

위에 발생한 신경내분비암

연세대학교 의과대학 외과학교실

박윤아 · 정재호 · 형우진 · 김준억 · 노성훈

Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach

Yoon Ah Park, M.D., Jae Ho Cheong, M.D., Woo Jin Hyung, M.D., Junuk Kim, M.D. and Sung Hoon Noh, M.D.

Purpose: The aim of this study was to investigate the histopathologic characteristics and the clinical outcome of neuroendocrine carcinoma of the stomach.

Methods: The medical records of 16 patients diagnosed with neuroendocrine carcinoma between 1990 and 2001 at the Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine were reviewed.

Results: There were 13 male and 3 female patients. The mean age at the time of diagnosis was 62.8 years. The presenting symptoms were epigastric pain or postprandial abdominal discomfort in ten patients, melena in two, and weight loss in one, the remaining three were diagnosed incidentally. Ten patients had a tumor in the upper or middle one third of the stomach and the remaining six patients had a tumor in the distal one third. The mean size of the tumor was 5.3 cm, ranging from 2 cm to 9 cm. The tumor extended beyond the serosa in ten patients (invading the pancreas in one patient), and was limited to the muscle layer proper in five patients, and to the submucosal layer in only one patient. Regional lymph node metastasis was noted in 11 patients. Tumor cells extended to the perigastric lymph nodes in 5 patients and the extra-perigastric lymph nodes in 6 patients, including paraaortic lymph nodes metastasis in 2 patients. Liver metastasis was present in one patient. Seven patients were alive without any evidence of recurrence at a mean follow-up of 75.7 months (range 9~125), and one other was alive with a recurrent disease in the peritoneal cavity. The remaining eight patients died of disease recurrence or progression at an average of 10.6 months after diagnosis.

Conclusion: Neuroendocrine carcinoma of the stomach is more likely to develop in the male and is usually found at an advanced stage at the time of diagnosis. It also has a tendency to infiltrate deeply into the gastric wall with frequent regional lymph node metastasis. Neuroendocrine carcinoma is a peculiar histologic subtype of gastric cancer which takes an aggressive clinical course. (*J Korean Surg Soc* 2003;65: 522-527)

Key Words: Stomach cancer, Neuroendocrine carcinoma, Small cell carcinoma, Clinicopathologic characteristics, Prognosis

중심 단어: 위암, 신경내분비암, 소세포암, 임상병리학적 특징, 예후

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

위의 유암종(carcinoid tumor)은 위 점막의 내분비성 세포(endocrine cell)에서 기원하는 종양으로서 전체 위종양의 0.3%, 전체 위장관 유암종의 3%를 차지하는 매우 드문 질환으로 알려져 있다. A형 만성 위축성 위염에서 기인하며 조직학적으로는 세포질 내에 내분비성 과립을 포함하여 고분화도를 나타내고 면역 조직화학 염색상 신경내분비성 표지자에 양성반응을 보인다. 예후는 국소 및 원격 전이가 없어 매우 양호하다.(1-3) 그러나 폐 및 위장관에서 발생하는 유암종에 대한 보고가 늘어나면서 신경내분비성 표지자에 양성 반응을 보이면서 극소량의 세포질에 내분비성 과립은 적고 저분화도를 보이며 국소 및 원격 전이를 동반한 유암종에 대한 보고도 있다.(4,5) 이와 같이 유암종은 조직학적 분화도, 호르몬 분비, 그리고 생물학적인 측면에서 다양한 질환군이기 때문에 임상병리학적으로 악성인 비전형적 유암종(atypical carcinoid)을 면역 화학 염색상에서 신경내분비성 표지자에 양성도를 보인다는 측면에서 신경내분비암(neuroendocrine carcinoma) 혹은 극소량의 세포질을 갖는 크기가 작고 모양이 둥근 세포의 균일한 증식을 보인다는 측

책임저자 : 노성훈, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-351-5549, Fax: 02-313-8289
E-mail: sunghoonn@yumc.yonsei.ac.kr
접수일 : 2003년 8월 28일, 게재승인일 : 2003년 11월 1일

면에서 소세포암(small cell carcinoma) 등으로 명명하여 이를 고전적인 유암종과 구별하였으며 두 가지 질환을 합쳐서 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor)으로 명명할 것이 제시되었다.(6-10,12,15)

폐에서 발생하는 소세포암은 조직학적으로 극소량의 세포질과 농염된 핵을 가지는 크기가 작고 모양이 유사한 세포들이 균일한 증식을 하는 것이 특징이며 전체 폐암의 약 25%를 차지한다. 반면에 폐 이외의 장기에서 발생하는 소세포암은 매우 드물고 알려진 바가 거의 없다.(11,12) 현재까지 보고된 폐외 소세포암이 발생한 장기는 식도,(13,14) 위,(15-17) 대장,(18,19) 자궁 경부,(20) 췌장,(21) 그리고 타액선(22) 등이며 이 중에서 위에 발생한 소세포암은 전체 폐외 소세포암의 약 0.1%를 차지하는 것으로 보고되어(23), 매우 드물며 이에 대한 연구는 거의 없는 상태이다.

이에 저자들은 위에서 발생한 소세포암 즉 신경내분비암의 임상병리학적 특징을 분석하고 예후를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

연세대학교 의과대학 외과학교실에서 1990년 1월부터 2001년 12월까지 12년간 위의 신경내분비 종양으로 위절제술을 시행 받은 22명의 환자들 중 고전적인 유암종으로 진단된 6명의 환자를 제외하고 신경내분비암으로 진단받은 16명의 환자들의 기록을 조사하였다.

수술 전 진단은 병력 청취, 이학적 검사, CEA 혹은

CA19-9 등의 종양 표지인자를 포함한 임상병리 검사, 흉부 X-선 검사, 내시경 조직 검사, 그리고 상부 위장관 조영술 및 복부 컴퓨터 단층 촬영을 통하여 이루어졌다. 수술은 모든 환자가 종양의 위치와 육안적 소견에 따라서 전절제술 혹은 아전절제술을 받았으며 D2 혹은 그 이상의 림프절 절제술을 시행 받았다.

절제된 위는 수술 직후 대만 혹은 소만을 따라 절개하여 병변의 위치와 크기를 확인한 후 림프절을 위치에 따라 분류한 후에 10% 포르말린에 고정하였다. 모든 종양은 3~5 mm 간격으로 절단하였으며 파라핀 포매된 각각의 블록을 다시 4μm 간격으로 분절한 후 헤마톡실린과 에오신(Hematoxylin & Eosin)으로 염색하였고 광학 현미경으로 관찰하여 종양세포의 위벽 침윤도 및 림프절의 전이 여부를 확인하였다. 헤마톡실린과 에오신 염색 소견상 극소량의 세포질과 농염된 핵을 가지는 크기가 작고 모양이 유사한 미분화된 세포들이 각주(trabeculae) 혹은 장미양(rosette)의 증식 양상을 보이는 경우 신경내분비암을 의심하였고(Fig. 1A),(24) 면역조직화학 염색을 시행하였다. 면역조직화학 염색은 신경내분비성 표지자인 neuron specific enolase (NSE) (1 : 75, DAKO, Glostrup, Denmark), chromogranin A (1 : 75, Immunon, Pittsburgh, USA) 및 synaptophysin (1 : 40, DAKO, Glostrup, Denmark)에 대한 단클론항체를 이용하였다.

위암의 병기 결정은 제5판 UICC TNM 분류법에 따라 분류하였다. 모든 환자는 이학적 검사, 임상병리 검사(CEA, CA19-9 포함), 흉부 및 복부 X-선 검사, 복부 및 골반 초음파 검사, 컴퓨터단층촬영으로 이루어진 추적 관리 프로토

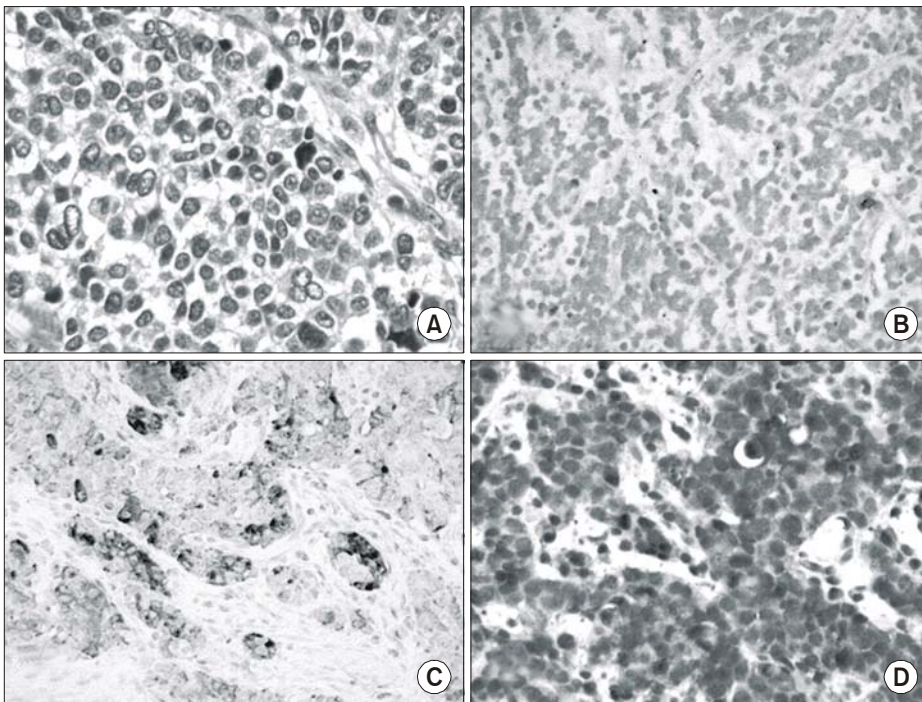


Fig. 1. A, Hematoxylin and Eosin staining of neuroendocrine tumor of the stomach. The small and polygonal tumor cells show scanty cytoplasm and dense chromatin and proliferate homogeneously. (×400) B, C, and D, Immunohistochemical staining of neuroendocrine tumor of the stomach. The tumor cells show positive immunohistochemical staining for chromogranin A (B), synaptophysin (C), and NSE (D) (×400).

콜에 따라 정기적인 추적 관찰을 받는 것을 원칙으로 하였다. 대상 환자의 최종 추적일은 2002년 6월 30일이었으며 전체 16명의 평균 추적 관찰 기간은 46.1개월(범위 1~125개월)이었고 생존한 환자들의 평균 추적기간은 75.7개월(범위 9~125개월)이었다. 나이, 성별, 수술 전 내시경 조직검사 결과, 종양의 위치 및 크기, 종양의 침윤도, 국소 림프절 및 원격 전이 여부, 면역 조직화학 염색 결과, 생존 여부 등

열 가지 임상 병리적 특징을 분석하였다.

결 과

1) 임상적 특징

총 16명의 환자 중 13명이 남자였고 3명이 여자였으며 평균 연령은 62.8세였다(범위 44~74세). 주 증상은 상복부 동

Table 1. Clinicopathologic characteristics of 16 cases of neuroendocrine carcinoma of the stomach

Patient	Age /Sex	Symptom	EGD Biopsy	Site	Size (cm)	Operation	Depth of invsion	LN metastasis/ dissection	Distant metastasis	Stage	Follow up
1	52/M	None	AC	Lower (LC)	4.0×3.0	RSG	T3	N0 (0/26) D2	No	II	33 mo, NED
2	76/M	Melena	APD	Upper (LC)	4.5×3.0	RTG	T2	N1 (4/70) D2+a	No	II	5 mo, DOD
3	64/M	Epigastric pain	APD	Lower (GC)	4.5×4.0	RSG	T3	N2 (8/33) D2	No	IIIb	43 mo, NED
4	65/M	Epigastric pain	APD	Middle (LC)	6.0×4.0	PTG	T4	N3 (19/49) D2+a	No	IV	5 mo, DOD
5	43/M	None	NEC	Lower (LC)	2.0×2.0	RSG	T2	N0 (0/31) D2	No	Ib	52 mo, NED
6	56/M	Epigastric pain	APD	Middle (LC)	7.0×7.0	RSG	T3	N3 (53/73) D2+a	No	IV	6 mo, DOD
7	44/M	None	AC	Lower (LC)	7.0×6.0	RSG	T3	N0 (0/61) D2+a	No	II	9 mo, NED
8	58/M	Epigastric pain	APD	Previous anastomosis site	5.5×3.0	RTG	T3	N2 (13/37) D2+a	No	IIIb	14 mo, peritoneal recur
9	76/M	Epigastric pain	APD	Lower (LC)	7.0×7.0	RSG	T2	N0 (0/15) D2	No	Ib	125 mo, NED
10	53/M	Melena	APD	Upper (PW)	4.0×3.0	RTG	T1	N0 (0/49) D2	No	Ia	37 mo, NED
11	70/F	Weight loss	APD	Upper (PW)	8.0×7.0	PTG	T3	N1 (1/66) D2+a	Liver	IV	16 mo, DOD
12	44/M	Epigastric pain	AC	Upper (LC)	4.5×4.5	RTG	T3	N1 (3/75) D2	No	IIIa	56 mo, NED
13	66/M	Epigastric pain	APD	Middle (LC)	9.0×7.0	RTG	T3	N2 (7/42) D2+a	No	IIIb	1 mo, DOD
14	62/F	Epigastric pain	APD	Lower (LC)	6.5×6.0	PSG	T3	N2 (8/35) D2	Paraortic node	IV	11 mo, DOD
15	71/M	Epigastric pain	APD	Middle (LC)	7.5×7.0	RSG	T2	N1(5/20) D2+a	No	II	29 mo, DOD
16	46/F	Epigastric pain	APD	Lower (LC)	2.5×2.0	PSG	T2	N1 (4/50) D2+a	Paraortic node	IV	1 mo, DOD

EGD = esophagogastroduodenoscopy; LN = lymph node; AC = adenocarcinoma; APD = adenocarcinoma poorly differentiated; NEC = neuroendocrine carcinoma; LC = lesser curvature; GC = greater curvature; RSG = radical subtotal gastrectomy; RTG = radical total gastrectomy; PTG = palliative total gastrectomy; PSG = palliative subtotal gastrectomy; NED = no evidence of disease; DOD = died of disease.

통 혹은 식후 상복부 불편감이 10예, 혈변 2예, 체중 감소가 1예였고 나머지 3예는 건강 검진상 우연히 발견되었다. 내시경 조직 검사에 따른 수술 전 진단은 저분화형 선암이 12예, 신경내분비암이 1예, 분화도에 대한 언급이 없는 선암이 3예였다(Table 1).

2) 종양의 조직병리학적 특징

병변의 위치는 위의 상부 1/3 혹은 중부 1/3인 경우가 10예였고 이 중 1예는 과거에 소화성궤양으로 위아전절제술을 시행 받은 후 위공장 문합부에 발생하였다. 나머지 6예에서는 위의 하부 1/3에서 발생하였다. 모든 환자에서 종양의 수는 한 개였으며 종양의 크기는 2 cm에서 9 cm까지 다양하였고 평균 5.3 cm이었다.

위벽의 침윤도는 점막하층에 국한된 1예를 제외하고 모두 진행위암이었다. 10예에서 장막층까지 침윤이 있었고 이 중 1예는 주변 장기인 췌장 및 우측 횡격막에 직접적인 침윤을 보여 T4 병기로 분류되었다. 나머지 5예에서는 근육층까지 침윤이 있었다. 1예에서 진단 당시 간의 제2분절에 약 2 cm 크기의 전이성 결절이 관찰되었다.

총 16예 중 11예에서 림프절 전이가 있었다. 5예에서 위주위 림프절에만 전이가 있었고 원위 림프절에 전이가 있었던 나머지 6예 중 2예에서는 대동맥 주위 림프절에도 전이가 있었다(Table 2). 병기는 I기가 3예, II기가 4예, III기가 4예, IV기가 5예였다(Table 1).

Table 2. Summary of the pathologic characteristics of the 16 cases of the neuroendocrine carcinoma of the stomach

Site of tumor	
Upper 1/3	4
Middle 1/3	5
Lower 1/3	7
Size of tumor (cm)	
Mean	5.3
Range	2~9
Types of operation	
Total gastrectomy	7
Subtotal gastrectomy	9
Depth of invasion	
Submucosa	1
Muscle propria	5
Serosa	9
Adjacent organ (pancreas)	1
Lymph node status	
N0	5
N1	5
N2	4
N3	2

3) 면역 조직화학적 특징

면역 조직화학 염색 소견상 chromogranin에 양성인 경우가 15예, synaptophysin에 양성인 경우가 14예, NSE에 양성인 경우가 9예로서 모든 환자에서 적어도 2가지 이상의 신경내분비성 표지자에 양성 반응을 보였다(Table 3).

4) 수술 및 술 후 보조 화학요법

총 16예 중 7예에서 위전절제술을 시행하였으며 그중 췌장 및 우측 횡격막에 직접적인 침윤을 보였던 1예는 고식적 위전절제술이 시행되었다. 나머지 위아전절제술을 시행한 9예 중 3예에서 고식적 수술이 시행되었다. 이 중 간의 제2분절에 전이성 결절이 있었던 1예에서는 간 제2분절을 합병 절제하였으며 대동맥 주위 림프절에 전이가 있었던 2예에서는 각각 D2 및 D2+a 림프절 절제를 시행하고 대동맥 주위 림프절에 대한 생검을 시행하였다(Table 1). 술 후 보조 화학 요법은 II기 이상이었던 13예 중 7예에서 시행하였으며 5-FU를 포함한 복합 화학요법을 4회에서 18회 시행하였다. 나머지 6예에서는 환자의 전신 상태가 불량하거나 환자 및 보호자의 거부 등의 이유로 시행하지 않았다.

5) 추적 관찰 결과

총 16예 중 최종 추적 일까지 생존한 환자는 8명이었고

Table 3. Histologic finding including immunohistochemical staining results of the 16 cases of neuroendocrine carcinoma of the stomach

Patient number	Trabeculae	Rosette formation	Chromogranin A	Synaptophysin	NSE
1	+	+	+	+	-
2	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	-
5*	+	+	+	+	
6*	+	+	+	+	
7	+	+	+	+	-
8	+	+	+	+	+
9	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+
11	+	+	+	+	+
12	+	+	+	+	+
13	+	+	-	+	+
14	+	+	+	+	-
15	+	+	+	+	+
16	+	+	+	-	+

+ = positive; - = negative; * = immunohistochemical staining for NSE was not available.

이 중 7명에서는 재발 소견이 없었으며 1명에서 복막재발이 확인되었다. 나머지 8예는 추적관찰 기간 중 간혹은 복막재발이나 위암의 진행으로 인하여 사망하였으며(평균 생존 기간 10.6개월, 중앙 생존 기간 15개월), 이 중 5예에서는 수술 후 1년 이내에 사망하였다. 진행암이었던 13예 중 수술 후 보조 화학 요법을 시행한 7예의 평균 생존 기간은 20.6개월(중앙 생존 기간 14개월)이었고 시행하지 않은 6예의 평균 생존 기간은 14.2개월(중앙 생존 기간 8.5개월)이었다.

고 찰

위의 신경내분비 종양은 임상병리학적 특징에 근거하여 네 가지 형태로 분류한다. 제1형은 고전적인 유암종으로서 A형 만성 위축성 위염에서 기인하며 1 cm 미만의 다발성 용종의 형태로 발생하고 예후는 양호하다. 제2형은 조직학적으로는 제1형과 유사하나 임상적으로 Zollinger-Ellison 증후군 및 제1형 다발성 내분비 종양과 연관된다. 제3형은 산발적으로 발생하는 단발성 종양으로 원격전이가 흔하고 예후는 불량하다. 제4형은 종양의 크기가 크고 저분화도를 보이는 단발성의 종양으로서 신경내분비암 혹은 소세포암으로 명명하며 예후는 가장 나쁜 것으로 보고된다.(7,8,10,15,25)

본 연구의 결과 위에 발생하는 신경내분비암은 다른 조직형의 위선암과는 달리 남자에서 압도적으로 많이 발생하며 수술 전 시행한 내시경 조직 검사에서 신경내분비암으로 진단된 경우가 거의 없었다. 위벽 침윤도가 높고 림프절 전이를 동반한 진행위암인 경우가 많아 예후가 좋지 않았다.

문헌에 보고된 예를 보면 여자보다 남자에서 3~4배 이상 호발하며 진단 당시 평균 연령은 60대인 것으로 알려져 있는데,(7,8,25) 본 연구에서 남녀 성비는 13 : 3으로 남자에서 4배 정도 호발하였으며, 진단 당시 평균 연령은 62.8세로서 우리나라 위암 환자의 평균 연령인 54세에 비하여 높음을 알 수 있었다.(26) 주 증상은 상복부 동통 혹은 식후 상복부 불편감이 10예(62.5%), 혈변이 2예(12.5%)로서 비특이적인 증상이 대부분이었다. 위의 신경내분비 종양에서 홀몬 분비에 의한 증상인 안면 홍조, 설사 등 유암종 증후군(carcinoid syndrome)의 빈도는 3~8%로 보고되고 있으며 다른 위장관 유암종에 비하여 낮은 것으로 알려져 있다.(9) 위에 발생하는 신경내분비암은 내분비성 분화도(endocrine differentiation)가 낮기 때문에 유암종 증후군의 빈도가 더 낮은 것으로 보고된다.(27) 본 연구에서는 안면 홍조나 설사 등 유암종 증후군의 증상을 보인 예는 없었다.

수술 전 시행한 내시경 조직 검사 결과상 신경내분비암으로 진단된 경우는 1예(6.25%)에 불과하였으며 16예 중 12예(75.0%)에서 저분화형 선암으로 진단되었다. 이와 같이 내시경 조직 검사의 진단율이 낮은 이유로는 첫째, 신경내분비 세포가 점막층의 심저부나 점막하층에 가깝게 위치하기 때문에 내시경 조직 검사 시에 충분한 조직을 얻지 못했

을 가능성이 있고 둘째, 적은 양의 생검된 조직을 염색하는 과정에서 오류가 발생했을 가능성이 있다.(28) 셋째, 관상선암을 동반한 신경내분비암의 경우에 생검 부위가 관상선암이었을 가능성이 있다.(28) 넷째, 내시경으로 생검한 조직에 대해서 면역조직화학 염색을 시행하지 않았기 때문에 정확한 진단이 안 되었을 가능성이 있다.

신경내분비암을 진단하는 데 있어서 면역 조직화학 염색은 필수적인데, 아직 체계적으로 확립된 진단 기준은 없으나 일반적으로 chromogranin A, synaptophysin, NSE 등의 신경내분비성 표지자 중 하나 이상에서 양성 반응을 보이고, 반면에 serotonin 등 호르몬성 표지자에 대해서는 양성도가 낮은 경우 진단이 가능하다.(29) 본 연구에서는 모든 환자에서 2가지 이상의 신경내분비성 표지자에 양성 반응을 나타냈다. 전자 현미경 소견에서 세포질 내에 신경분비 과립이 관찰되는 것도 신경내분비암을 진단하는 데에 도움이 되는 소견이다.(8)

위의 신경내분비암은 다른 장기의 소세포암과 마찬가지로 진행암이 많으며 예후가 매우 나쁜 것으로 보고된다.(7,8,10,15,25,30) 본 연구에서도 추적 관찰 중 위암의 재발이나 진전으로 사망한 8예 중 대부분이 수술 후 1년 이내에 사망하였다. 사망한 환자 중 II기였던 2예를 제외한 나머지 6예에서 IIIb기 이상이었으며, 사망한 환자들의 종양 평균 크기는 7.3 cm로 전체 환자들의 종양 평균 크기인 5.3 cm보다 더 커서 진행암이 많고 종양의 크기가 큰 것이 불량한 예후와 관련이 있음을 알 수 있었다. 신경내분비암이 의심이 되는 경우 수술로 절제된 조직뿐 아니라 수술 전에 생검한 조직에 대해서 면역 조직화학 염색을 통한 정확한 진단이 적절한 치료 및 예후 향상에 필수적일 것으로 생각되며, 앞으로 위의 신경내분비암의 예후인자 및 수술 보조요법의 의의에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 1990년 1월부터 2001년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 위절제술을 시행 받은 위 신경내분비암 환자 16명을 대상으로 한 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다. 즉, 위에 발생하는 신경내분비암은 다른 조직형의 위선암과는 다른 임상병리학적 특징과 예후를 보이는 데, 남자에서 호발하며 진단 당시 위벽 침윤도가 높고 림프절 전이를 동반한 진행위암의 경우가 많아 예후가 나쁜 독특한 조직형으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975;36:560-9.
- 2) Thompson GB, van Heerden JA, Martin JK Jr, Schutt AJ,

- Ilstrup DM, Carney JA. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, management, and prognosis. *Surgery* 1985;98:1054-63.
- 3) Solcia E, Capella C, Sessa F, Rindi G, Cornaggia M, Riva C, et al. Gastric carcinoids and related endocrine growths. *Digestion* 1986;35(Suppl 1):3-22.
 - 4) Kaizaki Y, Fujii T, Kawai T, Saito K, Kurihara K, Fukayama M. Gastric neuroendocrine carcinoma associated with chronic atrophic gastritis type A. *J Gastroenterol* 1997;32:643-9.
 - 5) Sweeney EC, McDonnell LM. Atypical gastric carcinoids. *Histopathology* 1980;4:215-24.
 - 6) Solcia E, Capella C, Fiocca R, Cornaggia M, Bosi F. The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:671-93.
 - 7) Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104:994-1006.
 - 8) Rindi G. Clinicopathologic aspects of gastric neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19(Suppl 1):S20-9.
 - 9) Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today* 1997;27:892-901.
 - 10) Kloppel G, Clemens A. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 1996;69:69-74.
 - 11) Levenson RM Jr, Ihde DC, Matthews MJ, Cohen MH, Gazdar AF, Bunn PA Jr, et al. Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:607-12.
 - 12) Ibrahim NB, Briggs JC, Corbishley CM. Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 1984;54:1645-61.
 - 13) Ho KJ, Herrera GA, Jones JM, Alexander CB. Small cell carcinoma of the esophagus: evidence for a unified histogenesis. *Hum Pathol* 1984;15:460-8.
 - 14) Bannouna J, Bardet E, Deguiral P, Douillard JY. Small cell carcinoma of the esophagus: analysis of 10 cases and review of the published data. *Am J Clin Oncol* 2000;23:455-9.
 - 15) Yu JY, Wang LP, Meng YH, Hu M, Wang JL, Bordi C. Classification of gastric neuroendocrine tumors and its clinicopathologic significance. *World J Gastroenterol* 1998;4:158-161.
 - 16) Han HS, Kim HS, Woo DK, Kim WH, Kim YI. Loss of heterozygosity in gastric neuroendocrine tumor. *Anticancer Res* 2000;20:2849-54.
 - 17) Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I, Brenna E, Sandvik AK, Syversen U, et al. Neuroendocrine differentiation in human gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:435-44.
 - 18) Vilor M, Tsutsumi Y, Osamura RY, Tokunaga N, Soeda J, Ohta M, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the rectum. *Pathol Int* 1995;45:605-9.
 - 19) Saclarides TJ, Szeluga D, Staren ED. Neuroendocrine cancers of the colon and rectum. Results of a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 1994;37:635-42.
 - 20) Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003;97:568-74.
 - 21) Mullan MH, Gauger PG, Thompson NW. Endocrine tumours of the pancreas: review and recent advances. *ANZ J Surg* 2001;71:475-82.
 - 22) Gnepp DR, Wick MR. Small cell carcinoma of the major salivary glands. An immunohistochemical study. *Cancer* 1990;66:185-92.
 - 23) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small-cell carcinoma. A review of the literature with emphasis on therapy and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:457-71.
 - 24) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*, 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p818-20
 - 25) Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-72.
 - 26) Noh SH, Yoo CH, Kim YI, Kim CB, Min JS, Lee KS. Results after a gastrectomy of 2,603 patients with gastric cancer: Analysis of survival rate and prognostic factor. *J Korean Surg Soc* 1998;55:206-214.
 - 27) Solcia E, Fiocca R, Villani L, Gianatti A, Cornaggia M, Chiaravalli A, et al. Morphology and pathogenesis of endocrine hyperplasias, precarcinoid lesions, and carcinoids arising in chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;180:146-59.
 - 28) Matsui T, Kataoka M, Sugita Y, Itoh T, Ichihara T, Horisawa M, et al. A case of small cell carcinoma of the stomach. *Hepatogastroenterology* 1997;44:156-60.
 - 29) Granberg D, Wilander E, Stridsberg M, Granerus G, Skogseid B, Oberg K. Clinical symptoms, hormone profiles, treatment, and prognosis in patients with gastric carcinoids. *Gut* 1998;43:223-8.
 - 30) Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116:532-42.