대한내과학회지 : 제 73 권 부록 3 호 2007

담낭 소세포암 2예

아주대학교 의과대학 종양혈액내과학교실, 병리학교실[2]

이명희 · 박태진 · 이현우 · 강석윤 · 최진혁 · 김효철 · 임현이[2]

=Abstract=

Small cell carcinoma of the gall bladder: Two case reports

Myoung Hee Lee, M.D., **Tae Jin Park,** M.D., **Hyun Woo Lee,** M.D., **Seok Yun Kang,** M.D., **Jin Hyuk Choi,** M.D., **Hugh Chul Kim,** M.D. and **Hyunee Yim,** M.D.[2]

Departments of Hematology-Oncology and Pathology[2], Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Small cell carcinoma of the gallbladder is very rare, and represents about 5% or less of the total gallbladder cancer. This rare pathological type of gall bladder cancer has a very poor prognosis requiring intensive adjuvant treatment. It presents with highly malignant and devastating features, even with the adjuvant treatment.

We describe the two cases of small cell carcinoma in the gallbladder. A 68-year old woman suspicious of advanced gallbladder cancer was admitted to our department for surgery. An radical cholecystectomy with retropancreatic lymph node dissection was performed. After a pathological diagnosis, we started adjuvant chemotherapy (1,000 mg/m^2 5-fluorouracil for 3 days; 100 mg/m^2 etoposide for 3 days ; 25 mg/m^2 cisplatin for 3 days; every 3 weeks). After 2-cycles of chemotherapy, the patient refused all kinds of treatment because of nausea and vomiting. We followed the patient every 6 months and there was no evidence of recurrence of the tumor by an abdominal US 4 years after surgery. Another 36-year old woman suspicious of gallbladder cancer and cholecystitis, underwent a laparascopic cholecystectomy. After a pathological diagnosis, the patient received 6-cycles of systemic chemotherapy (100 mg/m^2 etoposide for 3days; 25 mg/m^2 cisplatin, for 3 days; every 3 weeks) and external irradiation to the gallbladder bed with a total dose of 4,000 cGy. There was no evidence of recurrence of tumor by abdominal CT three months after surgery. We discuss the characteristics and treatment of this rare tumor.(Korean J Med 73:S1022-S1028, 2007)

Key Words : Small cell carcinoma, Gall bladder

서 론

담낭암은 흔치 않은 악성 종양으로 조직학적 분류상 90% 이상이 선암이며 드물게 편평 세포암, 선암과 편평 세포의 조합형, 비분화성 암, 육종, 소세포암 등이 보고되고 있다. 그 중에서도 담낭 소세포암은 1981년 처음 발표된 후[1] 현재까지 세계적으로 보고된 경우는 많지 않다.

담낭 소세포암은 조직학적으로 미분화된 신경 내분비 세포암에 해당되며 주로 고령의 여성에서 나타나고 기타 담낭 암과 마찬가지로 담낭 또는 담도 결석과 동반되는 경우가 흔하다. 또한 특정 펩타이드 호르몬을 생산하여 쿠싱 증후군이나 흑색 극세포증과 동반된 형태로 나타나기도 한다[2, 3]. 발생 위험 인자로는 보고된 바는 없으나 폐소세포암(small cell lung cancer)과 같이 흡연력이 연관이 있을 것이라고 추측되기도 한다. 주로 간이나 주위

• Received : 2006. 5. 23
• Accepted : 2006. 9. 26
• Correspondence to : Jin Hyuk Choi, M.D., Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea E-mail : jhchoimd@ajou.ac.kr

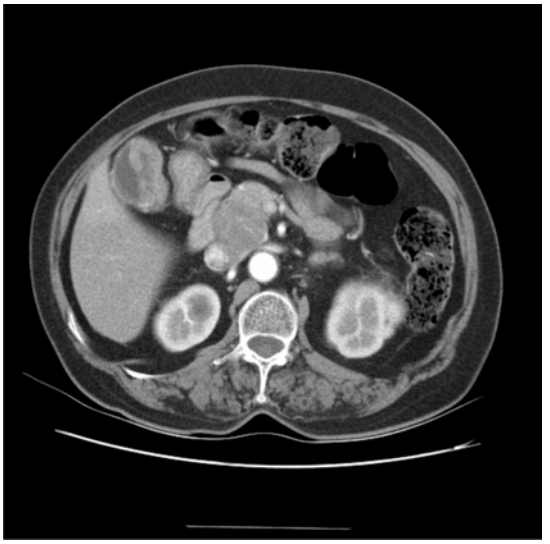

Figure 1. An abdominal CT scan shows a 2 cm sized focal wall thickening in the left lateral side of the GB. There is a 2 cm sized lymphadenopathy with central necrosis in the portocaval space, which attaches to the head of the pancreas.

림프절로 국소 전이된 경우가 흔하며[4] 이러한 전이가 없는 경우 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다. 현재까지 이 질환의 조직학적 특성, 미세구조, 치료 방법에 대해 정확히 제시된 바가 없고 조기 원격 전이가 많아 극히 예후가 불량하다[5].

저자들은 우상부 동통을 주소로 내원하여 담낭암 의심하에 담낭 절제술을 받은 여자 환자에서 담낭 소세포암을 발견한 두 예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

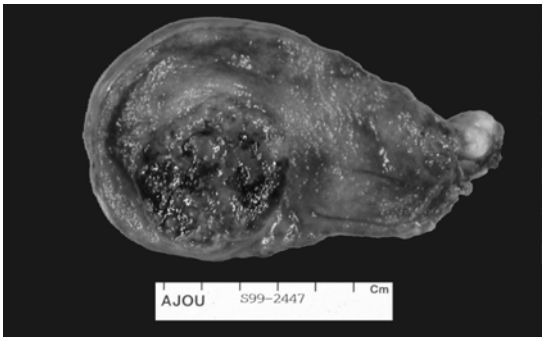

Figure 2. A round polypoid mass at the fundus.

증 례 1

환 자 : 편○○, 여자 68세

주 소 : 우상 복부 통증

현병력 : 상기 여자환자는 1999년 2월, 내원 20일 전부터 시작된 우상복부 동통을 주소로 개인 의원에서 시행한 복부 초음파 검사상 담낭암 의심하에 본원 외과로 전원되었다.

과거력 : 20년 전 폐결핵으로 치료 받은 이외에 당뇨, 고혈압, 간염의 과거력 없었으며 외상의 과거력은 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

이학적 소견 : 내원시 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 72

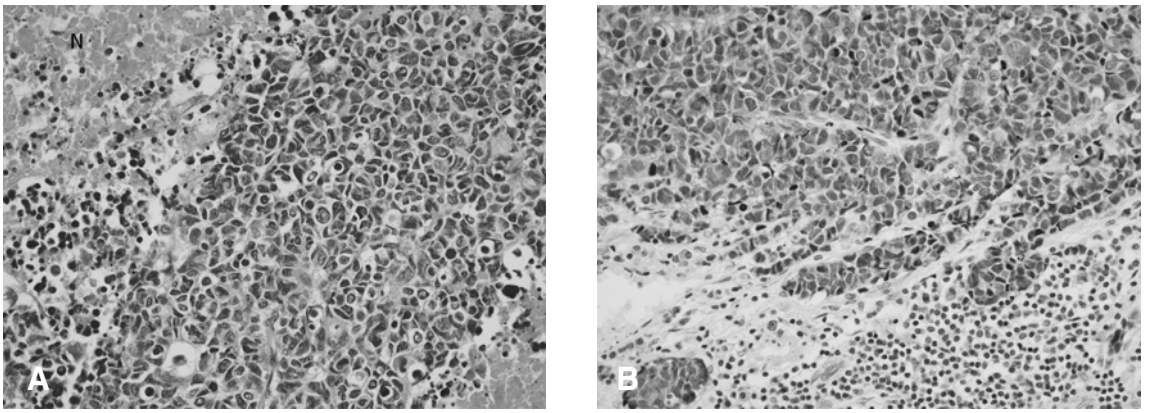

Figure 3. (A) Light microscopy of the tumor: Diffuse proliferation of the round and elongated tumor cells showing marked hyperchromasia. Necrosis is present at the left upper corner (N) (H & E, ×400). (B) Immunohistochemistry of the neoplastic cells show positivity for anti-neuron specific antibody (×400).

회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3℃였고, 급성 병색의 소견이 보였다. 공막에 황달은 없었고, 복부 진찰상 우상복부에 압통은 있었으나 반사 압통은 없었다. 간, 비장 또는 비정상적인 종괴의 촉지 소견은 없었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 8,500/μL (호중구 55.8%, 림프구 33.8%, 호산구 1.4%), 혈색소 11.5 g/dL, 헤마토크리트 34.9%, 혈소판 271,000/μL이었다. 혈청 생화학 검사상 AST 23 IU/L, ALT 31 IU/L, 혈청 요소질소 10.3 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL로 정상 소견이었으며 혈액 응고 인자는 정상이었다. 요 검사상 혈뇨, 단백뇨, 농뇨는 없었다 CA19-9 23.3 U/mL, CEA 1.3 ng/mL로 종양 항원 표지자 검사상 특이소견 없었다.

방사선 소견 : 내원 직후 시행한 복부 초음파 검사상 담낭에 3.1×3.5×3.8 cm 크기의 불규칙한 경계를 갖는 종괴가 있었으나 담낭 확장은 명확하지 않았으며 결석의 소견은 없었다. 간문 주위에 1.95 cm 크기의 림프절이 증가되어 있었고, 대동정맥 부위에도 4×2.8×6 cm 크기의 림프절 종대가 의심되었다. 복부 전산화단층 촬영(그림 1)에서 약 2 cm 정도의 담낭 벽 비후 소견과 간문 주위의 림프절 종대 관찰되었으며 이는 췌장의 두부와 접하고 있었다.

병리조직학적 소견 : 육안 소견상 직경 4.5 cm의 둥근 용종형 종괴가 담낭 기저부에 위치하였고, 절단면상 종괴는 근육 외층으로 침윤하였다(그림 2). 조직학적 소견상 종양은 미만성 성장을 보이는 둥글거나 각진 모양의 세포들로 구성되며 핵/세포질 비가 높고 매우 거친 핵염색질을 보이고 유사분열도 자주 관찰되었다(그림 3A). 종양내 괴사가 흔하였고, 주변 림프절에서 전이 암종이 관찰되었다. 면역조직화학 염색상 종양 세포는 neuron specific enolase (NSE) (그림 3B)와 CD56에 양성이었으며 synaptophysin, chromogranin A는 음성이었다. 또한 p53과 $p16^{INK4a}$에 대한 면역조직화학 염색은 모두 양성 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 환자는 근치적 담낭 절제술 및 췌장 후위부의 림프절 완전 곽청술을 시행받았고 조직 검사 결과 담낭 소세포암 확인되었다. 수술 13일 후부터 3일간 5-fluorouracil (1,000 mg/m^2), etoposide (100 mg/m^2), cisplatin (25 mg/m^2)을 이용한 보조적 항암화학요법을 시행하였으며 이를 4주 간격으로 지속할 예정이었다. 환자는 두 번째 항암 약물 치료 후 방사선 치료가 예정되었으나 두 번째 항암 약물 치료 후 오심, 구토 심해 더 이상의 항암 치료와 방사선 치료를 거부하여 이후 외래 추적관찰하기로 하였다. 외래에서 6개월 간격으로 시행한 복부 초음파상 2004년 12월까지 재발 소견 없었으며 이후 환자는 추적관찰 되지 않았다.

증 례 2

환 자 : 박○○, 여자 36세

주 소 : 우상복부 통증

현병력 : 환자는 2005년 2월, 내원 일주일 전부터 발생한 우상복부 동통을 주소로 개인 병원 내원하여 시행한 혈액 검사상 amylase, lipase 상승 보이고, 복부 초음파 검사상 담낭 벽 비후 소견 보여 본원 소화기 내과로 전원되었다.

과거력 : 당뇨, 고혈압, 간염 및 폐결핵은 없었으며 외상의 과거력은 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

이학적 소견 : 내원 시 혈압 134/83 mmHg, 맥박수 85회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였고, 급성 병색의 소견을 보였다. 공막의 황달 소견이나 경부 임파절 비대는 없었고, 복부에서 간, 비장 또는 비정상적인 종괴 촉지의 소견은 없었다. 우상복부에 압통은 있었으나 반사 압통은 없었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 5,860/μL (호중구 84%, 림프구 10.6%, 호산구 0.7%), 혈색소 10.1 g/dL, 헤마토크리트 31.8%, 혈소판 313,000/μL이었으며 혈청 생화학 검사상 AST 113 IU/L, ALT 53 IU/L, 알칼리 인산화 효소치 116 IU/L로 증가되어 있었고, amylase 108 U/L, lipase 113 U/L로 증가 소견 보였다. 혈청 요소 질소 9.0 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL였고, 혈액 응고 인자는 정상이었다. 요 검사상 혈뇨, 단백뇨, 농뇨는 없었고, CA19-9 14 U/mL로 종양 항원 표지자 검사상 특이소견 없었다.

방사선 소견 : 복부 초음파 검사상 담낭 내 약 3 cm 크기의 종괴 소견 보였으며 담낭이나 담도 결석은 보이지 않았다(그림 4). 복부 단층 촬영상 전반적인 담낭 벽 비후 소견과 함께 담낭 확장소견 있었으며 조영 증강되지 않는 용종 모양의 병변이 담낭 내에 보였고, 미세한 간내 담도 확장 소견이 관찰되었다. 주위의 림프절 종대 소견은 보이지 않았다(그림 5).

병리조직학적 소견 : 육안 소견상 3.5×3.0 cm 크기

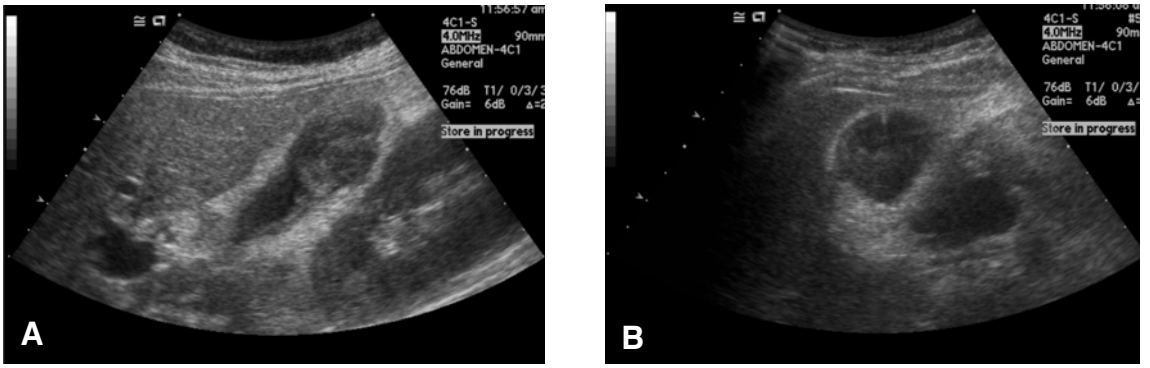

Figure 4. An abdominal US shows about a 3 cm sized mass like soft tissue lesion in the GB body and fundus with some focus of the hypoechogenic lesion.

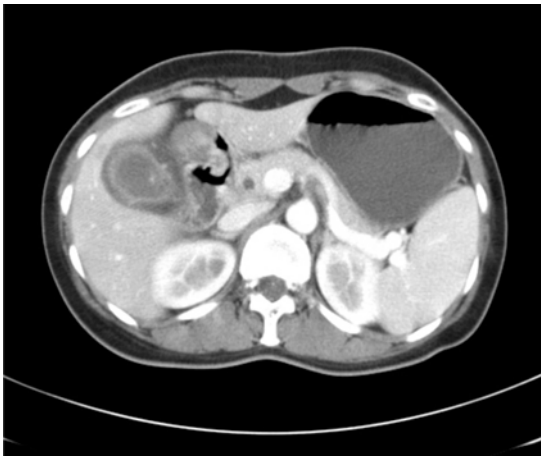

Figure 5. An abdominal CT scan shows no definite focal lesion in the GB bed of the liver. No significant size of a lymphadenopathy was seen.

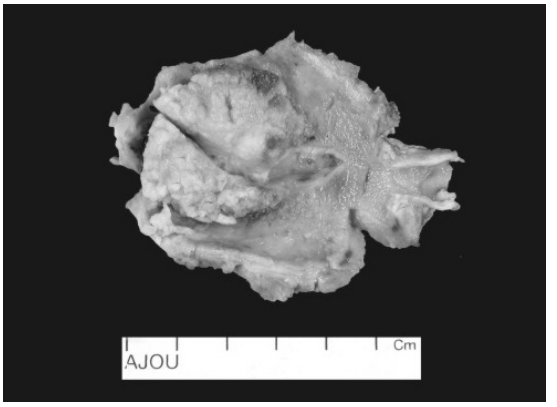

Figure 6. A fungating tumor at the fundus showing marked necrosis.

의 용종형 종괴가 담장 기저부에서 관찰되었다(그림 6). 절단면상 종괴는 심한 괴사를 보이며 근육외층으로 침윤하였다. 조직학적 소견상 종괴의 대부분은 괴사를 보였고, 국소적으로 남아 있는 종양은 미만성 또는 육주형 배열을 보였다. 종양 세포의 핵은 과염색질을 보이며 난원형 또는 일부 길어지는 모양이었고, 유사분열이 흔히 관찰되었다(그림 7A). 면역조직화학 염색상 종양 세포는 synaptophysin과 chromogranin 양성, S-100 단백은 음성 소견 보였다(그림 7B). 또한 p53과 $p16^{INK4a}$에 대한 면역조직화학 염색은 모두 양성 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 환자는 급성 담낭염, 담낭암 의증 하에 확진을 위해 내시경적 담낭 절제술 시행하였으며 수술 16일 후부터 3일간 etoposide (100 mg/m^2), cisplatin (25 mg/m^2)을 이용한 복합항암화학요법을 3주 간격으로 시행 받았으며 첫 번째 항암약물 치료가 끝나고 200 cGy의 방사선 치료를 20차례에 걸쳐 총 4,000 cGy 진행하였다. 세 번째 항암약물 치료 후 시행한 복부 전산화단층 촬영상 재발 소견은 없었으며 총 6차례의 항암화학요법을 마치고 3개월 간격으로 복부 전산단층 촬영 시행하며 외래 추적관찰 중으로 2005년 11월 시행한 검사에서 재발 소견 없는 상태이다.

고 찰

담낭 소세포암은 극히 드문 형태의 암으로 1999년까지 세계적으로 36예가 보고되었으며[4] 이후로도 보고된 바가 많지 않다. 담낭 소세포암은 조직학적으로 신경내

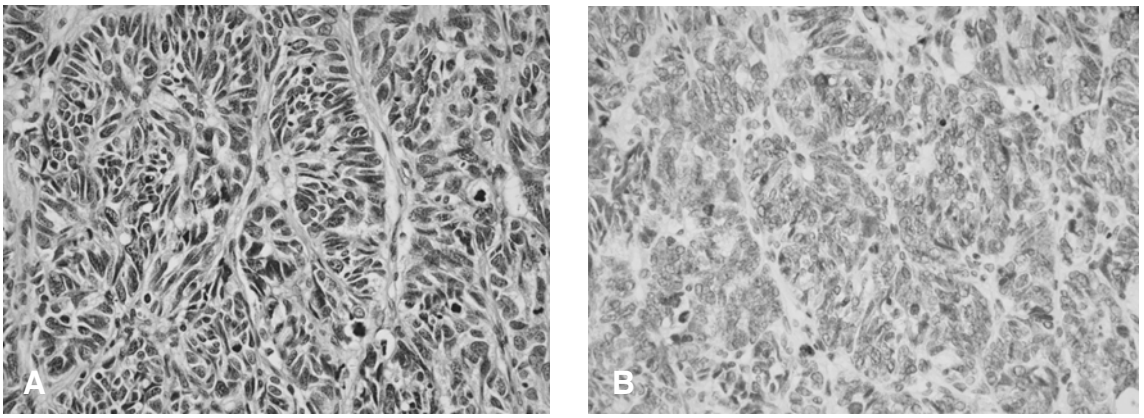

Figure 7. (A) Light microscopy of the tumor with a trabecular pattern of ovoid or elongated tumor cells (H & E, ×400). (B) Immunohistochemistry of the neoplastic cells shows positivity for anti- chromogranin antibody (×400).

분비세포의 종양에 해당되며 정상 폐의 경우에는 폐조직내 신경내분비세포를 포함하고 있으므로 이로부터 유발된 악성 종양이 가능하여 모든 폐암의 약 20% 정도에서 소세포암이 해당되나[6] 담낭의 경우 이러한 신경내분비세포를 포함하지 않기 때문에 담낭 소세포암의 발생 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않다. 가능성 있는 기전으로 첫째 담낭 점막내 미세 환경의 변화로 인한 담낭 점막의 이형성(dysplasia)을 들 수 있다. 담낭내에서 어떠한 주변의 자극에 의해 담낭 점막내 세포들로부터 신경내분비세포로의 분화를 유도하는 인자들이 생성되고 종양이 형성된다는 이론이다[9, 10]. 담낭 소세포암이 주로 담석이나 담낭염 등과 동반되는 경우가 흔하고 담낭 선암의 일부 조직에서도 이러한 이형성이 발견되는 것들은 담낭 점막의 이형성이 담낭 소세포암의 원인이 된다는 근거가 될 수 있다[7, 8]. 두 번째로 가능성 있는 발생 기전으로는 신경내분비 세포가 다분화 기능성모세포(multipotential stem cell)로부터 발현된 것이라는 가설이다[11-14]. 예를 들어 소세포암이 식도에서 편평 세포나 선암과 함께 발견되거나, 방광에서 이행 세포암이나 선암과 발견되는 경우가 보고되고 있고, 대장이나 직장에서도 선암과 함께 소세포암이 발견되기도 하며 유방암에서도 역시 소세포암이 함께 발견되는 사례들은 이러한 가설을 뒷받침해 준다[15]. 또한 다른 저자들은 담낭암에서 선암과 소세포암이 함께 발견된 예를 보고하며 이 두 종류의 세포들이 서로 별도로 존재하면서 이들 사이에 이형성 세포를 관찰할 수 없었음을 들어 다분화 기능성모세포로부터 내분비 세포가 발현된 것으로 추측하였다[15]. 본 증례에서는 조직학적 소견상 소세포 암과 괴사 이외에 다른 세포의 형태는 없었으며 이형성도 발견되지 않아 위 두 가지의 가설만으로 설명하기는 어려울 것으로 생각된다.

담낭 소세포암과 일반적인 담낭 선암의 유전자 변화는 유사하여 한 보고에 의하면 p53의 경우 75%, $p16^{INK4a}$의 경우에는 33%까지 유전자 이상을 보이고 있으며 pancreatic carcinoma-4 inactivation은 보고되고 있지 않으며 K-ras codon 12 mutation은 17%로 그 빈도가 높지 않다. 특히 $p16^{INK4a}$의 경우 소세포폐암에서는 일반적인 비소세포성 폐암에 비하여 $p16^{INK4a}$의 발현이 감소 또는 소실하게 되는 유전자 이상이 거의 보고되고 있지 않은 반면, 담낭 소세포암의 경우 이 유전자의 발현 소실의 빈도가 상대적으로 높은 것으로 보고되고 있다[16]. 그러나 본 증례에서는 두 예 모두에서 $p16^{INK4a}$의 발현의 소실을 나타내고 있지 않았으며, 12예의 담낭 소세포암을 연구한 보고에서도 8예에서 $p16^{INK4a}$의 발현의 소실이 관찰되지 않았다[16].

일반적으로 담낭 소세포 암은 주로 고령의 여성에서 나타나고 기타 담낭 암과 마찬가지로 담낭 또는 담도 결석과 동반되는 경우가 많다. 담낭 소세포 암은 특정 펩타이드 호르몬을 생산할 수 있으므로 쿠싱 증후군이나 흑색 극세포증과 동반된 형태로 나타나기도 한다[2, 3]. 위험인자로 확인된 바는 없으나 폐소세포 암과 같이 흡연력이 연관이 있을 것으로 추측하기도 한다. 주로 간이나 주위 림프절로 국소 전이된 경우가 흔하며[4] 이러한 전이가 없는 경우 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다.

담낭 소세포암의 치료에 대해서는 현재까지 정확한 지침이 제시되고 있지 않다. 소세포폐암의 경우에는 항암 요법에 좋은 반응을 보이며 질병 초기일 경우에 한하여 수술 치료가 적응증이 되나 폐 이외의 장기에서 발생되는 소세포암의 경우에는 기본적으로 소세포폐암의 치료 방식을 따르지만 각각의 장기에 따라 자연 경과와 치료 반응이 다르다[4]. 담낭 소세포암의 경우에는 항암 치료를 기본으로 하는 소세포폐암과는 달리 일반적인 담낭암과 같이 수술적 절제가 기본적 치료이며 항암 치료나 방사선 치료의 효과에 대해서는 아직 정확한 치료 방침이 없는 상태이다[17]. 한 보고에 의하면 담낭 절제술만 시행한 경우 중앙 생존률이 4.5개월로 극히 예후가 불량하지만 수술 후 항암화학요법을 병행한 경우 중앙 생존률이 13개월로 증가하는 것으로 나타났다[4]. 지금까지 세계적으로 보고된 담낭 소세포암 환자의 가장 긴 생존 기간은 181개월이었으며 이 환자의 경우 조직학적 소견상 소세포암과 선암의 혼합형으로서 제 3병기였고, 근치적 담낭 절제술 후 5-fluorouracil을 사용하여 1년 동안 보조적 항암화학요법을 병행하여 치료하였다[4]. 현재 담낭 소세포암의 보조항암요법에 사용하는 표준화된 항암제는 없는 상태로 일반적인 소세포폐암에서는 cisplatin과 etoposide 의 병행 항암화학요법이 좋은 반응을 보이므로[18] 담낭 소세포암에서도 이를 병행하여 사용하고 있다. 또한 일반적으로 담낭 선암을 비롯한 위장관계 암의 항암화학요법에 사용되는 5-fluorourcil의 경우 소세포폐암에는 좋은 효과가 없는 것으로 알려져 있으나 담낭 소세포암을 비롯한 그 밖의 위장관계 소세포암의 경우에는 다른 항암제와 병행하여 사용되고 있다[16]. 따라서 담낭 소세포암의 치료는 적극적인 수술과 이후 전신 항암화학요법이나 방사선 치료가 보조적으로 병행되는 것이 필요하다 할 수 있다.

본 증례에서도 68세 여성의 경우, 진단 당시 주위 림프절로의 전이 소견을 보여 근치적 담낭 제거술과 췌장 후위부의 림프절 완전 곽청술을 시행하는 적극적인 수술 치료를 하였으며 이후 지속적인 항암 치료를 하지 못했음에도 불구하고 4년 이상의 생존률을 보여 한 보고에서 단순히 담낭 절제술만 시행했을 경우 중앙 생존률이 4.5개월이었음[4]을 고려할 때 이는 치료에 있어 단순히 담낭 절제술만 시행하기보다는 적극적 수술을 하는 것이 치료성적을 향상시킬 수 있는 가능성을 시사한다. 36세의 여성은 진단 당시 주위 림프절 비대나 국소 전이가 없는 상태였고, 담낭 절제술과 6차례의 전신 항암치료 및 방사선 치료 후 1년 이상 재발이 없는 상태로 한 보고에서 수술과 항암요법을 병행할 경우 13개월의 중앙 생존률을 보였던 것[4]과 비교할 때 예후가 양호할 것으로 보이나 적극적 추적관찰이 필요할 것으로 예상되며 본 증례의 결과만으로 방사선 치료의 효과에 대하여 논의하기에는 무리가 있으나 다른 비교 연구를 통하여 이에 대한 치료 방침을 정하는 것이 필요하다.

결론적으로 담낭 소세포암은 그 빈도가 매우 낮고 아직까지 정립된 치료 방침이 없는 상황이지만 본 증례에서처럼 적극적인 수술적 제거와 보조적 항암화학요법, 방사선 요법 등을 고려하면 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

담낭 소세포암은 매우 드문 악성 종양으로 세계적으로 보고된 경우가 매우 적어서 1999년까지 36예가 보고되었으며[4] 이후로도 보고된 바는 많지 않다. 조직학적으로 신경내분비세포로부터 발생하는 것으로 알려져 있으며[4] 담낭 소세포암의 조직학적 특성, 미세구조, 치료 방법에 대해 정확히 제시된 바가 없다. 또한 예후가 불량하여 조기 원격 전이가 많고 조기 사망에 이르는 경우가 많다[5]. 본 증례에서 우상 복부 동통을 주소로 내원한 68세의 여성은 진행성 담낭암 의증하에 근치적 담낭 제거술과 췌장 후위부 림프절 완전 곽청술 시행 후 담낭 소세포암 진단 받고 5-FU, cisplatin, etoposide를 이용한 2차례의 전신 항암치료 후 치료를 중단하고 외래 추적관찰하며 4년 이상의 생존률을 보였으며 36세의 여성은 급성 담낭염, 췌장염으로 치료하며 시행한 복부 초음파상 담낭암 의증하에 내시경적 담낭 제거술 시행하여 담낭 소세포암 진단받고 6차례의 cisplatin, etoposide 병합 항암 치료와 방사선 치료 후 1년 후인 현재까지 재발 소견 없이 추적관찰 중이다. 저자들을 상당히 드물게 보고되며 임상양상과 결과가 불량한 것으로 알려진 담낭 소세포암 2예를 경험하고 적극적인 수술 및 보조 항암 치료와 방사선 치료를 통해 비교적 좋은 예후를 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 소세포암, 담낭

REFERENCES

1) Albores-Saavedra J, Cruz-Ortis H, Alcantra-Vazques A, Henson DE. *Unusal types of gallbladder carcinoma: a report of 16 cases. Arch Pathol Lab Med 105:287-293, 1981*
2) Spence RW, Burns-Cox CJ. *ACTH-secreting 'apudoma' of gallbladder. Gut 16:473-476, 1975*
3) Jacobs MI, Rigel DS. *Acanthosis nigricans and the sign of Leser-Trlat associated with adenocarcinoma of the gallbladder. Cancer 48:325-328, 1981*
4) Moskal TL, Zhang PJ, Nava HR. *Small cell carcinoma of the gallbladder. J Surg Oncol 70:54-59, 1999*
5) 원용성, 진형민, 서영진, 전경화, 박우배, 김운기, 전정수. 담낭 소세포암 1예. 대한외과학회지 *58:585-590, 2000*
6) Elias A. *Small cell lung cancer: state-of-the-art therapy in 1996. Chest 112:251S-258S, 1997*
7) Laitio M, Nevalainen T. *Ultrastructure of endocrine cells in metaplastic epithelium of human gallbladder. J Anat 120:219-225, 1975*
8) Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. *Endocrine cells and lysozyme immunoreactivity in the gall bladder. Arch Pathol Lab Med 110:920-927, 1986*
9) Laitio M. *Goblet cells, enterochromaffin cells, superficial gastric type epithelium and antral type glands in the gallbladder. Beitr Pathol 156:343-358, 1975*
10) Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura RY, Watanbe K, Yanaihara N. *Histochemical studies of metaplastic lesion s in the human gall bladder. Arch Pathol Lab Med 108:917-921, 1984*
11) Saba SR, Azar HA, Richman AV, Solomon DA, Spurlock RG, Mardelli IG, Kasnic G Jr. *Dual differentiation of small cell carcinoma of the lung. Ultrastruct Pathol 2:131-138, 1981*
12) McDowell EM, Trump BF. *Pulmonary small cell carcinoma showing tripartite differentiation individual cells. Hum Pathol 12:286-294, 1981*
13) Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, van der Valk P, Meijer CJ. *Small cell carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. Cancer 64:1347-1357, 1989*
14) Zamboni G, Franzin G, Bonetti F, Scarpa A, Chilosi M, Colombari R. *Small-cell neuroendocrine carcinoma of the ampullary region: a clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of three cases. Am J Surg Pathol 14:703-713, 1990*
15) Okamoto H, Miura K, Ogawara T, Fujii H, Matsumoto Y. *Small-cell carcinoma manifesting systemic lymphadenopathy combined with adenocarcinoma in the gallbladder: aggressiveness and sensitivity to chemotherapy. J Gastroenterol 38:801-805, 2003*
16) Maitra A, Tascilar M, Hruban RH, Offerhaus GJ, Albores-Saavedra J. *Small cell carcinoma of gallbladder: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular pathology study of 12 cases. Am J Surg Pathol 25:595-601, 2001*
17) Wanebo H, Vezeridis M. *Treatment of gallbladder cancer. In: Sugarbaker P, ed. Hepatobiliary cancer. p. 97-109, Boston, Kluwer Academic Publishers, 1994*
18) Sandler A. *Current management of small cell lung cancer. Semin Oncol 24:463-476, 1997*