대한세포병리학회지
ISSN 1017-0391
10.3338/kjc.2008.19.1.9

종 설

폐의 신경내분비 종양의 세침흡인 세포검사 소견

한국원자력의학원 원자력병원 병리과

고 재 수

Fine Needle Aspiration Cytologic Findings of Pulmonary Neuroendocrine Tumors

Jae Soo Koh

Department of Pathology, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Science, Seoul, Korea

논문접수 : 2008 년 1월 16일
게재승인 : 2008 년 1월 20일

책임저자 : 고 재 수
주 소 : (139-706) 서울시 노원구 공릉동 215-4, 한국원자력의학원 원자력병원 병리과
전 화 : 02-970-2545
팩 스 : 02-970-2430
E-mail address : jskoh@kcch.re.kr

The major categories of neuroendocrine tumors of lung are typical carcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine carcinoma, and small cell carcinoma. The histologic classification criteria of neuroendocrine tumors are well documented in the "WHO Classification of Tumors" based on mitotic figures and necrosis. Cytologic characteristics of neuroendocrine tumors are trabecular, acinar, and solid arrangement of tumor cells and occasional rosette formation. Nuclear chromatin patterns are characteristically described as "salt and pepper chromatin pattern". Many of cytologic classifications documented in the literature are before the " WHO Classification". In this review, the cytologic features of pulmonary neuroendocrine tumors are documented according to the WHO classification, and recent concepts of neuroendocrine tumors of lung are discussed.

(Korean J Cytopathol 2008;19(1):9-15)

Key Words : Lung neoplasms, Neuroendocrine tumors, Biopsy, Fine needle

서 론

폐의 신경내분비 종양은 광학현미경 소견, 미세구조, 면역조직화학염색 및 분자유전학적 측면에서 유사한 특징을 보이는 종양군으로서 WHO분류 악성상피종양 중, 소세포암종, 대세포신경내분비암종, 카르시노이드종양이 이에 해당한다.[1] 신경내분비라는 용어는 아민 전구물질을 섭취하여 탈카르복실시키고 분비하는 특성을 보이는 일련의 세포군을 이르는 말이며, 위장관계에 특히 많이 분포하며 폐에서는 Kulchitsky cell 이 이에 해당한다.[1,2] 소세포암종과 카르시노이드의 종양의 신경내분비학적 특성의 유사성에서 이 두 종양의 기원을 상기 Kulchitsky 세포로 여기는 견해가 있으나, 소세포암종의 경우는 다분화 능력이 있는 미분화 기관지 세포에서 유래하여 신경내분비 기능을 보인다는 견해가 이 두 종양의 임상병리학적 측면을 고려하였을 때 타당해 보인다.[1,2] 폐병변에 대한 세침흡인 세포검사는 검사의 민감도와 특이도가 비교적 높고 조직 생검에 비하여 안전성이 높아 우리나라에서도 흔히 시행되는 일반적 검사이다.[3] 폐의 신경내분비 종양에 대한 세포소견은 문헌에 비교적 소상히 기술되어 있으나 분류의 일관성이 결여된 까닭에 적지 않은 부분에서 분류에 혼선을 주며, 일부의 세포학적 기술은 현재의 신경내분비 종양의 분류체계에 비추어 부적절하기도 하다.[4-7] 이에 본 종설에서는 2004년에 간행된 WHO 분류에 기초하여 폐의 신경내분비 종양을 분류하고, 각각의 세침흡인 세포소견을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 전형적 카르시노이드

1) 진단 기준

전형적 카르시노이드종양은 WHO 진단 기준에서 신경내분비 종양의 구조적 형태학적 특징을 보이며 세포분열이 0-1/10HPF이고 괴사소견이 없는 0.5 cm이상인 종양이다.[1]

2) 세침흡인 세포소견

FNA에서 세포는 낱개 또는 군집으로 나타난다. 군집으로 도말되는 경우 꽈리모양, 판모양, 기둥모양 등 다양하게 보이며, 세포군집 주위로 혈관이 주행하는 소견이 양호한 표본에서는 잘 관찰된다 (Fig. 1A). 세포의 크기는 비교적 균일하며 형질세포와 유사해 보이기도 한다. 중등도의 호염기성 또는 과립형의 세포질을 보이며, 미세과립형의 염색질 양상은 "salt and pepper chromatin pattern"으로 묘사된다. 작거나 불분명한 핵소체가 관찰된다.[6-8] 종양세포의 대부분이 방추 모양인 경우도 경우도 드물게 관찰된다 (Fig. 1B).[6,9,10] 반면 도말이나 염색상태가 불량한 경우, 커다란 방추모양 세포가 다수 관찰되는 경우, 세포의 다형성이 심한 경우, 세포 충실도가 낮은 경우, 혈액에 의하여 판독이 방해 받는 경우, 및 낱개로 흩어진 세포가 없이 군집으로만 도말된 경우는 슬라이드 상에 분명한 카르시노이드 종양의 소견이 존재하고 세포분열이나 괴사의 소견이 관찰되지 않더라도 흔히 소세포암종으로 오진하는 경우가 있다.[11] 즉, 카르시노이드종양과 비정형 카르시노이드 또는 소세포암종과의 감별기준은 모두에 제시한 세포분열 수와 괴사의 유무로 판단되어야 하며, 단순히 핵모양의 비정형이나 다형성 등이 관찰된다고 하여 비정형 카르시노이드 또는 소세포암종으로로 진단할 이유는 없다.

3) 감별진단

개별적 도말소견에 따라 감별하여야 할 질환은 결정되지만, 흔히 접하는 경우는 방사선학 유사성과 세포소견에서 저등급 핵모양과 고밀도의 세포소견을 보이는 경화성 혈관종이 대표적이다.[12] 염색질 소견에서 특징적인 "salt and pepper chromatin pattern"을 확인하고, 가능한 경우에는 면역조직화학염색이 추가되면 감별이 가능하다. 하지만 현실적으로 염색질 패턴도 불분명한 경우가 있고 소위 "salt and pepper chromatin pattern" 여부도 판독의의 주관이 작용하는 판단의 문제이지, 절대적 객관화는 안 되는 영역이라고 생각한다. 방추 세포 카르시노이드인 경우는 간엽 기원의 종양이나 육아종성 염증의 상피모양세포가 유사하게 보일 수 있으며, 이의 경우에는 염색질의 패턴으로서 비교적 감별이 가능하다고 생각되며, 방추 세포 카르시노이드의 존재를 염두에 둔다면, 감별에 큰 어려움은 없다고 생각한다.

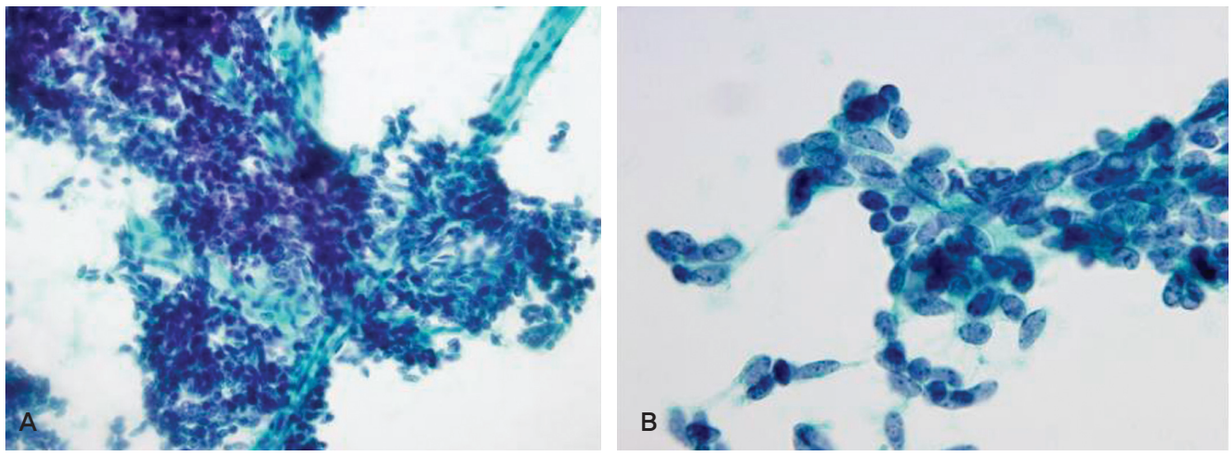


Fig. 1. (A) Typical carcinoid tumor. The association of tumor cells with arborizing delicate capillaries is distinct (Papanicolaou stain). (B) Spindle cell carcinoid. Spindle to ovoid nuclei with features of classic "salt and pepper chromatin pattern" are evident in this smear (Papanicolaou stain).

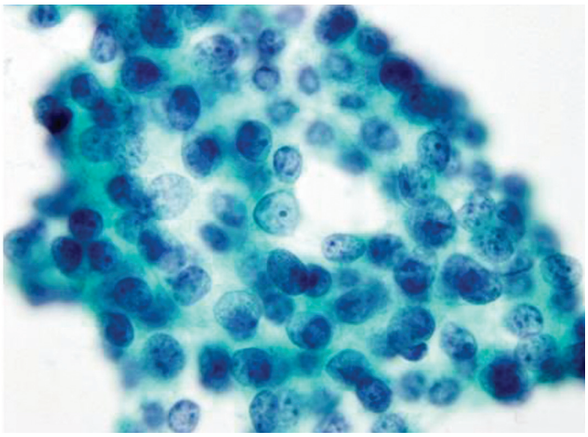


Fig. 2. Atypical carcinoid. A case of atypical carcinoid shows slight nuclear atypism and moderate amounts of cytoplasm. Infrequent mitotic figures are observed (Papanicolaou stain).

2. 비정형 카르시노이드

1) 진단 기준

비정형 카르시노이드종양이 WHO 진단 기준은 카르시노이드종양이 형태학적 소견을 보이지만 세포분열이 2-10/10HPF 이거나 점상 괴사가 관찰되는 경우이다.[1,13]

2) 세침흡인 세포소견

비정형 카르시노이드종양의 FNA 소견과 전형적 카르시노이드종양과의 감별점에 대하여 문헌에 기술되기는 하였으나 모두 1999년 WHO 진단기준 제시 이전의 기술이어서 비판적 검토가 요구된다.[4,5,7] 현실적으로 조직학적 소견에서 제시하는 세포분열 수와 점상 괴사를 세포학적 판독에 바로 적용시키기는 어려우며, 통상적인 비정형성의 기술적 용어인 "좀 더 과염색, 좀 더 거친 염색질, 좀 더 다형성이 심한 핵" 등은 전형적-비정형 카르시노이드종양을 감별하는 형태학적 기준이 아니다. 세포학적 진단으로서 "저(중)등급 신경내분비 암종" 으로 진단할 수 있으면 족하다고 본다. 이 등[14] 이 보고한 비정형 카르시노이드의 세포 소견에서는 소수의 유사분열 및 간헐적 괴사 소견을 관찰할 수 있어서 전형적 카르시노이드와 달랐고, 세포질이 비교적 풍부하고, 염색질 패턴이 소세포암종과는 다르게 거친 과립형이며, 핵소체도 빈번히 관찰됨으로써 감별이 가능하였다. 저자의 기관에서의 세포소견도 이 등과 유사하였으나 괴사는 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

3) 감별진단

전형적 카르시노이드종양과 다르지 않다. 다만 괴사와 세포분열 소견이 관찰되는 것에서 유추할 수 있듯이 다소 고등급 종양과의 감별이 요구된다. 저자의 경우에는 세포학적 소견에서 경화성 혈관종과 선암종으로 오진된 예를 각 1예씩 경험하였다.

3. 대세포신경내분비암종

1) 진단 기준

대세포신경내분비암종의 WHO 진단기준은 신경내분비종양의 구조적 형태학적 특성을 보이고, 세포분열이 11/10HPF 이상이며, 괴사가 관찰되고, 비소세포암종의 세포학적 형태의 특징인 세포 크기가 크고, 핵-세포질 비율이 낮으며, 염색질은 거칠거나 수포성이며, 핵소체가 관찰되는 점을 들 수 있다. 경우에 따라서는 염색질 소견이 소세포암종과 유사한 소견을 보일 수도 있으나 세포의 크기가 크고 풍부한 세포질을 보여 비소세포암종으로 분류된다. 개념상 한 개 또는 그 이상의 신경내분비 표지자에 양성을 보여야 한다.[1,13,15] 1999년 WHO 분류 이후에 발표된 많은 자료는 소세포암종과 유사한 임상적, 분자-유전학적 특징을 보인다.[2,15]

2) 세침흡인 세포소견

대세포신경내분비암종의 세포소견은 최근 문헌에 비교적 많이 언급하고 있으나 조직학적 분류에서 재현성이 낮은 이유로 인하여 세포학적 진단기준이 다소 혼란스럽다.[16-18] Yang 등[18]이 보고한 바에 의하면 대세포신경내분비암종의 세포학적 소견은 고등급 악성 특징을 보이며 소세포암종 및 비소세포암종 모두와 유사하게 나올 수 있으며, 현실적으로 타당한 분류체계로 판단한다(Table 1). 비소세포암종과 유사하게 보이는 경우에는 세포질, 핵소체를 관찰할 수 있고 수포성 염색질 양상을 보이며 (Fig. 3), 소세포암종과 유사한 경우에는 핵의 크기가 큰 점을 제외하고는 소세포암종과 유사한 세포소견을 보일 수 있다. 세포진단에서 주의할 점은 WHO 진단 기준을 충실히 적용하였을 경우 세포군집절편 등을 이용한 면역조직화학염색이 수행되지 않은 경우 대세포신경내분비암종이라는 특이적 진단을 사용하여서는 안 된다는 점이다. 즉 면역염색이나 전자현미경을 이용한 신경내분비 분화가 확인되지 않은 경우에는 신경내분비 소견을 보이는 대세포암종이라는 기술적

Table 1. Cytological Features of High Grade Pulmonary Neuroendocrine Tumors

	Large cell neuroendocrine carcinoma		
Cytologic features	SCLC-like	NSCLC-like	Small cell carcinoma
Microscopic architecture	Trabecular, rosettes	Trabecular, rosettes	Trabecular, rosettes
N-C ratio	High	Moderate	High
Nuclear size (× RBC)	3～5	3～5	1.5～2.5
Nuclear shape	Oval, polygonal	Oval, round, pleomorphic	Oval, polygonal
Nuclear membrane	Irregular	Irregular	Irregular
Chromatin pattern	Fine	Coarse	Fine
Nucleoli	Distinct to conspicuous	Conspicuous	Indistinct, or small distinct
Nuclear molding	Frequent	Rare	Frequent
Necrosis	Frequent	Frequent	Frequent
Mitosis	Present	Present	Present
Crush artifacts	Frequent	Rare	Frequent

(Modified from Yang YJ et al, Diagn Cytopathol. 2001;25:292-300)
SCLC; small cell lung cancer, NSCLC; non-small cell lung cancer,
N-C ratio; nucleocytoplasmic ratio

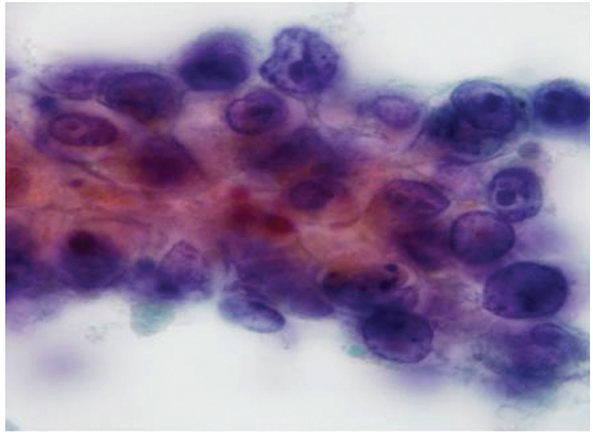


Fig. 3. Large cell neuroendocrine carcinoma. Loose syncytial aggregates of obviously malignant cells is present in large cell neuroendocrine carcinoma. The nuclei have thick irregular membranes, coarsely granular and dark chromatin, and prominent nucleoli (Papanicolaou stain).

진단을 하여야 한다.

3) 감별진단

비소세포암종의 소견을 보이는 대세포신경내분비암종의 경우는 소세포암종과의 감별에 어려움이 없으며, 세포진단으로 비소세포암종으로만 진단되어도 환자의 치료에 영향을 미치지 않는다. 그러나 소세포암종과 유사한 소견을 보이는 경우에는 감별이 어려움에도 불구하고 임상적으로는 감별의 필요성을 강력하게 요구 받는다. 소세포암종과 대세포신경내분비암종의 감별기준은 분명히 존재하며, 또한 객관적인 듯이 보인다. 즉, 핵의 크기(지름)가 성숙 림프구의 3배 이상이면 비소세포암종으로 진단하여야 한다는 진단기준이 있으며, 적어도 개념적으로 림프구의 핵의 크기와 종양의 핵의 크기를 비교하는 것은 단순하고, 설령 병리의사가 아니어도 쉽게 판단이 가능한 것처럼 들린다. 그러나 현실적으로 이 부분은 조직학적 표본을 이용한 감별에 있어서도 많은 병리의사에게서 재현성이 그다지 높지

않은 부분이다.[19,20] 다른 비소세포암종과의 감별은 환자의 치료에 큰 문제를 야기하지 않으므로 현실적으로 크게 문제가 되지 않는다.

4. 소세포암종

1) 진단기준

소세포암종의 조직소견은 세포의 크기가 림프구의 3배를 넘지 않으며 세포질은 거의 관찰되지 않고 미세한 과립상의 염색질 소견을 보이며, 핵소체는 불분명하거나 거의 관찰되지 않는다. 세포분열 소견은 11/10HPF 이상이고 괴사를 동반한다. 대세포신경내분비암종과는 달리 신경내분비 분화를 확인하는 것이 진단에 요구되지는 않는다. 즉, 병리의사의 "주관적" 판단에 의하여 형태학적 소견 만으로 소세포암종의 진단을 결정할 수 있다는 말이다.[1,21]

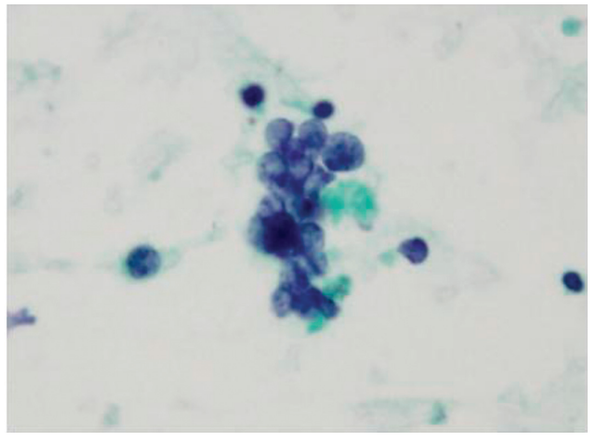


Fig. 4. Small cell carcinoma. Clusters of cells with scant cytoplasm, nuclear molding and finely granular but obviously hyperchromatic nuclei, and absence of nucleoli are easily recognized (Papanicolaou stain).

2) 세침흡인 세포소견

세포소견상 소세포암종은 느슨하고 불규칙한 세포가 융합된 세포군집을 이루거나 낱개의 세포가 흩어져서 또는 선상으로 줄을 지어 배열한다. 세포군집 내에서 핵주물 현상이 빈번히 관찰되며 세포분열 소견도 흔하다. 세포분열 소견은 흔히 관찰되지만, 조직학적 소견에서와 같이 객관적인 기준을 분명히 제시하기는 세포소견의 특성상 어렵다. 개별 세포는 높은 핵-세포질 비율을 나타내고 핵은 둥글거나 난원형 또는 불규칙한 윤곽을 보인다. 세침흡인 세포검사에서는 객담도말검사에서 특징적으로 관찰되는 염색질 패턴이 없는 과염색된 핵을 가진 세포 외에, 비록 카르시노이드종양에 비하여 과염색성이기는 하지만 염색질의 패턴이 신경내분비로의 분화를 보이는 종양에서 관찰되는 소위 "salt and pepper chromatin pattern"을 관찰할 수 있다. 핵소체는 거의 관찰되지 않으며, 있더라도 매우 작다(Fig. 4). 세포의 취약한 구조로 인하여 염색질의 번짐 현상이 자주 관찰된다. 핵 주위에 소위 "청색 봉입체"가 관찰되기도 하여 선암종으로 오인되기도 한다. 괴사소견도 빈번히 관찰되며, 이는 세포의 형태가 유지되거나 혹은 세포파편 형태의 과립성 괴사체로 나타나며, 단순히 출혈성, 또는 염증성 배경은 괴사의 소견이 아니다.[7,11,22-24] 최근의 최 등[25]의 연구에 의하면 염색질의 번짐과 세포질이 거의 없는 핵이 소세포암종의 가장 특징적인 소견이며, 기타 괴사도 말배경, 낱개로 흩어진 세포들, 핵주물(nuclear molding), 및 핵소체가 없는 점이 소세포암종의 부가적인 특징이며, 역설적으로 핵의 크기는 소세포암종과 비소세포암종을 구별하는데 의미가 없었다고 기술하고 있다. 즉 소세포암종과 비소세포암종의 감별은 병리의사의 포괄적 판단에 의하여 이루어지는 부분이며, 어느 한 소견만을 적용하여 기계적으로 분류하기는 어렵다는 것을 단적으로 드러내는 예라고 볼 수 있다.

3) 감별진단

위에서 기술한 특징적인 세포학적 소견에도 불구하고 일부의 종양에서는 소세포암종과 비소세포암종, 특히 대세포신경내분비암종과의 감별은 쉽지 않다는 것이 잘 알려진 사실이다.[17,18] 세포학적 진단에서도 소세포암종과 비소세포암종을 감별하는 것은 임상적으로 대단히 중요한 일이며 반드시 요구되는 사항이다. 표 및 일반적으로 제시되는 비소세포암종과의 감별기준 중 세포(핵)의 크기, 핵주물, 세포질이 거의 관찰되지 않는 소견 등이 민감도와 특이도가 높으며, 다행히 대세포신경내분비암종을 제외한 다른 비소세포암종과의 감별은 대부분의 세포학적 진단에서 어렵지 않다. 그러나 간혹 세포질이 관찰되거나 선모양의 구조가 보이기도 하여 비소세포 암종으로 오진 되기도 한다.[26] 최근의 견해에 의하면 소세포암종과 대세포신경내분비암종의 임상 양상이 비슷하여 그 둘을 고등급 미분화암종으로 분류하여 치료 방침을 결정하자는 견해도 있으므로 그 둘의 감별이 세포학적으로 판단이 어려운 경우 임상의사와 토의하여 진단하는 것도 방법이다.[6,15]

5. 복합 소세포암종(Combined small cell carcinoma)

소세포암종의 약 28%에서 비소세포암종과 동반하여 나타날 수 있다.[6] 이런 경우의 세침흡인 세포소견에 관하여 문헌에 기술되어 있지는 않다. Fujiwara 등[27]이 보고한 1예는 종양 절단면의 압착도말 표본으로서 선암종의 특징과 소세포암종의 특징을 잘 보여주었다. 저자의 기관에서 최근에 경험한 2예의 복합 소세포암종의 경우는 세포검사에서 소세포암종으로 진단되었으며, 항암치료에도 반응이 좋지 않아 절제한 경우였는데, 선암종과 동반된 복합 소세포암종이었다 (Fig. 5). 세포 소견을 재검하였으나 여전히 소세포암종으로 진단할 만한 소견이었으며 뚜렷이 구분되는 선암종 부분을 찾을 수는 없었다. 세포검사 소견에서 일견 소세포암종으로 인지되는 경우 복합 소세포암종과의 감별을 위하여 애매한 세포소견에 무리한 해석을 가하는 것은 필요하지 않다고 생각한다. 실제적으로 복합 소세포암종과 순수 소세포암종의 예후의 차이는 인정되지 않았다.[6]

결 론

본 종설에서는 비교적 흔한 폐의 신경내분비 종양의 세포소견을 WHO 진단기준에 따라 분류하였다. 여기에 기술한 종양 외에도 신경내분비 분화를 보이는 종양이 있기는 하나 워낙 드문 경우이므로 생략한다. 편의상 폐의 신경내분비종양을 카르시노이드, 비정형 카르시노이드, 대세포신경내분비암종, 그리고 소세포암종으로 분류하였으나 이는 "신경내분비 분화"에 방점을 둔 작위적인 분류로 봄이 타당하다. 즉 (비정형)카르시노이드 종양은 신경내분비 분화를 보이는 저등급 종양이고, 대세포신경내분비암종과 소세포암종은 고등급 종양이며 부수적으로 신경내분비 분화를 보이는 일부의 특징에서 전자와 유사성이 있음에 불과하다는 점을 강조하고 싶다. 최근의 연구에 의하면 비소세포암종의 약 20%에서 신경내분비 분화의 형태학적 소견 없이 면역조직화학적염색에서 신경내분비 분화를 보이며 이들에서 어떠한 임상적 의의가 없음이 보고되었다.[28] 단, 소세포암종과 비소세포암종의 감별은 매우 중요하므로 진단에 신중을 기하여야하며, 감별이 어려운 경우에는 임상의사와 토의하여 적절한 치료방침이 정하여지도록 협조하여야 할 것이다.

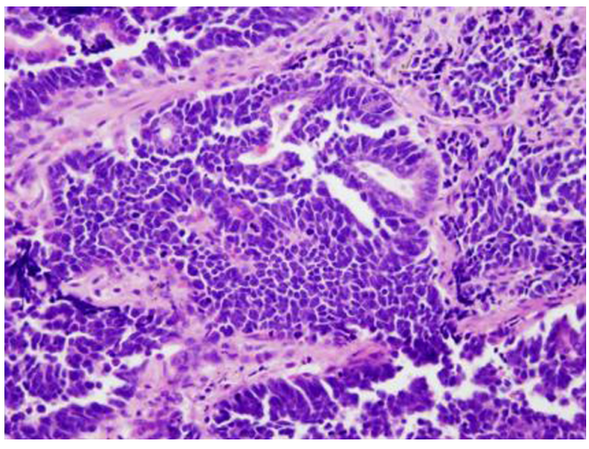


Fig. 5. Combined small cell carcinoma. Histologic section shows combined small cell carcinoma and adenocarcinoma. The adenocarcinoma component was not appreciated in cytologic examination (H&E).

REFERENCES

1. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 1st ed. Lyon : IARCPress, 2004; 31-62.
2. Flieder DB. Neuroendocrine tumors of the lung: recent developments in histopathology. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:275-80.
3. Kim MS, Park IA, Park SH, et al. Transthoracic fine needle aspiration cytology of the lung. *Korean J Cytopathol* 1999;10:13-9.
4. Frierson HF,Jr, Covell JL, Mills SE. Fine needle aspiration cytology of atypical carcinoid of the lung. *Acta Cytol* 1987;31:471-5.
5. Jordan AG, Predmore L, Sullivan MM, Memoli VA. The cytodiagnosis of well-differentiated neuroendocrine carcinoma. A distinct clinicopathologic entity. *Acta Cytol* 1987;31:464-70.
6. Nicholson SA, Ryan MR. A review of cytologic findings in neuroendocrine carcinomas including carcinoid tumors with histologic correlation. *Cancer* 2000;90:148-61.
7. Szyfelbein WM, Ross JS. Carcinoids, atypical carcinoids, and small-cell carcinomas of the lung: differential diagnosis of fine-needle aspiration biopsy specimens. Diagn *Cytopathol* 1988;4:1-8.
8. Mitchell ML, Parker FP. Capillaries. A cytologic feature of pulmonary carcinoid tumors. *Acta Cytol* 1991;35:183-5.
9. Craig ID, Finley RJ. Spindle-cell carcinoid tumor of lung. cytologic, histopathologic and ultrastructural features. *Acta Cytol* 1982;26:495-8.
10. Fekete PS, Cohen C, DeRose PB. Pulmonary spindle cell carcinoid. needle aspiration biopsy, histologic and immunohistochemical findings. *Acta Cytol* 1990;34:50-6.

11. Renshaw AA, Haja J, Lozano RL, Wilbur DC, Cytology Committee, College of American Pathologists. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the college of american pathologists non-gynecologic cytology program. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:614-8.
12. Evans H, Blaney R. Pulmonary carcinoid with papillary structure: report of a case with fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1994;11:178-81.
13. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-44.
14. Lee YS, Park GS, Choi YJ, Kang SJ, Kim BK, Shim SI. Fine needle aspiration cytology of atypical carcinoid tumor of the lung. *Korean J Cytopathol* 1997;8:76-82.
15. Iyoda A, Hiroshima K, Nakatani Y, Fujisawa T. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: its place in the spectrum of pulmonary carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2007;84:702-7.
16. Hiroshima K, Abe S, Ebihara Y, et al. Cytological characteristics of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Lung Cancer* 2005;48:331-7.
17. Wiatrowska BA, Krol J, Zakowski MF. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: proposed criteria for cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2001;24:58-64.
18. Yang YJ, Steele CT, Ou XL, Snyder KP, Kohman LJ. Diagnosis of high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma by fine-needle aspiration biopsy: nonsmall-cell or small-cell type? *Diagn Cytopathol* 2001;25:292-300.
19. Marchevsky AM, Gal AA, Shah S, Koss MN. Morphometry confirms the presence of considerable nuclear size overlap between "small cells" and "large cells" in high-grade pulmonary neuroendocrine neoplasms. *Am J Clin Pathol* 2001;116:466-72.
20. Travis WD, Gal AA, Colby TV, Klimstra DS, Falk R, Koss MN. Reproducibility of neuroendocrine lung tumor classification. *Hum Pathol* 1998;29:272-9.
21. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1184-97.
22. Arora VK, Singh N, Chaturvedi S, Bhatia A. Significance of cytologic criteria in distinguishing small cell from non-small cell carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 2003;47:216-20.
23. Mullins RK, Thompson SK, Coogan PS, Shurbaji MS. Paranuclear blue inclusions: an aid in the cytopathologic diagnosis of primary and metastatic pulmonary small-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1994;10:332-5.
24. Sturgis CD, Nassar DL, D'Antonio JA, Raab SS. Cytologic features useful for distinguishing small cell from non-small cell carcinoma in bronchial brush and wash specimens. *Am J Clin Pathol* 2000;114:197-202.
25. Choi YH, Koh JS, Park S, et al. Differential diagnosis between small cell carcinoma and adenocarcinoma of lung in fine needle aspiration cytology. *Korean J Cytopathol* 2006;17:120-5.
26. Renshaw AA, Voytek TM, Haja J, Wilbur DC, Cytology Committee, College of American Pathologists. Distinguishing small cell carcinoma from non-small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the college of american pathologists non-gynecologic cytology program. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:619-23.
27. Fujiwara M, Horiguchi M, Inage Y, Horiguchi H, Satoh H, Kamma H. Combined small cell carcinoma in the peripheral lung: importance of appropriate sampling. *Acta Cytol* 2005;49:575-8.
28. Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation--an entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2007;31:26-32.