

CASE REPORT

같은 종양에서 깊이에 따라 분포된 혼합형 신경내분비-비신경내분비 암의 증례: 2010년 세계보건기구에서 정의한 혼합형 샘-신경내분비 암 정의에 부합하지 않는 암

정준호, 정경원, 김재현, 김성은, 문원, 박무인, 박선자

고신대학교 의과대학 내과학교실

Mixed Neuroendocrine-non-neuroendocrine Neoplasm of the Stomach that is Distributed in Depth on the Same Tumor: Inconsistent with the Definition of Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma in the 2010 World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System

Joonho Jeong, Kyoungwon Jung, Jae Hyun Kim, Sung Eun Kim, Won Moon, Moo In Park and Seun Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

A mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the stomach is a rare disease entity that was first defined by the World Health Organization (WHO) classification (2010) for tumors of the digestive system. According to the WHO classification (2010), MANEC is referred to as a tumor with both neuroendocrine and non-neuroendocrine neoplasms; each component of the tumor should be at least 30%. On the other hand, this cut-off value lacks clinical evidence and does not explain the characteristics and heterogeneity of this tumor. A 66-year-old male diagnosed with early gastric cancer (EGC) at a community hospital was referred to the Kosin University Gospel Hospital for further evaluation of gastric cancer. Esophagogastroduodenoscopy and EUS performed at the Kosin University Gospel Hospital revealed a sub-mucosal tumor-like component. In addition, a re-biopsy revealed a neuroendocrine tumor at different depths of the same tumor. The final pathologic-diagnosis through surgery revealed a mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm, which is inconsistent with the definition of MANEC. Clinicians should consider EUS when a tumor has atypical endoscopic findings, even if EGC has already been diagnosed. (*Korean J Gastroenterol* 2019;74:349-355)

Key Words: Stomach neoplasms; Adenocarcinoma; Neuroendocrine tumors; World Health Organization

서론

위장관 혼합샘신경내분비 종양은 1924년 Cordier¹에 의하여 외분비세포와 신경내분비 세포 요소를 모두 가진 종양으로, 처음 보고된 이후에 여러 가지 다른 이름으로 보고되어

왔다. 1987년 Lewin²은 이러한 종양을 혼합 종양(composite tumor or mixed tumors), 충돌 종양(collision tumor), 양분비 종양(amphicrine tumor) 등으로 분류하였고, 2010년 세계보건기구에서는 외분비 종양과 내분비 종양 중 각각의 요소가 적어도 30% 이상 되는 경우에 한하여 혼합샘신경내분비암

Received August 15, 2019. Revised September 4, 2019. Accepted September 30, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 정경원, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Kyoungwon Jung, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-6103, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: forjkw@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5324-7803>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

(mixed adenoneuroendocrine carcinoma, MANEC)이라고 정의하였다.³ 그러나 세계보건기구가 정의한 혼합샘신경내분비암은 다양하게 발견되어 왔던 신경내분비-비신경내분비 혼합 종양의 일부만 포함하고 있으며, 병리의사와 임상 의사에게 혼란을 주기도 하였다.^{4,5} 위에서 발견되는 혼합샘신경내분비암종은 신경내분비 종양과 선암이 동반되는 경우로, 그 빈도는 한 후향적 연구에서 다른 신경내분비암종에 비하여 매우 낮았다는 보고가 있고,⁶ 전 세계적으로 40에 정도에 불과하다고 언급한 증례보고도 있으나^{7,8} 대규모 코호트를 대상으로 한 빈도에 대한 정확한 조사는 없는 실정이다. 본 증례에서는 국내에서 보고된 위에서 발생한 혼합 종양 혹은 혼합샘신경내분비암의 증례와 달리 하나의 종양에서 병변의 깊이에 따라 두

종양이 분포하고 있어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

66세 남자로 내원 2주 전 건강검진 목적으로 시행한 외부 병원 상부위장관 내시경에서 위선암으로 진단 후 악성 질환에 대한 추가적 평가 및 치료를 위하여 본원 소화기내과 외래를 경유하여 입원하였다. 가족력에서 특이 사항은 없었으며, 환자는 이전에 수술받은 병력이나 입원한 병력은 없었다. 고혈압으로 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker)를 복용 중이었고, 30년-갑의 현재 흡연자였으며, 일주일에 3-4회 이상, 1회 음주 시 소주 2병을 마시는 만성 음주자였다. 입원 시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5℃로 정상이었다. 급성 병색을 보이지는 않았고 의식은 명료하였다. 계통별 문진에서 특이 소견은 없었으며, 복부 진찰 및 기타 신체 진찰에서 특이 사항은 관찰되지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구 수 6,160/mm³ (중성구 45.9%, 림프구 38.9%), 혈색소 14.6 g/dL, 혈소판 189,000/mm³였고, 혈청 생화학 검사에서 아스파라진산 아미노전이효소 162 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 85 IU/L, 총 빌리루빈 0.97 mg/dL, 알칼리 인산분해효소 113 IU/L, 감마지티피 1,611 U/L, 총 단백 8.1 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 혈액요소질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL, 나트륨 138.2 mmol/L, 칼륨 4.14 mmol/L, 염화물 102.5 mmol/L, 아밀라아제 81 IU/L, 리파아제 47I U/L로 각각 확인되었다. 소변 검사에서 비중은 1.028, 요단백 trace, 혈뇨와 농뇨는 관찰되지 않았다. 혈액응고 검사에서 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 39.5초, 프로트롬빈 시간은 14.4초(INR, 1.12)로 특이 소견은 없었고, 고감도 C-반응단백은 0.852 mg/dL로 정상 범위였다. 종양 표지자 검사에서 암항



Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy findings at an outside hospital. The picture showed a 1.4×0.8 cm sized mucosal elevation with central ulceration at the greater curvature side of the distal antrum.

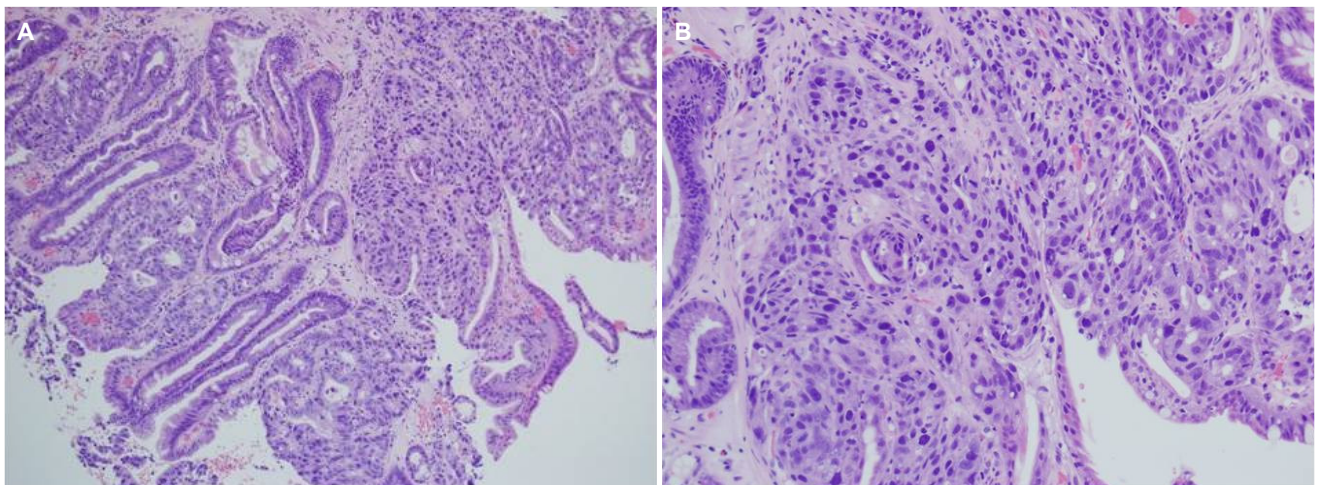


Fig. 2. (A) Pathology findings of the outside hospital; it showed a moderately differentiated adenocarcinoma (H&E, ×40). (B) H&E, ×100 on the site of adenocarcinoma.

원 19-9 (CA 19-9)는 29.30 U/mL로 정상이었으나 암배아항원 (CEA)은 5.66 ng/mL로 경미하게 증가되어 있었다. 단순 흉부 및 복부 촬영에서 이상 소견은 없었고, 심전도에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 타 병원에서 시행한 상부위장관 내시경 사진을 재검토하였고(Fig. 1), 위 전정부 원위부에서 1.5×1.5 cm 크기의 융기된 점막 변화가 있었으며, 그 중심부에는 함몰된 부위가 동반되었다. 함몰된 부분의 경계는 지도상 모양으로 명확하지 않았고, 궤양성 표면은 다소 불규칙해 보였으며, 그 주위 점막의 일부분에서 발적이 관찰되었다. 외부 병원에서 시행한 조직 검사를 재확인한 결과 중등도 분화도를 보이는 위선암으로 확인되었다(Fig. 2). 본원에서 재시행한 내시경 소견에서 동일 부위인 위 전정부 원위부에 융기된 점막 변화와 그 중심부에 경계가 불명확한 함몰 부위를 가지는 병변이 확인되었다. 함몰된 기저 부위는 노란색을 띄고, 함몰 부위 주변

점막이 비대칭적으로 발적을 보이는 병변으로 관찰되었다(Fig. 3). 병변의 깊이를 확인하기 위하여 내시경 초음파를 시행하였고, 주로 2층에서 기원한 동일에코를 보이는 1.3×0.4 cm의 난원형 병변으로 관찰되었고, 병변의 일부는 3층인 점막 하층을 침범하고 있음이 확인되었다(Fig. 4). 본원에서 재시행한 조직 검사에서는 1개의 고배율에서 3개의 유사분열수(3/1 high power field)를 보이며 synaptophysin, CD 56, chromogranin에 모두 양성을 보이는 신경내분비암(neuroendocrine carcinoma, NEC)으로 확인되었으며, Ki-67 지수는 30%로 확인되었다(Fig. 5). 이후 병기 설정을 위하여 흉부와 복부 전산화 단층촬영과 양전자 방출 컴퓨터단층촬영을 시행하였으며, 주위 및 원위부 림프절 전이와 원격 전이는 발견되지 않았다. 외과에 의뢰하여 복강경하 위아전절제술 및 위공장 문합술(distal gastrectomy with Billroth II anastomosis)을 시행하였다. 수술로 얻은 조직 검사에서 육안적 소견은 조기 위암

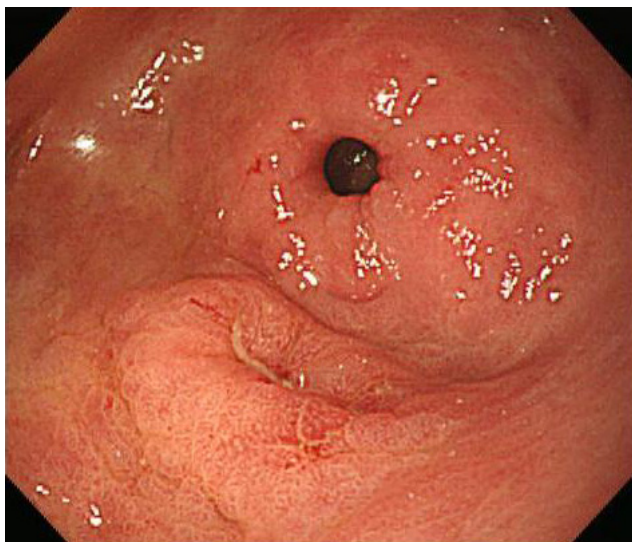


Fig. 3. Esophagogastroduodenoscopy findings at Kosin University Gospel Hospital showing a 2.0×0.8 cm sized mucosal elevation with central ulceration. The lesion also had an irregular surface and asymmetric hyperemic mucosal-change.

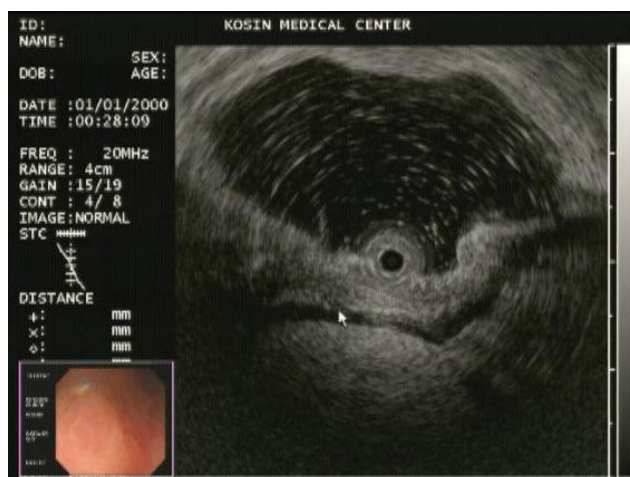


Fig. 4. Findings of endoscopic ultrasound at Kosin University Gospel Hospital showing a 1.3×0.4 cm sized isoechoic, and hypoechoic mass-like lesion with an ovoid shape. Some parts of the lesion invaded the submucosal layer.

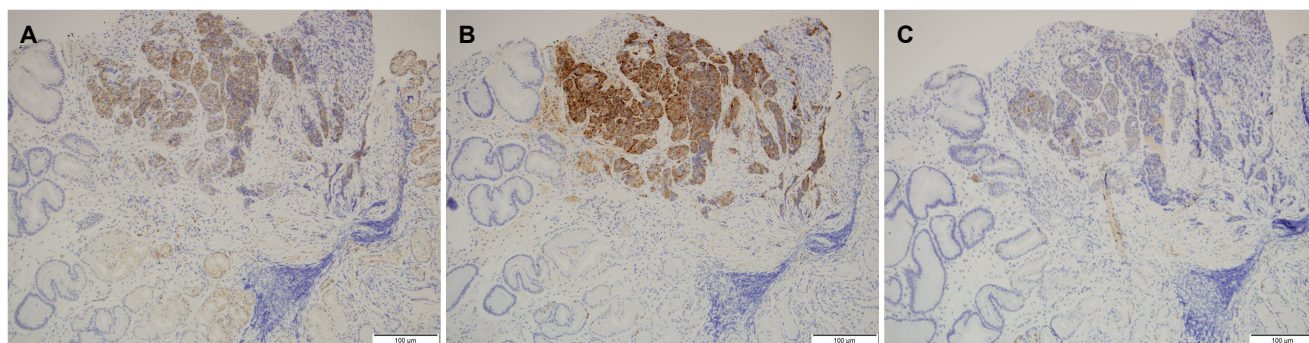


Fig. 5. According to the endoscopic biopsy at Kosin University Gospel Hospital, the pictures showed the characteristic results of immunohistochemistry shown in the neuroendocrine tumor (A: CD56, ×100; B: chromogranin, ×100; C: synaptophysin, ×100).

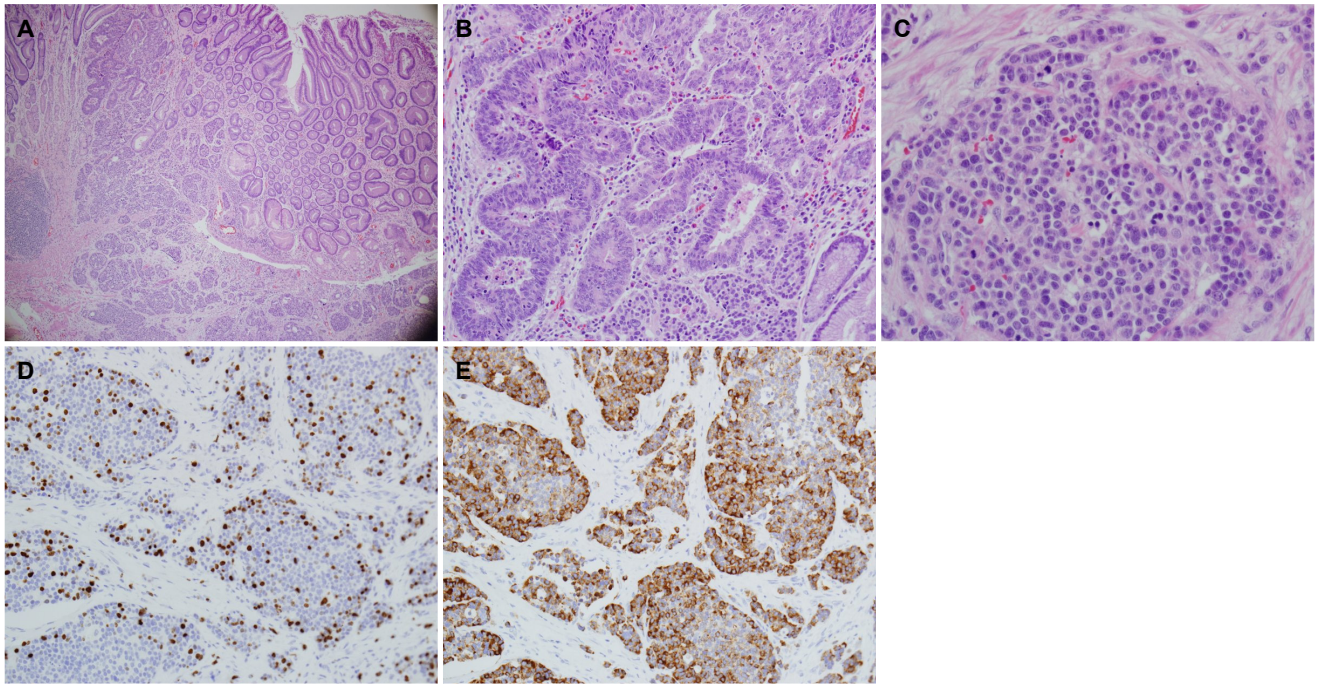


Fig. 6. Pathology results from a surgical specimen. The low magnification microscopy image showed that tubular adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma were distributed with depth (A: H&E, $\times 40$; B: tubular adenocarcinoma, H&E, $\times 100$; C: neuroendocrine tumor with 2 mitoses, $\times 100$; D: Ki-67 index, 20-30%; E: immunohistochemistry result of chromogranin, diffuse weak positive, $\times 100$).

IIa+IIc 형태를 보였으며, 현미경적 소견은 전체 종양의 20%를 차지하는 부분이 고유점막층까지 침범한 중등도 분화도의 관상 위선암이었고, 그 외 80%는 점막하층을 침범한 신경내분비 종양이었다. 유사분화도 수는 10개의 고배율당 6-7개를 보였으며, synaptophysin 양성, chromogranin 약양성, Ki-67 지수는 20-30%로 확인되었다(Fig. 6). 환자는 수술 후 특별한 합병증 없이 퇴원하였다. 주위 림프절 전이나 림프관 또는 혈관 침범이 없어 수술 후 보조 항암 요법까지는 고려하지 않고, 현재까지 외래에서 11개월째 경과 관찰 중이다.

고 찰

신경내분비 종양과 비신경내분비 종양이 동시에 존재하는 혼합 종양은 다양한 장기에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 빈도가 드문 질환임에도 불구하고 그 증례들이 수십 년간 보고되어 왔다.⁴ 최근에는 면역염색법의 발전과 그에 따른 임상에서의 적용, 내시경 초음파의 발전 등으로 인하여 과거에 비하여 신경내분비-비신경내분비 혼합 종양의 진단이 보다 명확해지고 있다. 그런데 이 혼합 종양은 혼합 종양의 구성을 이루는 각 종양의 종류와 그 조합들이 다양할 수 있어, 임상적으로 이질성을 가지고 있다.^{4,9} 또한, 널리 보고는 되었지만 드문 질환이다. 그래서 신경내분비-비신경내분비 혼합 종양에

대한 분류와 그 공통 병인에 대한 연구가 어렵고, 지금까지 이러한 혼합 종양에 대한 연구는 대부분 증례보고, 증례사례군 연구와 소수의 후향적 코호트 연구에 한정되어 있는 실정이다.

2010년 세계보건기구에서는 이러한 혼합 종양에 대하여 처음으로 혼합샘신경내분비암이라는 정의를 권고하였는데, 혼합 종양의 구성 성분 중 전체 종양의 특성에 크게 영향을 미치지 않는 부분을 배제하기 위하여 신경내분비 종양과 비신경내분비 종양의 구성이 각각 30% 이상 되어야 한다고 정의하였다.³ 그러나 이러한 정의는 몇 가지 문제점을 가지고 있는데 첫째, 30%라는 절단값(cut-off value)이 증명된 임상적 증거에 의한 값이 아니며, 어떤 임상적 의미를 가지는 것인지 명확하지 않는 것이다. 따라서, 혼합된 종양의 구성 및 구성비의 다양성을 제대로 반영하지 못하고 있으며, 혼합 종양의 분류와 그에 따른 적절한 치료를 어렵게 할 수도 있다는 문제점이 생기게 된다.⁴ 둘째, 신경내분비-비신경내분비 혼합 종양은 임상적으로 그리고 병리 및 면역표현형에서도 이질성을 가지는 질환인데,¹⁰ 혼합샘신경내분비암은 그 용어로 인하여 혼합 종양의 구성이 선암(adenocarcinoma)과 신경내분비암(NEC)으로만 생각될 여지가 있다는 것에도 문제점이 있다.⁴ 또한, 아직까지 신경내분비-비신경내분비 혼합 종양의 조직학적인 기원 및 공통된 병인은 알려져 있지 않으며, 치료와 추적 관찰에 대해서도 신경

내분비 종양과 달리 명확하게 나와 있지 않은 실정이다. 그래서 이러한 문제들에 대하여 La Rosa 등⁴은 혼합샘신경내분비암이라는 용어를 쓰기보다는 혼합신경내분비-비내분비종양(mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm, MiNEN)이라는 포괄적인 진단명을 사용하고, 병리 보고서에서 이 혼합 종양에 대한 세부적인 기술을 하는 것이 임상 의사로 하여금 예후와 치료에 대한 정보를 더 명확하게 주는 것이라 주장하였다(La Rosa 등⁴에 의하여 제시되었던 혼합신경내분비-비내분비종양이라는 용어는 체계의 경우, 2017년 세계보건기구의 체계신경내분비암 분류에서 혼합샘신경내분비암 대신 사용되었다).

2010년 세계보건기구에서 정의한 혼합샘신경내분비암을 포함한 혼합신경내분비-비내분비종양의 진단은 대개는 H&E 염색에서의 모양, 면역화학염색법, synaptophysin, CD 56, chromogranin 등의 신경내분비 종양에 대한 표지자, 고해상도 현미경에서 종양세포의 분열 수(mitotic counts/ high power field) 그리고 Ki-67 지수 등을 통하여 이루어진다.^{4,9,10} 그런데 이러한 혼합 종양의 진단에는 다음과 같은 이유로 주의를 기울여야 한다. 첫째로, 신경내분비 세포가 특정 표지자에 항상 반응을 보이지 않는 경우가 있으며,^{6,7,11} 둘째로, 혼합 종양의 수술 전, 후의 병리학적 진단의 일치도가 낮다는 점이다.¹² 앞서 언급하였듯이 혼합샘신경내분비암의 병인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으며, 여러 가지 가설들이 제시되고 있고 복잡한 요인들이 작용할 것으로 보이나 그 자료가 부족하여 아직까지 논란이 있는 실정이다.^{5,10}

혼합샘신경내분비암 혹은 혼합신경내분비-비내분비종양 혼합 종양의 예후는 종양의 병기와 신생물의 구성 요소와 분화에 따라 다르며,^{4,5,10} 여러 논문에서 순수 신경내분비암(pure NEC)과 비슷한 예후를 보여, 신경내분비암의 구성 성분이 혼합샘신경내분비암의 예후를 결정하는데 중요한 역할을 한다고 언급하였다.^{4,7,13,14} 보고된 바에 의하면, 대장 또는 맹장에서 발견된 혼합샘신경내분비암은 공격적인 행태를 보이며, 늦게 진단되는 경우가 많아 예후가 불량하고, 간 전이의 높은 위험이 있다고 한다.^{7,15} 한편, 위에서 발생한 고위험도 혼합신경내분비-비내분비종양(high grade gastric MiNEN) 혹은 혼합샘신경내분비암(gastric MANEC)의 경우 앞서 언급한 것과 상이하게 위의 신경내분비암(NEC)보다 예후가 좋다는 보고가 있었으나,^{9,16} 위에서 발생한 혼합신경내분비-비내분비종양 역시 타 장기의 혼합 종양과 마찬가지로 늦게 진단이 되는 경우가 많아 예후가 좋지 않고, 중간 생존율이 12개월 미만이라는 보고 또한 있었다.^{5,17} 그런데, 좋지 않은 예후를 보이는 이러한 보고가 종양의 생물학적인 특징이 관여하는 것인지 조기 진단의 어려움⁵ 때문인지에 대해서는 명확히 밝혀지지 않은 것으로 보인다. 이렇듯 현재까지도 위의 혼합샘신경내분비암(gastric

MANEC) 자체의 공통된 임상적 특징은 발견하지 못하였으나 위암으로 수술한 환자의 조직을 분석한 2011년 국내의 후향적 코호트 연구에서 혼합샘신경내분비암의 정의에 부합하는 위선암에 신경내분비암이 동반된 혼합 종양의 경우 림프절과 혈관 침범이 통계적으로 유의하게 높았다는 보고가 있었고,¹¹ 2018년 국내의 기관에서 보고된 위의 혼합샘신경내분비암(gastric MANEC)의 증례보고와 그 보고에서 언급되었던 4개의 증례와 문헌고찰에서도 림프절 전이 유무가 예후에 중요한 인자임을 추측하였다.⁸ 그리고 2018년에 발표된 혼합샘신경내분비암으로 진단된 160명의 환자를 대상으로 하고, 44명의 위, 식도에 발생한 혼합샘신경내분비암 환자가 포함된 외국의 다기관, 후향적 연구를 살펴보면, 종양의 위치를 보정한 뒤 분석하였을 때 Ki-67 지수가 가장 강력한 예후 인자였으며, Ki-67 지수 55%를 기준으로 하였을 때 Ki-67 지수가 55% 이상인 환자군에서 평균 생존 기간이 유의미하게 감소됨을 보였다.¹⁸ 2018년에 발표된 또 다른 후향적 연구에서는 33명의 위 혼합샘신경내분비암중(gastric MANEC)을 분석한 결과 환자의 나이, 병기, 재발 상태, 원격 전이가 나쁜 예후의 중요한 인자임을 보고하였다.¹⁰

치료와 추적 관찰에 대하여 지침이 있는 신경내분비 종양과 달리 위의 혼합샘신경내분비암의 치료와 치료 후 추적에 관해서는 명확히 정해진 바가 없다. 내시경적 점막하절제술을 치료로 선택하였다는 증례보고도 있으나¹⁹ 대부분의 문헌에서는 원격 전이가 없고, 수술이 가능하다면 수술을 치료의 주 방향으로 보고하고 있다.^{9,11,13,17} 그리고 일부 저자들은 몇 가지 증례보고들의 치료 성과를 근거로 들어 림프절 전이 혹은 원격 전이가 있더라도 고식적 수술과 항암 치료가 생존 기간을 향상시킬 수 있다고 제시하고 있다.⁵ 그런데 논란이 있음에도 불구하고 다소 효과가 기대되는 고식적 수술의 시도와는 달리 위의 혼합샘신경내분비암(gastric MANEC)의 치료에 있어서 항암 치료의 적용은 제한점이 더 많아 보인다. 먼저, 원격 전이가 없고 R0 resection을 시행한 경우 보조 항암 요법의 역할에 대한 확실한 연구가 없다. 또한, 원격 전이가 있거나 혹은 R1/R2 resection을 시행하였던 경우에 항암 치료를 하였다는 증례보고들이 있으나 항암제를 투여한 환자군의 조건이 다르며, 항암 치료의 결과 또한 상이하였다. 림프절 전이 및 타 장기 침범이 있었으나 수술 전 항암 치료, 고식적 수술, 이후 보조 항암 치료 그리고 방사선, 항암 동시 치료를 재발 방지 목적으로 시행하여 재발 없이 경과 관찰 중이라는 증례보고가 있었던 반면에,²⁰ 한 후향적 연구에서는 R0 resection에 비하여 R1/R2 resection을 시행한 환자들의 생존 기간이 통계적으로 유의미하게 짧음을 제시하였고, 이들에게 항암제를 투여하였으나 항암제 투여가 생존에 이익을 주지 못한다는 보고가 있었다.¹⁷ 그리고 투여되었거나 권고하고 있는 항암제의 종류와 용량이

일정하지 않아^{5,17,20} 혼합샘신경내분비암의 예후가 나쁜 경향을 보임에도 불구하고,^{5,17} 항암 치료가 표준화된 치료라고 보기에 는 아직 어려움이 있다고 생각된다.

본 증례는 1차 의료기관에서 시행한 상부위장관 내시경 및 조직 검사에서는 조기 위암(위선암)으로 나왔으나 본원에서 재시행한 상부위장관 내시경에서 상피하 종양이 의심되는 내시경적 소견이 관찰되었다. 이에 내시경 초음파를 시행하여, 2층에서 기원하여 3층을 침범하는 동일 혹은 저에코 종양을 관찰하였고 조직 검사를 재시행하였다. 본원에서 재시행한 조직 검사에서는 미분화형의 신경내분비 위암(poorly differentiated neuroendocrine gastric cancer)이 의심되었다. 따라서, 본 저자들은 주위 림프절 전이의 가능성을 고려하여 내시경적 절제술은 시행하지 않았고, 주위 혈관 침범이나 임파선 전이 등을 확인하는 것이 예후 및 추적 관찰에도 중요할 것으로 생각하여 위아전절제술을 시행하였다. 수술 후 최종 병리보고에서는 하나의 종양에서 병변의 깊이에 따라 점막층에서는 위선암, 점막하층에서는 신경내분비암이 확인되었고, 림프관 및 혈관 침범은 보이지 않았다. 종양의 전체적인 구성을 고려하면 위선암이 80%, 신경내분비암이 20%로, 세계보건기구에서 권고한 혼합샘신경내분비암의 정의에는 해당되지 않는 종양이었다. 본 저자들은 조기 위암의 형태로 전원된 환자에서 위 내시경과 내시경 초음파 소견, 재조직 검사를 통한 면역염색을 통하여 혼합신경내분비-비내분비종양(MiNEN)으로 진단하였고, 특히 국내에서 보고되었던 증례와 달리 종양의 깊이에 따라 두 가지 다른 조직학적 구성을 보이는 병변을 확인하였다.

결론적으로, 내시경 의사들은 내시경에서 조기 위암이 의심되더라도 내시경 소견에서 상피하 병변 요소와 같은 비전형적인 부분들이 관찰되면 추가적으로 내시경 초음파를 시행하여 감별 진단과 재조직 검사를 하는 것이 진단과 치료 결정에 도움이 될 것으로 판단된다. 또한, 혼합샘신경내분비암이 의심될 때 진단 겸 치료 목적을 위하여 내시경적 절제술을 고려해볼 수 있겠지만 앞서 문헌고찰에서 살펴보았듯이 진단 당시 림프절 및 혈관 전이의 위험성이 있고, 나쁜 예후를 보이는 환자가 많으므로 수술을 통한 확진 및 치료가 필요하다고 보여진다. 또한, 수술 후 보조 치료 및 재발 감시에 대한 표준화된 지침이 없으므로 현재로서는 해당 환자를 맡고 있는 임상여사의 주의 깊은 관찰이 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Cordier R. Les cellules argentaffines dans les tumeurs intestinales. *Arch Int Med Exp* 1924;1:59-63.
2. Lewin K. Carcinoid tumors and the mixed (composite) glandular-endocrine cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1987;11:Suppl 1:71-86.
3. Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol* 2014;25:186-192.
4. La Rosa S, Sessa F, Uccella S. Mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms (MiNENs): unifying the concept of a heterogeneous group of neoplasms. *Endocr Pathol* 2016;27:284-311.
5. Pham QD, Mori I, Osamura RY. A case report: gastric mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasm with aggressive neuroendocrine component. *Case Rep Pathol* 2017;2017:9871687.
6. Wang YH, Lin Y, Xue L, Wang JH, Chen MH, Chen J. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endocr Disord* 2012;12:30.
7. Gurzu S, Kadar Z, Bara T, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of gastrointestinal tract: report of two cases. *World J Gastroenterol* 2015;21:1329-1333.
8. Kim KH, Lee HJ, Lee SH, Hwang SH. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma in the stomach: a case report with a literature review. *Ann Surg Treat Res* 2018;94:270-273.
9. La Rosa S, Marando A, Sessa F, Capella C. Mixed adenoneuroendocrine carcinomas (MANECs) of the gastrointestinal tract: an update. *Cancers (Basel)* 2012;4:11-30.
10. Wu C, Bao W, Rao Q, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11:1499-1509.
11. Kim JJ, Kim JY, Hur H, Cho YK, Han SU. Clinicopathologic significance of gastric adenocarcinoma with neuroendocrine features. *J Gastric Cancer* 2011;11:195-199.
12. Xu TM, Wang CS, Jia CW, Qian JM, Li JN. Clinicopathological features of primary gastric neuroendocrine neoplasms: a single-center analysis. *J Dig Dis* 2016;17:162-168.
13. Pericleous M, Toumpanakis C, Lumgair H, et al. Gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma with a trilineage cell differentiation: case report and review of the literature. *Case Rep Oncol* 2012;5:313-319.
14. Kim TY, Chae HD. Composite neuroendocrine carcinoma with adenocarcinoma of the stomach misdiagnosed as a giant submucosal tumor. *J Gastric Cancer* 2011;11:126-130.
15. Ito H, Kudo A, Matsumura S, et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon progressed rapidly after hepatic rupture: report of a case. *Int Surg* 2014;99:40-44.
16. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* 2011;42:1373-1384.
17. Shen C, Chen H, Chen H, et al. Surgical treatment and prognosis of gastric neuroendocrine neoplasms: a single-center experience. *BMC Gastroenterol* 2016;16:111.
18. Milione M, Maisonneuve P, Pellegrinelli A, et al. Ki67 proliferative index of the neuroendocrine component drives MANEC prognosis. *Endocr Relat Cancer* 2018;25:583-593.
19. Lee JH, Kim HW, Kang DH, Choi CW, Park SB, Kim SH. A gastric composite tumor with an adenocarcinoma and a neuroendocrine carcinoma: a case report. *Clin Endosc* 2013;46:

280-283.

20. Yang G, Li D, Zheng F, Yang L. Long-term disease free survival of gastric mixed adenoneuroendocrine carcinoma treated with

multimodality therapy: a case report. *Mol Clin Oncol* 2018; 8:653-656.