대장과 직장의 신경내분비암종

김동훈 · 이우용 · 윤해란 · 최영철¹ · 조용범 · 윤성현 · 김희철 · 전호경

성균관대학교 의과대학 외과학교실, ¹마산삼성병원 외과

Neuroendocrine Carcinoma of the Colon and Rectum

Dong Hun Kim, M.D., Woo Yong Lee, M.D., Hae Ran Yun, M.D., Young Cheol Choi, M.D.¹, Yong Beom Cho, M.D., Seong Hyeon Yun, M.D., Hee Chol Kim, M.D., Ho-Kyung Chun, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Seoul; ¹Masan Samsung Hospital, Masan; Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea

Purpose: The aim of this study was to review our experience with neuroendocrine carcinoma (NEC) of the colon and rectum to highlight the clinical and pathological characteristics in this relatively uncommon malignancy.

Methods: From December 1995 to December 2006, 11 patients with NEC were identified from our database of 6,143 colorectal cancer patients (0.18%), which does not include carcinoid tumors. The pathology was retrospectively reviewed and the tumors were categorized as pure NEC, including well-differentiated NEC (n=3), poorly-differentiated (n=3) and mixed endocrine/ exocrine tumor (n=5) on the basis of the histology and immunohistochemical findings.

Results: The mean age of the patients was 57 yr (range, 37 to 69 yr). The tumors were located as follows: 8 in the colon and 3 in the rectum. The diagnosis of NEC was suggested preoperatively from the tissue biopsy in 2 of 9 patients (22.2%). The tumors were advanced at the time of diagnosis, with American Joint Committee on Cancer Stage III (n=7) and Stage IV disease (n=4). Most tumors stained positive by immunohistochemistry for neuroendocrine markers, including synaptophysin (7/9, 77.8%); however, chromogranin was expressed in 4 of 9 NEC tumors (44.4%). Metastatic disease was detected at the time of diagnosis in 36.4% (4/11) of the patients. The median survival for NEC was 16 mo (3.6-67.4 mo), and for pure NEC and mixed endocrine/exocrine tumor was 4.1 mo and 23.6 mo, respectively.

Conclusion: NEC had distinctive cytoarchitectural features and was often immunoreactive for neuroendocrine markers. Our findings showed that pure NEC had aggressive behavior and a poor prognosis.

Keywords: Neuroendocrine carcinoma; Colorectal; Survival; Chromogranin; Synaptophysin

중심단어: 신경내분비암종, 결장, 생존율, Chromogranin, Synaptophysin

서론

신경내분비종양은 생체아민과 폴리펩타이드 호르몬을 생산하고 분비 과립이 있는 신경내분비 세포에서 유래하는 이질성 종양이다.¹ 위장관에는 신경내분비세포의 분포가 많으나

위장관에서 신경내분비종양의 발생은 모든 악성종양의 0.5-1%에 불과하고 그 중에 대장의 신경내분비암종은 전체 대장암의 0.1-3.9%로 매우 드물다.²⁻⁶

신경내분비종양은 기능성, 비기능성의 종양으로 나눌 수 있고 종양의 대부분을 차지하는 느린 성장의 고분화 종양에서 고도의 침습성 악성종양까지 매우 다양한 임상특징을 가지고 있다. 병리전문의에 따라 신경내분비종양을 명명하는 방법이나 분류가 다르고 논쟁하지만, 최근 World Health Organization (WHO) 분류에 의하면 신경내분비종양을 고분화 신경내분비종양(neuroendocrine tumor), 고분화 신경내분비암종(well-differentiated neuroendocrine carcinoma), 저분화 신경내

Received : September 26, 2008 Accepted : October 29, 2008

Correspondence to : Woo Yong Lee, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel : +82.2-3410-0261, Fax : +82.2-3410-6980
E-mail : lwy555@skku.edu

©2009 The Korean Society of Coloproctology

분비암종(poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma), 혼합 내분비-외분비종양(mixed endocrine/exocrine tumor) 그리고 신경내분비 유사종양(rare neuroendocrine-like tumor)으로 나눈다.⁷ 대장의 순수 신경내분비암종 및 샘암종에 신경내분비분화를 보이는 혼합 내분비-외분비종양은 같은 병기의 샘암종에 비해 예후가 나쁘고 진단 당시 원격 전이를 보일 수 있는 진행암인 경우가 많다.^{3,4,6,8} 국내에서 보고되는 대장의 신경내분비암종은 드물고 특징적인 병리소견과 면역조직화학염색 이외에 다른 진단적 접근이 어려우며 불량한 임상경과로 인하여 치료적 성과가 좋지 못하다.

본 연구는 대장의 신경내분비암종과 혼합 내분비-외분비종양 11예를 경험하여 그 임상병리적 특징과 치료경과를 살펴보고자 한다.

방 법

대상 및 분류

1995년 12월부터 2006년 12월까지 삼성서울병원에서 대장암 환자 6,143명 중 11예가 신경내분비암종으로 진단되었

다(0.18%). 이 신경내분비암종은 2000년 WHO 분류에 따라 순수 신경내분비암종 6예와 혼합 내분비-외분비 종양 5예로 나뉘었다. 카르시노이드 종양은 이번 연구에서 제외되었고 환자들을 평균 23.9개월(범위, 3.6-67.4개월) 동안 추적하였다.

조직학적 특징 및 면역조직화학염색

신경내분비암종의 진단은 병리학적 H&E 염색과 면역조직화학염색에 의한 특징적인 현미경적 소견을 이용하였다. 11예의 조직소견은 병리 전문의가 재조사하였고 H&E 염색을 통해 샘암종과 구별하여 분화도에 따라 고분화 및 저분화 순수 신경내분비암종과 25% 이상의 신경내분비분화를 보이는 혼합 내분비-외분비종양으로 분류하였다. 수술 전 조직생검은 9예에서 대장내시경을 통해서 시행되었다. 신경내분비암종의 조직소견은 대부분 신경내분비세포가 관찰되고, 고분화 신경내분비암종에서는 작고 균일한 종양세포가 줄모양, 소포상 또는 덩어리를 만들며, 개개의 종양세포의 크기와 모양이 비슷하고, 핵은 둥글거나 난원형이고 핵분열상은 없거나 드물게 나타났다. 반면, 저분화 신경내분비암종은 종양세포의 밀도가 높고 미만의 성장양식을 보이며, 세포질은 매우 적고,

Fig. 1. Microscopic findings for neuroendocrine tumors (H&E stain, $\times 200$). (A) Well-differentiated neuroendocrine carcinoma shows small, round cells in a linear or vesicular pattern. (B) Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma manifests with densely packed small cells with scanty cytoplasm and mitotic activity. (C) Mixed endocrine-exocrine tumor shows small cells with dense nucleus and scanty cytoplasm generally.

미세한 과립상의 핵염색질을 가지는 크고 진한 핵과 괴사, 유사분열이 자주 관찰되었다. 혼합 내분비-외분비종양은 종양 대부분이 샘암종으로 이루어지며 세포질이 적고 핵이 진하며 핵소체가 뚜렷한 신경내분비세포가 25% 이상에서 관찰되었다(Fig. 1). 면역조직화학염색은 신경내분비세포의 일반표지자인 synaptophysin과 chromogranin을 이용하여 총 9예에서 시행되었다. 나머지 2예에 대해서는 면역조직화학염색이 시행되지 않고 H&E 염색만으로 진단되었다.

조사 항목 및 통계 방법

환자의 나이, 성별, 증상, 혈청 암배아항원(ng/mL), 종양 위치, 병기, 전이유무, 수술적 치료 및 항암화학방사선요법, 추적기간, 종양 재발 유무 등의 임상정보를 의무기록을 통해 후향적으로 조사하였고 생존여부는 전화상담을 통해 이루어졌다. 종양의 병기는 6차 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 병기 시스템에 따라 분류하였으며 본 연구의 생존분석은 Kaplan-Meier 방법으로 생존곡선을 계산하였다.

결 과

조직 및 임상 특징

신경내분비암종 11예 환자의 평균 나이는 57세(범위, 37-69세)였고, 남자는 7예, 여자는 4예였다. 종양의 위치는 대장이 8예(맹장 4예), 직장이 3예였고 순수 신경내분비암종과 혼합 내분비-외분비종양에 관계없이 대장에 많았으며 맹장과 직장에 63.6% (7/11)가 분포하였다. 환자는 복부통증, 직장출혈, 설사 등을 주소로 내원하였으며 복부 통증이 8예로 가장 많았고 1예가 무증상으로 건강 검진상 발견되어 내원하였다. 6예의 순수 신경내분비암종에서 IIIB, IIIC, IV 병기는 각각 1, 3, 2예이고 2예에서 간 전이와 다발성 전이(간, 폐, 골)가 동시성으로 나타났다. 혼합 내분비-외분비종양 5예는 IIIB, IIIC, IV 병기가 각각 2, 1, 2예였고 2예에서 각각 동시성 간 전이와 대망 전이가 있었으며 신경내분비암종을 포함하여 총 4예(34.6%)에서 동시성 전이가 보였다. 수술 전 시행된 평균 혈청 암배아항원은 4.4 ng/mL (범위, 0.7-21.6 ng/mL)로서 1예만 제외하고 정상범위를 보였다(Table 1). 9예에서 수술 전 대장내시경을 통해 조직 생검이 이루어졌으며 2예(22.2%)에서 신경내분비암종으로 확인되었다.

순수 신경내분비암종은 분화도에 따라 각각 3예씩 고분화와 저분화도를 보였다. 면역조직화학염색은 순수 신경내분비암종에서 5예, 혼합 내분비-외분비종양에서 4예가 시행되었

는데, synaptophysin은 7예(77.8%)에서 양성을 보였으나 chromogranin은 4예(44.4%)에서만 양성을 보였다.

치료 및 생존율

순수 신경내분비암종 6예 중 근치 절제술 4예, 고식적 절제술 1예가 시행되었고 다발성 전이가 있는 1예는 조직의 병리 확인을 위해 조직검사 1예가 시행되었다. 혼합 내분비-외분비종양은 5예 모두 근치 절제술을 시행하였고 1예에서 단일성 간 전이에 대하여 수술 중 고주파절제술을 시행하였다. 항암치료는 순수 신경내분비암종에서 1예(IV 병기), 혼합 내분비-외분비종양에서 5예가 시행되었다. IV 병기로 진단된 저분화 순수 신경내분비암종 2예 중 다발성 간 전이를 동반하는 1예는 고식적으로 etoposide와 cisplatin 2회 시행하였고, 1예는 골 전이에 의한 골 통증으로 고식적 방사선 치료를 시행하였으나 이후 병의 진행이 계속되어 진단 후 각각 3.6개월과 6.4개월 만에 사망하였다. IV 병기로 진단된 혼합 내분비-외분비종양 2예 중 1예에서는 동시성 단일 간 전이를 동반하여 오른쪽 반결장절제술과 수술 중 고주파 절제술을 시행하여 근치적 치료를 하였고 수술 후 5-FU와 leucovorine을 6회

Table 1. Distribution of disease characteristics by neuroendocrine carcinoma subclass

	Pure (n=6)	Mixed (n=5)	Total (n=11)
Mean age (yr)	61.2 (58-64)	52 (37-69)	57 (37-69)
Sex			
Female	2	2	4
Male	4	3	7
Symptom			
Asymptomatic	1	-	1
Symptomatic	5	5	10
Location			
Colon	4	4	8 (72.3%)
Rectum	2	1	3 (27.7%)
Mean tumor size (cm)	4.9±2 (1.8-9.0)	5.8±2.1 (2.5-8.0)	5.3±2.3 (1.8-9.0)
CEA (ng/mL)	5.7 (0.7-21.6)	2.8 (1.3-6.5)	4.4 (0.7-21.6)
Stage*			
III	4	3	7
IV	2	2	4
Metastasis			
Synchronous	2	2	4 (34.6%)
Metachronous	-	-	-
Adjuvant therapy			
Chemotherapy	1	6	7
Radiotherapy	1	1	2
Mortality	4	2	6

*Stage, AJCC (American Joint Committee on Cancer, 6th ed., 2000).

Table 2. Clinical characteristics of colorectal neuroendocrine carcinoma

No	Age/ sex	Sx	Path	CEA (ng/mL)	Site	Op	Stage	Meta	Adj. therapy	Synap/ chrom	Surv	F-U (mo)
1	64/M	Pain	Pure (PD)	21.6	Cecum	pRH	IV	Liver	VP/cisplatin	+/+	Death	3.6
2	58/F	Pain	Pure (WD)	3.3	Rectum	AR	IIIC		NA	-/-	Death	4.1
3	63/M	Pain	Pure (PD)	5.0	T-colon	RH	IIIC		NA	-/-	Death	4.0
4	58/M	Pain	Pure (WD)	1.5	Cecum	IC	IIIC		NA	NA	Alive	16.0
5	60/F	None	Pure (PD)	0.7	Rectum	Biopsy	IV	Liver, lung, bone	RT	+/-	Death	6.4
6	64/M	Pain	Pure (WD)	2.3	Cecum	Lap. RH	IIIB		NA	+/+	Alive	64.4
7	60/M	Diarrhea	Mixed	6.5	Cecum	RH, IORFA	IV	Liver	5-FU/LV	+/-	Death	23.6
8	56/M	Rectal bleeding	Mixed	2.2	Rectum	LAR	IIIC		5-FU, RT	+/+	Alive	67.4
9	69/F	Pain	Mixed	2.4	A-colon	RH	IV	Omentum	Capecitabine	+/-	Death	12.6
10	38/M	Pain	Mixed	1.3	T-colon	LH	IIIB		5-FU/LV	+/+	Alive	41.7
11	37/F	Pain	Mixed	1.7	A-colon	RH	IIIB		5-FU/LV/ Oxaliplatin	NA	Alive	19.0

Sx=symptom; Pain=abdominal pain; Path=pathology; Pure=pure neuroendocrine carcinoma; Mixed=mixed carcinoid-adenocarcinoma; WD=well-differentiated; PD=poorly-differentiated; Op=operation; pRH=palliative right hemicolectomy; AR=anterior resection; IC=ileocecectomy; Lap. RH=Laparoscopic right hemicolectomy; IORFA=intraoperative radio-frequency ablation; LAR=low anterior resection; Meta=metastasis; Adj.=adjuvant; VP=etoposide; LV=leucovorin; RT=radiotherapy; NA=not available; Synap=synaptophysin; Chrom=chromogranin; Sur=survival; F-U=follow-up.

Fig. 2. (A) Overall survival of total NEC of the colon and rectum. (B) Overall survival by pathologic classification ($P=0.671$).

시행하였으나 11개월 후 재발성 간 전이 소견을 보여 경피적 고주파술을 다시 시행하였다. 다른 1예는 대망 전이를 보이는 경우로서 capecitabine을 3차례 경구 복용하였으나 병의 진행은 계속되었다. 혼합 내분비-외분비종양으로 진단된 IIIB 병기 2예와 IIIC 병기 1예는 5-FU를 기본으로 대장의 샘암종과 동일한 항암치료를 시행하였고 재발의 소견 없이 지속적으로 추적관찰하고 있었다(Table 2).

신경내분비암증 11예의 중간 생존율은 16개월(3.6-67.4개월)이었다. 순수 신경내분비암증 6예의 중간 생존율은 4.1개월인 반면, 혼합 내분비-외분비종양의 중간 생존율은 23.6개월이었고 순수 신경내분비암증의 생존율이 더 낮아 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 2, $P=0.671$).

고 찰

위장관계 신경내분비종양은 1907년 Oberndorfer가 카르시노이드 종양을 위장관계 암종에서 분류함을 시작으로 1978년에 Gould와 Chejfec가 대장의 신경내분비암증을 처음으로 기술하여 매우 드문 질환이지만 지난 20년간 이 종양에 대한 생물학적, 형태학적 연구가 활발해지고 발전을 거듭하였다.⁹ 이 종양은 신경내분비세포에서 기원하여 위장관 점막에 산재해 있고 synaptophysin, chromogranin A, neuron-specific enolase 등의 단백질을 발현하고 있어 진단의 일반 표지자로 사용되고 있다. 또한 종양크기, 혈관침범, 증식활동, 조직학적 분류, 전이유무, 주위기관 침범 등의 형태학적, 생물학적 기

준을 이용하면서 최근 WHO 분류에 따라 신경내분비종양을 구분함으로써 병리학자와 임상외과의 의견 충돌을 줄이고 있다.¹⁰ 이번 연구는 WHO 분류를 기준으로 대장의 신경내분비종양을 나누고 병리특징과 임상경과를 알아보았다.

대장과 직장의 신경내분비종양은 위장관-췌장계 신경내분비종양의 10%를 차지한다.¹⁰ 국내에서 대장의 신경내분비종양 중 신경내분비암종에 대한 보고는 거의 없으며 이번 연구에서는 0.18%에서 신경내분비암종이 진단되어 매우 드문 것으로 확인되었다. 타 보고처럼 신경내분비암종은 직장과 맹장에 많았고,⁴ 대부분 증상을 동반하였으며 신경내분비암종 11예 중 4예(36.4%)가 동시성 전이를 동반하여 대부분 림프절 침범이 있는 IIIB 병기 이상의 진행암으로 나타났다. Hung¹¹은 진단 당시 환자의 80%에서 간과 림프절 전이가 있었다고 보고하였다. 본 연구에서 순수 신경내분비암종 1예는 동시다발성 간 전이로 고식적 반결장절제술과 항암치료를 시행하였지만 3개월 만에 사망하였고 2예는 IIIC 병기로 근치적 절제술을 시행하고 단기간에 재발 및 후복막 림프절 전이가 발생하여 약 4개월 만에 사망하였다. 이것은 다른 보고에서처럼 같은 병기의 샘암종에 비해 대장의 신경내분비암종이 더 침습적이며 예후가 불량함을 보여주었다.^{3-6,8,12}

샘암종에 포함되는 신경내분비분화는 분화 정도에 상관없이 독립적인 예후인자가 될 수 있고 순수 샘암종과 비교하여 더 침습적이라고 보고하였다.^{3,4,13} 순수 신경내분비암종 6예 중 4예(66.7%)가 사망하였고 중간생존율은 4.1개월이었으며 혼합 내분비-외분비종양 5예 중 2예(40%)가 사망하였지만 중간생존율은 23.6개월로써 혼합 내분비-외분비종양으로 진단 받은 환자들이 장기간 생존하는 경향을 보였지만 통계적인 차이는 없었다. 하지만 타 보고에서도 순수 신경내분비암종과 혼합 내분비-외분비 종양 간의 통계적으로 유의한 생존율의 차이는 없었다.⁴ 본 연구는 질병 특성상 대상 환자 수가 적어 신경내분비분화의 정도에 따른 예후를 결정하기는 어려웠다.

Bernick 등⁸은 대장의 신경내분비암종의 수술 전 조직검사로 59.3%에서 진단하였으나 본 연구에서는 9예 중 2예(22.2%)만이 수술 전 진단되었다. 또한 대장의 샘암종에서 암배아항원은 암의 진행, 재발 및 예후의 평가에 이용되나,¹⁴ 본 연구의 신경내분비암종은 1예만 제외하고는 수술 전 정상범위로 측정되어 타 보고에서처럼 신경내분비암종과 연관지을 수 없었다.^{15,16} 신경내분비종양의 진단은 신경내분비세포의 일반 표지자인 synaptophysin과 chromogranin A에 대한 면역조직화학염색이 주로 이용되며 7예에서 양성을 보인 synaptophysin이 chromogranin A보다 진단적 가치가 높았다. 이는 다른 보

고에서도 synaptophysin이 chromogranin A보다 신경내분비세포에 대하여 더 민감하다고 하였다.^{17,18}

대장의 순수 신경내분비암종은 조직학적으로 폐의 소세포암과 비슷하여 etoposide와 cisplatin 조합을 이용한 화학요법제로 67%의 반응율을 보였다는 보고가 있었지만 소수의 환자만이 반응을 보여 유용한 화학요법으로 정립된 것은 보고된 바가 없다.¹⁹ 이를 근거로 본 연구에서는 다발성 간 전이를 보이는 IV병기 1예를 제외하고 나머지 5예에 대해서 화학요법을 시행하지 않았다. 반면 혼합 내분비-외분비종양은 5-FU와 leucovorin으로 샘암종에 준하는 화학요법이 선택되었다. 이 중 1예는 IIIC 병기로 원위 직장에서 기원하여 보조 화학방사선요법을 시행하였고 1예는 대장 전이가 있는 IV 병기로 고식적 경구용 항암제를 복용하였다. 혼합 내분비-외분비종양 IIIB 병기 2예와 IIIC 병기 1예는 항암요법 시행 후 중간생존율 41.7개월로써 재발 없이 생존하였다. 일반적으로 신경내분비암종에 대한 방사선 치료의 효과는 보고된 바가 없다. 본 연구에서 순수 신경내분비암종 1예는 진단 시 다발성 전이가 있는 IV 병기로 골 전이로 인한 통증을 감퇴시키기 위해 방사선 치료를 시행하였다.

이번 연구는 25% 이하의 신경내분비분화를 포함하는 샘암종은 포함되지 않았고 신경내분비분화가 적은 고분화 샘암종에서는 좁은 염색 범위로 인하여 신경내분비분화를 놓치기 쉬워 대상 환자 수가 실제적으로 적게 어림할 수가 있다는 제한점이 있다. 그로 인해 정확한 비교와 분석이 어렵다는 점을 감안해야 한다.

결 론

본 연구를 토대로 신경내분비암종은 뚜렷한 세포구조적 특징을 가지며 synaptophysin을 이용한 면역조직화학염색으로 진단적 접근을 할 수 있다. 또한 순수 신경내분비암종은 매우 침습적이며 예후가 불량하여 빠른 진단적 도구와 유용한 치료 방침이 필요하다.

REFERENCES

1. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25:458-511.
2. Arnold C. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Praxis* 2007;96:19-28.
3. Staren ED, Gould VE, Jansson DS, Hyser M, Gooch GT, Economou

- SG. Neuroendocrine differentiation in "poorly differentiated" colon carcinomas. *Am Surg* 1990;56:412-9.
4. 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.
5. Gaffey MJ, Mills SE, Lack EE. Neuroendocrine carcinoma of the colon and rectum: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study of 24 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1010-23.
6. Staren ED, Gould VE, Warren WH, Wool NL, Bines S, Baker J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: a clinicopathologic evaluation. *Surgery* 1988;104:1080-9.
7. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med* 2000;44:13-21.
8. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, Shi W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004;47:163-9.
9. Gould VE, Chejfec G. Neuroendocrine carcinomas of the colon: ultrastructural and biochemical evidence of their secretory function. *Am J Surg Pathol* 1978;2:31-8.
10. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:13-27.
11. Hung SS. Small cell carcinoma of the colon: a case report and literature review. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:335-9.
12. Grabowski P, Schonfelder J, Ahnert-Hilger G, Foss HD, Heine B, Schindler I, et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 2002;441:256-63.
13. Grabowski P, Schindler I, Anagnostopoulos I, Foss HD, Riecken EO, Mansmann U, et al. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:405-11.
14. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D. Carcinoembryonic antigen (CEA) as an independent prognostic factor in colorectal carcinoma. *Rev Med Chil* 2004;132:691-700.
15. Jung SH, Kim HC, Yu CS, Chang HM, Ryu MH, Lee JL, et al. Clinicopathologic characteristics of colorectal neuroendocrine tumor. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:97-103.
16. Reginster JY, Desai C, Denis D, Collette J, Franchimont P. Preoperative and postoperative measurement of carcinoembryonic antigen (CEA): a prognostic factor in surgically treated rectocolic neoplasms? *Rev Med Liege* 1985;40:85-90.
17. Wiedenmann B, Huttner WB. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins-widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1989;58:95-121.
18. Wiedenmann B, Waldherr R, Buhr H, Hille A, Rosa P, Huttner WB. Identification of gastroenteropancreatic neuroendocrine cells in normal and neoplastic human tissue with antibodies against synaptophysin, chromogranin A, secretogranin I (chromogranin B), and secretogranin II. *Gastroenterology* 1988;95:1364-74.
19. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.