

Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MANEC): opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Mariusz Głuszak¹, Anna Fąfara^{1,2}, Ewa Rymarz³, Andrzej Kawecki^{2,4}

Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MANEC — *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) jest rzadkim nowotworem złośliwym o złożonym utkaniu patomorfologicznym, łączącym cechy gruczolakoraka z komponentem neuroendokrynym. Zgodnie z nową klasyfikacją World Health Organization (WHO) z 2010 roku zmieniono nazewnictwo nowotworów neuroendokrynych (NEN — *neuroendocrine neoplasms*), wykorzystując to określenie dla całości tej grupy nowotworów. Określenie „guzy neuroendokryne” (NET — *neuroendocrine tumors*) obejmuje nowotwory wysoko zróżnicowane, określane w stopniowaniu patomorfologicznym jako G1 (NET G1) lub G2 (NET G2). Dodatkowo wyróżnia się raki neuroendokryne (NEC — *neuroendocrine carcinoma*) oraz raki mieszane o utkaniu gruczołowo-neuroendokrynym (MANEC — *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*). Po przeszukaniu bazy PubMed znaleziono około 50 doniesień o tym nowotworze, głównie o jego lokalizacji w żołądku, węzłach chłonnych, jelitach, wątrobie, otrzewnej, pęcherzyku żółciowym, trzustce, przełyku. Nie spotkaliśmy opisu zmian przerzutowych typowych dla MANEC w oponach mózgu, pniu mózgu i płucach.

Przedstawiamy przypadek pacjenta 63-letniego, który został przyjęty na Oddział Neurologii z powodu nasilonych zawrotów głowy z towarzyszącym podwójnym widzeniem, bólem głowy, nudnościami i drętwieniem rąk. Dolegliwości pojawiły się dzień przed przyjęciem, z nasileniem po nocy. Pacjent był diagnozowany początkowo na Oddziale Laryngologii z powodu głuchoty ucha prawego i głębokiego niedosłuchu ucha lewego na 4 tygodnie przed przyjęciem na nasz Oddział. W badaniu neurologicznym stwierdzono: przytomny, niespokojny, mowa dyzartryczna, niewielka duszność wdechowa, głuchota ucha prawego, głęboki niedosłuch ucha lewego, odruchy gardłowe i podniebienny — obecne, mierne napinanie fałd podniebienny-gardłowych, obustronnie cechy centralnego uszkodzenia nerwu VII, nieznaczne zbaczanie języka na lewo, siła mięśniowa kończyn bez deficytu, nieznacznie obniżone napięcie mięśniowe w kończynach lewych, ataksja kończyn dolnych, obustronnie zachowany odruch podeszwy. W Izbie Przyjęć wykonano TK głowy i stwierdzono ognisko hypodensji w lewej półkuli mózdzku, hypodensyjne ogniska wokół rogów czółowych obu komór bocznych oraz drobne jamy malacyjne na poziomie jąder podkorowych. Wykonano punkcję lędźwiową, uzyskując płyn o podwyższonej cytozie i obniżonym poziomie glukozy. W drugiej dobie hospitalizacji stan ogólny i neurologiczny pacjenta uległ znacznemu pogorszeniu, wystąpiła burza wegetatywna. Następnie doszło do zatrzymania krążenia. Pacjent został skutecznie resuscytowany, a następnie ponownie wystąpiło NZK i pomimo długotrwałego prowadzenia RKO nie udało się przywrócić akcji serca i oddechu. Po badaniu patomorfologicznym ustalono, że całość obrazu przemawia za nowotworem typu MANEC umiejscowionym w żołądku, z rozsiewem głównie do opon mózgu, pnia mózgu i płuc.

¹Klinika Neurologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

²Instytut Pielęgniarstwa i Nauk o Zdrowiu, Wydział Medyczny, Uniwersytet Rzeszowski

³Kliniczny Zakład Patomorfologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

⁴Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Artykuł w wersji pierwotnej:

Głuszak M, Fąfara A, Rymarz E, Kawecki A. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma: case report and review of literature. *Nowotwory J Oncol* 2017; 67: 59–64

Należy cytować wersję pierwotną.

W diagnostyce różnicowej należy zawsze brać pod uwagę rzadkie przyczyny zachorowań. Dodatkową trudnością w rozpoznaniu MANEC jest różnica w nazwach w zależności od piśmiennictwa i kraju pochodzenia artykułu oraz brak polskich odpowiedników niektórych nazw nowotworów. Dopiero rzetelna analiza histopatologiczna jest w stanie wykryć nowotwory z tej grupy.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 1: 59–64

Słowa kluczowe: MANEC, NEN, NET, NEC

Wstęp

Mieszany rak gruczolowo-neuroendokryny (MANEC — *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) jest rzadkim złośliwym nowotworem o złożonym utkaniu, składającym się z gruczolakoraka oraz z komponentu neuroendokrynnego. Zapadalność na nowotwory neuroendokryne (na podstawie danych z bazy SEER — Surveillance Epidemiology and Results) wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat pięciokrotnie, co ma związek z lepszą diagnostyką. Z tego powodu warto zapoznać się z cechami charakterystycznymi tego procesu rozrostowego oraz towarzyszącym mu szerokim spektrum objawów klinicznych.

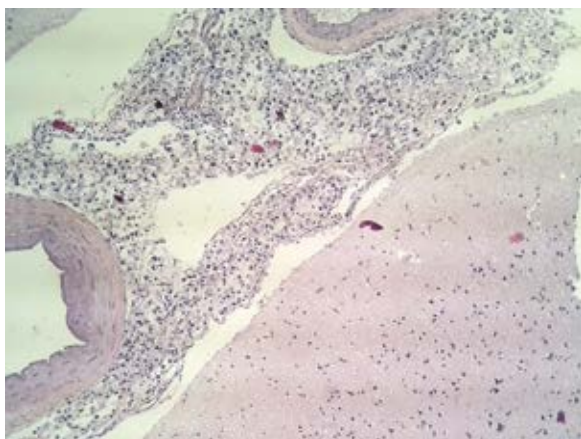
Opis przypadku

Pacjent 63-letni został przyjęty na Oddział Neurologii z powodu nasilonych zawrotów głowy z towarzyszącym podwójnym widzeniem, bólem głowy, nudnościami i drętwieniem rąk. Dolegliwości pojawiły się dzień przed przyjęciem, z nasileniem po nocy. Pacjent był diagnozowany początkowo na Oddziale Laryngologii z powodu głuchoty ucha prawego i głębokiego niedosłuchu ucha lewego na 4 tygodnie przed przyjęciem do naszego Oddziału (wykonano MR mózgowia, angio-TK głowy i USG tętnic domózgowych, których wyniki były prawidłowe). Ponadto dotychczas nie był leczony z powodu chorób przewlekłych. Uczuleń i nietolerancji na leki i inne substancje nie zgłaszał. Diety nie stosował, nałogi i używki negował. Wywiad środowiskowy i rodziny był bez znaczenia. Przy przyjęciu obserwowano wysokie wartości ciśnienia tętniczego (170/110 mmHg) oraz tachykardię (110/min). W badaniu neurologicznym stwierdzono: przytomny, niespokojny, mowa dyzartryczna, niewielka duszność wdechowa, głuchota ucha prawego, głęboki niedosłuch ucha lewego, odruchy gardłowe i podniebienny — obecne, mierne napinanie fałdów podniebiennie-gardłowych, obustronne cechy centralnego uszkodzenia nerwu VII, nieznaczne zbaczanie języka na lewo, siła mięśniowa kończyn bez deficytu, nieznacznie obniżone napięcie mięśniowe w kończynach lewych, ataksja kończyn dolnych, obustronnie zachowany odruch podeszwy. W Izbie Przyjęć wykonano TK głowy i stwierdzono ognisko hypodensji

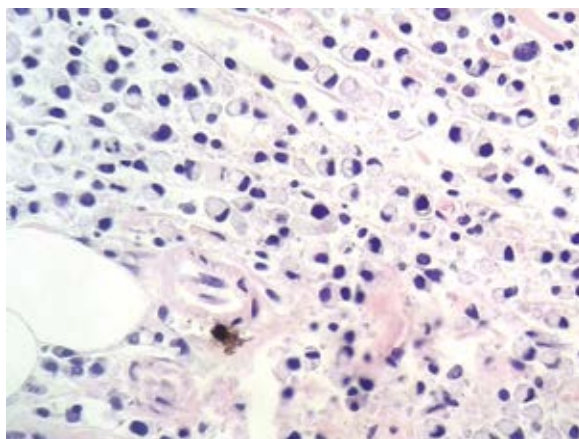
w lewej półkuli mózgu, hypodensyjne ogniska wokół rogów czołowych obu komór bocznych oraz drobne jamy malacyjne na poziomie jąder podkorowych. Wykonano punkcję lędźwiową, uzyskując płyn o podwyższonej cytozie (66 kom/uł), obniżonym poziomie glukozy (< 20 mg/dl), podwyższonym poziomie kwasu mlekowego (9,6 mmol/l), nieznacznie podniesionym poziomie białka (67 mg/dl). W rozmazie PMR stwierdzono 2% segmentów, 6% komórek międzybłonka, 92% limfocytów. Wykonano próbę Rt23. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: nadczynność tarczycy (0,13 μ U/ml), podwyższone CRP (3,5) i OB (49 mm), nadpłytkowość ($546 \times 10^3/\mu$ l), leukocytozę ($23 \times 10^3/\mu$ l), obniżony poziom kwasu moczowego (3,0 mg/dl), hiponatremię (133 mmol/l), wydłużony czas protrombinowy (12,9 s), podwyższony fibrynogen (451 mg/dl). Do leczenia włączono ceftazidime, metronidazol, acyklowir, dexamethasone, mannitol, enoksaparynę, furosemidum, atorvastatynę, perindopril, diazepam, kwas acetylosalicylowy. Założono zgłębnik nosowo-żołądkowy ze względu na zaburzenia połykania. Ze względu na spadek saturacji krwi do 86% zastosowano tlenoterapię bierną. W drugiej dobie hospitalizacji stan ogólny i neurologiczny pacjenta uległ znacznemu pogorszeniu, nasiliły się zaburzenia połykania, wystąpiła burza wegetatywna. Pomimo wlewów beta-bloka nie udało się zwolnić akcji serca. Następnie doszło do zatrzymania krążenia. Pacjent został skutecznie resuscytowany, a następnie ponownie wstąpiło NZK i pomimo długotrwałego prowadzenia RKO nie udało się przywrócić akcji serca i oddechu. Wystąpiono o sekcję ogólną zwłok i sekcję mózgu. Po badaniu patomorfologicznym ustalono, że całość obrazu przemawia za nowotworem typu MANEC umiejscowionym w żołądku, z rozsiewem głównie do opon mózgu, pnia mózgu i płuc (ryc. 1–4).

W badaniu immunohistochemicznym stwierdzono dodatni marker CHR chromograniny i CK 20 cytokeratyny oraz ujemny CK 7 cytokeratyny (ryc. 5).

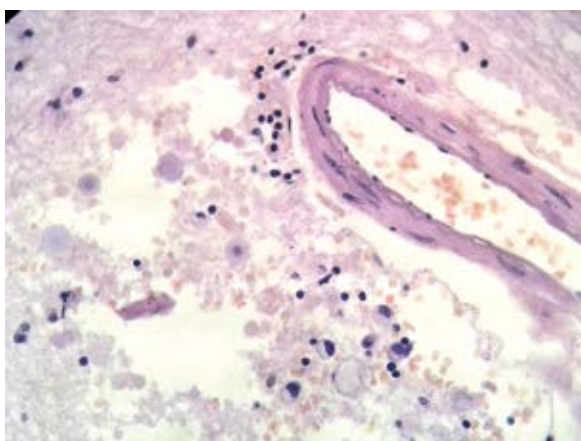
Krótki okres pobytu na naszym Oddziale nie pozwolił na poszerzenie diagnostyki między innymi o porównawcze MRI mózgowia. W kolejno otrzymywanych wynikach badań stwierdzono prawidłowy poziom przeciwciał przeciwko Borrelia oraz ujemny posiew płynu mózgowo-rdzeniowego.



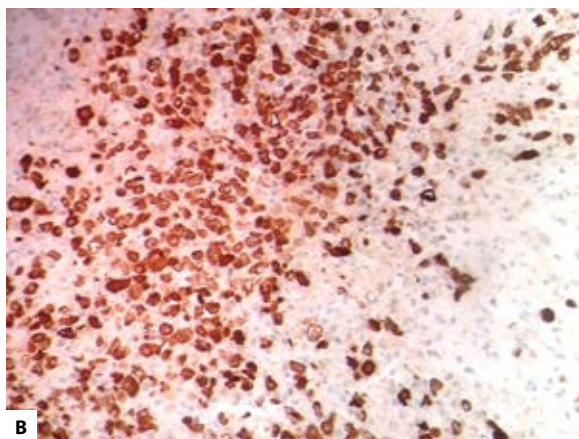
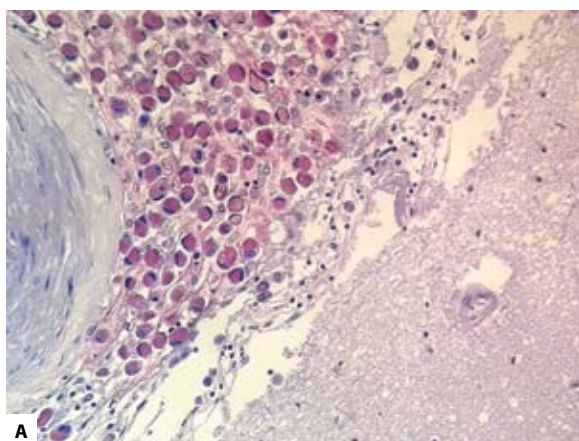
Rycina 1. Widoczny naciek z komórek sygnetywowych w oponach mózgu (preparat sekcyjny)



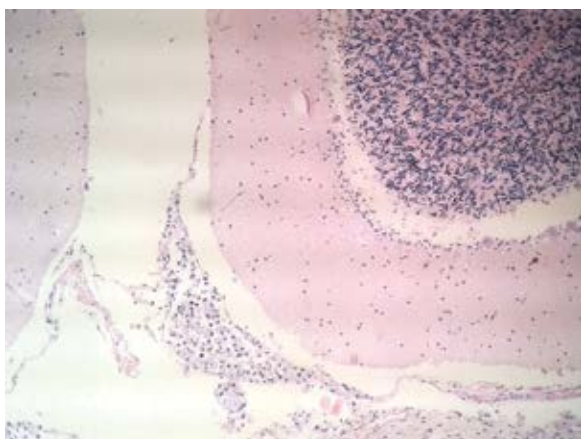
Rycina 4. Widoczny obraz histopatologiczny guza żołądka (preparat sekcyjny)



Rycina 2. Widoczny w pniu mózgu obrzęk oraz ognisko rozmiękania z naciekiem atypowych komórek sygnetywowych (preparat sekcyjny)



Rycina 5. A. Widoczny naciek z komórek sygnetywowych w oponach mózgu po wybarwieniu mucykarminem na obecność śluzu; **B.** Widoczne dodatnie barwienie na obecność niespecyficznego markera guzów neuroendokrynnych, jakim jest chromogranina A (CgA, *chromogranin A*), która jest białkiem produkowanym, magazynowanym i uwalnianym z tkanek neuroendokrynnych



Rycina 3. Widoczny w oponach mózdzku naciek z atypowych komórek sygnetywowych (preparat sekcyjny)

Omówienie

Mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MANEC — *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*) jest rzadkim złośliwym nowotworem o złożonym utkaniu, składającym się z gruczolakoraka oraz z komponentu neuroendokrynnego. Zgodnie z nową klasyfikacją World Health Organization (WHO) z 2010 roku zmieniono nazewnictwo nowotworów neuroendokrynnych (NEN — *neuroendocrine neoplasms*), wykorzystując to określenie dla całości tej grupy nowotworów. Określenie „guzy neuroendokryne” (NET — *neuroendocrine tumors*) obejmuje nowotwory wysoko zróżnicowane, określane w stopniowaniu patomorfologicznym jako G1 (NET G1) lub G2 (NET G2). Dodatkowo wyróżnia się raki neuroendokryne (NEC — *neuroendocrine carcinoma*) oraz raki mieszane o utkaniu gruczołowo-neuroendokrynym (MANEC — *mixed adenoneuroendocrine carcinoma*).

Po przeszukaniu bazy PubMed nie spotkaliśmy opisu zmian przerzutowych typowych dla MANEC w oponach mózgu, pniu mózgu i płucach.

Termin MANEC obejmuje nowotwory o utkaniu zróżnicowanego gruczolakoraka oraz raka neuroendokrynnego o wysokiej złośliwości (alternatywna nazwa historyczna). Rakowiak z komórek pozakubkowych (*ex-goblet cell carcinoma*) jest odrębną jednostką kliniczno-patologiczną, która nie została w przeszłości zaliczona do grupy MANEC. Guzy neuroendokryne (NET — *neuroendocrine tumours*) charakteryzują się mechanizmami gromadzenia prekursorów amin biogennych oraz ekspresją specyficznych białek receptorowych na swojej błonie komórkowej, co jest pomocne przy lokalizacji guzów oraz ustalaniu strategii leczenia. Nowotwory o typie NET odróżniają się pomiędzy sobą wydzielanymi przez komórki substancjami, czynnością hormonalną lub jej brakiem, objawami klinicznymi, charakterystycznymi cechami histopatologicznymi oraz rokowaniem. NET pochodzą z gruczołów wydzielania wewnętrznego (przysadka, przytarczyce, rdzeń nadnercza) oraz dodatkowo z komórek rozlanego systemu endokrynnego, o lokalizacji w ścianie przewodu pokarmowego, trzustce, tarczycy, grasicy czy oskrzelach. Guzy NET pochodzące z układu pokarmowego (GEP-NET — *gastro-entero-pancreatic*) stanowią większość tego typu guzów (ponad 60% wszystkich NET). Do połowy lat 90. używano różnych synonimów na określenie tych nowotworów, między innymi rakowiaka (*carcinoid*), APUD-oma, wyspiaka (*islet cell tumor*) lub guza z komórek Kulczyckiego.

Zapadalność na nowotwory neuroendokryne (na podstawie danych z bazy SEER — Surveillance Epidemiology and Results) wzrosła w ciągu ostatnich 30 lat pięciokrotnie, co ma związek z lepszą diagnostyką. Nowotwory neuroendokryne stwierdza się z podobną częstością u kobiet i u mężczyzn, a szczyt zachorowalności występuje po 50. r.ż. Jedynie zachorowania na GEP-NEN wyrostka robaczkowego

obserwuje się na ogół przed 30. r.ż. [1]. Spośród guzów neuroendokrynnych trzustki 10–15% mogą stanowić guzy genetycznie uwarunkowane, np. VHL (zespół von Hippel-Lindaua), MEN1 (zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1) [1]. Występują one ok. 15 lat wcześniej niż guzy sporadyczne.

W uaktualnionej klasyfikacji histopatologicznej GEP-NEN, opublikowanej w 2010 r., za główny element przyjęto stopień dojrzałości histologicznej nowotworu, gdyż jest on, w odróżnieniu od innych parametrów oceny patomorfologicznej GEP-NEN, wspólny dla całej grupy i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu. Ze względu na indolentny przebieg choroby u większości chorych rozpoznanie ustala się dopiero w stadium przerzutowym.

Objawy kliniczne mogą być niespecyficzne, wynikać z masy guza bądź (w 20–50% przypadków) substancji wydzielanych przez nowotwory GEP-NEN [2]. Występowanie objawów zależnych od aktywnych substancji częściej obserwuje się u chorych z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki oraz pochodzącymi ze środkowego odcinka prajelita (*midgut* — dystalne jelito cienkie, wyrostek i początkowy odcinek jelita grubego) niż u pacjentów z guzami wywodzącymi się z przedniego odcinka prajelita (*foregut* — żołądek, dwunastnica) i tylnego odcinka prajelita — *hindgut* (dystalny odcinek jelita grubego i odbytnica) [1]. Klinicznie najczęściej stwierdza się objawy zespołu rakowiaka zależne od wydzielania głównie serotoniny, takie jak: zaczerwienienie skóry (*flush*), biegunka, zmiany zastawkowe w prawej części serca, bóle brzucha, objawy bronchospastyczne, skurcze mięśni, teleangiektazje, obrzęki, sinica, miopatia i rzadziej występujące objawy stawowe. Objawy kliniczne NEN trzustki zależą od produkowanych przez poszczególne nowotwory substancji, takich jak insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP — *vasoactive intestinal peptide*) czy somatostatyna. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) z 2011 roku wielkie znaczenie ma lokalizacja zmiany, która często decyduje o objawach klinicznych choroby, oraz stopień zaawansowania procesu rozrostowego [3].

Klinicznie jednoznaczna diagnostyka różnicowa pomiędzy nisko zróżnicowanym wielkokomórkowym rakiem neuroendokrynym, drobnokomórkowym rakiem neuroendokrynym i mieszanym rakiem gruczołowo-neuroendokrynym nie jest konieczna. Wszystkie trzy nowotwory wykazują podobny stopień agresywności i są podobnie leczone. Wyjątek stanowi MANEC o lokalizacji w przetyku, który nieco lepiej rokuje niż pozostałe dwa nowotwory, choć wyniki leczenia pozostają niekorzystne [4]. W diagnostyce różnicowej przytoczone powyżej kryteria pozwalają na odróżnienie MANEC od sygnetowatokomórkowego rakowiaka i gruczolaka związanego z rakiem, ponieważ żaden z nich

Tabela I. Rodzaje mieszanych zewnątrzwydzielniczych neuroendokrynych nowotworów przewodu pokarmowego, pogrupowanych w zależności od stopnia złośliwości [6]

1. mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
złośliwość wysokiego stopnia
— <i>mixed adenoma/adenocarcinoma</i> — NEC
złośliwość średniego stopnia
— <i>mixed adenocarcinoma-G1/G2 NET*</i>
— <i>amphicrine carcinoma</i>
2. mixed adenoneuroendocrine tumor (MANET) — provisional category
złośliwość niskiego stopnia
— <i>adenoma</i> — NET*

*G1–G2 zgodnie z klasyfikacją WHO 2010; NEC — słabo zróżnicowany neuroendokryny rak; NET — guz neuroendokryny

nie posiada nisko zróżnicowanego komponentu neuroendokrynnego [5].

W diagnostyce MANEC istotna jest standaryzacja metod oceny ekspresji Ki67 (aktywność proliferacyjna określana indeksem proliferacyjnym Ki-67 na podstawie badania immunohistochemicznego z użyciem przeciwciała MIB1), ponieważ obecnie w większości ośrodków badanie to opiera się na subiektywnej ocenie patomorfologa (tab. I).

Należy zaznaczyć znaczną rozpiętość objawów klinicznych zależną od wydzielniczych struktur wchodzących w skład guza.

Proces leczniczy jest uzależniony od rozpoznania histopatologicznego. Radykalne leczenie operacyjne jest jedyną skuteczną metodą, a jego efekt zależy od prawidłowego przed- i śródoperacyjnego zlokalizowania zmiany nowotworowej. Zabieg operacyjny jest możliwy na każdym etapie zaawansowania choroby. W chorobie ograniczonej stanowi szansę na wyleczenie. W procesie zaawansowanym, z uwagi na specyfikę NEN, stosuje się dodatkowo bioterapię z użyciem znakowanych analogów somatostatyny, radioterapię izotopową, chemioterapię oraz nowe metody terapii celowanej [3]. W przypadku chorych ze zmianami przerzutowymi ograniczonymi do wątroby operacja z intencją wyleczenia poprawia rokowanie (odsetek osób przeżywiających 5 lat wynosi 60–80%) i jest metodą preferowaną w stosunku do metod ablastycznych [7]. Jednak zakwalifikowanie chorych do operacyjnego usunięcia zmian w wątrobie jest możliwe, jeżeli stopień zróżnicowania nowotworu jest wysoki lub pośredni (G1 lub G2), a zmiany są operacyjne, pacjent nie ma niewydolności prawokomorowej serca (kardiologiczny zespół rakowiaka) ani nie zdiagnozowano u niego nieoperacyjnych przerzutów w węzłach chłonnych lub przerzutów odległych poza jamę brzuszną czy w otrzewnej [7]. Przeszczepienie wątroby można zapro-

ponować pacjentom z przerzutami NEN w wątrobie, u których występują zagrażające życiu objawy związane z czynnością hormonalną NEN, odporne na inne dostępne metody leczenia, ale również u chorych z nieczynnymi hormonalnie a uogólnionymi, nieoperacyjnymi zmianami przerzutowymi w wątrobie, także nieodpowiadającymi na stosowane wcześniej dostępne formy leczenia [8]. Leczenie termoablacyjne zmian przerzutowych w wątrobie może nie tylko zmniejszać czy usuwać ogniska nowotworowe, lecz też (w niektórych przypadkach) zmniejszać nasilenie lub powodować całkowite ustąpienie objawów związanych z czynnością hormonalną zaawansowanego NEN [9]. Podstawowym sposobem ograniczenia objawów związanych z czynnością hormonalną NEN jest stosowanie analogów somatostatyny (długo działających) raz w miesiącu w dawce 20–30 mg domięśniowo (oktreotyd) lub 90–120 mg podskórnie (lanreotyd). Okresowo, np. w czasie przedoperacyjnym, niezbędne może się okazać podanie (podskórne lub dożylnie) preparatów krótko działających w ramach prewencji ewentualnego przełomu związanego z gwałtownym uwolnieniem serotoniny. Jeżeli występuje brak skuteczności analogów somatostatyny, można rozważyć użycie IFN- α [10]. Chemioterapia systemowa jest zalecana w przypadku NEN trzustki, rozsianych NET G2 typu *foregut* oraz NEC G3 niezależnie od punktu wyjścia nowotworu. Do wyboru mamy streptozotocynę z 5-fluorouracylem lub doksorubicyną, temozolomid i kapecytabinę, zaleca się też stosowanie cisplatyny i etopozydu [11]. Radioterapię izotopową przy zastosowaniu analogów somatostatyny (DOTA-TOC, DOTA-TATE) oznakowanych ^{90}Y lub ^{177}Lu można zastosować, gdy mamy do czynienia z rozsiyanymi NET G1–2, zarówno czynnymi, jak i nieczynnymi hormonalnie, bez względu na punkt wyjścia nowotworu, ale z wymaganą ekspresją receptorów somatostatynowych potwierdzoną badaniami obrazowymi (scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów somatostatyny lub ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/TK) lub też badaniem immunohistochemicznym [12]. Inhibitor kinazy tyrozynowej mTOR (ewerolimus) oraz inhibitor wielu kinaz tyrozynowych (sunitynib) tworzą zupełnie nowe możliwości leczenia celowanego chorych na zaawansowane NEN [13]. Badania kontrolne pacjentów z zaawansowanym NEN obejmują badania obrazowe (TK, MR) oraz oznaczenie markerów swoistych dla tej grupy nowotworów (CgA oraz ewentualnie markery swoiste dla określonych typów guzów) — w przypadku NET G1–2 badania te powinno się wykonywać co 3–6 miesięcy. Oceny ekspresji receptorów somatostatynowych (scyntygraficzna lub przy użyciu ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/TK) należy dokonywać raz na 18–24 miesięcy lub wcześniej, w zależności od wyników badań obrazowych lub poziomów markerów. W przypadku NEC G3 wymienione badania należy wykonywać co 2–3 miesiące [14].

Odsetek 5-letnich przeżyć w przerzutowych nowotworach neuroendokrynych jest podobny do odsetka 5-letnich przeżyć w innych nowotworach przerzutowych i wynosi od 4% w rakach neuroendokrynych do 35% w NET G1 i G2 [3]. Aby unaocnić, jak rzadko występują tego rodzaju nowotwory, warto powołać się na badanie niemieckie, obejmujące pacjentów z Narodowego Centrum Chorób Nowotworowych, które w ciągu 3 lat zgromadziło dane o 30 pacjentach [15].

W wymienionym przypadku początek objawów należy rozważyć od przyczyn hospitalizacji na Oddziale Laryngologii, związanych z głuchotą i pogorszeniem słuchu. Wykonane wtedy badania neuroobrazowe nie wykazały patologii prawdopodobnie ze względu na wczesny okres zachorowania. W trakcie pobytu na Oddziale Neurologii wstępnie rozpoznano udar niedokrwienny lewej półkuli mózdzku. Ze względu na obraz płynu mózgowo-rdzeniowego zastosowano empiryczne leczenie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Nasilone objawy wegetatywne nie reagujące na leczenie, trudności w polykaniu, spadki saturacji sugerowały patologię w zakresie pnia mózgu. Biorąc pod uwagę całość obrazu klinicznego oraz wynik sekcji zwłok, należy w diagnostyce różnicowej zawsze brać pod uwagę rzadkie przyczyny zachorowań.

Wnioski

1. W diagnostyce różnicowej należy zawsze brać pod uwagę rzadkie przyczyny zachorowań.
2. Dodatkową trudnością w rozpoznaniu MANEC jest różnica w nazwach w zależności od piśmiennictwa i kraju pochodzenia artykułu oraz brak polskich odpowiedników niektórych nazw nowotworów.
3. Dopiero rzetelna analiza histopatologiczna jest w stanie wykryć nowotwory z tej grupy.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Lek. Mariusz Głuszak

Klinika Neurologii Klinicznego Szpitala Wojewódzkiego Nr 1
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie
ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów
e-mail: mariusz-gluszak@wp.pl

Otrzymano: 12 września 2016 r.

Przyjęto do druku: 21 lutego 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Kolańska-Ćwikła A. Sprawozdanie z kursu "Advanced course in diagnosis and treatment of NET'S" zorganizowanego przez Klinikę Onkologii Endokrynologicznej. *Onco Review* 2013; 3: 51–56.
2. Li Y, Yau A, Schaeffer D i wsp. Colorectal glandular-neuroendocrine mixed tumors: pathologic spectrum and clinical implications. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 413–425.
3. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D i wsp. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynol Pol* 2008; 59: 41–56.
4. Rouse RV. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the G1 tract, Department of Pathology, Strandford University School of Medicine (original posting/last update: 1/25/15).
5. Zheng SL, Yip VS. Intrahepatic bile duct mixed adenoneuroendocrine carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2015; 10: 204. doi: 10.1186/s13000-015-0439-1.
6. La Rosa S, Marando A, Sessa F i wsp. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers (Basel)* 2012; 4: 11–30.
7. Pavel M, Baudin E, Couvelard A i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157–176.
8. Reddy SK, Clary MB. Neuroendocrine liver metastases. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 853–861.
9. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A i wsp. Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 2008; 32: 930–938.
10. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E i wsp. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors — well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87: 8–19.
11. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V i wsp. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *Eur J Cancer* 2004; 40: 515–520.
12. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL i wsp. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
13. Hirabayashi K, Zamboni G, Nishi T i wsp. Histopathology of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *Front Oncol* 2013; 3: 2 (<https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00002>).
14. Pape U, Perren A, Niederle B i wsp. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135–156.
15. Apostolidis L, Bergmann F, Jaeger D i wsp. Dep. of Medical Oncology, National Center for Tumor Diseases, University Hospital Heidelberg, Germany; Institute of Pathology, University Hospital Heidelberg, Germany; National Center for Tumor Diseases, University Hospitals Heidelberg, Germany. Treatment outcomes of patients with mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC). *J Clin Oncol* 2015; 33: e.15187.