症例報告

肛門管内へ Pagetoid spread を呈した 直腸 mixed adenoneuroendocrine carcinoma の 1 例

近藤 彰宏¹⁾ 伊藤 雅昭¹⁾ 佐々木剛志¹⁾ 西澤 祐吏¹⁾
塚田祐一郎¹⁾ 小嶋 基寛²⁾

¹⁾ 国立がん研究センター東病院大腸外科

²⁾ 国立がん研究センター東病院臨床腫瘍病理部

症例は 78 歳の男性で、下部消化管内視鏡検査で Rb 直腸に 2 型の腫瘍を認めた。全身精査の結果、所属リンパ節転移と肝 S4/8 に 20 mm 大の転移を疑う所見を認めたが、切除可能肝転移であったため、原発巣に対する根治術として、腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術、両側側方郭清を施行した。病理組織学的に、神経内分泌細胞癌と、高分化型管状腺癌の混在を認めた。また、肛門管の扁平上皮内には、上皮性マーカー陽性を示す Paget 細胞を認めた。腫瘍内では、神経内分泌癌成分と腺癌成分を各々 30% 以上認め、mixed adenoneuroendocrine carcinoma（以下、MANEC と略記）が Pagetoid spread を呈したものと診断した。術後早期に肝転移の増悪を認め、術後 9 か月で原病死された。極めてまれと考えられる Pagetoid spread を呈する直腸 MANEC の症例を経験したので報告する。

キーワード：腺神経内分泌癌，Pagetoid 現象，直腸

はじめに

WHO 分類における大腸 neuroendocrine carcinoma（以下、NEC と略記）は全大腸癌の 1% 以下とされており¹⁾、その 1 亜型として 30% 以上の腺癌成分を伴う mixed adenoneuroendocrine carcinoma（以下、MANEC と略記）が存在する。Pagetoid spread を呈する直腸・肛門管癌の報告は散見されるが、大腸 MANEC を原発として Pagetoid spread を呈することは極めてまれであると考えられる。今回、我々は腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術を施行した Pagetoid spread を呈する直腸 MANEC の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：78 歳，男性

主訴：血便

既往歴：高血圧，虫垂切除術後

現病歴：2015 年 6 月，上記主訴で近医を受診し，下部消化管内視鏡検査を施行したところ，直腸癌を指摘され，当院紹介受診となった。

現症：身長 164 cm，体重 60 kg，腹部は平坦・軟であり，直腸指診では肛門縁から 2.5 cm の後壁側に腫瘤を触知した。

血液検査所見：CEA 8.3 ng/ml，CA19-9 17.3 U/ml と CEA が高値であり，また，Hb 12.3 g/dl と軽度貧血

Fig. 1 Preoperative CT and MRI scan of the pelvis. The primary tumor area is indicated by red arrowheads. The red arrows indicate swollen lymph nodes. a: Intrapelvic CT showed an enhanced intraluminal mass with wall thickening of the low rectum, and also showed enlarged lymph node No. 251. b, c: Intrapelvic CT showed bilateral enlarged lymph node No. 263. d: Intrapelvic MRI showed suspected tumor invasion to the anal canal.

を認めた。

造影 CT 所見：Rb 直腸に約 3 cm 大の造影効果を伴う亜全周性壁肥厚と、No. 251、両側の No. 263 のリンパ節に腫大を認めた (Fig. 1a~c)。また、肝 S4/8 に 20 mm 大の、造影相で ring enhance される不均一な低吸収域を認めた (Fig. 2a)。明らかな肺転移は認めなかった。

骨盤部 MRI 所見：Rb 直腸から肛門管内に約 2/3 周性の壁肥厚を認めた。ヘルマンラインより 10 mm 程度肛門側への進展が疑われた (Fig. 1d)。また、両側の No. 263 のリンパ節に腫大を認めた。

肝臓 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (以下、EOB-MRI と略記) 所見：肝 S4/8 には CT 所見と同様に、造影相で ring enhance され、EOB 肝細胞相で取り込み低下を伴う低信号域を認めた (Fig. 2b)。

注腸造影検査所見：Rb 直腸から肛門管内にかけて、側面像で台形状変形を伴う造影欠損領域を認めた。

下部消化管内視鏡検査所見：Rb 直腸から肛門管内にかけて、亜全周性の 2 型の腫瘍を認めた (Fig. 3a)。腫瘍は肛門管内への浸潤を認め、病変近傍には粘膜下腫瘍様の隆起を伴っていた (Fig. 3b)。腫瘍部からの生検結果では、胞巣を形成する悪性細胞が認められ、免疫組織学的な検討では、AE1/3 陽性、PAS 一部陽性であり、低分化型腺癌を最も疑う所見であった。生検組織の神経内分泌マーカーの免疫染色検査は施行しなかった。

以上から、直腸癌 Rb cT3N3M1a (H1) Stage IV と診断した。遠隔転移を有するものの、切除可能な肝転移と考え、原発巣に対する根治術を先行した。

手術所見：術前造影 CT 施行の 2 週間後、腹腔鏡下に手術を開始した。超音波で肝転移巣の術中評価を

Fig. 2 CT scan and Gd-EOB-DTPA enhanced MRI (EOB-MRI) of the liver. The red arrows indicate liver metastases. a, b: Preoperative abdominal CT scan and EOB-MRI showed one synchronous liver metastasis which is a ring-enhanced 20 mm tumor. c, d: Postoperative abdominal CT scan and EOB-MRI showed multiple bilobar liver metastases.

Fig. 3 Preoperative colonoscopic examination. a: Colonoscopic examination showed a nearly circumferential mass in the lower rectum. b: A tumor invaded the anal canal.

行ったところ、既知の肝 S4/8 の 20 mm 大の転移巣に加え、肝 S8 に 10 mm 大の転移を疑う所見を認めた
が、それでも切除可能という判断は変わらなかったため、予定通り原発巣に対する根治術を行った。手術
は腹腔鏡下腹会陰式直腸切断術、両側側方郭清を施行した。右 No. 263 リンパ節は内腸骨動静脈への浸潤
が疑われ、上膀胱動脈分岐部以下で血管合併切除を行った、手術時間は 8 時間 43 分、出血量は 98 ml で
あった。

摘出標本所見：42×41 mm 大の 2 型腫瘍を認め、腫瘍近傍には、14×13 mm 大の粘膜下腫瘍様の隆起を認
めた (Fig. 4)。

Fig. 4 Surgical specimens after fixation. b, The cut surface of the black line in (a). c, The cut surface of the blue line in (a). d, The cut surface of the white line in (a). The black square in (b) indicates the area of histopathological findings in Figs. 5a, b, c. The blue square in (c) indicates the area of histopathological finding in Fig. 5d. The white square in (d) indicates the area of histopathological findings in Fig. 6. The area of Pagetoid spread is indicated by the red continuous lines in (a).

Fig. 5 Histopathological findings of the black and blue square areas in Figs. 4b and c. a: In HE staining, tumor cells with mildly acidic cytoplasm form solid alveolar configuration, and grow invasively with palisading or ribbon-like pattern ($\times 100$). Immunohistopathological findings in (a) have been shown in (b), (c). b: Chromogranin A was positive ($\times 100$). c: Synaptophysin was positive ($\times 100$). d: In HE staining, well-differentiated adenocarcinoma, which forms a ductal structure with tall columnar tumor cells, shows partial growth of overall tumor cells ($\times 100$).

病理組織学的検査所見：弱好酸性の細胞質を有する小型の腫瘍細胞が，充実性胞巣を形成し，シート状配列を伴い浸潤性に増殖していた (Fig. 5a)。免疫組織学的な検討では，chromogranin A (+)，synaptophysin (+)，CD56 (focal +)，MIB-1 (+；>80%) であり，NET 成分に関する WHO 分類²⁾より NEC に相当する所見であった (Fig. 5b, c)。一部では，高円柱状の腫瘍細胞が腺管構造を形成して増殖する高分化型管状腺癌が混在していた (Fig. 5d)。また，肛門側の扁平上皮内には，卵円形で核の偏在する腫瘍細胞が基底側を中心に進展する Paget 様細胞を認め，免疫組織学的な検討では PAS (+)，CEA (+)，CK7 (+)，CK20 (+)，Gross Cystic Disease Fluid Protein-15 (以下，GCDFP-15 と略記) (-) であり (Fig. 6)，この Paget 様細胞は Fig. 4a に示す領域に広がっていた。NEC 成分と腺癌成分は，ともに腫瘍全体の 30% 以上に存在した。また，郭清されたリンパ節のうち，No. 251，No. 283-Rt，No. 263-Lt に NEC 成分の転移を認めた。以上の所見から，病理組織学的に MANEC (high grade malignant) with Pagetoid spread, pT3N3M1a (H1) pStage IV と診断した。

術後経過：会陰創部 surgical site infection (SSI) と高度の排尿障害を認めた以外は順調に経過し，第 23 病日に退院となった。術後 1 か月の時点で CEA 65.4 ng/ml，CA19-9 124.4 U/ml と腫瘍マーカーの著明な上昇を示し，腹部造影 CT および肝臓 EOB-MRI で肝両葉に多発する転移巣の増悪を認めたため (Fig. 2c, d)，切除不能と判断した。EGFR 抗体陽性，K-ras 野生型であったため，mFOLFOX6+panitumumab による全身化学療法を開始した。しかし，術後 5 か月目，7 か月目の評価でいずれも肝転移巣 progressive disease (PD) であり，レジメンをそれぞれ FOLFIRI+bevacizumab，トリフルリジン・チピラシル塩酸塩に変更して施行するも治療効果は得られず，術後 9 か月で原病死された。

考 察

2010 年の WHO 分類より, MANEC は「神経内分泌細胞と腺腔形成成分 (まれに扁平上皮成分) が各々 30%以上存在して認め, 両者とも癌として組織学的に判定されるもの」と定義されている²⁾. これまでに, 神経内分泌成分と腺腔形成成分の混在した腫瘍に関する報告は認めているが, 2010 年の WHO の提唱により明確に MANEC が定義されるようになってから, 医学中央雑誌 (2010 年~2015 年) および PubMed (2010 年~2015 年) で「腺神経内分泌細胞癌」, 「大腸」, 「MANEC」, 「colorectal」をキーワードとして検索したところ, 新たに大腸原発 MANEC として症例報告されたものは, 医学中央雑誌で 5 例, PubMed で 7 例に認められた (Table 1)^{3)~14)}. MANEC の特徴として一般に高悪性度であるといわれており, NEC 成分が 50%を超えるものはさらに予後不良であるとする報告がある¹⁵⁾. また, NET 成分の細胞増殖能は予後に密接な関係を有すると考えられており, MANEC のなかでも NET 成分の WHO 分類を評価する必要があるとされている¹⁶⁾. 本症例では NET 成分の MIB-1 index は 80%以上と高細胞増殖能を有する NEC に分類され, また NEC 成分は全体の 65~70%に認められた. 術後早期に肝転移巣の増悪を認め, 化学療法の効果に乏しいことから極めて予後不良な症例であることが示唆された.

MANEC の治療は NEC に準じて行われ, 外科的切除が基本となり, 切除不能例や術後補助療法として化学療法が施行されていることが多い. 化学療法としては, NEC 成分に対する肺小細胞癌に準じた cisplatin+CPT-11, cisplatin+VP-16 の使用や, 腺癌成分に対する大腸癌に準じた FOLFOX 使用についての報告があるが, いまだ確立されたレジメンはない. 本症例では, EGFR 抗体陽性, K-ras 野生型であったため, mFOLFOX6+panitumumab による化学療法を第一選択として施行した. 同化学療法が虫垂原発の MANEC

Table 1 Reported cases of colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinoma/tumor after 2010

No.	Author	Year	Age	Sex	Tumor location	NET grading	TNM staging	Postoperative chemotherapy	Overall survival (status)
1	Aosasa ³⁾	2012	48	M	Appendix	NEC	T3N0M0 stage IIA	None	6 month (recurrence free)
2	Tateno ⁴⁾	2012	50s	M	Ascending colon	NEC	T2N2M0 stage IIIB	—	—
3	Marando ⁵⁾	2013	65	M	Transverse colon	NEC	T4N2M0 stage IIIC	None	1 month (died)
4	Nakajima ⁶⁾	2013	79	M	Rectum	NET G1	T1bN0M0 stage I	None	N.A. (recurrence free)
5	Jain ⁷⁾	2013	68	F	Cecum	NEC	T4N2M0 stage IIIC	—	—
6	Ito ⁸⁾	2014	39	M	Transverse colon	NEC	stage IVA	①mFOLFOX6+cetuximab ②CDDP+CPT-11	4 months (died)
7	Tani ⁹⁾	2014	73	M	Rectum	NEC	stage IVB	CPT-11+cetuximab (preoperative)	15 months (recurrence free)
8	Kusakabe ¹⁰⁾	2014	71	M	Transverse colon	NEC	T3N1M0 stage IIIB	mFOLFOX6+bevacizumab	13 months (liver and lung metastases)
9	Yamauchi ¹¹⁾	2014	41	M	Ascending colon	NET G1	—	None	18 months (recurrence free)
10	Liu ¹²⁾	2014	68	F	Ascending colon	NEC	—	None	3 months (recurrence free)
11	Romeo ¹³⁾	2015	75	F	Appendix	NEC	stage IVA	mFOLFOX6	12 months (recurrence free)
12	Gurzu ¹⁴⁾	2015	74	F	Cecum	NET G2	T4bN0M0 stage IIC	mFOLFOX6	10 months (recurrence free)
13	Our case		78	M	Rectum	NEC	T3N2M1a stage IVA	①mFOLFOX6+panitumumab ②FOLFIRI+bevacizumab	9 months (died)

の腹膜再発に対して有効であったとする報告もあり³⁾, 腺癌成分が30%以上含まれる MANEC においては, 大腸癌に準じた化学療法に加え, 抗 EGFR 抗体薬の選択も考慮する必要があると考えられる。

さらに, 本症例では肛門管の扁平上皮内へ Pagetoid spread を呈していた。皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン¹⁷⁾によると「続発性乳房外 Paget 病 (Pagetoid spread) とは隣接臓器の癌が上皮内を移動して表皮へ達し, 表皮内癌の所見を呈するもの」と定義され, 皮膚原発の Paget 病とは区別される。Paget 病と Pagetoid spread との鑑別には隣接臓器の癌の存在に加え, 免疫組織化学染色として皮膚のアポクリン汗腺細胞およびエクリン汗腺細胞に存在する GCDFP-15 と消化管粘膜上皮に発現する CK20 の染色が有用とされている¹⁸⁾。一般に Paget 病では GCDFP15 (+)・CK20 (-), Pagetoid spread では GCDFP15 (-)・CK20 (+) のパターンを示すことが多い。本症例では隣接臓器の癌の存在に加え, GCDFP-15 (-)・CK20 (+) であり, Pagetoid spread に矛盾しない所見であった。Pagetoid spread の有無にかかわらず予後は原疾患の進行度に規定されるが, Pagetoid spread の存在は局所再発の高リスク因子とされている¹⁹⁾。切除断端陰性を目的として, 直腸・肛門管癌原発の場合には腹会陰式直腸切断術が選択されることが多く, 切除範囲によっては皮弁再建を要することもある²⁰⁾。本症例は, 肛門上皮には Paget 様細胞を示唆する明らかな異常所見を認めず, 術前・術中に Pagetoid spread を診断することは困難であったと考えられる。しかし, 肛門管内への腫瘍浸潤を術前に評価したことで腹会陰式直腸切断術を選択し, 組織学的な切除断端は陰性であった。下部直腸・肛門管癌の手術症例では, 術式選択に影響する肛門側切除ラインの決定のためにも, Pagetoid spread の有無を含めた真の腫瘍下縁を慎重に評価することが重要であると考えられる。

本症例では, 直腸原発 MANEC に Pagetoid spread を呈していた。これまでに, 皮膚以外の内臓臓器原発の NEC に Pagetoid spread を呈したとする報告は PubMed で 1950 年から 2015 年の期間で「NEC」, 「MANEC」, 「Pagetoid」のキーワードで検索したところ 3 例のみであり, 原発部位は肺が 1 例²¹⁾, 子宮が 1 例²²⁾, 肛門管が 1 例²³⁾であった。NEC 成分が Pagetoid spread を呈する機序についての考察はこれまでに認めていないものの, NEC や MANEC は, 遺伝子解析の結果から上皮幹細胞もしくは腺癌前駆細胞²⁴⁾や, 神経内分泌細胞と上皮細胞の両方向への分化能を有する前駆細胞²⁵⁾の腫瘍化により発生すると報告されている。そのため, 上皮細胞由来癌の成分からのみでなく, 由来の類似した NEC や MANEC 成分からも Pagetoid spread を呈する可能性があることを考慮すべきであると考えられる。

利益相反：なし

文献

- 1) 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(2):163-9.
- 2) Rindi G, Klimstra DS, Arnorld R, Kloppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. p. 13-4.
- 3) 青笹 季文, 森田 大作, 岡 敦夫, 帖地 憲太郎. 腹膜再発を来した虫垂原発腺内分泌細胞癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌*. 2012;47(7):772-7.
- 4) 立野 正敏, 米森 敦也, 田中 敏, 柳内 充, 青木 直子. 大腸原発腺内分泌細胞癌の 1 例. *診断病理*. 2012;29(2):172-5.
- 5) Marando A, Dainese E, La Rosa S, Capella C. Images in endocrine pathology: oncocytic differentiation in a mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon. *Endocr Pathol*. 2013;24:54-6.
- 6) 中島 隆宏, 勝又 健次, 川本 雅司, 藤野 昇三, 竹之下 誠一. NET G1 と腺癌が共存した直腸原発 MANEC の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2013;74(12):3425-9.
- 7) Jain A, Singla S, Jagdeesh KS, Vishnumurthy HY. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of cecum: a rare entity. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3:10.
- 8) Ito H, Kudo A, Matsumura S, Ban D, Irie T, Ochiai T, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon progressed rapidly after hepatic rupture: report of a case. *Int Surg*. 2014;99:40-4.

- 9) 谷 圭吾, 脊山 泰治, 稲田 健太郎, 松岡 勇二郎, 高橋 正道, 谷澤 徹, ほか. Cetuximab+CPT-11 が奏効し根治切除を行った直腸 Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma 肝転移の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41(12):2145-7.
- 10) 日下部 治郎, 三木 明, 小林 裕之, 瓜生原 健嗣, 橋田 裕毅, 水本 雅己, ほか. 大腸複合型腺神経内分泌癌 (MANEC) の 1 例. 癌と化学療法. 2014;41(12):1826-8.
- 11) Yamauchi H, Sakurai S, Tsukagoshi R, Suzuki M, Tabe Y, Fukasawa T, et al. A case of very well-differentiated adenocarcinoma with carcinoid tumor in the ascending colon. *Int Surg*. 2014;99:132-6.
- 12) Liu XJ, Feng JS, Xiang WY, Kong B, Wang LM, Zeng JC, et al. Clinicopathological features of an ascending colon mixed adenoneuroendocrine carcinoma with clinical serosal invasion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):6395-8.
- 13) Romeo M, Quer A, Tarrats A, Molina C, Radua J, Manzano JL. Appendiceal mixed adenoneuroendocrine carcinomas, a rare entity that can present as a Krukenberg tumor: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2015;13:325.
- 14) Gurzu S, Kadar Z, Bara T, Bara T Jr, Tamasi A, Azamfirei L, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of gastrointestinal tract: report of two cases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1329-33.
- 15) Chen MH, Kuo YJ, Yeh YC, Lin YC, Tzeng CH, Liu CY, et al. High neuroendocrine component is a factor for poor prognosis in gastrointestinal high-grade malignant mixed adenoneuroendocrine neoplasms. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(8):454-9.
- 16) La Rosa S, Marando A, Sessa F, Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers (Basel)*. 2012;4(1):11-30.
- 17) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 第 2 版. 東京: 金原出版; 2015. p. 66.
- 18) Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med*. 1998;122(12):1077-81.
- 19) Jensen SL, Sjolín KE, Shokouh-Amiri MH, Hagen K, Harling H. Paget's disease of the anal margin. *Br J Surg*. 1988;75(11):1089-92.
- 20) 松永 理絵, 杉藤 正典, 山崎 信義, 斎藤 典男, 櫻庭 実, 小嶋 基寛. Pagetoid spread を伴う肛門管癌に対し腹会陰式直腸切断術, 後大腿皮弁形成術後に内ヘルニアを呈した 1 例. 臨床外科. 2015;70:231-6.
- 21) Ogawa H, Tanaka Y, Koma Y, Hokka D, Tane S, Tauchi S, et al. Pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma exhibiting extensive pagetoid spread in the bronchial epithelium: a case report. *Oncol Lett*. 2014;8:2621-3.
- 22) Posligua L, Malpica A, Liu J, Brown J, Deavers MT. Combined large cell neuroendocrine carcinoma and papillary serous carcinoma of the endometrium with Pagetoid spread. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(11):1821-4.
- 23) Guo L, Kuroda N, Miyazaki E, Jin Y, Toi M, Hamauzu T, et al. Anal canal neuroendocrine carcinoma with Pagetoid extension. *Pathol Int*. 2004;54(8):630-5.
- 24) Vortmeyer AO, Lubensky IA, Merino MJ, Wang CY, Pham T, Furth EE, et al. Concordance of genetic alterations in poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas and associated adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1448-53.
- 25) Paniz Mondolfi AE, Slova D, Fan W, Attiyeh FF, Afthinos J, Reidy J, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the gallbladder: a possible stem cell tumor? *Pathol Int*. 2011;61(10):608-14.

CASE REPORT

A Rectal Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma with Pagetoid Spread

Akihiro Kondo¹⁾, Masaaki Ito¹⁾, Takeshi Sasaki¹⁾, Yuji Nishizawa¹⁾,
Yuichiro Tsukada¹⁾ and Motohiro Kojima²⁾

¹⁾Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital East

²⁾Pathology Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East

A 78-year-old man presented, and we diagnosed poorly differentiated adenocarcinoma of the lower rectum by biopsy examination under colonoscopy. General radiological examination revealed multiple lymph node metastases and synchronous liver metastasis. Metastatic liver tumors were considered to be resectable, so laparoscopic abdominoperineal resection and lateral pelvic lymph node dissection for primary tumor were performed as first-line surgery. Pathological examination of the resected specimen showed combined features of well-differentiated adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma, for which immunohistochemical staining was positive for chromogranin A, synaptophysin and MIB-1 index over 80%, and both components accounted for more than 30%. Furthermore, due to the presence of Paget cells in the anal canal, the case was diagnosed as mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) with Pagetoid spread. Since the number of liver metastases rapidly increased in one month after surgery, systemic chemotherapy was administered. However, the patient died 9 months after surgery. We reported this exceedingly rare case of rectal MANEC with Pagetoid spread to make contribute to the literature review.

Key Words: mixed adenoneuroendocrine carcinoma, Pagetoid spread, rectum

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2017;50(12):999-1007]

Reprint requests: Akihiro Kondo Department of Colorectal Surgery, National Cancer Center Hospital East
6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577 JAPAN

Accepted: July 26, 2017