

# ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΣ ΟΓΚΟΣ (NET) ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Τζιγκαλίδης Θεόδωρος <sup>1</sup>, Σκάνδαλου Ελένη <sup>2</sup>, Σκάνδαλος Ιωάννης <sup>3</sup>, Καμάς Αθανάσιος <sup>1</sup>, Ακριτίδου Δέσποινα <sup>4</sup>

(1) Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

(2) Παθολογική Κλινική, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου»

(3) Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

(4) Τεχνολόγος, Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ:** Η χοληδόχος κύστη αποτελεί εξαιρετικά σπάνια θέση ανάπτυξης νευροενδοκρινικών όγκων, συγκριτικά με τα υπόλοιπα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος.

**ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Η παρουσίαση των κυριότερων ιστολογικών και ανοσοϊστοχημικών χαρακτηριστικών του νεοπλασματος καθώς και των παραμέτρων εκείνων που καθορίζουν την πρόγνωση για τον ασθενή.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:** Νεαρός άνδρας 29 ετών, παρουσίαζε χρόνια άλγος στο δεξιό υποχόνδριο. Κατά τη διερεύνηση διαπιστώθηκε απεικονιστικά η παρουσία πολυποειδούς μάζας με αγγείωση, εντός της χοληδόχου κύστεως, οπότε και αποφασίστηκε η διενέργεια χολοκυστεκτομής. Κατά την μακροσκοπική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος αναγνωρίστηκε εξωφυτικός όγκος με λοβωτή επιφάνεια διαμέτρου έως 3 εκ. στην περιοχή του αυχένα του οργάνου.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του όγκου σε τομές Η&Ε ήταν συμβατά με αυτά του NET. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με τις κατάλληλες ανοσοϊστοχημικές χρώσεις.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Ο NET της χοληδόχου κύστεως θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί τόσο από το αδενοκαρκίνωμα καλής διαφοροποίησης όσο και από το νευροενδοκρινικό καρκίνωμα. Καθοριστικό ρόλο γι αυτό διαδραματίζουν αφενός η ανοσοϊστοχημεία και αφετέρου συγκεκριμένα μορφολογικά κριτήρια (πυρηνική ατυπία, νεκρώσεις, αριθμός μιτώσεων). Η πρόγνωση είναι άριστη στην πλειονηφία των περιπτώσεων, με το μέγεθος του όγκου να αποτελεί τον βασικότερο παράγοντα.

## ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

ΤΖΙΓΚΑΛΙΔΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ  
Γ.Ν.Θ. «ΑΓΙΟΣ ΠΑΥΛΟΣ»  
Email: theo.tzig.80@gmail.com

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χοληδόχος κύστη αποτελεί σπάνια θέση ανάπτυξης νευροενδοκρινικού νεοπλασματος (NEN) σε σύγκριση με τα υπόλοιπα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος. Στην πλειονηφία τους πρόκειται για όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (NEC) ενώ οι καλής διαφοροποίησης νευροενδοκρινικοί όγκοι (NET) είναι εξαιρετικά σπάνιοι στο συγκεκριμένο όργανο, και συνιστούν μόλις το 0,2% επί του συνόλου των NET. Εδώ, παρουσιάζουμε μία τυπική περίπτωση αυτού του νεοπλασματος με πλήρη εικόνα των απεικονιστικών και ιστολογικών του χαρακτηριστικών.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Άρρεν ασθενής 29 ετών, με ελεύθερο ιστορικό, προσήλθε για χειρουργική εκτίμηση άλγους στο δεξιό υποχόνδριο. Η κλινική εξέταση έδειξε ευρήματα συμβατά με χολοκυστίτιδα. Κατά τον εργαστηριακό έλεγχο, δεν βρέθηκαν παθολογικές τιμές για τους δείκτες χολόστασης ενώ οι δείκτες ηπατίτιδας ήταν αρνητικοί. Στην υπερηχογραφική εξέταση διαπιστώθηκε ευμέγεθες έμμοσχο πολυποειδές μόρφωμα στην περιοχή του αυχένα της χοληδόχου κύστεως (Εικόνα 1). Ο χοληφόρος πόρος ήταν διαβατός με φυσιολογικό εύρος ενώ δεν αναγνωρίστηκαν χολόλιθοι σε αυτόν ή στην χοληδόχο κύστη. Ακολούθησε η διενέργεια λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής.

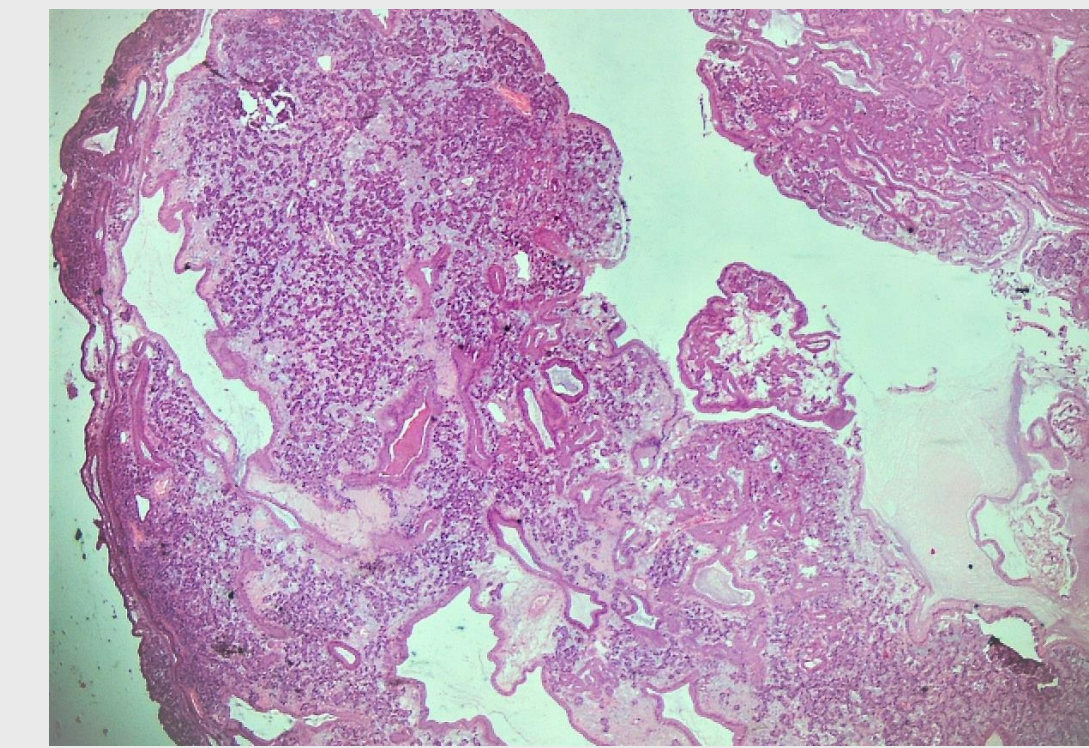
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά την μακροσκοπική εξέταση του παρασκευάσματος επιβεβαιώθηκε η παρουσία της πολυποειδούς βλάβης που περιγραφόταν απεικονιστικά, η οποία εμφάνιζε μέγιστη διάμετρο 3 εκ. χωρίς να αποφράσσει τον κυστικό πόρο.

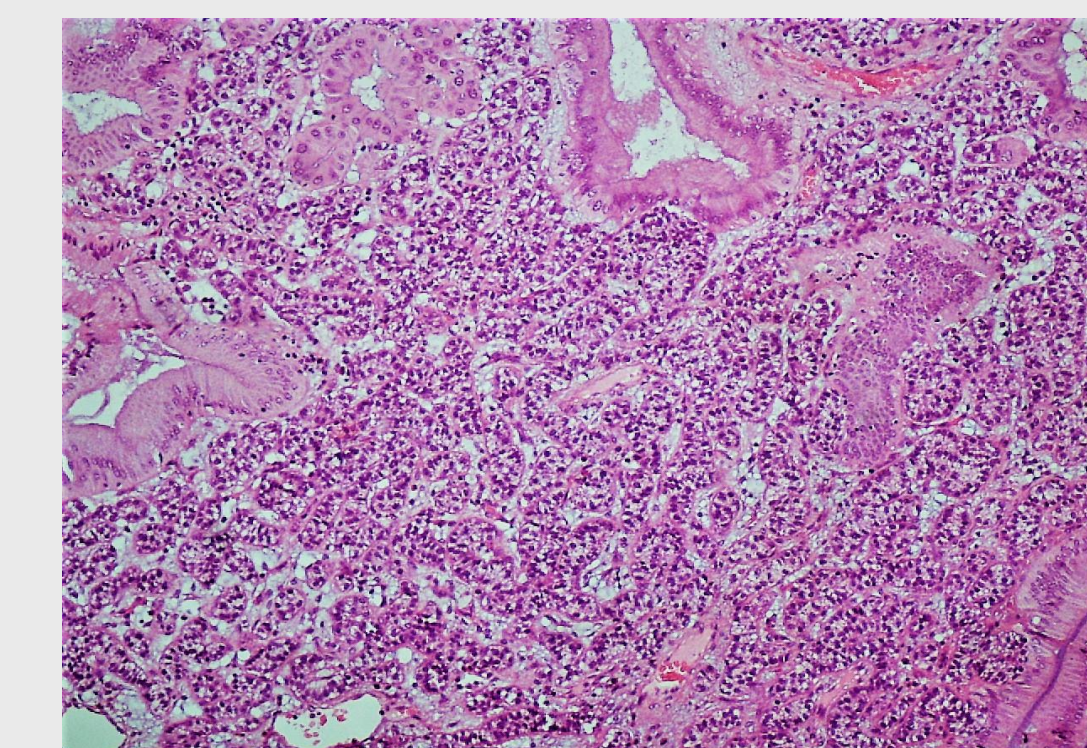
Η μικροσκοπική εξέταση σε τομές Η&Ε από την εξεργασία έδειξε ότι καλυπτικό επιθήλιο και αδένες χολικού τύπου με εστίες εντερικής μετάπλασης. Το στρώμα μεταξύ αυτών διηθούνταν από ομοιόμορφο κυτταρικό πληθυσμό, ο οποίος διατάσσονταν σε συμπαγείς νησίδες ή δοκίδες και διέθεταν μέσου μεγέθους υποστρόγγυλους πυρήνες με καλή κατανομή της χρωματίνης, μικρό πυρήνιο, και διαυγές κυτταρόπλασμα με σαφή κυτταρικά όρια (Εικόνες 2,3,4). Δεν παρατηρούνταν πυρηνοκίνησιες ενώ απουσίαζαν περιοχές νέκρωσης του νεοπλασματος.



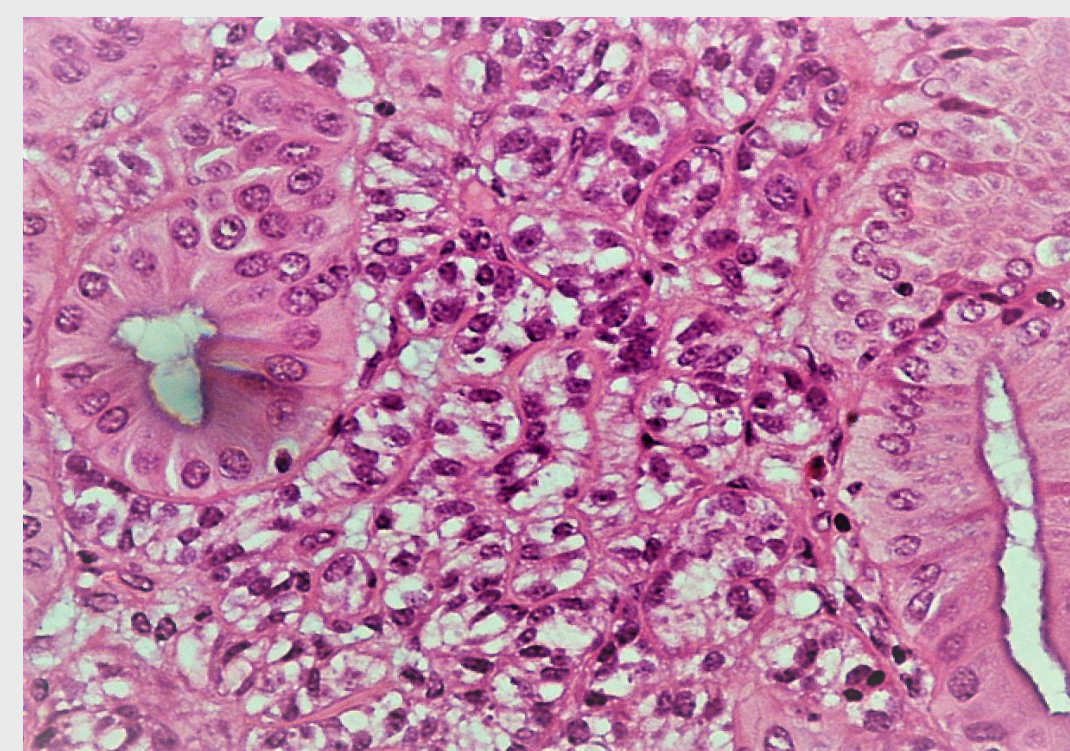
ΕΙΚΟΝΑ 1.



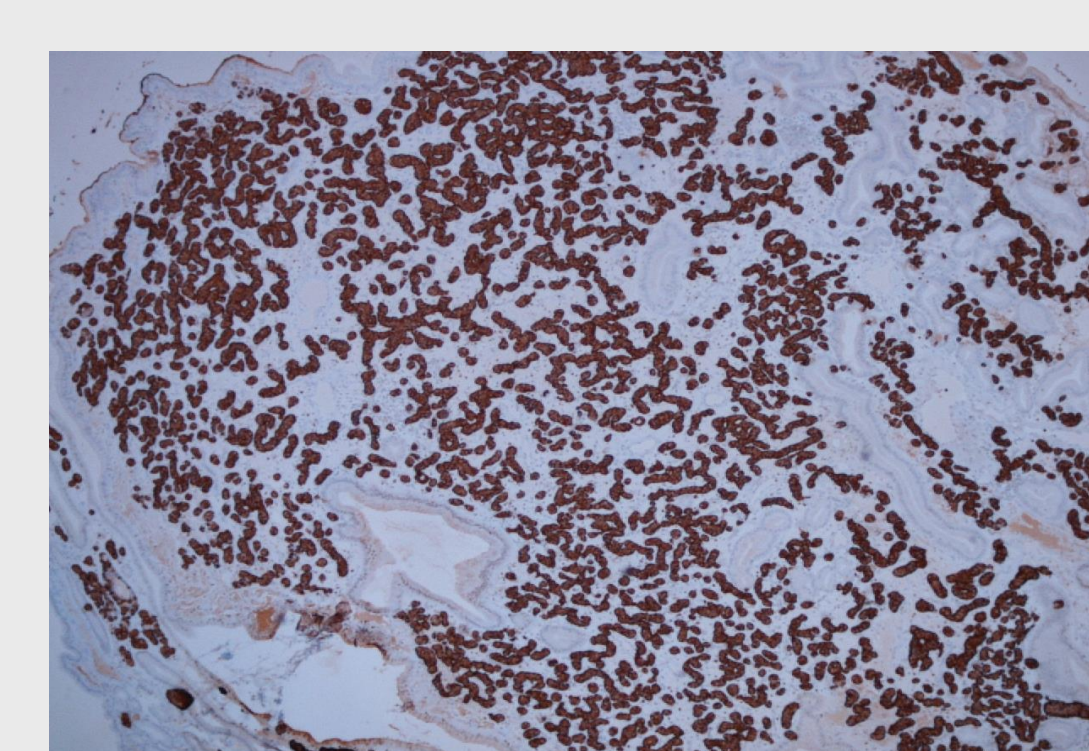
ΕΙΚΟΝΑ 2 Η&Ε x40.



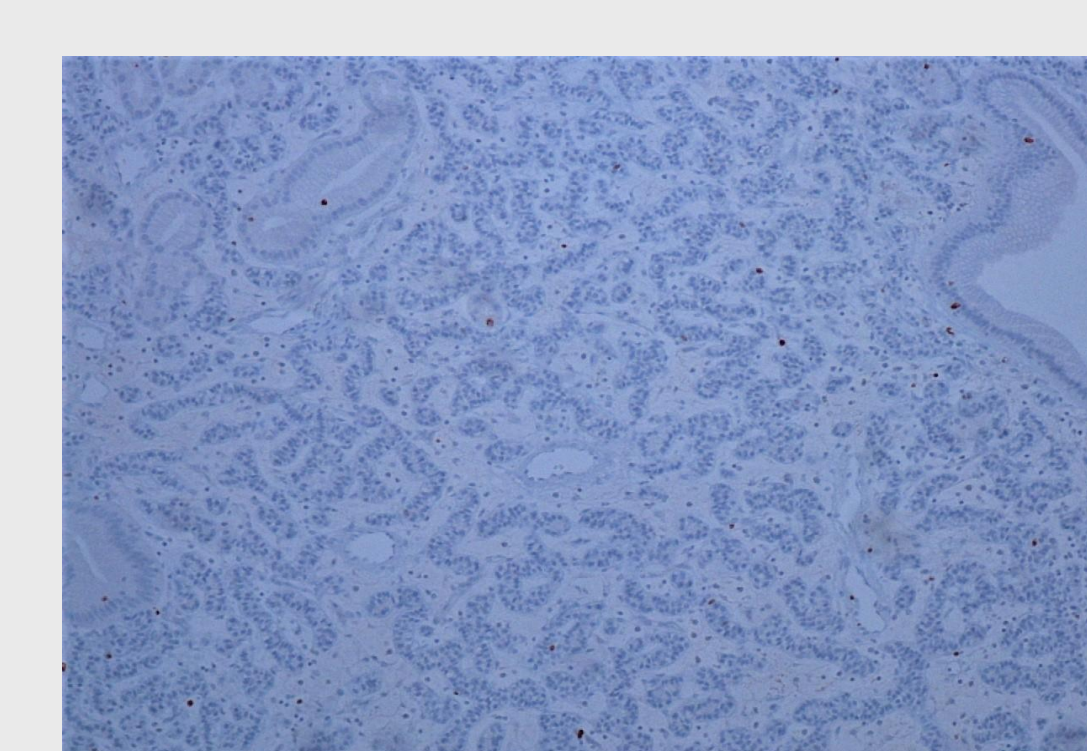
ΕΙΚΟΝΑ 3. Η&Ε x100.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Η&Ε X200.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Synaptophysin x40.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Ki-67 x40.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η διηθητική εξεργασία δεν διηθούσε τον μίσχο του πολύποδα ή το υπόλοιπο τοίχωμα της χοληδόχου κύστεως. Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα εμφάνιζαν διάχυτη θετικότητα για την NSE, τη συναπτοφυσίνη (Εικόνα 5), την χρωμογρανίνη, το EMA και τις κερατίνες AE1/AE3 ενώ ήταν αρνητικά για το mCEA. Ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 (MIB-1) εμφάνιζε πυρηνική θετικότητα σε ποσοστό περίπου 1-2% του νεοπλασματικού κυτταρικού πληθυσμού (Εικόνα 6). Με βάση τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά αυτά χαρακτηριστικά, τέθηκε η διάγνωση του πρωτοπαθούς νευροενδοκρινικού όγκου καλής διαφοροποίησης (NET) χαμηλού βαθμού (G1) της χοληδόχου κύστεως. Ο ασθενής 8 χρόνια μετά την εγχείρηση δεν έχει παρουσίαση υποτροπή του νεοπλασματος.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με την τελευταία κατάταξη της WHO για τα ενδοκρινικά νεοπλάσματα (2017) οι νευροενδοκρινικοί όγκοι χωρίζονται σε καλά διαφοροποιημένους (NETs) και σε αυτούς με πτωχή διαφοροποίηση (νευροενδοκρινικά καρκινώματα, NECs). Η βαθμοποίηση των NETs ακολουθεί το τριβάθμιο σύστημα (G1,G2,G3) με βάση των αριθμό των μιτώσεων ή την πυρηνική έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 στα νεοπλασματικά κύτταρα. Ακόμη, το μέγεθος του όγκου ( $\geq 2$  εκ.) και η νεοπλασματική αγγειακή ή περινευρική διήθηση αποτελούν επιπρόσθετους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες. Η παρουσία νεκρώσεων αποτελεί επίσης, πέρα από την αποδιαφοροποίηση των νεοπλασματικών κυττάρων και τον υψηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού, καθοριστικό χαρακτηριστικό για τη διαφορική διάγνωση των NET και NEC.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα της χοληδόχου αποτελούν σπάνιες οντότητες. Η ορθή διάγνωση και η εκτίμηση των προγνωστικών τους παραμέτρων (μέγεθος όγκου, βαθμός διαφοροποίησης, μιτωτικός δείκτης, νεκρώσεις, αγγειακές/περινευρικές διηθήσεις) από τον παθολογοανατόμο είναι καθοριστική για την πρόγνωση και την μετέπειτα παρακολούθηση και θεραπεία του ασθενούς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lloyd: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th Edition, 2017
- Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, Henson DE, Schwartz AM. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Ann Diagn Pathol. 2009 Dec;13(6):378-83.