

## SERIE DE CASOS

### *Tumor carcinoide del recto correlación clínico-patológica*

Dr. Juvenal Sánchez Lihón\*

#### RESUMEN

**OBJETIVO:** El propósito del estudio fue establecer la correlación clínico-patológica del tumor carcinoide del recto en los pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se revisan las historias clínicas así como el estudio anatómico-patológico de los tumores carcinoideos de 20 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre los años de 1980 al 2006.

**RESULTADOS:** No se encontró diferencias en cuanto al sexo:

En los 11 pacientes tuvieron tumores mayores de 2 cm. 12 pacientes tuvieron metástasis. 8 pacientes sin metástasis, los tumores medían menos de 2 cm. 6 pacientes tuvieron resección endoscópica, la mayoría de los tumores eran polipoides medían menos de 2 cm y eran típicos. 7 casos fueron histológicamente atípicos, 2 de ellos fallecieron, todos tenían metástasis y los tumores median de 3 a 6 cm.

**CONCLUSIONES:** El tamaño del tumor, la patología atípica, la infiltración de la pared y las metástasis están asociados a conducta agresiva y mal pronóstico

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoide, recto

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2009; 29-2: 140-146*

#### SUMMARY

**OBJECTIVE:** The purpose of this study was to determine the clinico-pathologic correlation of carcinoid tumors of the rectum.

**MATERIALS AND METHODS:** We reviewed the medical records and pathology of 20 patients with carcinoid tumors of the rectum seen at the Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN), between 1980 and 2006

**RESULTS:** There was no difference between sex. 11 patients had tumors over 2 cm. 12 had metastasis. 8 patients without metastasis had, tumors size of less than 2 cm. 6 patients had endoscopic resection, the tumors were often polypoid, the size less than 2 cm and with typical histopathologic. 7 cases had atypical histopathologic from them 2 patients dead, all had metastasis and tumor sizes were 3 to 6 cm.

**CONCLUSIONS:** The tumor size, the atypical histopathologic features, the infiltration of the wall and metastasis are associated with aggressive behavior and bad prognosis.

**KEY WORDS:** Carcinoid, rectum

## INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides son derivados de células neuroendocrinas y pertenecen al Grupo de Tumores Neuroendocrinos, son potencialmente, malignos. Langhans<sup>(1)</sup> describió por primera vez un carcinóide intestinal en 1867. Posteriormente Lubarsch en 1888<sup>(2)</sup> y Ramson<sup>(3)</sup> lo describen mencionando los síntomas clásicos del síndrome carcinóide. Oberndorfer<sup>(4)</sup> en 1907 describió a este tumor usando el término "carcinóide" por su parecido o semejanza con los carcinomas sobre todo con los adenocarcinomas. Se creía que eran benignos.

En un análisis de 13,715 tumores carcinoides presentados en 50 años, Modlin<sup>(5)</sup> encuentra que 67.5% se presentan en primer lugar en el tracto gastrointestinal, seguido por el sistema broncopulmonar en el segundo lugar con 25.3%. De los más numerosos gastrointestinales, ocupan el primer lugar los localizados en Intestino Delgado 41.8%; Recto 27.4% y Estómago 8.7%. Los carcinoides de recto tienen baja capacidad metastásica y tienen un buen pronóstico, la sobrevida a 5 años en esta serie más grande del mundo es de 88.3%

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudian 20 casos de pacientes con tumor carcinóide primario de recto en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas presentados en el periodo de 1980 al 2006. Se revisan las historias clínicas en relación a síntomas, signos y molestias en general. Se correlacionan los datos clínicos con sexo, edad, procedimiento diagnóstico, tratamiento, seguimiento y sobrevida.

Se revisa los preparados histológicos de cada caso con las coloraciones de Hematoxilina y Eosina, se descartan los casos que no reúnen las características morfológicas de diagnóstico de tumor carcinóide. Se catalogan las variedades o tipos histológicos, se hicieron estudios de inmunohistoquímica en algunos casos que lo requerían con marcadores de queratina, cromogranina y sinaptosina usando el método Streptavidinbiotin peroxidasa (LSAB-2) DAKO, con diamino benzidina tetrahidroclorido como sustrato de la peroxidasa

## RESULTADO

De los 20 casos estudiados 9 pacientes son varones y 11 mujeres. La edad de presentación fue entre los 33 y 75 años de edad.

Clínicamente los pacientes presentan síntomas y signos variables como dolor abdominal, deposiciones con sangre y diarrea

### *Tamaño del tumor:*

Es variable el más pequeño de 4 milímetros y el más grande de 6 cm. Menores de 1 cm se encontró en 5 pacientes. De 1 a 2 cm: 4 pacientes. Mayores de 2 cm: 11 pacientes.

### *Anatomía patológica:*

Se han revisado las láminas y material de archivo de los casos. Se ha descartado aquellos donde las características microscópicas morfológicas e inmunohistoquímicas no son de Tumor carcinóide.

En cinco casos se realizaron estudios de inmunohistoquímica que fueron positivos para Cromogranina y Sinaptosina, se descartaron 2 casos que son carcinomas neuroendocrinos.

Seis pacientes tuvieron resección endoscópica (casos N° 2, 6, 9, 11, 17 y 18) cuatro eran tumores polipoides (casos N° 2, 6, 17 y 18) y los tumores medían menos de 2 cm. Uno de los pacientes (Caso N° 2) además tuvo resección abdomino perineal y no se encontró neoplasia residual en la pieza operatoria. Los seis pacientes tenían tumor carcinóide sin atipia celular y estaban vivos sin evidencia de enfermedad evolutiva en sus controles y sin metástasis. El tamaño tumoral fue pequeño de 0.4 a 2 cm. En relación a las características histopatológicas y variedades morfológicas de carcinoides, los casos mostraron los patrones trabeculares, sólidos, en cordones o festoneados, acinares con algunas formaciones de tubos.

En relación a la marcada proliferación celular con células atípicas, mitosis frecuentes, anaplasia y células pleomórficas, 7 casos fueron atípicos (casos N° 1,3,4,12,15,16 y 19) dos de ellos fallecieron, y todos tenían metástasis en ganglios, vagina y ósea de columna vertebral. En todos estos casos el tamaño tumoral fue grande de 3 a 6 cm. En cuatro casos con resección abdomino perineal uno infiltraba la submucosa, otro hasta la muscular propia y dos toda la pared del recto.

13 casos microscópicamente fueron no atípicos:

9 medían 2 cm ó menos de los cuales 4 eran polipoides. Solamente 4 median mas de 2 cm y tenían metástasis en ganglios, hígado y ovario (Casos N° 10, 13 y 14) En relación a la infiltración de la pared del recto 10 casos infiltraban toda la pared, 7 casos avanzados inoperables que se realizó solo biopsia y todos tenían metástasis en ganglios, uno en vagina, uno en ovario y dos en hígado. 6 casos fueron resecados endoscópicamente y el tumor estaba confinado a la mucosa y/o submucosa y en cuatro con resección quirúrgica, el tumor infiltraba la submucosa en tres y la muscular propia en otro (casos N° 1, 4, 5 y 8)

### *Tratamiento:*

6 pacientes no tuvieron tratamiento quirúrgico (casos N° 3, 10, 13, 14, 15 y 19); solo biopsia 3 pacientes, además radioterapia 1 paciente y radioterapia y quimioterapia 2 pacientes respectivamente.

6 pacientes tuvieron resección endoscópica (Casos N° 2, 6, 9, 11, 17 y 18), 8 pacientes tuvieron resección quirúrgica y en siete de ellos resección radical abdomino perineal, en un paciente (caso N° 2) no se encontró tumor residual en la pieza operatoria radical.

Metástasis:

12 pacientes tuvieron metástasis. 9 en ganglios linfáticos, 4 en hígado, 1 en vagina, 1 en ovario y 1 en hueso de la columna vertebral. Los 8 pacientes sin metástasis tuvieron tumores que medían 2 cm o menos.

Asociación con otros tipos de Cáncer:

4 pacientes tenían además, adenocarcinoma de recto, carcinoma de piel, carcinoma de mama y carcinoma de cuello uterino

Evolución y seguimiento:

2 pacientes fallecieron (Casos 3 y 15) a los 8 meses y a los dos años del diagnóstico ambos tenían tumores mayores de 5 y 4 cm con metástasis en vagina y ganglios linfáticos, solo tuvieron biopsia diagnóstica y ambos recibieron radioterapia y quimioterapia.

La mayoría de pacientes, 10 estaban vivos a los controles de 3 y 17 años después del tratamiento. 8 pacientes perdidos de vista; 2 con resección endoscópica con tumores pequeños de 1 y 2 cm y sin metástasis (Casos N° 11 y 18); 6 pacientes con tumores de 3 a 6 cm de tamaño todos con metástasis en ganglios, hígado, ovario y ósea (casos N° 10, 12, 13, 14, 16 y 19)

Cuadro N° 1: TUMOR CARCINOIDE DE RECTO - INEN

CASO N°	EDAD/ SEXO	TAMAÑO TUMOR (cm)	ATIPIA CELULAR	INVASION	TRATAMIENTO	METASTASIS		SEGUIMIENTO	OTROS
						GANGLIOS	OTRAS		
1	69/F	5	SI	SM	Resección AP	SI		Vivo 17 años	Adenocarcinoma de recto
2	49/M	0.8 Polipoide	NO		(Resección endoscópica Resección AP)	NO		Vivo 11 años	Sin tumor residual
3	68/F	> 5	SI		Solo Biopsia RT	SI	Vagina	⊕ Fallece a los 8 meses	
4	55/M	> 3	SI	MP	Resección AP - RT - QT	SI		Vivo 7 años	
5	55/F	1.5	NO	SM	Resección quirúrgica	NO		Vivo 7 años	
6	52/F	1.5 Polipoide	NO		Resección endoscópica	NO		Vivo 4 años	Carcinoma de piel
7	45/F	2	NO	Toda la pared	Resección AP - RT - QT	SI	Hígado	Vivo 3 años PV	
8	42/F	0.4	NO	SM	(Resección endoscópica. Resección AP)	NO		Vivo 10 años	Carcinoma de mama
9	44/M	0.6	NO		Resección endoscópica	NO		Vivo 5 años	
10	36/M	> 5	NO		Biopsia RT - QT		Hígado	PV	
11	66/M	1	NO		Resección endoscópica	NO		Vivo 1 año PV	
12	69/F	4	SI	Toda la pared	Resección AP - RT	SI	Ósea (columna)	PV	
13	75/M	4	NO		Biopsia		Hígado	PV	
14	40/M	5	NO		Biopsia	SI		PV	
15	75/F	> 4	SI		Biopsia RT - QT	SI		⊕ Fallece a los 2 años	
16	68/F	3	SI	Toda la pared	Resección AP - RT	SI		PV	
17	33/F	0.4 Polipoide	NO		Resección endoscópica	NO		Vivo 4 años	Carcinoma de cuello uterino
18	43/M	2 Polipoide	NO		Resección endoscópica	NO		PV	
19	51/M	6	SI		Biopsia	SI		PV	
20	43/F	6	NO	Toda la pared	Biopsia. Resección de metástasis		Hígado Ovario	Vivo 2 años	

M: Masculino, F: Femenino, SM: submucosa, MP: muscular propia, AP: Abdomino perineal, RT: Radioterapia, QT Quimioterapia, PV: Perdido de vista

## DISCUSIÓN

Los tumores carcinoides son tumores Neuro-endocrinos derivados de la cresta neural de células enterocromafines. Los carcinoides del recto en una revisión de 13,715<sup>(6)</sup> la más grande del mundo, hasta la fecha, con localizaciones en diversas partes del organismo; encuentran 1,881 casos en recto.

Jetmore<sup>(7)</sup> en 170 casos de carcinoides gastrointestinales encuentra 55% de localización en recto. Otros autores<sup>(8,9,10)</sup> encuentran que este porcentaje varía entre 5 y 27%. Matsui<sup>(11)</sup> reporta 16 casos de tumores carcinoides pequeños polipoides del recto tratados endoscópicamente en forma efectiva.

En relación a la edad: Ocurrió entre los 33 y 75 años. No hay relación con la evolución de la enfermedad.

En relación al sexo: 9 pacientes son varones y 11 mujeres, sin mayores variaciones

El tamaño del tumor es importante en el manejo del paciente en relación al diagnóstico, tratamiento y evolución<sup>(7, 12, 13, 14)</sup>; sin embargo, Heah<sup>(15)</sup> opina que el tamaño del tumor es irrelevante en predecir el potencial maligno. 6 de nuestros pacientes tuvieron resección endoscópica, 4 eran polipoides y todos medían menos de 2 cm, histológicamente sin atipia celular, estaban vivos, en sus controles sin metástasis, uno de ellos además con resección abdominal perineal, el estudio anatomopatológico no mostró enfermedad residual y estaba vivo 11 años. (caso N° 2)

Los tumores de 11 pacientes eran mayores de 2 cm. El más grande de 6 cm. Dos pacientes fallecieron a los 8 meses y dos años respectivamente. Todos tenían metástasis en ganglios linfáticos, uno en hígado, ovario y otro en hueso de la columna vertebral. 7 casos microscópicamente eran atípicos y 4 no atípicos, 3 con metástasis en hígado (casos N° 10, 13, 20), otro con metástasis en ovario (caso N° 20) y uno con metástasis en ganglio linfático y perdido de vista (caso N° 14)

Otro aspecto interesante en la biología o historia natural de los carcinoides es el grado de infiltración de la pared del recto. 9 pacientes tenían la neoplasia confinada a la mucosa o submucosa; 6 pacientes tuvieron resección endoscópica eran polipoides y median menos de 2 cm (casos N° 2, 6, 9, 11, 17 y 18) ninguno tenía metástasis, estaban vivos y solo uno perdido de vista. En 3 pacientes el tumor llegaba a la submucosa (casos N° 1, 5, 8) uno de ellos tenía metástasis en ganglios linfáticos regionales, se le hizo resección quirúrgica y estaban vivos 17, 7 y 10 años.

Un paciente la resección quirúrgica mostró, en el examen de patología, que el tumor infiltraba hasta la muscular propia (caso N° 4) el tumor era mayor de 3 cm, era atípico, tenía metástasis en ganglios linfáticos regionales y estaba vivo 7 años.

10 pacientes tenían comprometida toda la pared del recto (casos N° 3, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20) todos

los tumores median mas de 2 cm, eran en general los mas grandes, 5 eran atípicos (casos N° 3,12,15,16,19), en siete solo se tomó biopsia para el diagnóstico y fueron inoperables (casos N° 3, 10, 13, 14, 15, 19, 20), los 10 pacientes de este grupo todos tenían metástasis, 3 tuvieron resección abdominal perineal (casos N° 7, 12, 16) la mayoría de ellos recibieron radioterapia y quimioterapia, dos fallecieron a los 8 meses y 2 años (casos N° 3, 15) un paciente (caso N° 7) el tumor fue de 2 cm, no era atípico, tenía metástasis en ganglios e hígado, vivo 3 años y perdido de vista. Los restantes 6 pacientes fueron perdidos de vista.

En conclusión los carcinoides de recto son neoplasias potencialmente malignas y los factores pronósticos importantes son:

### A) El tamaño del tumor:

Menos de 1 cm raramente dan metástasis y son tratados adecuadamente por limitada resección local. Tumores mayores de 2 cm, tienen alta incidencia de metástasis y el tratamiento quirúrgico tiene poco impacto en la historia natural de la enfermedad<sup>(7, 12, 16)</sup>. Mani<sup>(14)</sup> evalúa más de 200 trabajos de carcinoides de recto y encuentra que en los tumores menores de 1 cm, los pacientes tienen metástasis en menos del 2%; sin embargo en tumores de 1 a 1.9 cm o mayores de 2 cm las metástasis fueron de 10 a 15% y 60 a 80% respectivamente. Él concluye que aquellos casos de tumor de más de 2 cm de tamaño y que invade hasta la muscularis deben ser tratados igual que los adenocarcinomas.

### B) Microscopia atípica:

Los carcinoides clásicos o típicos demuestran una conducta benigna en cambio los atípicos son malignos. Se ha estudiado varias características como la invasión de la muscular propia<sup>(7, 16,17)</sup> la invasión de linfáticos, vasos sanguíneos e infiltración perineural<sup>(18,19,20)</sup>, la morfología indiferenciada a nivel del microscopio electrónico granulos secretores atípicos<sup>(21)</sup> y número de mitosis<sup>(17,18,20,22)</sup>.

La invasión de la muscular propia y el incremento de mitosis se asocia a mal pronóstico en pacientes con carcinoides grandes de localizaciones diferentes<sup>(7,16,18,21,23)</sup>. Otros autores encuentran relación entre la sobrevida y los diferentes patrones de crecimiento<sup>(24)</sup>.

Los pacientes con tumores menores de 1 cm van muy bien a pesar de tener características microscópicas atípicas. En el grupo de tumores de 1 a 2 cm los pacientes que desarrollan metástasis tienen microscopia atípica y todos los pacientes que no desarrollan metástasis en este grupo son microscópicamente típicos. Otros han demostrado un curso benigno con microscopia típica que no llegan a infiltrar la muscular propia<sup>(22)</sup>; se ha detectado metástasis en 50% en todos los pacientes con tumores atípicos de tamaño de 1 a 2 cm. El síndrome carcinoide es muy raro en carcinoide de recto y se presentó en sólo un paciente en la serie del Anderson, el paciente tenía metástasis en hígado<sup>(25)</sup> y con niveles altos de serotonina. Estos autores<sup>(25)</sup> concluyen que los carcinoides de recto con características histopatológicas atípicas y mayores de 1 cm están asociados con evolución agresiva y la cirugía extensa no ofrece ventajas sobre la escisión local. Takahashi<sup>(26)</sup> reporta diferentes tipos de carcinoi-

des. La incidencia de carcinoides se ha incrementado en las cinco últimas décadas probablemente por el desarrollo en los procedimientos de detección y tecnología.

El incremento es notable en carcinoides de estómago y recto <sup>(5,6,27)</sup> y ha bajado en apéndice cecal. La epidemiología, etiopatogenia, biología y genómica de esta lesión es importante para el conocimiento y manejo adecuado de los pacientes con este tipo de neoplasia

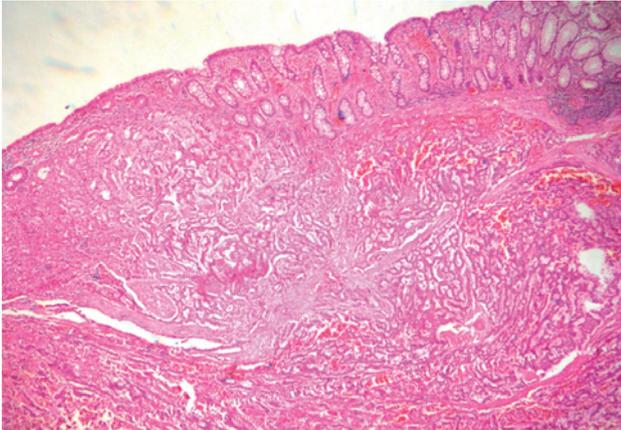


Figura N° 1 . Mucosa rectal con tumor Carcinoide Hematoxilina Eosina (H.E.) pequeño aumento. La neoplasia infiltra la pared del órgano. Caso N° 1.

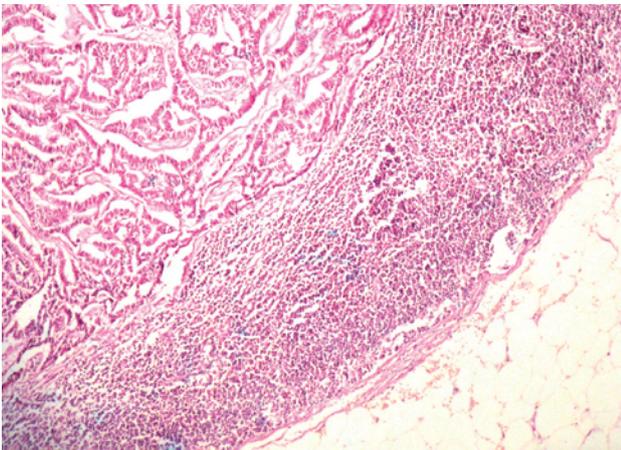


Figura N° 2. Ganglio linfático con metástasis de tumor carcinoide (H.E.) pequeño aumento. Caso N° 1.

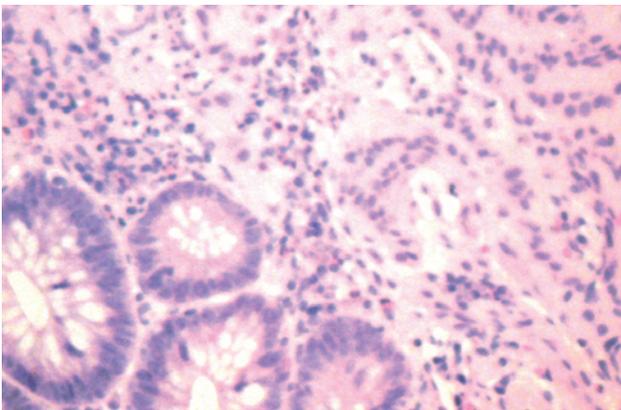


Figura N° 3. Glándulas de la mucosa rectal y tumor Carcinoide formando cordones (H.E.) mediano aumento. Caso N° 10.

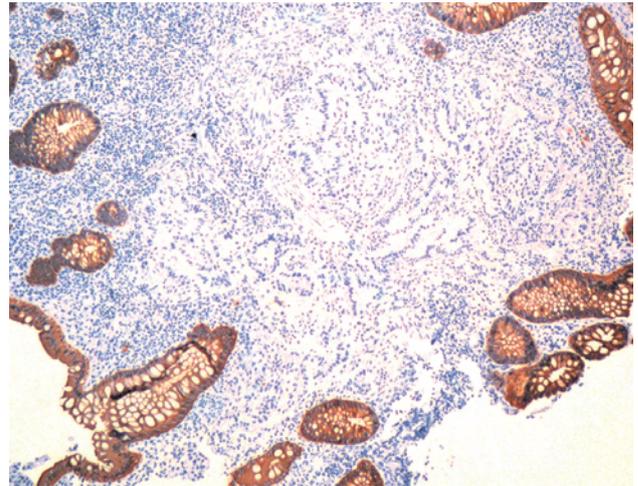


Figura N° 4. Caso N° 10. Inmunohistoquímica (IHQ). Panqueratina: Negativo

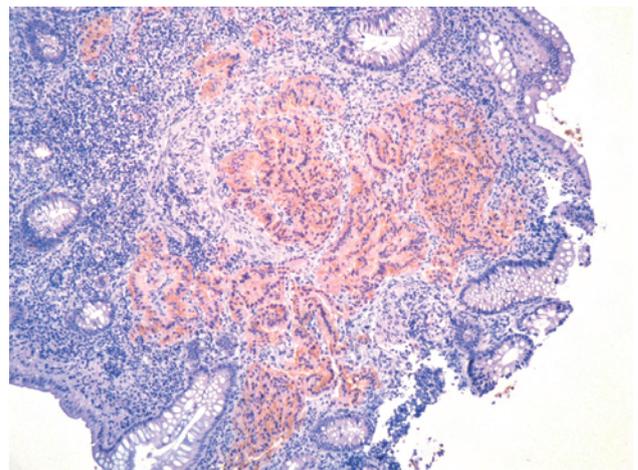


Figura N° 5. Caso N° 10. Inmunohistoquímica (IHQ). Sinaptofisina: Positivo

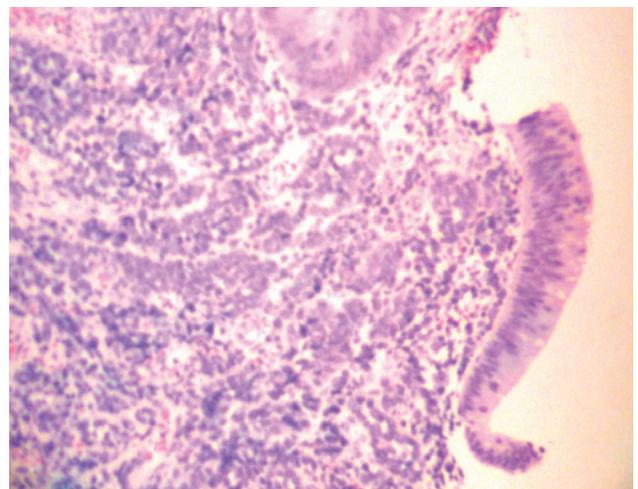


Figura N° 6. Mucosa rectal con tumor Carcinoide anaplásico, atípico (H.E.) pequeño aumento. Caso N° 12.

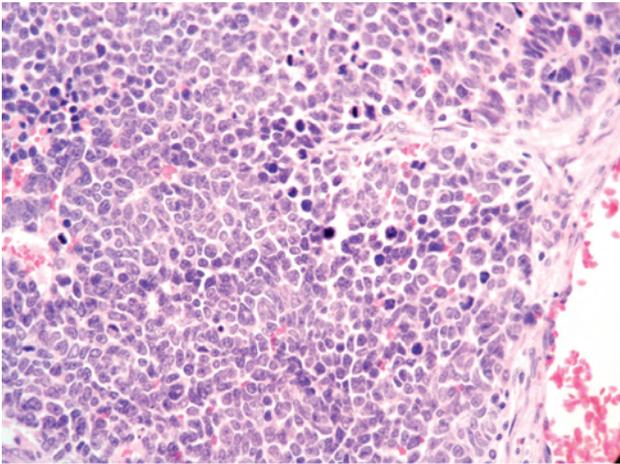


Figura N° 7. Tumor Carcinoide anaplásico, atípico (H.E.) mediano aumento. Caso N° 12.

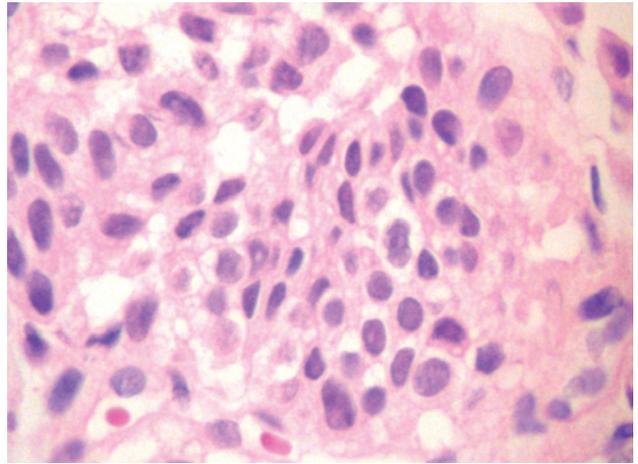


Figura N° 10. Tumor Carcinoide atípico (H.E.). Caso N° 13.

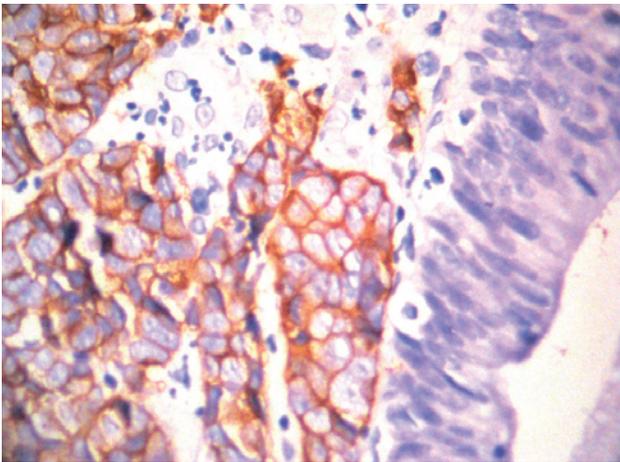


Figura N° 8. Tumor Carcinoide (IHQ). Sinaptofisina: Positiva. Caso N° 12.

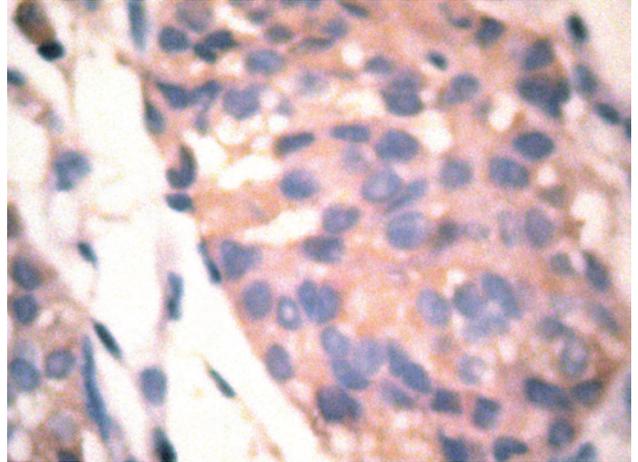


Figura N° 11. Tumor Carcinoide atípico (IHQ). Cromogranina: Positiva. Caso N° 13.

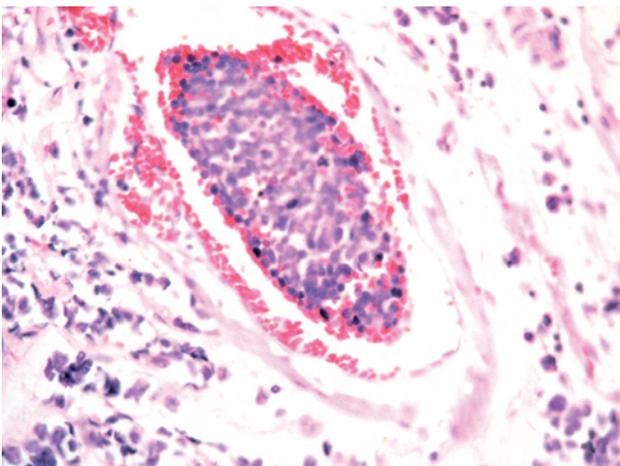


Figura N° 9. Tumor Carcinoide. Trombo tumoral en vaso sanguíneo. (H.E.) mediano aumento. Caso N° 12.

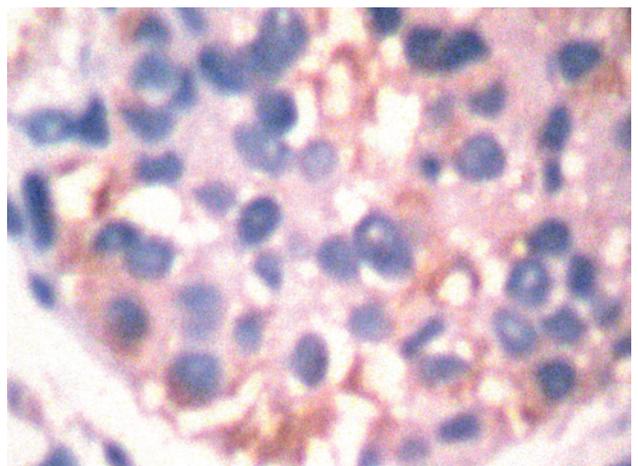


Figura N° 12. Tumor Carcinoide atípico (IHQ). Sinaptofisina: Positiva. Caso N° 13.

**BIBLIOGRAFIA**

1. LANGHANS T. UBER einen drusenpolyp im ileum. *Virchow Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1867; 38:559-560
2. LUBARSCH O. UBER den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchow Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1888;111:280-317
3. RANSOM WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet.* 1890: 2:1020-1023
4. OBERNDORFER S. Karzenoide tumoren des dünnarms. *Frankf Zschr Path.* 1907:1:426-430
5. MODLIN IM, SANDOR A An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79:813-829
6. MODLINIM,LYEKD,KIDDM 1997;A5-decadeanalysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97:934-959
7. JETMORE AB, RAY JE, GATHRIGHT JB JR., MCMULLEN KM, HICKS TC, TIMMCKE AE, Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:717-725
8. MARSHALL JB, BODNARCHUK G. Carcinoid tumors of the gut. *J Clin Gastroenterol.* 1993: 16:123-129
9. SAHA S. HODA S. GODFREY R. SUTHERLAND C. RAYBON K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med. J.* 1989; 82:1501-1505
10. OLNEY JR. URDANETA LF. AL-JURF AS. JOCHIMSEN PR. SHIRAZI SS. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am Surg* 1985; 51:37-41
11. MATSUI K. IWASE T. KITAGAWA M. Small, polypoid-appearing carcinoid tumors of the rectum: clinicopathologic study of 16 cases and effectiveness of endoscopic treatment. *Am J. Gastroenterol.* 1993; 88:1949-1953
12. NAUNHEIM KS. ZIEITEL SJ. KAPLAN EL. Rectal carcinoid tumors: treatment and prognosis. *Surgery* 1983; 94:670-6
13. KLÖPPEL G, RINDE G, ANLAUF M, PERREN A, KOMMINOTH P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007 451. (Suppl): 529-527
14. MANI S. MODLIN IM. BALLANTYNE GH. AHLMAN H. WEST AB. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg.* 1994;179:231-248
15. HEAH SM, EU KW, OOI BS, HO YH, Seow-Choen F. Tumor size is irrelevant in predicting malignant potential of carcinoid tumors of the rectum. *Techn Coloproctol.* 2001;5:73-77
16. MCDERMOTT EWM, GUDURIC B. BRENNAN MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumors. *Br J Surg.* 1994; 81:1007-9
17. ORLOFF MJ. Carcinoid tumors of the rectum. *Cancer* 1971; 28:175-80
18. SHIROUZU K. ISOMOTO H. KAHEGAWA T. MORIMATSU M. Treatment of rectal carcinoid tumors. *Am J Surg* 1990;160:262-5
19. Bronchial adenomas [editorial] *BMJ* 1981:282:252
20. HASLETON PS. GOMM S. BLAIR V. THATCHER N. Pulmonary carcinoid tumors: a clinico-pathological study of 35 cases. *E-J Cancer* 1986;54:963-6
21. THOMPSON GB. VAN HEERDEN JA. MARTIN JK, SCHUTT AJ, ILSTRUP DM, CARNEY JA, Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: presentation, and management and prognosis. *Surgery* 1985;98:1054-63
22. FELDERSPIEL BM, BURKE AP, SOBIN LH, SHEKITKA KM, HELWIG EB. Rectal and colonic carcinoids. *Cancer* 1990;65:135-40
23. BURKE AO, SOBIN LH, FEDERSPIEL BH, SHEKITKA KM, HELWIG EB. Carcinoid tumors of the duodenum. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:700-4
24. JOHNSON LA, LAVIN PT, MOERTEL CG, Carcinoids: the histological growth pattern and survival. *Cancer* 1982;51:882-9
25. AARYAN K, GIACCO G, CURLEY S, SKIBBER J, FEIG B, ELLIS L. Carcinoid tumors of the rectum. Effect of Size, Histopathology, and surgical Treatment on metastasis free survival. *Cancer* 1997; 79:1294-8
26. TAKAHASHI Y. ONDA M. TANAKA N. SEYA T. Establishment and characterization of two new rectal neuroendocrine cell carcinoma cell lines. *Digestion.* 2000;62:262-270
27. SANCHEZ J. TUMOR Carcinoide del Estómago Correlación Clinicopatológica. Lesiones precursoras. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Acta Cancerológica.* 2003; XXXII 5-15
28. GILLIGAN CJ, LAWTON GP, TANG LH, WEST AB, MODLIN IM. Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:338-52
29. GODWIN JD, Carcinoid tumors, An analysis of 2837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-9
30. SOGAJ, YAKUWA Y. Bronchopulmonary carcinoids: an analysis of 1875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 5:211-219