

# Carcinomas neuroendocrinos de colon y recto. Experiencia de una unidad en seis años

R. Vilallonga, E. Espín Basany, M. López Cano, S. Landolfi<sup>1</sup> y M. Armengol Carrasco

*Servicio de Cirugía General. Unidad de Cirugía Colorrectal. <sup>1</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

## RESUMEN

**Introducción:** los tumores neuroendocrinos de colon y recto son poco frecuentes. Suelen ser tumores poco diferenciados, diagnosticados por el patólogo y de especial agresividad en su comportamiento clínico. El pronóstico suele ser malo, con tendencia a la rápida metastatización.

**Material y métodos:** se ha revisado la experiencia de una Unidad de Coloproctología durante un periodo de seis años. Se han revisado de manera retrospectiva los pacientes con un tumor de estirpe neuroendocrina. Se han excluido los tumores carcinoides.

**Resultados:** durante este periodo, se han intervenido 2.155 pacientes por cáncer de colon y recto y se han hallado cinco pacientes con tumores neuroendocrinos. La edad media fue de 66 años, tres varones y dos hembras. Se localizaron uno en ciego, dos en recto y dos en sigma. Dos pacientes presentaban diseminación del tumor a distancia. Se realizó cirugía en todos los pacientes con quimioterapia posterior en dos de ellos. Un paciente falleció por insuficiencia hepática postoperatoria, otro a los dos meses y otro al año. Dos pacientes siguen vivos con un seguimiento medio de ocho meses.

**Conclusiones:** los tumores neuroendocrinos son unos tumores de aparición rara en el colon y recto. La clínica de presentación no difiere de la que podrían tener los adenocarcinomas. En el momento del diagnóstico estos tumores suelen presentar enfermedad a distancia, como en dos de los cinco casos presentados, relacionándose con un mal pronóstico para el enfermo. El tratamiento quirúrgico y quimioterápico combinado es el que puede alargar más la supervivencia de los pacientes.

**Palabras clave:** Tumor. Neuroendocrino. Colon. Recto. Carcinoma indiferenciado.

## ABSTRACT

**Introduction:** neuroendocrine tumours of the colon and rectum are infrequent. They are usually undifferentiated, easy to diagnose for the pathologist and are especially aggressive in their clinical behaviour. Prognosis is usually poor and they have a high tendency to metastase early.

**Material and methods:** we have reviewed our experience in a Colorectal Unit during a period of six years. Patients with neuroendocrine tumours have been reviewed retrospectively. Carcinoid tumours have not been included in this study.

**Results:** during this period, 2,155 patients have been operated for colorectal cancer and in five patients a neuroendocrine tumour has been found in the specimen. Mean age was 66 years, three male and two female. One tumour was located in the caecum, two in the rectum and two in the sigmoid colon. Two patients had hepatic metastasis at diagnosis. Surgery was performed in all patients and two patients received adjuvant chemotherapy. A patient died because of post-operative hepatic insufficiency, another at 2 months and another after one year. Two patients are still alive after eight months' follow-up.

**Conclusions:** neuroendocrine tumours appear to be rare in the colon and rectum. Clinical manifestations are not different from standard adenocarcinoma. When these tumours are diagnosed, they have distance disease, as in two of the five cases, related to a poor prognosis for the patient. Surgery is the treatment that can offer a greater chance of survival to these patients.

**Key words:** Tumour. Neuroendocrine. Colon. Rectum. Undifferentiated carcinoma.

---

Vilallonga R, Espín Basany E, López Cano M, Landolfi S, Armengol Carrasco M. Carcinomas neuroendocrinos de colon y recto. Experiencia de una unidad en seis años. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 11-16.

---

Recibido: 30-08-07.  
Aceptado: 24-10-07.

Correspondencia: Ramón Vilallonga. Servicio de Cirugía General. Hospital Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. e-mail: vilallongapuy@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El hallazgo de un tumor neuroendocrino (NE) en el colon o recto es poco frecuente pese a que las células neuroendocrinas están distribuidas en todo el organismo (1).

La mayoría de estas células se sitúan en el tracto intestinal y los tumores que se derivan pueden asentar en diferentes localizaciones, tienen una incidencia baja y suelen ser tumores poco diferenciados (2). La clasificación y nomenclatura de estos tumores ha sido motivo de controversia por parte de los patólogos. Sin embargo, los tumores colorrectales neuroendocrinos se dividen en los de bajo grado o carcinoides y los tumores neuroendocrinos de alto grado. Sus hallazgos anatomopatológicos, como la existencia de pleomorfismo nuclear con múltiples mitosis, así como la tinción inmunohistoquímica positiva para la sinaptofisina o de Ki-67 facilitan su diagnóstico. En general los tumores carcinoides tienen un comportamiento benigno a diferencia de los neuroendocrinos de alto grado, que tienen especial agresividad, con tendencia a la metastatización. Se ha revisado, en un periodo de seis años, la experiencia en tumores neuroendocrinos de colon y recto en una unidad especializada en la patología coloproctológica.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se han revisado de manera retrospectiva todos los pacientes intervenidos por cáncer colorrectal en la Unidad de Cirugía Colorrectal de nuestro centro. El periodo de estudio ha sido de seis años, y se han analizado los pacientes diagnosticados de un tumor neuroendocrino en el estudio anatomopatológico de la pieza de resección. Se han excluido del estudio los tumores neuroendocrinos hallados en localizaciones diferentes a la del colon y/o recto. Se presentan a continuación los casos clínicos.

### Paciente número 1

Paciente mujer de 68 años de edad, que debutó con un cuadro de fiebre y síndrome constitucional, astenia, anorexia y pérdida de peso. La paciente ingresó realizándose enema opaco que mostró una lesión estenosante e infiltrante en la unión recto-sigmoidea que no permite el relleno del resto del colon. Una ecografía muestra litiasis vesicular sin lesiones hepáticas. CEA y CA 19.9 normales. Se decide intervención quirúrgica hallando una gran neoplasia de la unión recto-sigmoidea, exteriorizada con invasión de la pared posterior del útero y con dilatación del uréter izquierdo. Se realizó resección anterior baja en bloque con útero y anejos, y colecistectomía acompañante. El curso postoperatorio fue favorable. La anatomía patológica evidenció una tumoración de 13 por 9 cm, ulcerada con afectación macroscópica del útero. A la microscopía óptica, la tumoración era densamente celular, con un patrón característico en sábana, difuso y constituido por células de pequeño tamaño, con escaso citoplasma y núcleo redondeado, de contornos irregulares, hiper cromático con nucleolo conspicuo y con amplias zonas de necrosis tumoral. Presencia de invasión del mio-

metro. El tumor presentaba positividad para las queratinas y cromogranina. El tumor fue catalogado como un tumor de origen epitelial, con diferenciación neuroendocrina de célula intermedia (alto grado), con invasión de 6 de 14 ganglios resecados.

La paciente siguió tratamiento quimioterápico con carboplatino-etopósido y radioterapia con progresión de la enfermedad. Se cambió a tratamiento con carboplatino-taxol a los 11 meses de la intervención. A los 13 meses de la intervención quirúrgica, la paciente presentó un cuadro de oclusión intestinal, con isquemia mesentérica e insuficiencia hepática severa que condicionó su fallecimiento.

### Paciente número 2

Paciente varón de 69 años de edad que consultó por un cuadro de tenesmo y rectorragias de un mes de evolución. Se realizó una fibrocolonoscopia que descubrió a 10 cm de esfínter anal, una gran formación vegetante e infiltrante de unos 5 cm de diámetro que ocupaba 3/4 de la luz. Se realizó TC (tomografía computadorizada) abdominal que demostró una neoformación de recto con extrema invasión de la grasa perirectal y adenopatías. Se hallaron lesiones ocupantes de espacio hepáticas. El CEA fue de 1,2 ng/ml y una ecografía endorrectal visualizó a 8 cm de línea dentada una neoformación que ocupaba el 100% de la luz, sin adenopatías. Las biopsias mostraron un carcinoma de alto grado con diferenciación neuroendocrina. No se realizó RT ni QT preoperatoria. Se intervino quirúrgicamente, hallando una gran neoplasia de recto en tercio medio a unos 6-8 cm de margen anal exteriorizada a pelvis menor sobre todo en cara anterior y lateral. El hígado presentaba múltiples lesiones. Se realizó proctectomía con exéresis total del mesorrecto paliativa e intervención de Hartmann con colostomía terminal en fosa iliaca izquierda. El paciente tuvo un postoperatorio correcto. La anatomía patológica informó de carcinoma neuroendocrino mal diferenciado con positividad para la sinaptofisina, con negatividad para la citoqueratina 7, citoqueratina 20 y CAM 5.2. El paciente presentaba 52 de 58 ganglios invadidos y biopsia hepática positiva para metástasis. Existía invasión vascular linfática y venosa extensa, así como permeación perineural.

A los dos meses de la intervención quirúrgica, el paciente acudió a urgencias por cuadro de vómitos en episodios de café seguidos por hematemesis franca, ictericia y distensión abdominal, falleciendo en ese momento.

### Paciente número 3

Paciente varón de 69 años de edad que ingresó para estudio de síndrome tóxico de dos meses de evolución, con dolor abdominal cólico y aparición de melenas en los últimos siete días. Se palpaba una masa a nivel de vacío derecho y se

realizó una ecografía abdominal que demostró múltiples lesiones hepáticas. Una TC visualizó una neoplasia de ciego exteriorizada con presencia de probable carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas múltiples. Se intervino hallando una neoplasia de ciego exteriorizada, con carcinomatosis peritoneal y abundante ascitis. Se realizó hemicolectomía derecha con anastomosis ileo-colónica término-terminal. El paciente en el postoperatorio presentó insuficiencia hepática severa que provocó su fallecimiento a los 11 días de la intervención. La anatomía patológica mostró una morfología compatible con la de tumor neuroendocrino y positividad por inmunohistoquímicas para cromogranina y sinaptofisina. El índice de proliferación tumoral (Ki-67) era muy elevado. Las biopsias hepática y peritoneal realizadas fueron positivas de tumor neuroendocrino.

#### Paciente número 4

Paciente varón de 75 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés que fue estudiado por un cuadro de sensación de tenesmo y rectorragia ocasional. Se realizó una fibrocolonoscopia hasta ciego, hallándose a nivel rectal una tumoración polipoide, nodular de 2,2 cm de diámetro máximo, de aspecto benigno y bien delimitada. Se realizó resección transanal local. La anatomía patológica informó de tumor carcinoide, con tinciones de inmunohistoquímica que expresaron en el citoplasma la queratina CAM 5.2, sinaptofisina y cromogranina. No se halló expresión del p53 y con un índice de proliferación con la proteína Ki-67 que mostraba una expresión nuclear en un 10-15% de las células tumorales. El paciente no presenta a los diez meses ninguna recidiva local ni a distancia, y sigue tratamiento con 5-fluorouracilo y estreptomycin.

#### Paciente número 5

Paciente mujer de 54 años de edad con hematoquecia de dos meses de evolución a la que se le realizó una fibrocolonoscopia que halló tumoración en el sigma. El estudio de extensión no halló metástasis a distancia. Se decidió realizar una sigmoidectomía laparoscópica con anastomosis colorrectal término-terminal mecánica. El postoperatorio fue sin incidencias. La anatomía patológica diagnosticó un tumor neuroendocrino pobremente diferenciado de célula grande, con invasión vascular e inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina, cromogranina, enolasa y CD56, con un índice de proliferación celular del 75% medido con Ki-67 (Fig. 1). El seguimiento no ha mostrado recidiva locorregional a los 10 meses de seguimiento.

### DISCUSIÓN

Los tumores derivados del sistema neuroendocrino (NE) se pueden encontrar distribuidos por todo el orga-

nismo, tanto en pulmón, piel, sistema urogenital, en el tubo digestivo así como en el tiroides, paratiroides y suprarrenales (1,2). Estos tumores pueden sintetizar, secretar y almacenar más de 40 sustancias farmacológicamente activas. La serotonina, péptido intestinal vasoactivo, kalicreínas, sustancia P e histamina son las sustancias más sintetizadas por estos tumores (3,4).

Las primeras descripciones de los tumores indiferenciados de célula pequeña colorrectales fueron realizadas por Gould y Chejfec en 1978 (5).

La localización más frecuente en el tracto digestivo es en el apéndice, íleon y recto, aunque también se hallan en el estómago, colon, esófago y duodeno. Los carcinomas indiferenciados de célula pequeña primarios del colon y recto son raros y se parecen morfológicamente a los del pulmón (6). La localización anatómica más frecuente de estos tumores es el ciego, recto y sigma, siendo la localización anal de estos tumores NE rara y de mal pronóstico (1,2,5,7). Sin embargo, estas localizaciones menos frecuentes han sido las halladas en nuestros pacientes.

El análisis histológico o inmunohistoquímico de los tumores NE del colon y recto demuestra que estos suponen una incidencia en las diferentes series del 1 al 4%. La prevalencia de los tumores neuroendocrinos es difícil de determinar (1). En un estudio que incluía un número de pacientes importante (988 resecciones colorrectales en más de 10 años) se presentó una incidencia del 3,9% de "cánceres neuroendocrinos del colon y recto" (4).

Aun así, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Cáncer Americano, sólo un 0,3% de los cánceres colorrectales serían del tipo neuroendocrino (8), cifra que se corresponde con la de nuestra serie de 2.155 pacientes intervenidos que es del 0,23% (5/2.155). De los tipos histológicos primarios de cánceres colorrectales, estos son los más agresivos, con diseminación más rápida y con un pronóstico más desfavorable (9).

El origen y desarrollo de los tumores neuroendocrinos sigue siendo tema de controversia (5,10,11). Se cree que los tumores neuroendocrinos y los carcinomas de bajo grado podrían desarrollarse de las células neuroendocrinas del propio epitelio, después de haberse producido un daño en una célula precursora (11,12). En cambio, los carcinomas neuroendocrinos de alto grado estarían originados en el propio tejido APUD (13). Se piensa que estos tumores pueden estimular su propio crecimiento a través de secreción de sustancias neuroendocrinas y también se ha visto como aminas y hormonas polipeptídicas juegan un papel en el crecimiento normal del epitelio intestinal (14). Se utiliza el término carcinoide sólo para los tumores NE bien diferenciados, con bajo o sin potencial maligno (1). Por otro lado, el grupo de tumores, de baja frecuencia de presentación en el tubo digestivo, es el de los tumores indiferenciados de células pequeñas. Estos son tan infrecuentes que no alcanzan el 1% del total de los tumores de intestino grueso (2,15).

Existen tres variedades, como son la variedad neuroendocrino puro, predominantemente neuroendocrino, y

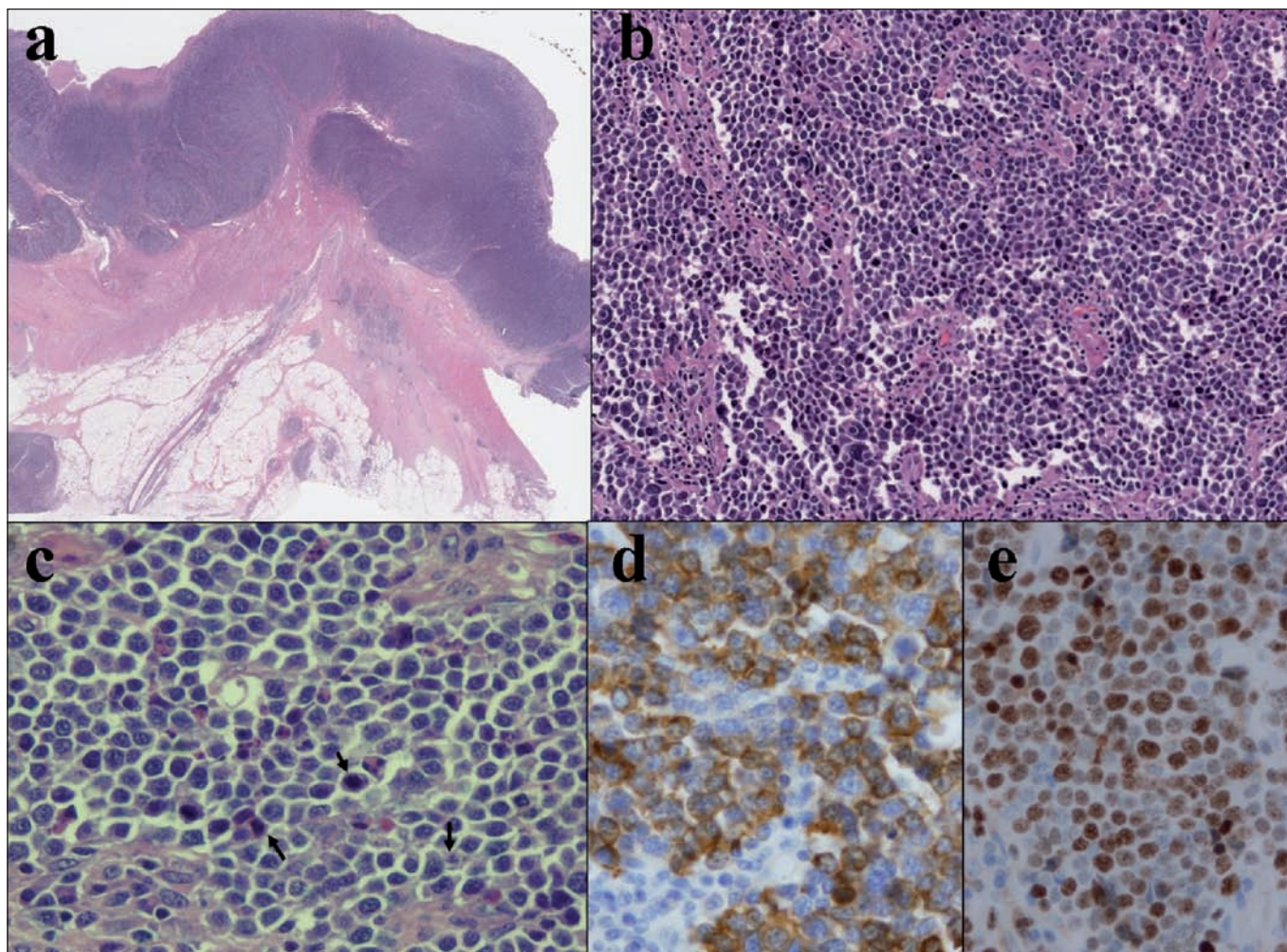


Fig. 1. Carcinoma neuroendocrino mal diferenciado (paciente 5). El tumor se compone de hojas de células pleomórficas e hipercrómicas intermedias-grandes con un patrón difuso, expansivo e infiltrante (a) HE escáner de lámina; b) (HE 10X). Existencia de pleomorfismo nuclear y múltiples mitosis (flechas) (c) (HE 40X). Tinción de inmunohistoquímica con sinaptofisina que muestra gran positividad citoplasmática (d). Tinción de inmunohistoquímica con Ki-67 donde se visualiza un alto índice de proliferación (75% de las células tumorales) (e).

tumor con igual expresión neuroendocrina que exocrina (4), según el patrón histológico hallado.

Los tumores de célula pequeña del colon y recto se clasifican como carcinomas neuroendocrinos malignos de alto grado y recientemente se ha propuesto una nueva clasificación para estos tumores con fines también pronósticos (16,17). Existe una variedad de tumor NE, rara y agresiva, con diferenciación multidireccional, donde se hallan focos de tumor neuroendocrino, de adenocarcinoma y de carcinoma de células escamosas (18).

La clínica de presentación de estos tumores no difiere de la clínica de presentación de los adenocarcinomas de colon. Sin embargo, podemos hallar en el momento del diagnóstico un estadiaje del tumor más avanzado. Son el dolor abdominal, la hematoquecia, las alteraciones del hábito intestinal, la sangre oculta en heces o la presencia de una masa los signos y síntomas que ponen al clínico en alerta, y raramente existen síntomas de síndrome para-

neoplásico, carcinoide ni anomalías metabólicas (3,5). Ninguno de los pacientes de nuestra serie presentó síndromes paraneoplásicos o carcinoides. El hígado es el primer lugar de asiento de las metástasis, como en los adenocarcinomas de tipo exocrino.

Las supervivencias descritas por los diferentes autores revisados muestran cómo los tumores NE de colon y recto son de alta agresividad y de pronóstico malo (Tabla I).

El pronóstico es peor para la variedad de carcinoma neuroendocrino puro y el subtipo de células pequeñas, seguidos del tipo de células intermedias (5,19).

Se ha hallado que la diferenciación de un adenocarcinoma colorrectal hacia un tumor neuroendocrino es un factor pronóstico desfavorable de cara a la supervivencia del enfermo en estadios III y IV (20). Thomas y Sobin (8) hallaron una supervivencia del 27% a 5 años combinando los tumores en estadio III (48,6% de supervivencia a los 5 años) y IV (5,6% de supervivencia a los 5 años) del tipo

**Tabla I. Se muestran aquí los trabajos hallados en la literatura que hacen referencia a series de pacientes con tumores neuroendocrinos de colon y recto**

Autor (Ref.)	Año	n	Edad (R)	Sexo	Localización	Estadio	M1	Tratamiento	Quimioterapia postoperatoria	Radioterapia	Supervivencia
Staren ED (3)	1988	13	72 (28-89)	♀: 6, ♂: 7	C: 5; CT: 1; CD: 1; CS: 2; R: 4	B1: 1 C1: 1 C2: 5 D: 5	Hígado: 5 Ganglionar: 6	Cirugía: 10 Biopsias: 3	QT (ciclosplo, doxorubi, vincrist): 4	RT: 3	Media: 13 meses 8 pacientes fallecidos en los 12 primeros meses
Hung SS (27)	1989	1	69	♂	CS	M1	Hígado	QT sólo	No	No	1 mes
Gaffey MJ (5)	1990	24	66,8 (34-87)	♀: 12, ♂: 12	C: 9; CT: 1; CS: 6; R: 8	I: 1 II: 1 III: 3 IV: 17 NC: 2	Hígado: 15 Duodeno: 1	Cirugía: 17 RT: 2  QT: 1	4	RT: 2	9% al año
Saclarides (4)	1994	39	65,5 (28-89)	♀: 14, ♂: 25	CD: 19 CI: 11 R: 9	DUKES A: 1 DUKES B: 7 DUKES C: 16 DUKES D: 15	H: 8 CARC: 3 MULTIP: 2 PUL: 1 GG: 1	CIR: 20; biopsia diagnóstica: 2; RAB o Milles: 6; exéresis local: 1	NC	NC	10% en patrón NE puro y 20% con patrón NE exocrino mixto, a los 2 años
Acea (28)	1996	4	55 (40-66)	♀: 2, ♂: 2	CD: 2 CS: 2	IV: 4	H: 4	Cirugía: 3 QT: 4	Sí	No	0% al año
Vázquez Ruiz (25)	2000	1	76	♀	C: 1	T4N1M0	OS	Cirugía y QT	Sí	No	Viva a los 20 meses
Andrés Marín (26)	2003	1	44	♀	R: 1	T4N2M1	H	Cirugía	Sí	Sí	Exitus a los 18 meses
Grabowski (20)	2002	20	58,3	♀: 6, ♂: 14	CD: 9 CI: 4 R: 7	EST II: 2 EST III: 8 EST IV: 10 (T2: 2, T3: 12, T4: 6)	H: 9 CER: 1 CARC: 1 PULM: 1 PANC: 1	QT PRE: 6	Sí: 15	NC	11% a los 2 años
Bernick (24)	2004	38	57 (♀: 52,8, ♂: 61,6)	♀: 21, ♂: 17	CO: 17 R: 21 CA: 6 A: 1	EST I: 6 EST III: 7 EST IV: 25	25	CIR: 31; sin tratamiento: 1	Sí: 28	Sí: 11	Global: 10,5 meses 46% al año 26% a los 2 años 12% a los 3 años
Kang (29)	2006	455	67,9	♀: 233, ♂: 222	CD: 44,9% CT: 6,9% CI: 3,9% R: 29,6%	Local: 10,8% Regional: 27,1% A distancia: 62,1%	NC	NC	NC	NC	Global: 21,4% a los 5 años 72,6% en estadios locales 38,7% en estadios regionales 5,5% con enfermedad a distancia
Jung (23)	2006	13	60 (41-83)	♀: 7, ♂: 6	C: 1 CT: 1 CS: 2 R: 9	EST IIIB: 2 EST IIIC: 3 EST IV: 8	H: 9 CARC: 2 PULM: 2 OS: 2	QT: 5	Sí	NC	Con QT: 16,4% en estadio III y 17,5% en estadio IV, a los 32 meses. Sin QT (5 pacientes): media de 6,2 meses

CO: colon; C: ciego; CD: colon derecho; CT: colon transversal; CI: colon izquierdo; CS: colon sigmoide; R: recto; CA: canal anal; A: apéndice cecal; H: hígado; CARC: carcinomatosis; MULTIP: múltiples; PUL: pulmonares; GG: ganglionares; CER: cerebrales; PANC: pancreáticas; OS: óseas.

de adenocarcinoma. Sin embargo, sólo 3 de los 51 pacientes en estadio III y IV con tumores neuroendocrinos indiferenciados estaban vivos a los 2 años.

Así pues, el estadio del tumor en el momento del diagnóstico marca en gran medida el pronóstico y la supervivencia del paciente. La supervivencia media se sitúa entre 6 y 15 meses. Estas supervivencias son ampliamente superponibles a las halladas en nuestra serie, que es próxima a los 7 meses. Las supervivencias mayores están condicionadas a un diagnóstico precoz y a un patrón histológico favorable (2,5,7). El tratamiento es eminentemente quirúrgico, siendo los tratamientos coadyuvantes, como la quimioterapia y/o radioterapia, un factor menor para mejorar la supervivencia del paciente (21). Aun así,

se están desarrollando ciclos de quimioterapia como es el caso de algunos esquemas agresivos, basados en la administración de estreptozotocina y 5-fluorouracilo o de doxorubicina con 5-fluorouracilo (21,22).

Los tumores neuroendocrinos del colon y recto son raros, agresivos con rápida tendencia a la invasión locoregional y a distancia. El diagnóstico precoz puede mejorar la supervivencia de los pacientes, siendo la cirugía el único tratamiento efectivo aunque nuevas líneas de quimioterapia se están desarrollando. Medidas paliativas como la cirugía, la confección de colostomías o los tratamientos radioterápicos deben ser evaluados para mejorar la calidad de vida del paciente afecto de estos tumores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
2. Smith DM Jr, Haggitt RC. The prevalence and prognostic significance of argyrophil cells in colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1984; 8: 123-8.
3. Staren E, Gould V, Warren W, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum: A clinicopathologic evaluation. *Surg* 1988; 104: 1080-9.
4. Saclarides TJ, Szelunga D, Staren E. 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. Junker K, Wiethege T, Muller KM. Pathology of smallcell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 361-8.
7. Simon SR, Fox K. Neuroendocrine carcinoma of the colon. Correct diagnosis is important. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 304-7.
8. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70.
9. Sarsfield P, Anthony PP. Small cell undifferentiated ('neuroendocrine') carcinoma of the colon. *Histopathology* 1990; 16: 357-63.
10. Klas J, Rothenberger D, Wong D, Madoff R. Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999; 85: 1686-93.
11. Bosman FT. Neuroendocrine cells in non-endocrine tumors: What does it mean? *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997; 81: 62-72.
12. Mills SE, Allen MS Jr, Cohen AR. Small-cell undifferentiated carcinoma of the colon. A clinicopathological study of five cases and their association with colonic adenomas. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 643-51.
13. Helpap B, Kollermann J. Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence? *Virchows Arch* 2001; 438: 86-91.
14. Johnson LR. Regulation of gastrointestinal mucosal growth. *Physiol Rev* 1988; 68: 456-502.
15. Oberg K. Carcinoid tumors: Molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 38-45.
16. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-60.
17. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
18. Novello P, Duvillard P, Grandjouan S, Elias D, Rougier P, Bognel C, et al. Carcinomas of the colon with multidirectional differentiation. Report of two cases and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 100-6.
19. 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.
20. Grabowski P, Schindler I, Anagnostopoulos I, Foss HD, Riecken EO, et al. Neuroendocrine differentiation is a relevant prognostic factor in stage III-IV colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 405-11.
21. 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.
22. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, on behalf of Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors. Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897-904.
23. Jung SH, Kim HC, Yu CS, Chang HM, Ryu MH, et al. Clinicopathologic characteristics of colorectal neuroendocrine tumor. *Korean J Gastroenterol* 2006; 48: 97-103.
24. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, Minsky B, Saltz L, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 163-9.
25. Vázquez Ruiz J, Martín Díaz L, Mansilla Molina D, Guirao Manzano J, Pérez Folqués JE, et al. Carcinoma neuroendocrino de colon y recto. *Cir Esp* 2000; 67: 625-7.
26. Andrés Marín G, Juan i Vergara B, Leonardo Espíndola S, Renato Sandoval S. Tumor neuroendocrino de células pequeñas de anorrecto. *Rev Chilena de Cirugía* 2003; 55: 513-7.
27. Hung SS. Small cell carcinoma of the colon. A case report and literature review. *Clin Gastroenterol* 1989; 11: 335-9.
28. Acea Nebril B, Bouso Montero M, Arnal Monreal F, Gomez Freijoso C, Sánchez González F, Freire Rodríguez D. Undifferentiated small cell carcinoma (oat-cell type) of the colon. Prognostic and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 533-8.
29. Kang H, O'Connell JB, Leonardi MJ, Maggard MA, McGory ML, et al. Rare tumors of the colon and rectum: A national review. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 183-9.