



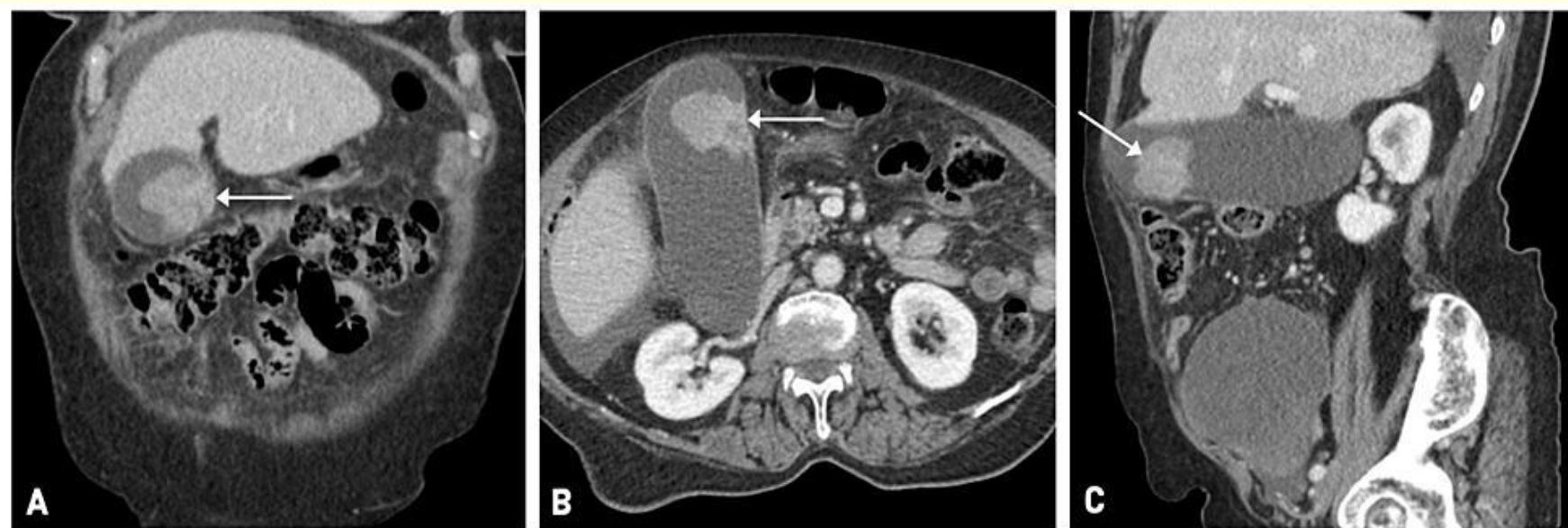
# Μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης επί εδάφους χρόνιας λιθιαστικής χολοκυστίτιδας: η σημασία της πρώιμης διάγνωσης.

Μαρίνα Μαρία Αντωνάρη<sup>1</sup>, Νικόλαος Καραντζός<sup>2</sup>, Παναγιώτης Νικολινάκος<sup>3</sup>, Αικατερίνη Τσατσάρη<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Αθήνα, Ελλάδα.  
<sup>2</sup> Β' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Λαϊκό Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.  
<sup>3</sup> Τμήμα Ουρολογίας, Chelsea and Westminster Hospital NHS Foundation Trust, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο.  
<sup>4</sup> Ιατρός Γενικής και Οικογενειακής Ιατρικής, Ιπτάμενη Ιατρός ΕΚΑΒ, Ελλάδα.

## INTRODUCTION

Σκοπός: Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στο μικροκυτταρικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα της χοληδόχου κύστης επί εδάφους χρόνιας λιθιαστικής χολοκυστίτιδας, με στόχο να αναδείξει την επιθετική βιολογία του όγκου, τη διαγνωστική δυσκολία και το γιατί η πρώιμη αναγνώριση μπορεί να αλλάξει την έκβαση.

Η **WHO 2022 ταξινόμει**: τα νευροενδοκρινικά καρκινώματα της χοληδόχου κύστης ως **poorly differentiated NECs**, ενώ τα μεικτά νεοπλασμάτα ταξινομούνται ως **MinEN** όταν τα δύο συστατικά υπερβαίνουν το **30%** το καθένα.



## METHODS AND MATERIALS

Υλικό- Μέθοδοι: Όλα τα δεδομένα αντλήθηκαν από ιατρικές βάσεις δεδομένων όπως το Pub med, Scopus, Cochrane κλπ.

## RESULTS

Η βιβλιογραφία έως το 2026 δείχνει ότι → **εξαιρετικά σπάνια και ιδιαίτερα επιθετική νεοπλασία. Μη ειδική κλινική εικόνα και δυσκολία προεγχειρητικού εντοπισμού.**

**Σε σύγχρονες σειρές ασθενών, η χολολιθίαση και η χρόνια χολοκυστική φλεγμονή εμφανίζονται συχνά ως υπόστρωμα:**

- Σε σειρά 37 ασθενών, **biliary disease καταγράφηκε στο 59.5% και cholecystolithiasis στο 43.2%**, ενώ στους ασθενείς με ριζική εκτομή το ποσοστό **biliary disease έφτασε το 78.9%**.
- Στην ίδια σειρά, η μέση συνολική επιβίωση ήταν 19 μήνες, ενώ η ριζική χειρουργική συνδέθηκε με σαφώς καλύτερη επιβίωση από την παρηγορική αντιμετώπιση.
- Νεότερη ανάλυση 31 περιπτώσεων έδειξε **median PFS 12 μήνες και median OS 36 μήνες**, με **ανεξάρτητους** δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες την αυξημένη AFP, το **μεικτό ιστολογικό υπόστρωμα** και την καθυστέρηση της επικουρικής χημειοθεραπείας.
- Παράλληλα, η πολυκεντρική μελέτη του 2022 σε 74 ασθενείς ανέφερε 1ετή, 3ετή και 5ετή συνολική επιβίωση **59%, 33% και 29%** αντίστοιχα, αναδεικνύοντας το **βαρύ ογκολογικό φορτίο της νόσου.**

## RESULTS

**Χρόνια φλεγμονή → Οξειδωτικό stress → DNA damage.**

Η **πατεταμένη** παρουσία χολολίθων προκαλεί **συνεχή μηχανικό ερεθισμό** και **ενεργοποίηση** φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα, ουδετερόφιλα), οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή **ROS** και **RNS**.

→ Προκύπτει οξειδωτική **βλάβη DNA**, **μεταλλάξεις** σε ογκοκατασταλτικά γονίδια (π.χ. TP53) και διαταραχή μηχανισμών **επιδιόρθωσης DNA**. (Frontiers Oncology 2025, systematic review).

**Μεταπλασία** επιθηλίου → **Νευροενδοκρινική** διαφοροποίηση

το φυσιολογικό επιθήλιο της χοληδόχου κύστης υφίσταται: **εντερική ή γαστρική μεταπλασία** ενεργοποίηση **stem-like** κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα αποκτούν ικανότητα νευροενδοκρινικής διαφοροποίησης μέσω: ενεργοποίησης **NOTCH signaling (αναστολή → NE phenotype)** έκφρασης **δεικτών** όπως **synaptophysin, chromogranin A, CD56** (WHO classification + recent reviews έως 2026).

Η χρόνια χολοκυστίτιδα δημιουργεί: **αυξημένα IL-6, TNF-α ενεργοποίηση STAT3 pathway αγγειογένεση μέσω VEGF** → ενισχύεται η καρκινογένεση και η μετάσταση. (Cochrane-integrated oncology data + reviews έως 2026).

Το **μικροκυτταρικό** καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από: **TP53 mutation (~70-90%) RB1 loss → ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός υψηλό Ki-67 index (>70%)** Αυτό εξηγεί την εξαιρετικά επιθετική βιολογική συμπεριφορά. (Springer 2024 review; Multi-case analyses).

Νεότερα δεδομένα (2024-2026) δείχνουν ότι η μετάβαση σε SCNEC δεν είναι μόνο γενετική αλλά και επιγενετική: **DNA methylation** αλλαγές **histone modifications microRNA dysregulation.** (Recent molecular oncology reviews 2025).

## DISCUSSION - CONCLUSIONS

Το κρίσιμο μήνυμα δεν είναι μόνο η σπανιότητα, αλλά η ανάγκη για **υψηλό** δείκτη υποψίας σε ασθενείς με **παραινόμενα** συμπτώματα **λιθιαστικής** χολοκυστίτιδας, **άτυπη** απεικόνιση ή **δυσανάλογη** βαρύτητα κλινικής εικόνας.

Η νεότερη βιβλιογραφία → η **έγκαιρη** διάγνωση, η **RO** ριζική εκτομή όταν είναι εφικτή και η **ταχεία έναρξη** πλατινούχου επικουρικής θεραπείας αποτελούν τον πιο **ουσιαστικό** θεραπευτικό άξονα, παρότι η **συνολική** πρόγνωση παραμένει φτωχή και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα δεν είναι ακόμη **πλήρως** τυποποιημένα.

Η πιο πρόσφατη ανασκόπηση του 2026 **τονίζει** επίσης ότι η καθυστέρηση αναγνώρισης και θεραπείας αυξάνει τη **θνητότητα**, ενισχύοντας την αξία της πρώιμης διάγνωσης ως καθοριστικού προγνωστικού βήματος.

## REFERENCES

- Chen C, Wang L, Liu X, et al. Clinical management and prognostic determinants of gallbladder neuroendocrine carcinoma: a retrospective study. World J Surg Oncol. 2024;22:XXX.
- Zhang Y, Li J, Zhou D, et al. Comprehensive clinical analysis of gallbladder neuroendocrine neoplasms: a multicenter study. Front Oncol. 2022;12:XXXX.
- Li X, Sun Q, Zhang H, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder: a clinicopathological analysis of 31 cases. Front Oncol. 2025;15:1686515.
- World Health Organization. Digestive system tumours. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2022.

## CONTACT

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS  
Email: antonarakim@gmail.com