담낭의 용종성 병변의 감별진단에 있어 초음파 내시경의 역할

천영국

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

The Role of Endoscopic Ultrasonography in the Differential Diagnosis of Polypoid Lesions of the Gallbladder: an Update

Young Koog Cheon

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Although most gallbladder (GB) polyps are benign, some early carcinomas of the GB share the same appearance as benign polyps. Currently, GB polyps larger than 1 cm should be surgically removed because of the increased risk of malignancy. Distinguishing between nonneoplastic and neoplastic lesions is a major diagnostic dilemma, and the therapeutic options for these lesions remain controversial. Endoscopic ultrasonography (EUS) is considered to be superior to the conventional US for imaging GB lesions since EUS can provide high-resolution images of small lesions with higher ultrasound frequencies. However, differential diagnosis remains difficult, especially for small GB polyps. Thus, various diagnostic methods using EUS have been introduced to overcome the difficulty of differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic polyps. Contrast-enhanced harmonic EUS is useful for observing microvascular patterns and additional enhancement images of GB polyps. This requires a post-recording analysis due to a short enhancement time. Real-time color Doppler-EUS provides the Doppler flow of vessels without a time limit.

Keywords: Gallbladder, polyp; Endoscopic ultrasonography

서론

담낭 질환에 대한 영상을 얻는 데 있어 초음파 내시경 검사(endoscopic ultrasonography, EUS)는 일반적인 초음파 검사(ultrasonography, US)보다 우월한 측면이 있다. 그 이유는 US가 3.5-5 MHz의 낮은 초음파 음역을 이용하는 반면에, EUS는 높은 초음파 음역(7.5-12 MHz)을 사용하여 높은 해상도의 영상을 제공하고 또한 담낭 바로 옆에서 스캔하여 영상을 얻는

데 방해받는 구조물을 최소화할 수 있기 때문이다. 이러한 영상학적인 이득은 다른 용종성 병변에서 콜레스테롤용종을 감별하는 데 도움을 준다. 또한 담낭벽이 두꺼워진 경우에 있어서도 담낭암, 만성 담낭염, 담낭 선근종증 등을 감별하는 데 도움을 줄 수 있다. 그러나 비록 EUS가 US에 비해 좋은 영상을 제공해 주지만, 아직 10 mm 이하의 병변에서 악성 감별에 대한 정확성은 떨어져 있기 때문에, 10 mm 이하의 용종성 병변의 치료를 결정함에 있어서는 아직까지는 충분한 정보를 제

Address for Correspondence: Young Koog Cheon, M.D, Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7490, Fax: +82-2-2030-5029

E-mail: yksky001@hanmail.net

Received : 2021. 1. 22.

Revised : 2021. 3. 1.

Accepted : 2021. 3. 6.

공해 주지 못하고 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해 다양한 소견을 종합한 점수제나 초음파 조영제를 이용한 조영증강 초음파 등의 새로운 시도들이 이루어지고 있지만 아직 그 효과에 대하여 입증되지 않은 상황으로서 EUS를 통한 담낭 병변에 대한 감별을 위한 다양한 시도와 노력들이 필요하다.

본 론

담낭용종(Gallbladder polyp)

담낭용종은 점차 담낭암의 소인인자로 인식되고 있는데, 초음파 검사 도중 담낭에서 인지되는 작은 용종성 병변의 유병률은 3~6% 정도로 보고되고 있다[1-3]. 콜레스테롤용종은 절제된 용종성 병변의 53% 정도의 비율로 발견되고 거의 항상 양성이며 수술적 치료가 요구되지 않는다[3].

자연경과

담낭용종의 경과에 대한 여러 보고[4,5]를 보면 5년 동안 복부 초음파 검사로 추적 관찰하였을 때 대부분에서 용종의 크기에 변화가 없었다. 심지어 진단 당시 용종의 크기가 10 mm 이상인 경우에서도 추적 관찰 동안 크기가 증가하지 않았다고 하였다. 일반적으로 콜레스테롤용종은 대개 10 mm 이하이며 다발성이고, 전체 담낭용종의 85% 이상을 차지하고 있다. 선종성 용종은 크기가 15 mm 이상인 경우가 많고 단발성인 경우가 대부분이다.

내시경 초음파 검사의 역할(Role of endoscopic ultrasonography)

담낭용종은 쉽게 복부 초음파 검사로 진단된다. 그러나 용종이 크기가 작은 경우 담석과 동반된 경우는 초음파로 용종을 인지하기 어려울 뿐만 아니라, 용종의 크기가 10 mm 이상이며 저에코 단발성인 경우에는 악성 용종(선암성 용종)과 감별이 어렵다. Sugiyama 등[6]은 수술 전 초음파와 EUS 검사를 시행하고 담낭낭절제술을 시행한 67명을 대상으로 연구한 결과에서, EUS 소견에서 내부예코에 고에코성의 소견은 콜레스테롤용종에 특징적 소견으로서 콜레스테롤용종과 다른 용종성 병변과 감별할 수 있는 소견이라고 하였다.

담낭용종의 악성 시사 소견 및 수술 적응 소견

Choi 등[7]은 5 mm 이하인 경우는 대부분이 양성이고,

15 mm 이상인 경우 94%에서 악성이었다고 하였다. 5-15 mm 크기의 용종은 EUS 점수법을 이용하여 악성과 양성을 감별하고자 하였는데, 내부 예코 양상과 용종의 경계면 두 요소를 이용하여 점수를 주었고, 크기가 15 mm 이상이고 이질성의 등예코 양상, 그리고 용종의 경계에 분엽 소견이 없으면 악성을 시사하는 소견이라고 하였다. 다른 많은 연구에서도 담석의 동반, 나이 뿐만 아니라 용종의 크기, 수, 모양(sessile or pedunculated), 그리고 용종의 예코 양상이 담낭암의 중요한 위험요소로 제시하기도 한다. 국내 한 연구의 담낭용종 수술 후 크기에 따른 선종성 용종 비율에 대한 보고를 보면 5 mm 이하에서는 악성 병변이 없었고, 5-10 mm에서는 약 8%, 10-15 mm는 20%, 15 mm 이상에서는 67% 정도였다고 하였다[7]. 악성 병변의 대부분은 단독(80-100%)이고, 모양에서는 무경성 용종의 1/3 이상에서 악성 소견을 갖고 있다. 또한 악성 용종은 간질질과 등예코이거나 저예코성을 보이며, 대개는 50세 이상이고 흔히 담석과 동반되는 것으로 되어있다.

이상에서 담낭용종의 악성 가능성 소견을 요약해보면 크기가 10 mm 이상이면 단독이고 무경성이며, EUS 또는 US에서 저예코성을 보일 때는 담낭암으로 발전할 위험이 높으므로 이런 환자들은 주의 깊은 추적 관찰 또는 예방적 담낭 절제술을 권유하고 있다.

국소적 선근종증(Localized adenomyomatosis)

선근종증은 EUS 영상에서 근층과 장막층이 비후되어 보이며 담낭벽 내에 작은 낭성 예코를 보이는데 이는 조직학적으로 확장된 Rokitsanski-Aschoff sinuses와 일치한다. 병변 모양에 따라 저부형(fundal type), 분절형(segmental type), 미만형(generalized type)으로 분류할 수 있다. 이 중 담낭의 용종성 병변과 감별해야 하는 형태는 국소형인 저부형이다.

담낭 선근종증은 악성 변성의 가능성이 없는 양성 질환으로 생각되어 왔으나, 일부 보고에서는 선근종이 담낭 저부에 위치하면서 비후된 벽 두께가 1-2 cm이거나 작은 중심 궤양이 존재할 때는 악성의 가능성이 있을 수 있다고 하였다[8,9]. 그러나 최근 자료를 보면 담낭 선근종이 악성으로 변성할 수 있는 위험인자로 받아들여지지 않고 있다[10]. 또 다른 연구에서 보면 담낭암으로 수술한 97명 중 9명에서 담낭 기저형 선근종증이 있었는데 이것은 기저형 선근종증에서 담낭암이 발생하였다기보다는 이미 존재하고 있는 담낭선근종이 있는 부위에서 암이 추가로 발생한 것으로 보고 있다. 더불어 담낭선근종증이 있는 군에

서 발생한 담낭암은 담낭 선근종이 없는 군에서 발생한 담낭암에 비해 분화도가 좋지 않고 진행된 상태에서 진단되는 경향을 보인다고 하였다[11]. 그러나 담낭벽이 두꺼워지는 형태로 보이는 초기 담낭암과 기존에 이미 존재하고 있는 담낭선근종과 영상학적으로 감별하기가 매우 어렵기 때문에 이런 점에서 담낭선근종의 진단과 추적 검사에 주의가 필요하겠다.

담낭암(Gallbladder cancer)

초음파로 담낭암에 대한 민감도는 85%, 진단적 정확도는 80% 정도로 보고되고 있다. 진행성 담낭암의 초음파 영상에서의 특징적인 소견은 3가지 형태로 보이고 있는데, 1) 담낭 전체를 차지하고 있는 고형성 종괴 형태(40-65%), 2) 국소적 용종성 종괴(15-30%), 3) 미만성 벽비후형(5-30%)이다[12]. 이 중 용종성 병변과 감별해야 하는 형태는 두 번째 형태이다. 초음파 검사로 담낭암을 진단하는 데는 몇 가지 단점이 있다. 첫째, 조기 병변을 발견하기 어렵고, 둘째, 총수담관, 림프절 그리고 췌장 침범 유무를 알기 어려우며, 셋째, 간문부 및 경총 림프절 전이 유무를 확인함에 있어서 민감도가 떨어진다. 그러나 담낭의 초기 병변에 대해서 켈러도플러 초음파를 이용하여 T1b 병변 즉, 근층에 국한된 초기 담낭암을 진단하는 데 유용하다는 보고가 있다[13]. 근층을 침범한 담낭암에서는 혈류가 관찰되었지만 양성 질환인 선근종에서는 혈류가 관찰되지 않아 감별이 가능하였다. 그러나 여전히 점막에 국한된 T1a에서도 혈류가 잘 관찰되지 않아 점막에 국한된 초기암을 진단하는 데 여전히 문제점이 있다.

역시 computed tomography (CT)의 장점이라고 하면 림프절 및 전이성 병변에 대한 평가에 있어 초음파 또는 EUS에 비해 월등하다는 데 있다. 그러나 원발성 병변을 관찰하고 평가하는 데 있어서는 문제점이 있다. 진행성 담낭암을 진단하는 데 있어서는 상당히 정확한 소견을 보이나 T1 병변에 대한 진단은 여전히 어렵다는 문제점이 있다. T 병기에 대한 한 연구 결과에서 T1, T2, T3, T4에 대한 각각의 민감도를 보면 33%, 64%, 80%, 100%로서 T1과 T2에서 그 민감도가 상당히 낮다[13].

담낭암에 있어 magnetic resonance imaging (MRI)는 CT에 비해 우월한 점은 몇 가지가 있다. 첫 번째로 담낭암의 용종성 병변의 감별에 있어 양성 벽비후, 즉 만성 담낭염, 담낭선근종, 양성 용종과 암을 감별할 수 있다는 것이다. 둘째는 CT상의 림프절 전이 감별에 있어 CT에서의 진단 기준은 크기가 10 mm 이상이고 고리 모양이면서 이질성 조영증강을 보일 경우로 하고 있는데 그 민감도가 낮은 반면, MRI에서는 T1-/T2 weighted 영

상에서 각기 다른 밀도의 영상을 보여줘 감별이 어느 정도 가능하고, 주변 조직으로의 직접 침범의 정도를 감별하는 데 월등하다는 장점이 있다[14,15]. 그러나 MRI 역시 초기 담낭암의 진단 함에 있어서는 민감도가 떨어지는 결과를 보이고 있다.

담낭암의 예후는 종양의 침범 깊이, 즉 T 병기와 상당히 관련이 있다. 그러므로 수술 전 병기 판단은 수술을 고려해야 할 환자를 선별하는 데 있어 중요한 사항이다. 복부 초음파 검사나 CT 검사는 진행된 상태에서의 담낭암을 진단하는 데는 비교적 정확한 결과를 보이나 점막(T1), 근육층(T2)에 국한된 경우에는 정확도가 50% 이하로서 초기 병변을 진단하는 데는 제한점이 있다. 그러나 EUS는 담낭벽에서 기원한 병변을 판별할 수 있을 뿐만 아니라 담낭벽 구조에 대해서도 판별을 가능하게 해준다. 내시경 초음파상 담낭벽은 두 층으로 관찰되는데 내부 저에코층은 조직학적으로 점막과 근육층이고 외부 고에코층은 장막하층의 지방과 장막을 나타낸다.

내시경 초음파 소견을 통해 담낭암을 4가지 형태로 나누었는데 다음과 같다[16,17].

Type A: pedunculated mass with intact outer hyperechoic layer of the adjacent wall

Type B: sessile mass with an intact outer hyperechoic layer of adjacent wall

Type C: sessile and broad-based protrusion with narrowed outer hyperechoic layer

Type D: broad-based protrusion with continuous tumor echo into liver

위의 EUS 소견으로 구분한 담낭암의 형태에 따른 담낭암의 침범 소견을 수술 결과와 비교한 연구 결과를 보면, A형에서는 종양이 점막내 국한되어 있었고(T1a); B형에서는 점막에서 장막에 걸쳐 다양한 침범의 소견을 보였으며(T1-T2); C형에서는 장막하층 또는 장막까지 침범되어 있었으며(주로 T2); D형에서는 장막 이상주변 조직까지 침범된 소견을 보였다(T3-T4) [16]. 또 다른 연구에서는[17] 위의 4가지 형태에 따른 EUS의 positive predictive value, negative predictive value, 그리고 정확도를 보았을 때 A형에서는 각각 100%, 100%, 100%였고 B형에서는 각각 66.6%, 78.1%, 75.6%였으며, C형에서는 84.6%, 85.7%, 85.3%, D형에서는 각각 85.7%, 96.2%, 92.7%였다. 다른 연구에서 마찬가지로 EUS 소견이 수술 전 정확한 병기 판정이 가능하였으나, B형에서는 다양한 침범의 소견이 있어 B형 형태에서는 판독하

는 데 있어 주의가 필요하겠다. 또한 담낭내 다발의 담석이 동반되어 있는 경우에는 담석의 음향 음영(acoustic shadow)에 의해 작은 악성 종양이 가려져 병변을 인지 못 하는 경우도 있다. 한 연구에 의하면 담석이 동반된 담낭암 환자에서 EUS로 적절한 병기 판정이 가능하였던 경우는 약 70%로서, 담석이 동반되지 않은 경우에 비해 정확도가 떨어지는 경향을 보였다고 한다[18].

통상적인 회색톤의 EUS는 현재까지 담낭 질환을 진단하고 감별하는 데 US, CT보다 더 정확한 정보를 제공해주고 있다. 그러나 일부 질환에서는 병의 본질을 파악하는 데 어려움이 있기도 한데, 담낭벽의 비후가 동반되어 있는 만성 담낭염과 비후성 담낭암과의 감별과 움직임이 없는 담낭슬러지와 간혹 담낭암과의 감별이 어려울 때가 있다. 10 mm 이하의 작은 용종성 병변에서 양성과 악성을 감별하는 데는 아직 정확도가 높지 않다. 이에 비해 미세기포 조영제를 사용하여 병변내 미세혈관에 대한 조영증강을 유도해 관찰하는 실시간 조영증강 초음파 내시경(contrast enhanced EUS, CE-EUS)은 이런 기존의 통상적인 회색톤의 EUS 단점을 극복할 수 있고 병변내 혈관계의 시각화로 인해 담낭질환의 양, 악성 감별하는 데 어느 정도 도움을 줄 수 있다.

CE-EUS의 개념을 이해하기 위해서 몇 가지 용어에 대한 이해가 필요하다[19].

동맥기: 조영제를 정맥내 주입하였을 때 약 10-20초 후에 장기에 도달하고 이후 주입 후 30-45초 기간이 동맥기에 해당하게 된다. 이 시기 동안에는 점차적으로 조영증강이 증가하게 된다.

정맥기: 이 시기는 조영제 주입 후 30-45초 이후로서 조영증강 정도는 평행을 이루고 점차 그 정도가 약해지면서 일정 시간 후에는 증강 소견이 소실되게 된다. 간과 비장은 다른 장기에 비해 미세기포가 잔류하게 되는 경향이 있어 대부분의 장기에서 조영제가 빠져나간 시기에도 조영증강 시간이 길어지게 된다.

조영증강 정도(Degree of enhancement)

조영증강 정도를 정확히 평가하는 것은 쉽지 않다. 일반적으로 주위 장기에서의 조영증강 정도와 병변의 조영증강 정도를 비교하여 판단하게 되는데, 여기에는 고증강(hyperenhancing), 등증강(isoenhancing), 저증강(hypoenhancing), 그리고 무증강(nonenhancing)으로 나누어 기술하게 된다. 이 증강 정도는 반드시 동맥기와 정맥기로 분리하여 각각 판단해야 한다. 고증강 또는 등증강에서 저증강으로 이행되는 것을 “wash-out”이라고 표현한다.

조영분포(Contrast distribution)

조영증강 소견이 관찰되었을 때 이와 더불어 조영 분포에 대한 기술도 있어야 한다. 균질성(homogenous) 또는 불균질성(heterogenous)이라는 표현을 한다.

담낭용종성 병변에서의 조영증강 내시경 초음파 소견[20]

담낭암: 회색톤의 통상적인 EUS에서는 담낭내강을 차지하는 종괴, 편평형 용종성 종괴 또는 미만성의 담낭벽 비후 소견으로 관찰되고 CE-EUS에서는 동맥기에 종괴 내부에서 가지상의 혈관계와 고증강 소견으로 관찰된다.

콜레스테롤 용종: EUS에서는 유경성 용종이면서 내부에 미세한 고에코성 반점 또는 집약된 에코성 반점들이 관찰되고 CE-EUS에서는 용종 내부에 혈관계가 관찰되지 않고 동맥기에 고증강 소견으로 관찰된다.

선종성 용종: 일반적으로 EUS에서는 무경성 용종이면서 등 또는 저에코성으로 관찰되고 CE-EUS에서는 약하게 내부에 혈관계가 관찰될 수 있으며 동맥기에 고증강 소견으로 관찰된다.

담낭 선근종: EUS에서 국소적 또는 미만성으로 담낭벽이 두꺼워져 관찰되면서 내부에 작은 낭종성 병변이나 석회화가 동반되어 관찰되기도 한다. CE-EUS에서는 특별한 소견이 관찰되지 않고 담낭벽 결이 유지되어 관찰되지만 한다.

담낭 슬러지혈: EUS에서 에코성의 병변으로 관찰되고 CE-EUS에서는 전혀 조영증강 소견이 없다.

만성 담낭염: CE-EUS에서 특별히 관찰되는 소견은 없고 EUS, CE-EUS 소견 모두에서 담낭벽이 두꺼워져 있으면 주변 장기로의 침윤 소견이 없고 조영증강에 변화되는 소견도 전혀 없다.

담낭 질환에서 조영증강 초음파 또는 내시경 초음파 소견을 위와 같이 정리하고 있다. 그러나 몇몇 보고들마다 약간씩 다른 결론을 내고 있는데 Hirooka 등[21]은 암에서는 CE-EUS 소견에서 중앙 증강 소견이 관찰된 반면, 콜레스테롤용종에서는 중앙 증강 소견이 관찰되지 않았다고 하였고, Kato 등[22], Park 등[23], 그리고 Kim 등[24]의 연구 결과에서는 콜레스테롤용종과 용종형 암 병변 모두에서 비슷한 양상의 조영증강 소견이 관찰되어 조영증강 초음파로 두 질환 감별이 어렵다고 하였다. 실제 담낭암, 선종, 염증성 용종, 그리고 콜레스테롤용종 모두 담관 동맥(cystic duct)의 분지로부터 혈액을 공급받고 있기 때문에 CE-US 또는 CE-EUS에서 모두 비슷한 조영증강양상을 보인다. 또한 미세혈관의 변화를 볼 수 있는 동맥기, 정맥기가 매우 짧

아 순식간에 지나기 때문에 미세혈관의 변화 감지를 하는데 관찰자의 판단이 주관적일 수 있는 단점이 있다. 이런 시간적인 제한을 받지 않을 수 있는 것으로 color Doppler flow (CDF) 영상 이 있다. CDF의 일차적 사용은 혈류 흐름이 표현되고 방향에 대한 면적을 평가하는 데 사용된다. 도플러 변위는 움직이는 혈액으로부터 반사를 다르게 표시하면, 2차원적 회색조 영상 위에 컬러 박스를 겹쳐 놓아 표현하는 방식으로 양(+) 변화는 빨간색으로, 음(-) 변화는 파란색으로 지정한다. CDF의 장점은 혈류 흐름의 방향을 빨리 평가함으로써 장기에서 발생한 종양의 혈류 흐름을 파악할 수 있게 해준다[25]. 이것은 병변 주변에 큰 혈관이 있다면 소위 'blooming effect'에 의해 미세혈관의 변화를 보는 데에 제한이 있으나, EUS를 하면서 담낭내 병변을 보는 데 있어서는 주변에 큰 혈관이 없기 때문에 담낭내 용종성 병변의 양, 악성을 감별하는 데 도움이 될 수 있다. 국내 한 기관에서 수술을 시행한 115명의 담낭용종성 병을 상대로 CDF 형태를 분석하였을 때 다인자 분석에서 강한 CDF 형태를 보여준 경우가 가장 의미 있는 악성 용종 가능성을 시사하는 소견이라고 하였다[26].

결론

EUS는 통상적인 초음파보다 좋은 영상을 제공하기 때문에 콜레스테롤용종과 다른 악성 용종과의 감별에 도움을 준다. 그러나 10 mm 이하의 작은 용종성 병변에서는 치료를 결정하는 데 있어 결정적인 역할을 하는 데는 아직 제한점이 있다. 담낭의 용종성 병변에서 비악성, 악성, 그리고 악성화 가능성이 있는 용종성 병변들을 감별하고자 다양한 소견을 통한 점수제 방법과 조영제를 이용한 조영증강 내시경 초음파 검사 등의 새로운 시도들이 이루어지고 있지만, 아직 확실하게 정립되지 않아 향후 내시경 초음파를 이용한 담낭의 용종성 병변 감별을 위한 노력은 꾸준히 이루어져야 할 것이다.

중심 단어: 담낭용종; 내시경 초음파

REFERENCES

1. Jørgensen T, Jensen KH. Polyps in the gallbladder. A prevalence study. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:281-286.
2. Majeski JA. Polyps of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1986;32:16-18.
3. Segawa K, Arisawa T, Niwa Y, et al. Prevalence of gallbladder polyps among apparently healthy Japanese: ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:630-633.
4. Moriguchi H, Tazawa J, Hayashi Y, et al. Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. *Gut* 1996;39:860-862.
5. Collett JA, Allan RB, Chisholm RJ, Wilson IR, Burt MJ, Chapman BA. Gallbladder polyps: prospective study. *J Ultrasound Med* 1998;17:207-211.
6. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A, Muto T, Wada N. Large cholesterol polyps of the gallbladder: diagnosis by means of US and endoscopic US. *Radiology* 1995;196:493-497.
7. Choi WB, Lee SK, Kim MH, et al. A new strategy to predict the neoplastic polyps of the gallbladder based on a scoring system using EUS. *Gastrointest Endosc* 2000;52:372-379.
8. Aldridge MC, Gruffaz F, Castaing D, Bismuth H. Adenomyomatosis of the gallbladder. A premalignant lesion? *Surgery* 1991;109:107-110.
9. Katoh T, Nakai T, Hayashi S, Satake T. Noninvasive carcinoma of the gallbladder arising in localized type adenomyomatosis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:670-674.
10. Golse N, Lewin M, Rode A, Sebah M, Mabrut JY. Gallbladder adenomyomatosis: Diagnosis and management. *J Visc Surg* 2017;154:345-353.
11. Kai K, Ide T, Masuda M, et al. Clinicopathologic features of advanced gallbladder cancer associated with adenomyomatosis. *Virchows Arch* 2011;459:573-580.
12. Sauerbrei EE, Nguyen KT, Nolan RL. The gallbladder. In: Sauerbrei EE, Nguyen KT, Nolan RL, eds. *Abdominal sonography*. New York: Raven Press, 1992;25-50.
13. Yoshimitsu K, Honda H, Shinozaki K, et al. Helical CT of the local spread of carcinoma of the gallbladder: evaluation according to the TNM system in patients who underwent surgical resection. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:423-428.
14. Sagoh T, Itoh K, Togashi K, et al. Gallbladder carcinoma: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1990;174:131-136.
15. Schwartz LH, Black J, Fong Y, et al. Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:405-410.
16. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 1999;50:659-663.
17. Sadamoto Y, Kubo H, Harada N, Tanaka M, Eguchi T, Nawata H. Preoperative diagnosis and staging of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 2003;58:536-541.
18. Mitake M, Nakazawa S, Naitoh Y, et al. Endoscopic ultrasonography in diagnosis of the extent of gallbladder carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1990;36:562-566.
19. Piscaglia F, Nolsøe C, Dietrich CF, et al. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic

- applications. *Ultraschall Med* 2012;33:33-59.
20. Xie XH, Xu HX, Xie XY, et al. Differential diagnosis between benign and malignant gallbladder diseases with real-time contrast-enhanced ultrasound. *Eur Radiol* 2010;20:239-248.
 21. Hirooka Y, Naitoh Y, Goto H, et al. Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography in gallbladder diseases. *Gastrointest Endosc* 1998;48:406-410.
 22. Kato T, Tsukamoto Y, Naitoh Y, et al. Ultrasonographic angiography in gallbladder diseases. *Acta Radiol* 1994;35:606-613.
 23. Park CH, Chung MJ, Oh TG, et al. Differential diagnosis between gallbladder adenomas and cholesterol polyps on contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography. *Surg Endosc* 2013;27:1414-1421.
 24. Kim KA, Park CM, Park SW, et al. Contrast-enhanced power Doppler US: is it useful in the differentiation of gallbladder disease? *Clin Imaging* 2002;26:319-324.
 25. Kim SY, Cho JH, Kim EJ, et al. The efficacy of real-time colour Doppler flow imaging on endoscopic ultrasonography for differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic gallbladder polyps. *Eur Radiol* 2018;28:1994-2002.
 26. Shim HS. *Diagnostic ultrasound physics*. 1st ed. Seoul: hanmibook, 2011.