöntemleriyle yapılmaktadır. Biliyer sistemin hücreleri duodenal intübasyon yoluylada da alınabilmekle birlikte endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) ve perkutan transhepatik kolanjiogeafi (PTC) tercih edilen yöntemlerdir. Bu alandan yapılan perkutan ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), sitolojinin duyarlılığını önemli ölçüde arttırmaktadır. Bu tekniğin sensitivitesi kalın barsakta %80-97 ve biliyer sistemde %33-73 arasındadır. Sitoloji, endoskopik biopsi ile birlikte uygulandığında tanı duyarlılığı artmaktadır.

Sonuç olarak; kalın barsak, safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları sitolojisi halen çok sayıda araştırmanın odaklandığı bir konudur. Rutin tanı amacıyla kullanılmasının yanında bu yapıların tümörlerinden elde edilen sitolojik yaymalar, morfometri ve DNA analizi gibi yeni ve prognoz açısından önemli bilgiler veren çalışmaların yapılması için de en uygun materyali oluşturmaktadır. Bu nedenlerle bu alanların sitolojisi en azından semptomatik hastalarda tek başına veya endoskopik biopsi ile birlikte uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler :** Kolon, safra kesesi neoplasmları, safra duktus obstrüksiyonu, karsinoma, sitoloji.

**SUMMARY**

In this article, large bowel, gallbladder and extrahepatik bile duct cytology were reviewed with is sampling techniques, application fields, cytologic diagnostic criteria and contribution to the clinical practice. Cytology of these areas were reviewed together, because their cytologic criteria are at the stage to be determined. Cytologic samplings from large bowel are usually done by lavage, brushings and imprints. Although biliary system cells can be obtained by duodenal intubation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutan transhepatic cholangiography are the preferred techniques. Percutan fine needle aspiration biopsy taken from this field considerably increases the sensitivity of cytology. The sensitivity of this technique is 80-97% in large bowel and 33-73% in the biliary system. When cytoloy is performed together with endoscopic biopsy, the diagnostic sensitivity increases.

In conclusion, cyotology of large bowel, gallbladder and extrahepatic bile duct is currently a subject of interest of many studies. In addition to its routine diagnostic use, cytologic smears taken from the tumors of these structures are the best material for morphometric and DNA analysis studies, which are new and provide important data on prognosis. Therefore, cytology of these areas should be performed, at least in symptomatic patients, alone or together with endoscopic biopsy.

**Key words :** Colon, gallbladder neoplasm, bile duct obstruction, carcinoma, cytology.

## KALIN BARSAK

Gastointestinal sistemin sitolojik inceleme için ulaşılabilecek olan alanları; özofagus, mide, duodenum, biliyer sistem, pankreatik duktuslar ve kalın barsaktır[1]. Bu alanların tamamı bir makalenin boyutlarını aşacağından özofagus ve mide sitolojilerinin ayrı makaleler olarak ele alınması uygun bulunmuştur. Pankreas duktuslarının sitolojisi ise pankreasın ince iğne aspirasyon biopsisi ile birlikte değerlendirilmelidir. Kalın barsak ve safra kesesi, sitolojinin nisbeten yeni alanları olup bu organlar için sitolojik kriterler henüz belirlenme aşamasındadır. Bu nedenle bu makalenin konusu kalın barsak ve biliyer sistem sitolojisi ile sınırlandırılmıştır.

Kalın barsak kanserleri tanı sırasında çoğu olguda bölgesel veya uzak metastazlar göstermekte olup, prognozları kötüdür. Beş yıllık yaşam süresi, semptomlarla saptanan olgularda %42, semptomların başlamasından önce saptananlarda ise %92[2]dir. Erken tanı için genel popülasyonun sitolojik taraması teknik zorlukları nedeniyle kabul görmemiştir. Ancak spesifik lezyonlu hastalarda ve kolorektal kanser riski yüksek olanlarda fırçalama ve laoj sitolojisi endoskopik biopsinin tanı duyarlılığını

1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Servisi

arttırabilir[3]. Kolorektal kanser riski yüksek olan hastalar; kronik ülseratif kolit, Crohn hastalığı, familial polipozis, Gardner sendromu, ailesel kolon kanseri olanlar ve daha önce kolorektal kanser nedeniyle tedavi edilen hastalardır. Riskli şahıslarda sitolojik inceleme, riskin durumuna göre 1-3 yıllık aralarla tekrarlanabilir[2]. Biopsi ve sitoloji .tekniklerinin birarada kullanılmasıyla kolon ve rektum kanserlerinin %97'si saptanabilmektedir[3]. Buna karşılık biopsi ve sitolojinin tek başına kullanıldığı serilerde tanı doğruluğu %80'lerdedir[4,5].

## TEKNİK

Kalınbarsak kanseri için tarama testleri; digital rektal muayene, gaytada gizli kan testi, fileksibl fiberoptik sigmoidoskopi ve biopsi ile sitolojik örneklemeyi içerir[6,7] Sitolojik örnekleme teknikleri aşağıda sunulmuştur.

### Kolon Lavajı

Sitolojik inceleme için berrak bir ortam oluşturmak amacıyla kolonoskopi öncesinde hastalara oral yoldan dengeli elektrolit solüsyonu (10 mg bisacodyl ve yeterince colyte) verilmesi önerilmektedir[8]. Sitolojik örnekleme lavmandan 1-2 saat sonra yapılabilir. Sol dekübitis pozisyonunda hastaya 500-1000 ml, ılık Ringer solüsyonu veya serum fizyolojik verilir. Kolon masajı ve hastanın rotasyonu daha iyi sitoloji elde etmek için faydalıdır. Sıvı 3-5 dakika sonra aspire edilir[9].

### Fırçalama

Rektoskopi, sigmoidoskopi veya kolonoskopi sırasında yüksek riskli hastalarda mukozal anormalliğin fırçalanması kabul edilmiş bir yöntemdir. Fırçalama materyalleri lamlara sürülüp amaca uygun olarak hemen tesbit edilmelidir.

### İmprint Sitolojisi

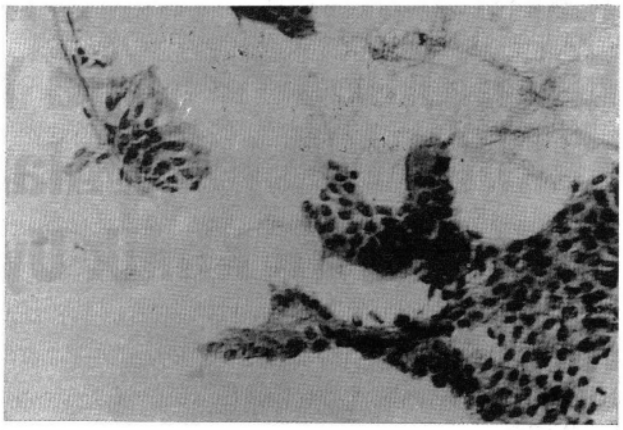
Endoskopik biopsi materyallerinden imprint sitoloji de elde edilebilir. İmprintlar küçük biopsi örneklerinin rutin histopatolojik doku takibinde zarar görme veya kaybolma olasılığına karşı bir güvence oluşturmasının yanında, DNA analizi ve morfometrik çalışmalar için optimal materyal olan tek katlı hücre elde etmek amacıyla da kullanılabilir.

### Normal Sitolojisi

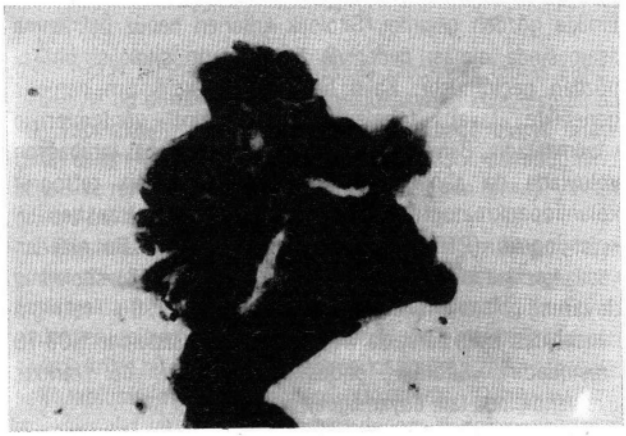
Yıkama ve fırçalama örneklerinde; bazal yerleşimli, yuvarlak veya oval nükleuslu, ince kromatinli, nükleer membranı belirgin, granüler sitoplazmalı, uzun, kolumnar hücrelerden oluşan tipik kolonik mukoza görülür(Resim 1) İstirahat halindeki hücrelerde nükleoluslar izlenmez. Gruplarda nükleer polarite korunur. Hücreler tabakalar oluştururlar ve bal peteği manzarasında veya palizad paterninde olabilirler[2,4].

## İNFLAMATUAR HASTALIKLAR

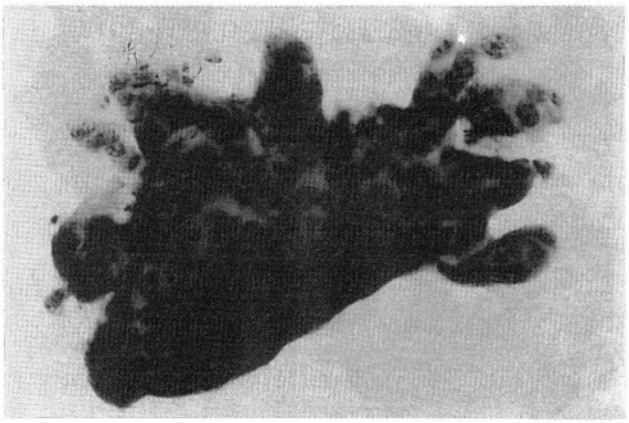
Ülseratif kolitli hastalarda kalın barsak kanseri gelişme riski yüksektir. Bu hastaların takibinde ve malignite veya displazi'nin tesbitinde kolonoskopik incelemenin rolü büyüktür. Bu hastalarda; endoskopik biopsi ile örnekleme problemi olabilir. İnflamasyon lezyonu kapatarak biopsi alınmasını engelleyebilir. Displazi ve erken kanser alanları sıklıkla düz olup, endoskopide görülemeyebilir. Bu nedenle bu lezyonlar biopsi ile örneklenemeyebilir. Sitoloji ile daha geniş bir alandan örnekleme yapılabildiğinden bu yöntemin tanı duyarlılığı oldukça yüksektir[10]. Biopsinin de daha derinliklerdeki atipik hücreleri gösterebilmesi nedeniyle bu iki tekniğin kombine edilmesi en iyi sonuçları vermektedir[11]. Epitelyal atipi saptanan olgular sıkı takip edilmelidir. Sitolojik örneklerde, reaktif değişiklik gösteren glandüler hücreler düzensiz olarak irileşir. Nükleuslar aktif görünümlüdür. Hücreler belirgin nükleer membran ve nükleoluslara sahip olup koheziv tabakalar oluştururlar. Daha şiddetli atipi gösteren hücreler, koheziv tabakalar, kümeler halinde veya izole olarak bulunabilir. Hücreler nükleer çap farkı gösterirler ancak polarite ve düzgün nükleer sınırlar korunmuştur. Nükleuslar hipokromatik veya hiperkromatik olabilir. Nükleoluslar belirgin olup bazen multipldir[11]



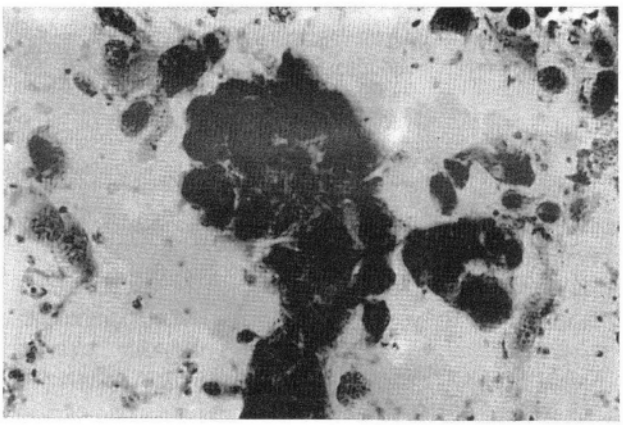
**Resim 1** : Normal kolon mukozası (fırçalama, PAP, X400)



**Resim 2** : Sigmoid kolon, adenokarsinoma (fırçalama, PAP, X400)



**Resim 3 :** Kalın barsak, adenokarsinoma (fırçalama, PAP, X400).



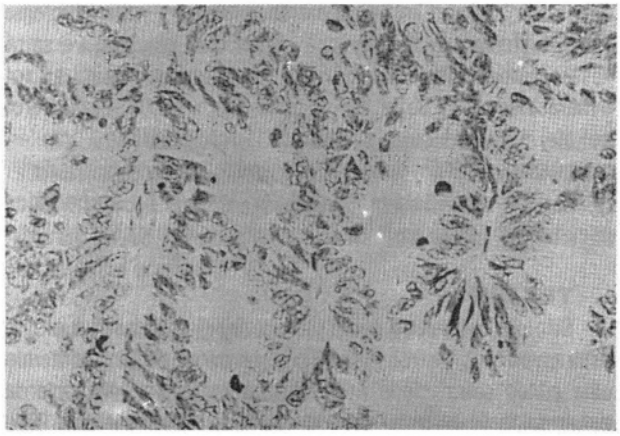
**Resim 4 :** Kalınbarsak, adenokarsinoma. Nekrotik bir zeminde izole veya gruplar halinde tümör hücreleri (yıkama, PAP, X400)

## EPİTELYAL POLİP

Epitelyal polipler kolonoskopik olarak rahatlıkla çıkarılabildiğnden nadiren sitolojik olarak incelenirler. Ancak endoskopik olarak çıkarılamayan sesil poliplerde endoskopik fırçalama yararlı olabilir. Adenomatöz, villoglandüler ve villöz polipler displastik hücrelere sahip olup sitolojik olarak birbirinden ayrılamaz. Fırçalamalarda; granüler sitoplazmalı, farklı düzeylerde dizilen uzun nükleuslu, sayıca artmış kolumnar hücrelerden oluşan koheziv gruplar izlenir. Arada goblet hücreleri de görülür. Displastik hücreler; nükleer irileşme ve nükleer kromatin miktarında artış, belirgin nükleoluslar, nükleus/sitoplazma oranında artış ve sitoplazmik boyanmada üniformite kaybı gibi değişiklikler gösterir[2]. Koheziv, nisbeten üniform hücreler, polaritenin korunması, düşük mitotik aktivite, ve zeminde nekrozun yokluğu bu polipleri kanserden ayırır [2,4]. Poliple birlikte kanser de varsa, malignitenin tipik özellikleri fokal olarak da olsa görülebilir.

## ADENOKARSİNOMA

Kalın barsak kanserleri esas olarak iyi veya orta derecede diferansiye adenokarsinomalardır. Sitolojik yaymalarda; tek hücreler veya diskoheziv gruplar ve asiner yapılar halinde, nükleer polaritesi kaybolmuş. malign hücreler görülür[3,5,9,12,13].(Resim 2-4). Bu hücrelerin oluşturduğu yapılar histolojik kesitlerde izlenen atipik glandları taklit ederler (Resim 5). Nükleuslar iri, hiperkromatik, düzensiz dağılımlı kromatin paternine sahip olup, değişik şekil ve çaplardadır. Nükleoluslar belirgindir. İyi diferansiye adenokarsinoma hücreleri uzun, kolumnar oima eğiliminde iken, az diferansiye olanlar daha yuvarlaktır. Zeminde nekroz ve inflamasyon mevcuttur. Taşlı yüzük hücreli karsinomalardan hazırlanan smearler, gruplar halinde veya izole, mukus ile dolu malign hücreleri içerir. Mukus, oldukça üniform ama hiperkromatik olan nükleusları perifere iter. Nükleoluslar belirgin olabilir.



**Resim 5 :** Sigmoid kolon, adenokarsinoma, histolojik görünüm (H&E, X400).

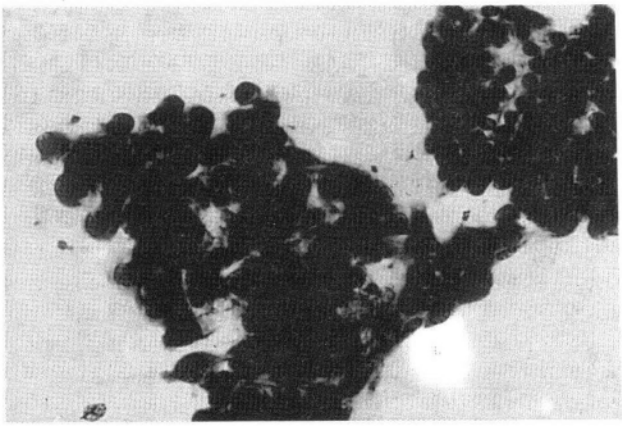
## DİĞER TÜMÖRLER

Submukozal karsinoidler genellikle sitolojik örneklerde saptanamazlar. Lenfomalarda nekrotik zemin yoktur. Lenfositik hücreler tek tek, veya gruplar halinde olabilir ancak nükleer molding oluşturmaz[14].

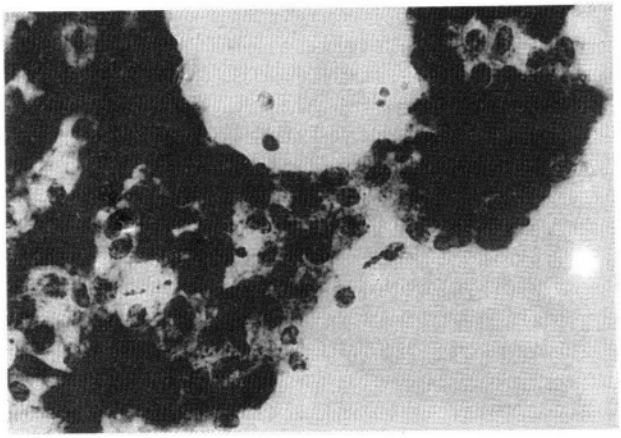
## SAFRA KESESİ VE EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLLARI SİTOLOJİSİ

### GİRİŞ

Safra kesesi kanserleri gastrointestinal sistemin beşinci sıklıkta görülen tümörleri olup tüm malignitelerin %1-3'ünü oluştururlar[15]. Safra kesesi kanserlerinin %70'i taşlarda birliktedir. Bu nedenle geç evrelere kadar olan semptomlar benign bir safra kesesi hastalığına atfedilmektedir. Bir seride sitolojik olarak safra kesesi kanseri tanısı alan olguların %65'inde klinik olarak benign lezyon düşünüldüğü bildirilmiştir[16]. Bu tümörlerde 5 yıllık yaşam süresi %5'den



**Resim 6** : Safra duktus fırçalaması. Sol altta adenokarsinoma ve sağ üstte normal safra duktus epiteli (ERCP, PAP, X400).



**Resim 7** : Safra kesesi, adenokarsinoma (ERCP, fırçalama, PAP, X400).

daha azdır[17]. Safra kesesi ve extrahepatik safra yolları sitolojisi safra duktuslarının tıkanmasına neden olan olayların ve safra kesesi içindeki kitlelerin natürünü aydınlatmakta önemli bir rol oynamaktadır[15-30]. Safra kesesi poliplerinin, özellikle kolesterol poliplerinin tanısında ultrason rehberliğinde yapılan transhepatik İİAB'nin de başarı ile uygulandığı bildirilmektedir[31]. İİAB ile safra duktus tıkanıklığı yapan bir tüberküloz pseudotümör olgusunun da tanınabildiği bildirilmiştir[32].

## TEKNİK

Sitolojik inceleme için duodenal intübasyon yoluyla aspirasyon güç ve rahatsız edici bir yöntemdir. Bu yöntemle elde edilen safra içinde mide ve duodenuma ait elemanlarda bulunmakta ve hücreler sıklıkla dejenere olmaktadır. ERCP ve PTC, safrayı doğrudan biliyer sistemden elde etme fırsatını verir. ERCP veya direnaj kateterlerinin takılması sırasında bir fırça ile duktuslara ulaşıp, hücre elde etmek de mümkündür. Perkutan İİAB ve intraoperatif veya biopsi örneklerinde yapılan imprint sitoloji de biliyer sistem lezyonlarının tanısında değerli yöntemlerdir.

## FARKLI TEKNİKLERİN SİTOLOJİK TANI DEĞERİ

Safra sitolojisinin sensitivitesi safra duktus kanserlerinde %52.2-62.5, safra kesesi kanserlerinde ise %40-73 oranında saptanmıştır[24,25]. Bir çalışmada safrada CEA tayini ve sitolojinin birarada kullanılmasıyla sensitivitenin safra duktus kanserlerinde %68, safra kesesi kanserlerinde ise %77.3 olduğu bildirilmiştir[25]. ERCP ve PTC ile elde edilen safrada, safra kesesi kanseri için sitolojinin tanı duyarlılığı %33-73 arasında bildirilmiştir[15,18,21,26,29]. Safra sitolojisinin safra ve fırçalama kombine sitolojisi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada yalnız safra sitolojisinin malignite için tanı duyarlılığı %33 iken kombine sitolojinin tanı duyarlılığı %69 olarak bulunmuştur[28]. Aynı çalışma grubu sadece fırçalama sitolojisinin sensitivitesini ise %59 olarak bildirmiştir[29]. Ponchon ve arkadaşları radyolojik yöntemlerle bir kitle saptanamayan 233 hastada safra duktus stenozunun tanısında endobiliyer fırçalama sitolojisi ve biopsinin değirini arıştırmışlar ve malign stenoz tanısı için sitolojinin ve biopsinin sensitivitesini sırasıyla %35 ve %45 olarak saptamışlardır[26]. Bu her iki yöntemin birarada kullanılmasıyla sensitivite %63, spesifisite ise %97 olmuştur. İmprint sitolojisi, makroskobik olarak tanınamayan lezyonların saptanmasında etkin olarak kullanılabilmektedir[22,30]. Duodenal aspirasyonlarda yalancı pozitiflik % 6'ya kadar görüldüğü halde, direkt tekniklerle yapılan çalışmalarda yalancı pozitiflik çok enderdir[2]. Yalancı pozitif tanıların nedeni dejeneratif değişiklikerin hatalı yorumlanmasıdır. Yalancı negatif tanılar sıklıkla hiposellülariteye veya suboptimal fiksasyona bağlı olabilir. Metastatik tümörler veya lenfomaya bağlı ekstrahepatik biliyer sistem tıkanıklıklarında mukozada tümör olmayabileceğinden negatif sonuçlar alınabilir. Ultrason ve bilgisayarlı tomografi ile bu bölgeden yapılan perkutan İİAB, bu olgularda sitolojinin tanı doğruluğunu arttırır. Desa ve grubu kolanjiokarsinomaların tanısında İİAB ile %67, fırçalama ile %40, safra sitolojisi ile %30 tanı doğruluğu bildirmiştir[23]. Kolanjiokarsinomalar daha sklerotik olduğundan bunlarda eksfoliyatif sitolojinin sensitivitesi safra kesesi kanserlerine göre daha düşüktür.

Biliyer sitolojinin hangi olgularda uygulanması gerektiği konusunda henüz kabul edilmiş bir protokol yoktur. Akosa ve grubu etyolojisi bilinmeyen biliyer semptomlu olgularda veya safra kesesi duvarında ultrason ve CT ile saptanmış herhangi bir şüpheli anormallik olan hastalarda invaziv endoskopik yöntemlerle birlikte sitolojik incelemeyi önermektedirler[15].

## NORMAL SİTOLOJİ

Aspire edilen safra veya biliyer sistem fırçalama yaymaları az sayıda hücre içerirler. Kolumnar veya küboidal hücreler; üniform olup, balpeteği veya mozaik paterni gösteren tabakalar

ve kümeler oluştururlar veya izole olarak bulunurlar[4,15,19,27], Resim6). Fırçalama materyallerinde daha korunmuş hücreler elde edilir. Nükleuslar intakt olup, ince kromatin paternine ve bazen küçük nükleoluslara sahiptirler. Sitoplazmalar genellikle soluktur. Materyal hemen hazırlanıp tesbit edilmez ise hücreler sıklıkla dejenere olurlar.

## İNFLAMATUAR VE REAKTİF DEĞİŞİKLİKLER

Biliyer drenaj kateterleri ve şiddetli kolanjitis belirgin rejenerasyona neden olmakta ve bu rejeneratif hücreler sitolojik incelemelerde karsinoma hücreleri ile karışabilmektedir. Çok sayıda nötrofiller, makrofajlar ve dejenere epitelyal hücreler inflamatuar bir reaksiyona işaret ederler. Reaktif değişiklik gösteren hücrelerde nükleer irileşme, değişken kromatin yoğunluğu ve nükleoluslarda belirginleşme görülür. Ancak bu hücrelerin kohezyon göstermesi ve nisbi hücresel üniformitesi onların malign hücrelerden ayırımında yararlı olan kriterlerdir. Biliyer tüberküloz olgularında sitolojik yaymalarda epiteloid histiositler ve Langhans tipi dev hücreler görülebilir. Acid-fast boyamasında pozitif reaksiyon veren basillerin izlenmesi tanıyı kesinleştirir[20,32]. Sitolojik materyalde bol miktarda köpüklü histiositlerin bulunması ise safra kesesinin kolesterol poliplerini düşündürmelidir[31].

## DİSPLAZİ

Safra kesesinde displazi terimi değişik derecelerde nükleer plemorfizm, hiperkromazi, hücresel proliferasyon, pseudostratifikasyon ve nükleus/sitoplazma oranında değişiklik için kullanılmaktadır[33]. Alonso de Ruiz ve arkadaşları safrada saptanan desquame hücrelerin özellikle yüksek riskli popülasyonlarda displazi ve karsinoma in situ'nun bir işareti olabileceğini bildirmişlerdir[34]. Bu çalışmada karsinoma in situ ve invaziv kanserde sitolojik bulgular histolojik bulgularla çok iyi korrelasyon gösterirken displazide bu korrelasyon oranı düşük olarak saptanmıştır. Vallilengua ve arkadaşları imprint sitolojisi ile makroskobik olarak görülemeyen karsinomalarda %80 sensitivite, %100 spesifisite saptamışlardır[22]. Bu çalışmada displazi için sitolojik yöntemin sensitivitesi %84, spesifisitesi ise %97.6 olarak bulunmuştur. Lee ve arkadaşları 149 olgudan oluşan serilerinde safra duktus fırçalama sitolojisi materyalini benign, düşük gradeli ve yüksek gradeli displazi ve kanser olarak sınıflamışlardır. Bu çalışmada sitolojik displazi %23 olguda görülmüş ve yüksek gradeli displazi saptanan bir olguda malignite olasılığının %77 olabileceği bildirilmiştir[35].

## ADENOKARSİNOMA

Biliyer sistemin kanserlerinin çoğu adenokarsinomadır. Ampulla Vateri, biliyer sistem ve pankreasdan gelişen kanserlerin sitolojik olarak ayırımı mümkün değildir. Malign hücreler; irregüler, hiperkromatik veya veziküler nükleuslu ve iri nükleolusludur[15-30]. Değişik çaplarda diskohezi hücre grupları oluştururlar (Resim 6,7). Nükleer sınırlar düzensiz olup, N/S oranları yüksektir. Hücre şekli ve sitoplazma miktarı değişkendir. Safra aspiratlarında izole hücreler daha sıktır. Üç boyutlu hücre grupları ve kanibalizm sıklıkla bulunur. Zeminde nekrotik debris olabilir. Nakajima ve arkadaşları safra sitolojisinde 6 ayrı malignite kriteri belirlemişlerdir[27]. Bunlar;

1- Balpeteği manzarasının kaybı,
2- Nükleer irileşme,
3- Polarite kaybı,
4- Kanlı zemin,
5- Basık nükleuslar,
6- Hücresel kanibalizmdir.

Yazarlar bu kriterleri kullanarak konan kanser tanısının sensitivitesinin %86.4, spesifisitesinin ise %76.9 olduğunu bildirmişlerdir. Bazen adenokarsinomalarda fokal squamous diferansiasyon ve daha ender olarak da pür squamous cell karsinomlar görülebilir[2].

## SAFRA SİTOLOJİSİNİN HEPATİK TRANSPLANTASYONUN TAKİBİNDEKİ ROLÜ

Safra sitolojisi karaciğer transplantasyonlu olgularda transplantın durumu hakkında değerli bilgiler verebilir. Her lamda 10 dan fazla epitelyal ve inflamatuar hücrenin varlığının rejeksiyonlu olguların %93.3'ünde, iskemik zedelenmeli hastaların %91.7'sinde, sistemik enfeksiyonluların %100'ünde, stabil hastaların ise sadece %14.6'sında görüldüğü bildirilmiştir[36]. Roberti ve arkadaşları postoperatif 4. günden sonra alınan örneklerde inflamatuar hücrelerin rejeksiyonlu hastaların %86.7'sinde görüldüğünü ve bu bulgunun rejeksiyon için spesifisitesinin %94.4 olduğunu bildirmiştir. Çalışmalar safra sitolojisi ile kalıcı rejeksiyonun saptanmasının sağlanabileceğini ve böylece transplant hastalarına aşırı dozda immünosüpresyon yapılmasının önlenebileceğini vurgulamaktadır[36,37].

## KAYNAKLAR


1. Koss LG. Diagnostic Cytology. 4th ed., Philadelphia, Lippincott, 1992; 1018.
2. Husain OAN. Alimentary tract (esophagus, stomach, colon, rectum), in Bibbo M., (ed): Comprehensive Cytopathology. WB Saunders, Philadelphia, 1991; 409-32. 7,10-16 and 37.
3. Jeevanandam V, Treat MR., Forde KA. A comparison of direct brush cytology and biopsy in the diagnosis of colo-

rectal cancer. Gastrointest Endosc 1987; 33: 370-1.
4. Schwartz MR. Gastrointestinal tract, in Ramzy I., (ed): Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut 1990; 221-48.
5. Chen YL. The diagnosis of colorectal cancer with cytologic brushings under direct vision at fiberoptic colonoscopy. Dis Colon Rectum 1987; 30: 342-4.
6. Kune G., Baird L., Lusink C: Rapid cytological diagnosis of rectal cancer. Ann R Coll Surg Engl 1984; 66: 85-6.
7. Linehan JJ., Melcher DH., Strachan CJ: Rapid outpatient detection of rectal cancer by gloved digital scrape cytology. Acta Cytol 1983; 27: 146-51.
8. Rosman AS., Federman Q., Feinman L. Diagnosis of colon cancer by lavage cytology with an orally administered balanced electrolyte solution. Am J Gastroenterol 1994; 89: 51-6.
9. Rosenberg IL., Giles GR. The value of colonic exfoliative cytology in the diagnosis of carcinoma of the larger intestine. Dis Colon Rectum 1977; 20: 1-10.
10. Melville DM., Richman P., Shepherd NA., Williams CB., Lennard-Jones JE. British cytology of the colon and rectum in ulcerative colitis. An aid to cancer diagnosis. J Clin Pathol 1988; 41: 1180-6.
11. Festa VI., Hadju SI., Winawer SJ: Colorectal cytology in chronic ulcerative colitis. Acta Cytol 1985; 29: 262-8.
12. Roskin HF., Pleticka S., The cytologic diagnosis of cancer in the colon. Acta Cytol 1964; 8: 131-140.
13. Bemvenuti GA., Prolla JC., Kirsner JB., Reilly RW. Direct vision brushing cytology in the diagnosis of col-rectal malignancy. Acta Cytol 1974; 18: 477-81.
14. Lozowski W., Hadju SI. Preoperative cytologic diagnosis of primary gastrointestinal malignant lymphoma. Acta Cytol 1984; 28: 563-70.
15. Akosa AB., Barker F., Desa L., Benjamin I., Krausz T: Cytologic diagnosis in the management of gallbladder carcinoma. Acta Cytol 1995; 39: 494-8.
16. Yamaguchi K., Enjoj M: Carcinoma of the gallbladder: A clinicopathology of 103 patients and a new poposed staging. Cancer 1988; 62: 1425-32.
17. Piehler JM., Crichlow RW: Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1978; 147: 929-42.
18. Verma K., Bhargava DK: Cytologic examination as an adjunct to laparoscopy and guided biopsy in the diagnosis of hepatic and gallbladder neoplasia. Acta Cytol 1982; 26: 311-6.
19. Ishikawa O., Ohhigashi H., Sasaki Y., Imoaka S., Iwanaga T., Wada A., et al: The usefulness of saline irrigated bile for the intraoperative cytologic diagnosis of tumors and tumorlike lesions of the gallbladder. Acta Cytol 1988; 32: 475-81.
20. Nilsson B., Wee A., Yap I: Bile cytology. Diagnostic role in the management of biliary obstruction. Acta Cytol 1995; 39: 746-52.
21. Cobb CJ., Floyd WN: Usefulness of bile cytology in the diagnostic management of patients with biliary obstruction. Acta Cytol 1985; 29: 93-100.
22. Vallilengua C., Otero JCR., Proske SA., Celoria GC: Imprint cytology of the gallbladder mucosa. Its use in diagnosing macroscopically inapparent carcinoma. Acta Cytol 1995; 39: 19-22.
23. Desa LA., Akosa AB., Lazzara S., Domizio P., Krausz T., Benjamin IS: Cytodiagnosis in the management of extrahepatic biliary stricture. Gut 1991; 32: 1188-1191.
24. Mohandas KM., Swaroop VS., Gullar SU., Dave UR., Jagannath P., DeSouza LJ. Diagnosis of malignant obstructive jaundice by bile cytology: results improved by dialiting the bile strictures. Gastrointest Endosc 1994; 40: 150-4.
25. Matsuda M., Shimizu Y., Chikamatsu E., Takayanagi K., Ishigure H., Murakami S., Odani K. role of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and cytology of bile in diagnosis of biliary and pancreatic cancer. Nippon Geka Gakkai Zasshi (English abstract). 991; 92: 716-21.
26. Ponchon T., Gagnon P., Berger F., Labadie M., Liaras A., Chavaillon A., Bory R. Value of endobiliary brush cytology and biopsies for the diagnosis of malignant bile duct stenosis: results of a prospective study. Gastrointest Endosc 1995; 42: 565-72.
27. Nakajima T., Tajima Y., Sugano I., Nagao K., Sakuma A., Koyama Y., Kondo Y. Mulivariate statistical analysis of bile cytology. Acta Cytol 1994; 38: 51-5.
28. Kurzawinski TR., Deery A., Dooley JS., Dick R., Hoobs KE., Davidson BR. A prospective study of biliary cytology in 100 patients with bile duct strictures. Hepatology 1993; 18: 1399-403.
29. Davidson B., Varsamidakis N., Dooley J., Deery A., Dick R., Kurwazinski T., Hobbs K., Value of exfoliative cytology for investigating bile duct strictures. Gut 1992; 33: 1408-11.
30. Cartwright DM., Howell LP. Intraoperative cytology as an elective surgical procedure: Analysis of 57 cases. Acta Cytol 1993; 37: 280-6.
31. Wu SS., Lin KC., Soon MS., Yeh KT. Ultrasound-guided percutaneous transhepatic fine needle aspiration cytology study of gallbladder polypoid lesions. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1591-4.
32. Wee A., Nilsson B., Wang TL., Yap I., Siew PY. Tuberculous pseudotumor causing biliary obstruction. Report of a case with diagnosis by fine needle aspiration

biopsy and bile cytology. Acta Cytol 1995; 39: 559-62.
33. Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. 2nd ed., New York, Raven Press, 1994, 1594.
34. Alonso de Ruiz P., Albores-Saavedra J., Henson DE., Monray MN. Cytopathology of precursor lesions of invasive carcinoma of the gallbladder: A study of bile aspirated from surgically excised gallbladders. Acta Cytol 1982; 26: 144-152.
35. Lee JG., Leung JW., Baillie J., Layfield LJ., Cotton PB. Benign, dysplastic, or malignant-making sense of endoscopic bile duct brush cytology: results in 149 consecutive patients. Am J Gastroenterol 1995; 90: 972-6.
36. Roberti I., Lieberman KV., Manzarbeitia C., Schwartz M., Reisman L., Miller C. Evidence that the systematic analysis of bile cytology permits monitoring of hepatic allograft rejection. Transplantation 1992; 54: 471-4.
37. Carrasco L., Sanchez-Bueno F., Sola J., Acosta F., Ramirez P., Robles R., Flores B., Parrilla P. Is exfoliative bile cytology useful in the diagnosis of graft complications in liver transplantation? Transplant Proc 1995; 27: 2281-2.