

Carcinoid tumor

성균관대학교 의과대학 내과학교실

이 준 행 · 김 정 하

1. 왜 카르시노이드가 문제인가

국내에서 위암의 검진을 위한 상부위장관 내시경검사가 광범위하게 진행되면서 조기 위암 뿐만 아니라 위나 십이지장의 카르시노이드 종양의 진단예가 증가하고 있다. 카르시노이드는 신경내분비 분화를 보이는 악성의 가능성을 가진 저도 상피종양(low grade, potentially malignant, epithelial neoplasm showing neuroendocrine differentiation)으로 정의될 수 있다.

우리나라 국민건강보험 체계에서 특정 질병이 암으로 판정되는 경우와 암이 아닌 것으로 판정될 때, 의료비 중 환자가 직접적으로 부담해야 하는 비율이 크게 달라진다. 공적 국민건강보험 이외의 사적인 암보험 등에 가입된 환자들도 매우 많기 때문에 특정 질병이 암인지 아닌지는 환자 입장에서는 초미의 관심사가 아닐 수 없다. 과거에는 의사가 카르시노이드를 진단한 경우, 자신의 지식과 경험을 바탕으로 환자별로 최선의 치료를 제공하면 그만이었지만 최근에는 보험과 관련된 중요한 평가를 하도록 강요받는 상황이 되었다. 그러나 카르시노이드는 병리소견을 바탕으로 악성인지 양성인지 판단할 수 없는, 즉 "low grade but potentially malignant"라고 밖에 표현할 수 밖에 없는 예측 불가능한 질병이다.¹ 카르시노이드가 전이를 일으킨 상태에서 발견되면 악성질환으로 진단하는데 누구도 반대할 수 없을 것이다. 그러나 내시경 검사 도중 발견된 작은 카르시노이드에 대하여 어떠한 코드를 부여할 것인지는 의사마다 견해가 다르다. 한 환자가 여러 의료기관을 전전하는 예가 많은 우리나라에서 한 병원에서는 암으로 코드를 부여받고 다른 병원에서는 암 코드를 부여받지 못하는 경우가 발생하고 있다. 병원에서 부여받은 코드가 적힌 진단서를 보험회사에 제출한 후 보험회사에서 이

견을 제시하면 분쟁까지 연결되곤 한다.

카르시노이드의 생물학적 특성에 대한 이해가 완전하지 못한 현 단계에서 카르시노이드의 예후를 정확히 평가하는 것, 그리고 최적의 과학적인 코드를 부여하는 것은 불가능한 일일 것이다. 이 글에서 필자는 위 카르시노이드에 대하여 현재까지 알려진 사실을 간단히 요약하여 향후 카르시노이드에 대한 논의의 기초를 제시하고자 한다.

2. 카르시노이드 종양의 병리학적 소견 및 암등록 코드부여에 대한 의견

카르시노이드 종양은 조직학적으로 5가지의 유형을 갖는다. I형은 섬모양(insular), II형은 섬유주(trabecular), III형은 선(glandular), IV형은 미분화(undifferentiated), 그리고 V형은 혼합형(mixed) 종양이다. 신경내분비종양의 표지자들에는 chromogranin A, synaptophysin, NSE 등이 있는데, NSE와 chromogranin A가 많이 표현된다.²

전통적으로 카르시노이드 종양은 조직학적으로 '전형적인' 형태와 '비전형적인' 형태로 나누어 왔다. 전형적이라 함은 분화가 좋고, 작고 일정한 세포들로 이뤄진 경우를 뜻한다. 비전형적인 카르시노이드 종양은 핵의 이형성, 높은 유사분열 지수(mitotic index)를 보인다. 그러나 악성 카르시노이드 종양일지라도 비전형적인 조직 형태를 띠지 않는 경우가 많아서 조직학적인 형태만으로 양성/악성을 나누기 어렵다. 오히려 발생 위치와 크기에 따라 악성의 가능성을 가늠할 수 있다.

2000년 WHO에서는 같은 소화기계 카르시노이드라도 발생기원에 따라 분비 산물이 다양하고 임상상이 다르기 때문에, '분화 좋은 신경내분비성 종양(well-differentiated neuroendocrine tumor)'으로 명명하기를 권하였다(Table 1).³ 하지만, 신경내분비성 종양에는 양성종양부터 소세포암까지 포함되

Table 1. The 2000 WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors^{3,4}

Grade 1 (usually or probably benign behavior): well-differentiated neuroendocrine tumor (carcinoid tumor)
- Nonfunctioning, cytologically bland
- Tumor size < 1 cm
- Confined to the mucosa/submucosa
- Without angioinvasion
Grade II (uncertain malignant behavior): well-differentiated neuroendocrine tumor (carcinoid tumor)
- Nonfunctioning, cytologically bland
- Tumor size: 1-2 cm
- Confined to the mucosa/submucosa
- With angioinvasion noted in some cases
Grade III (low-grade malignancy): well-differentiated neuroendocrine carcinomas (malignant carcinoid tumor)
- Nonfunctioning, cytologically bland
- Tumors >2 cm either with or without angioinvasion
- With extension beyond the submucosa
- All functioning well-differentiated tumors of any size
Grade IV (high-grade malignant potential): poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas
- Cytologically poorly-differentiated tumors
- Either functional or non-functional
- Any size
- These tumors have been variously called small cell carcinoma, oat cell carcinoma, and large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)

Table 2. Biologic behavior codes of ICD-O³⁴

Code	Disease
/0	Benign
	Uncertain whether benign or malignant
/1	Borderline malignancy
	Low malignant potential
	Uncertain malignant potential
	Carcinoma in-situ
/2	Intraepithelial
	Noninfiltrating
	Noninvasive
/3	Malignant, primary site
/6	Malignant, metastatic site
/9	Malignant, secondary site
/9	Malignant, uncertain whether primary or metastatic site

기 때문에 해석에 혼선을 빚을 수 있다는 제한점이 있다.

2008년 대한병리학회 소화기병리연구회 암등록위원회에서 발표한 ‘병리의사를 위한 소화기계 암 등록에 대한 제안’에 따르면,⁴ 우연히 발견된 작은 카르시노이드 종양이라도 악성의 가능성이 있으므로, 국제질병분류코드(ICD-O3)의 행태코드(biologic

behavior codes, Table 2)에서 /1 이상을 주는 것으로 합의하였다고 되어있다. 발생 위치에 따른 분류도 매우 중요한 쟁점이었는데, ICD-O3에서는 충수돌기의 관상 카르시노이드 종양을 제외한 모든 카르시노이드 종양에 행태코드 /3을 주었으나, 일례로 대장이나 충수돌기에 발생한 카르시노이드와 달리, 직장에 발생하는 카르시노이드는 70% 이상

Table 3. Results of questionnaire for ICD-O3 code of gastrointestinal carcinoid tumor⁴ (The Gastrointestinal Pathology Study Group and the Cancer Registration Committee of the Korean Society of Pathologists)

Organ or subject	Diagnosis	ICD-O3 code(n=240)					
		0	1	2	3	6	NA
Carcinoid tumor	All except appendix and rectum	2	6	8	210		14
Appendix	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine tumor : size < 1cm, no invasion)	3	216	7	14		
	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine carcinoma : any size, Mesoappendix invasion, metastasis, angioinvasion)		2	2	235		1
Rectum	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine tumor : size < 1cm, no invasion)	2	213	7	17		1
	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine carcinoma : any size, muscle invasion, angioinvasion, node or distant metastasis)		2	3	234		1
Pancreas	Well differentiated endocrine tumor	1	220	6	11		2
	Well differentiated endocrine tumor		192	19	27		2

이 1 cm 이하이고, 점막하층이나, 혈관침범이 없어 국소 절제만으로도 치료가 가능하다는 점에서 행태코드 /3보다는 /1을 부여하는 것이 더 타당하다고 의견을 모았다고 한다.⁴

대한병리학회 소화기병리연구회 암등록위원회에서 제시한 카르시노이드 종양에 대한 제안⁴은 매우 합리적이고 유용한 것으로 생각되지만, 위 카르시노이드 분야에 적용하기에는 약간의 한계점이 있는 것으로 생각된다. 우선 위 카르시노이드가 생물학적 행태에 따라서 Rindi가 제시한 바와 같은 3 가지 형태로 분류된다는 점⁵이 반영하지 못하였다. 같은 보고서에서 언급된 다수의 의견에 따르면 (Table 3) 위의 카르시노이드 종양의 경우에는 모두 행태코드 /3이 부여되어야 한다고 판단되는데⁴ 건강검진 등을 통하여 우연히 발견되는 1형 혹은 2형의 작은 카르시노이드 종양은 치료없이 장기간 경과관찰을 하여도 예후가 매우 좋다는 점^{6, 7}이 고려되지 못한 의견으로 생각된다.

3. 카르시노이드의 진단과 치료의 일반론

카르시노이드 종양은 1888년 회장의 다발성 병변이 처음 기술되면서 알려졌다. ‘카르시노이드’라는 말은 1907년 독일의 Oberndorfer가 소장의 다발성 병변을 선암보다는 양성 경과를 보인다는 뜻으

로 ‘Karzinoide’라는 이름을 붙이면서 시작되었다.⁸ 이후 카르시노이드 종양이 다양한 호르몬과 neuropeptide를 분비하는 신경 내분비 종양임이 밝혀졌다.⁹

카르시노이드 종양은 외국 보고에 의하면, 발생률은 인구 10만명 당 1~2명 정도로 낮은 질환이다. 전체 종양의 0.47% 가량을 차지하고, 이중에 위장관에 발생하는 경우는 67.5%, 호흡기계에 발생하는 경우가 25.3%를 차지한다. 위장관의 카르시노이드 중 41.8%는 소장에, 27.4%는 직장에, 그리고 8.7%는 위에 발생한다고 알려져 있다.¹⁰

카르시노이드 종양은 발생기원에 따라서 앞창자 (foregut), 중간창자(midgut), 뒤창자(hindgut) 카르시노이드 종양으로 나눈다. 발생기원에 따라, 카르시노이드 종양은 여러 장기에서 발생하고, 양성 종양에서 선암까지 다양한 형태와 임상양상을 보인다. 중간창자에서 비롯된 카르시노이드 종양은 10%에서 카르시노이드 증후군을 보이지만, 뒤창자에서 비롯된 경우에는 전이가 되었을지라도 무증상인 경우가 흔하다. 증상은 종양에서 분비하는 신경내분비계 산물에 의한다. 세로토닌, 히스타민, 키닌, 프로스타글란딘, 소마토스타틴 등의 물질에 의해 홍조, 설사, 기관지연축, 모세혈관확장증, 심장판막이상 등의 카르시노이드 증후군이 나타난다. 카르시노이드 증후군은 약 10%의 환자에서 나타나는데,

Table 4. Types of gastrointestinal neuroendocrine cells and luminal, paracrine, neural, and hormonal factors that regulate secretion of their bioactive products¹⁶

Cell type	Localization	Products	Factors that regulate secretion
D	Gastrointestinal tract	Somatostatin	Hormones, neural factors and acid
Enterochromaffin	Gastrointestinal tract	Serotonin, substance P, guanylin, and melatonin	Luminal factors, hormones, and neural factors
Enterochromaffin-like	Stomach	Gastrin	Hormones, gastrin and neural factors
G	Stomach and duodenum	Gastrin	Amino acids, neural factors and acid
Gr	Gastrointestinal tract	Ghrelin	Luminal factors and hormones,
I	Duodenum	Cholecystokinin, gastrin, etc	Lipids and neural factors
K	Duodenum and Jejunum	Gastric inhibitory polypeptide	Nutrients and hormones
L	Small intestine	Glucagon-like peptide, peptide YY, and neuropeptide Y	Glucose and hormones
Motilin	Duodenum	Motilin	Neural factors and luminal factors
N	Small intestine	Neurotensin	Lipids
S	Duodenum	Secretin	Acid
VIP	Gastrointestinal tract	Vasoactive intestinal peptide	Neural
X	Stomach	Amylin	Not defined

그 중 홍조와 설사는 80% 이상에서 보인다. 심장판막의 이상은 40%에서 보이는데, 섬유 조직이 판막에 침착하여 판막을 비후시키고, 정상적인 유향을 방해하여 심한 경우 우심실부전까지 나타난다.

카르시노이드 종양은 별다른 증상이 없다가 검진에서 우연히 발견되는 경우가 많다. 증상이 있다고 할지라도 애매하고 모호한 증상이어서 진단이 쉽지 않다. 위장관의 카르시노이드는 내시경이나 경피적 침생검을 통하여 조직을 얻어서 진단하게 된다. 생화학적인 방법으로는 소변에서 5-HIAA를 측정하는데, 이는 진단 뿐만 아니라 치료 반응을 평가할 때 유용한 지표이다. 그 외에 CT, MRI, PET scan 등의 영상학적인 방법과 Octreotide 전신 스캔을 이용하는 방법이 있다.¹¹

치료는 종양의 크기와 발생한 위치, 침습 정도, 전이 유무에 따라서 결정한다. 직장에 발생한 1 cm 이하의 종양은 전이가 없고, 예후가 좋아서 국소적인 절제만으로 치료가 가능하지만, 같은 크기 일지라도 소장 에 위치한 경우에는 전이가 있을 가능성이 있기 때문에 소장의 부분적 절제술 및 림프절 제거술로 치료한다. 전이가 있는 경우에는 소마토스타틴의 유사체인 Octreotide를 투약하여 설

사, 홍조 등의 증상을 조절하고, 종양의 성장을 억제할 수 있다. 그 외에 전이성 종양에서 증상 조절을 위하여 스테로이드, cyproheptadine¹², 인터페론 등을 투약할 수 있다. 간은 전이가 가장 흔한 장기로 소마토스타틴으로 증상조절이 실패한 경우, 간동맥화학색전술이나 고주파 열치료로 치료한다.

4. 위 카르시노이드 종양의 기원

위의 카르시노이드 종양은 호흡기계, 십이지장, 담도계, 췌장과 더불어 앞창자(foregut)에서 비롯되었다. 그러므로, 충수, 대장, 직장의 카르시노이드 종양과는 다른 신경내분비 산물을 분비하고, 이에 따라 다른 조직소견과 임상상을 보인다.¹³ 카르시노이드 종양 중 위에 발생하는 빈도는 미국 NCI SEER registry에 의하면 4.1%로 알려져 있다.¹⁴ 그러나, 내시경과 영상학적 기술 등이 발전하면서, 최근 연구에서는 많게는 11~40%까지 보고하고 있다.¹⁵

현재까지 위장관에는 적어도 13종의 신경내분비 세포가 알려져 있는데(Table 4), 그 중에서 위에는 적어도 8가지의 내분비 세포, 즉 D 세포, D1 세포,

G 세포, P 세포, X 세포, 그렐린 분비 세포, enterochromaffin 세포, 그리고 ECL 세포(enterochromaffin-like cell)가 존재한다.¹⁶ 위 카르시노이드 기원세포는 대부분 ECL 세포인데, oxyntic fundic mucosa에서 발견된다. ECL 세포는 위 분비샘의 기저 1/3에 위치하며, 히스타민, chromogranin, enteroglucagon, α -glycoprotein 등을 분비한다. 가스트린이 CCK-2 (gastrin) 수용체를 통해서 히스타민 분비를 조절하고, 신경말달에서 분비되는 neuropeptide인 PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide)이 히스타민의 분비를 조절한다. 가스트린과 PACAP의 과분비는 ECL 세포의 과증식을 일으키는데, PACAP가 가스트린보다 보다 강력한 유발인자로 알려져 있다.¹⁴ 그러나 모든 위 카르시노이드 종양이 ECL 세포에서 기원되는 것은 아니다. 위 신경내분비 종양의 기원세포로 ECL 세포 다음으로는 EC 세포와 D 세포가 흔한 것으로 알려져 있다.

위 카르시노이드 종양은 ECL 세포의 증식 정도에 따라서 hyperplasia, dysplasia, neoplasia의 단계로 나뉜다(Table 5). Hyperplasia 단계에서 유전자의 변이와 같은 조건이 주어질 때 dysplasia로 변화한다.¹⁷ 즉 위 카르시노이드 종양도 대장암처럼 전구단계를 거쳐서 암으로 변화한다고 볼 수 있다. 그러나 dysplasia와 neoplasia의 병리학적 구분이 항상 명확한 것은 아니다. 이 분야에서의 inter-observer variation

에 대한 상세한 연구가 필요하다고 생각된다.

5. 위 카르시노이드 종양의 3가지 분류와 그에 근거한 치료방법의 선택

위 카르시노이드 종양은 생물학적인 형태와 예후에 따라서 크게 세가지 형으로 나눌 수 있다 (Table 6).^{5,18}

위 카르시노이드 종양의 70~80%를 차지하는 1형 만성 위축성 위염, 재생불량성 빈혈과 관련이 있다. 발생 기전에 대한 가설은, 위축성 위염이 있는 환자에서 만성적으로 가스트린이 과분비되고,

Table 5. A histo-pathological grading system for the evaluation of ECL cell proliferation.¹⁴

Classification of ECL cell Proliferation	
Hyperplasia	Simple(diffuse)
	Linear
	Micronodular Adenomatoid
Dysplasia (Pre-Neoplastic stage)	Enlarging micronodule
	Fusing micronodule
	Microinvasive lesion
	Nodule with newly formed strata
Carcinoid	Intramucosal carcinoid
	Invasive carcinoid

Table 6. Characteristics of gastric carcinoid tumors^{5,14}

	Type I	Type II	Type III
Tumor site	Fundus	Fundus	Antrum or fundus
Tumor characteristics	Usually multicentric, polypoid	Usually multicentric	Single, solitary
Tumor size	< 1-2 cm	< 1-2 cm	2-5 cm
Histopathology	ECL cell lesion ; progression : hyperplasia to dysplasia to neoplasia	ECL cell lesion; progression : hyperplasia to dysplasia to neoplasia	ECL, EC, or x cell lesion without preneoplastic status; normal adjacent mucosa
Biological behavior	Slow growth; rarely metastasize	Slow growth; may metastasize	Relatively aggressive; frequent metastases to regional nodes(55%) and liver(24%)
Plasma gastrin level	Elevated	Elevated	Normal
Gastric acid output	Low or absent	High	Normal or low
Secretin test	Negative	Positive	Negative

ECL 세포 내 가스트린의 자극을 억제하는 유전자 (RegI α gene)에 변이가 있으면 ECL 세포가 과증식하여 카르시노이드 종양이 발생한다는 것이다. 1형은 보통 카르시노이드 증후군을 보이지 않는다.

2형은 졸링거-엘리슨 증후군, MEN 1과 연관되어 발생한다. 위 카르시노이드 종양의 약 5% 정도를 차지하며, 발생기전은 1형과 비슷하지만, 11q13 염색체에 위치한 종양 억제 유전자인 MEN1 gene의 변이가 관련이 있을 것으로 생각한다.

3형은 위 카르시노이드 종양의 20%에서 나타나고, 1형 및 2형에 비해서 경과가 좋지 않다.^{19,20} 수술적 절제가 필요한 환자의 65%에서 이미 간이나 주위 림프절로의 전이가 발견된다. 카르시노이드 증후군과 관련이 있으며, 1형이나 2형과 달리 세로코닌 전구체인 5-hydroxytryptophan을 생산하여 세로토닌을 분비한다.

고가스트린 혈증을 가진 환자에서 발견되는 1형 혹은 2형 위 카르시노이드는 종양의 크기가 1 cm 미만이고, 개수가 5개 미만이면 내시경적인 절제를 시행할 수 있다. 크거나 개수가 그 이상이거나, 내시경적 절제술 후 재발한 경우에는 위전절제술 혹은 위아전절제술을 시행하여 치료한다.⁶

그러나 Rindi가 제시한 3가지 분류에 근거한 치료는 위 카르시노이드 종양이 갖는 임상병리학적 형태가 충분히 고려하지 않았다는 단점이 있다. 즉 크기가 매우 작은 경우와 다발성인 환자에서 어떻게 대응할 것인지가 명확하지 않다. 예를 들어 조직소견이 dysplasia인 1 cm 미만의 작은 종양들이 다발성으로 산재되어 있을 때, 무조건 위전절제술을 시행해야 할 것인가는 분명 생각해봐야 할 문제이다.

이에 대해서 2004년 유럽신경내분비종양학회 (European Neuroendocrine Tumor Society; ENETS)에서 발표한 위장관 카르시노이드에 대한 합의문 (consensus statement)을 참고할 필요가 있다고 생각된다. 이 합의문에서 1형 혹은 2형 위 카르시노이드 종양의 치료로서 1 cm 이하인 경우 치료없이 1년에 한번 경과관찰 할 것을 권하고 있으며, 6개 이하의 종양이면서 크기가 1 cm을 넘는 경우 초음파내시경 검사 후 내시경 절제술을 권하였다. 6개 이상의 종양이고 크기가 1 cm을 넘는 경우 및 고유근층 침윤이 있거나 반복적으로 재발할 경우에

는 수술을 권하고 있다.(Type 1 and 2 tumours(atrophic gastritis or MEN-1). Polyps < 1 cm in size: surveillance once per year; 1-6 polyps and > 1 cm in size, endoscopic resection after EUS and surveillance; > 6 polyps and > 1 cm in size, extension to muscularis and/or repeated recurrences: alternatively surgical resection or antrectomy)⁶ 최근 Ravizza 등은 1994년부터 2006년까지 크기가 작은 위 카르시노이드 종양 환자 11명을 54개월간 치료없이 경과 관찰하여 임상적으로 문제가 된 경우가 전혀 없었다는 보고를 하였다.⁷

최근 Landry 등은 1973년부터 2004년까지 SEER 데이터베이스에 등록된 1,543명의 위 카르시노이드 종양 환자의 임상양상을 분석하여 위 카르시노이드에 대한 TNM staging을 제안하였다.²¹ 향후 국내에서도 새로 제시된 TNM staging의 유용성에 대한 검토가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:271-287.
2. Federmann M. Gastric carcinoids: an immunohistochemical and clinicopathologic study. *Cancer* 1994;74:2600-2601.
3. 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.
4. Cho MY, Kang YK, Kim KM, et al. Proposals for creating a guideline for cancer registration of the gastrointestinal tumors(1). *Korean J Pathol* 2008;42:140-150.
5. 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.
6. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.
7. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, et al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2007;39:537-543.
8. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907;1:426-432.
9. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;128:1717-1751.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.

11. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids: the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:572-582.
12. Moertel CG, Kvols LK, Rubin J. A study of cyproheptadine in the treatment of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer* 1991;67:33-36.
13. Soga J. Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today* 1997;27:892-901.
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003;12:153-172.
15. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
16. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:61-72.
17. Kloppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996;20:132-141.
18. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-673.
19. Kim YH, Oh ST, Jeong DH, Yook JH, Kim BS, Park KC. Clinicopathologic characteristics of neuroendocrine tumor of the stomach. *J Korean Sur Soc* 2000;58:650-655.
20. Park YA, Cheong JH, J. HW, U. KJ, Noh SH. Neuroendocrine carcinoma of the stomach. *J Korean Sur Soc* 2003;65:522-527.
21. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC, 2nd. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:51-60.