

Καρκίνος των νεφρικών κυττάρων

Αδενοκαρκίνωμα Νεφρού

Renal Cell Carcinoma (RCC)



ΞΥΔΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΗΣ
Νεφρολόγος
ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
ΒΕΝΙΖΕΛΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

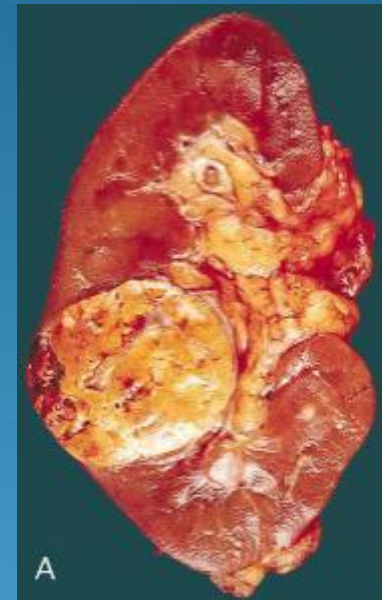


Fig 1-143A. AFIIP 3rd Series, Vol 11
RENAL CELL CARCINOMA, CLEAR CELL AND
PAPILLARY TYPES
Renal cell carcinoma, clear cell type: The golden color
results from cytoplasmic lipids.

Κλινική περίπτωση



+



=

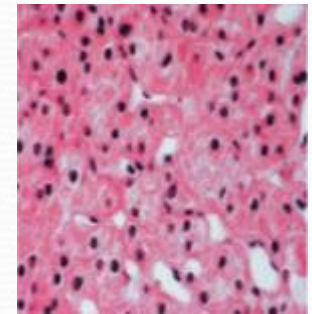
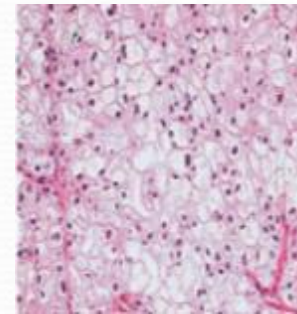
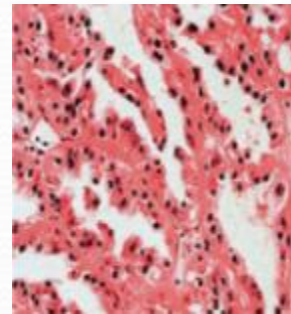
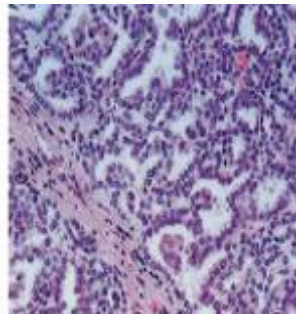
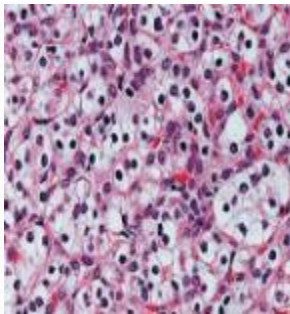
Κολικός ουρητήρα

1. Ιστορικό?
2. Χαρακτηριστικά πόνου?
3. Πόνος?

RCC is not one disease

***2004 WHO lists over 50 different types of kidney cancer
(Sarcomatoid variant can occur with any subtype)**

**Undifferentiated type and Collecting duct carcinoma
constitute the other 2 types listed in AJCC classification**



Type	Clear cell	Papillary type 1	Papillary type 2	Chromophobe	Oncocytoma
Incidence (%)	75%	5%	10%	5%	5%
Associated mutations	VHL	<i>c-Met</i>	<i>FH</i>	<i>BHD</i>	<i>BHD</i>

BHD=Birt-Hogg-Dubé; FH=fumarate hydratase; VHL= von Hippel-Lindau.

Modified from Linehan WM et al. *J Urol.* 2003;170:2163-2172.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

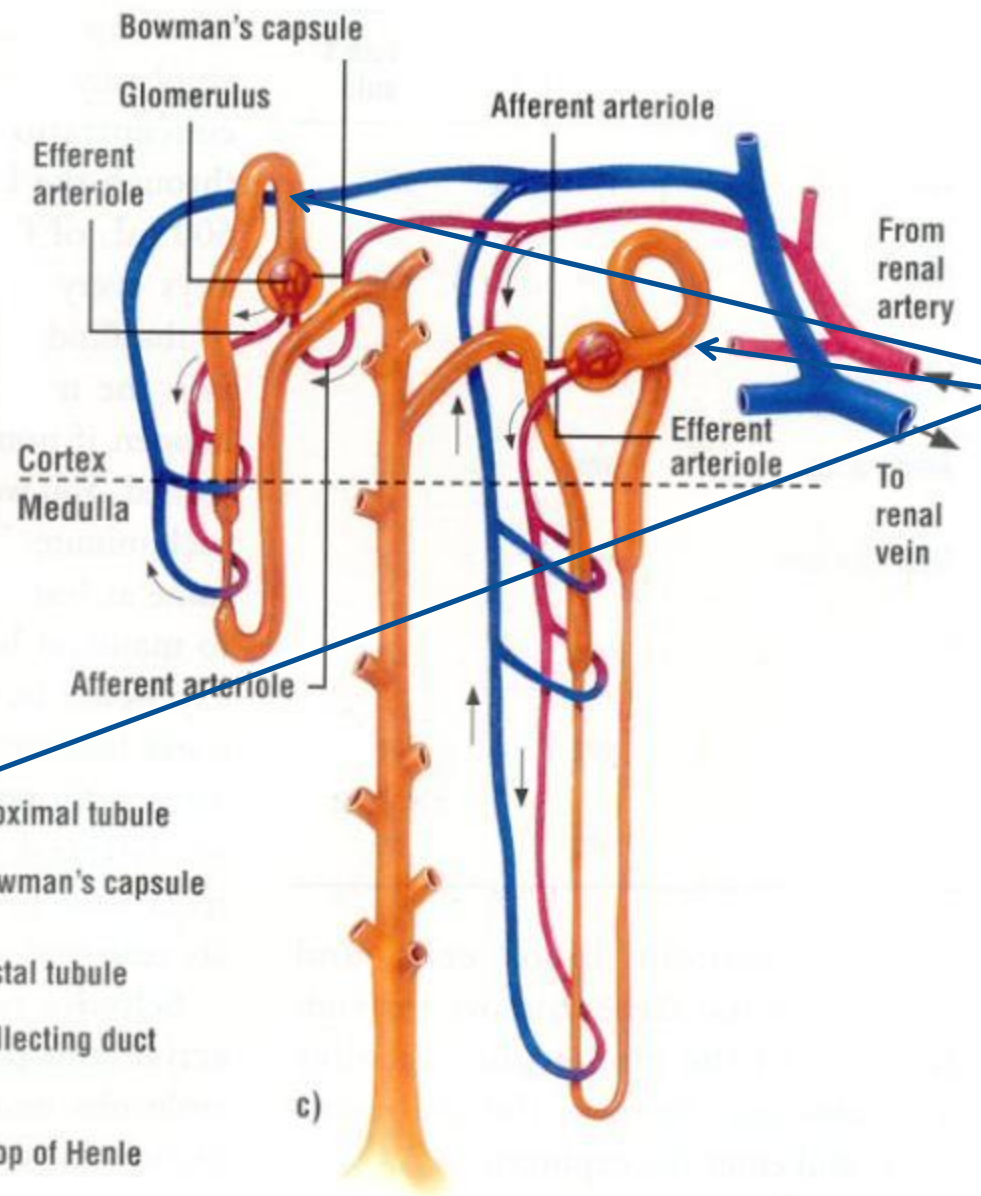
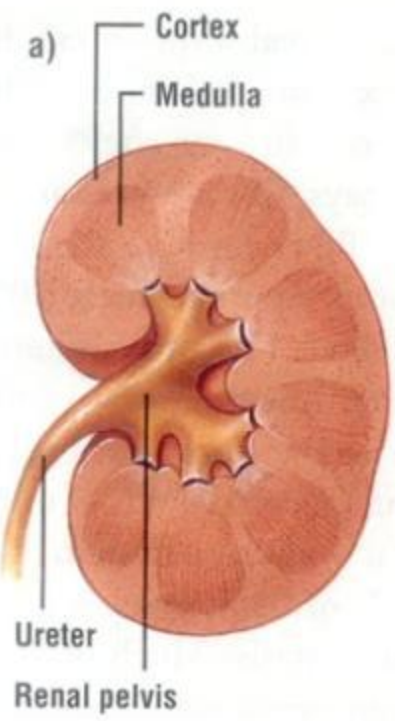
- Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το **2% όλων των καρκίνων** με 210.000 παγκόσμια και 86.000 στην Ε.Ε. νέες περιπτώσεις ετησίως.
- Στις ΗΠΑ ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το **3% όλων των καρκίνων** και ευθύνεται για **>10.000 θανάτους** κάθε χρόνο.
- Εμφανίζεται συνήθως στην **6η με 7η δεκαετία** της ζωής. Η αναλογία ανδρών γυναικών είναι **3/2**.
- Την τελευταία 20ετία ο καρκίνος του νεφρού παρουσιάζει **αύξηση 30%**.
- Η αύξηση οφείλεται στην έγκαιρη διάγνωση με την χρήση των ακτινολογικών μηχανημάτων US, CT και την συχνότερη προσέλευση για προληπτικό έλεγχο των ηλικιωμένων και των γυναικών.
- Πάνω από **50%** των όγκων του νεφρού σήμερα διαγιγνώσκεται τυχαία και σε αρχικό στάδιο και για αυτό χαρακτηρίζεται **νόσος των Ακτινολόγων**.
- Μεγαλύτερη επίπτωση του καρκίνου του νεφρού παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες Βόρεια Αμερική, Βόρεια Ευρώπη και Αυστραλία και λιγότερη στη Ταϊλάνδη, Κίνα και Φιλιππίνες. *Renal Tumors. Andrew C Novick, Steven C. Campbell . Campbell's Urology Eighth Edition pp. pp. 2672-2731. 2002. Eur. Urol. Vol.6, Iss.43 March 2007. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology 2007.*

Επιδημιολογία

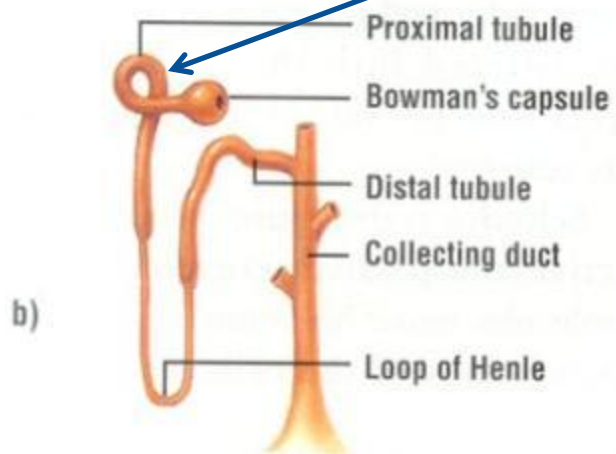
- Ο καρκίνος του νεφρού (RCC) είναι η τρίτη συχνότερη κακοήθης νόσος του ουροποιητικού.
- Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται κυρίως σε **άνδρες**, με τυπική εμφάνιση κατά την **έκτη και έβδομη δεκαετία** της ζωής και αποτελεί την πιο θανατηφόρο ουρολογική κακοήθη νόσο.
- Ο συχνότερος τύπος καρκίνου του νεφρού είναι ο **νεφροκυτταρικός καρκίνος**, ο οποίος αντιστοιχεί περίπου στο 90% έως 95% του συνόλου των περιστατικών νεφρικού καρκίνου.
- Ο νεφροκυτταρικός καρκίνος έχει διάφορους ιστολογικούς τύπους, ενώ ο επικρατέστερος αυτών καλείται

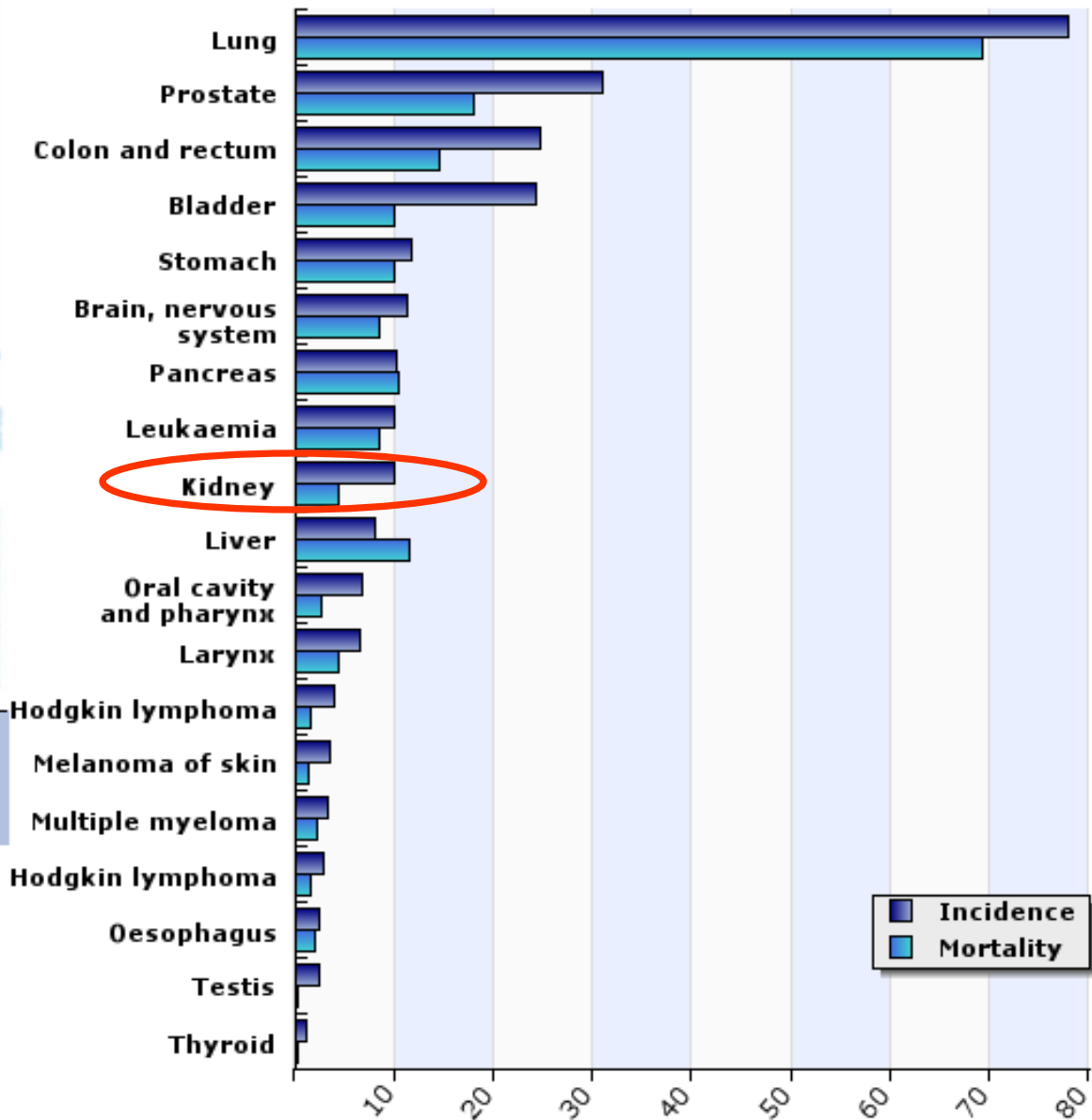
διαυγοκυτταρικός

και αντιστοιχεί στο 75% των διαγνώσεων. Στην εν λόγω νόσο, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται στο εσωτερικό τοίχωμα της κοιλότητας του νεφρού και εξελίσσονται σε μια μάζα, η οποία αποκαλείται κοινώς ως όγκος.

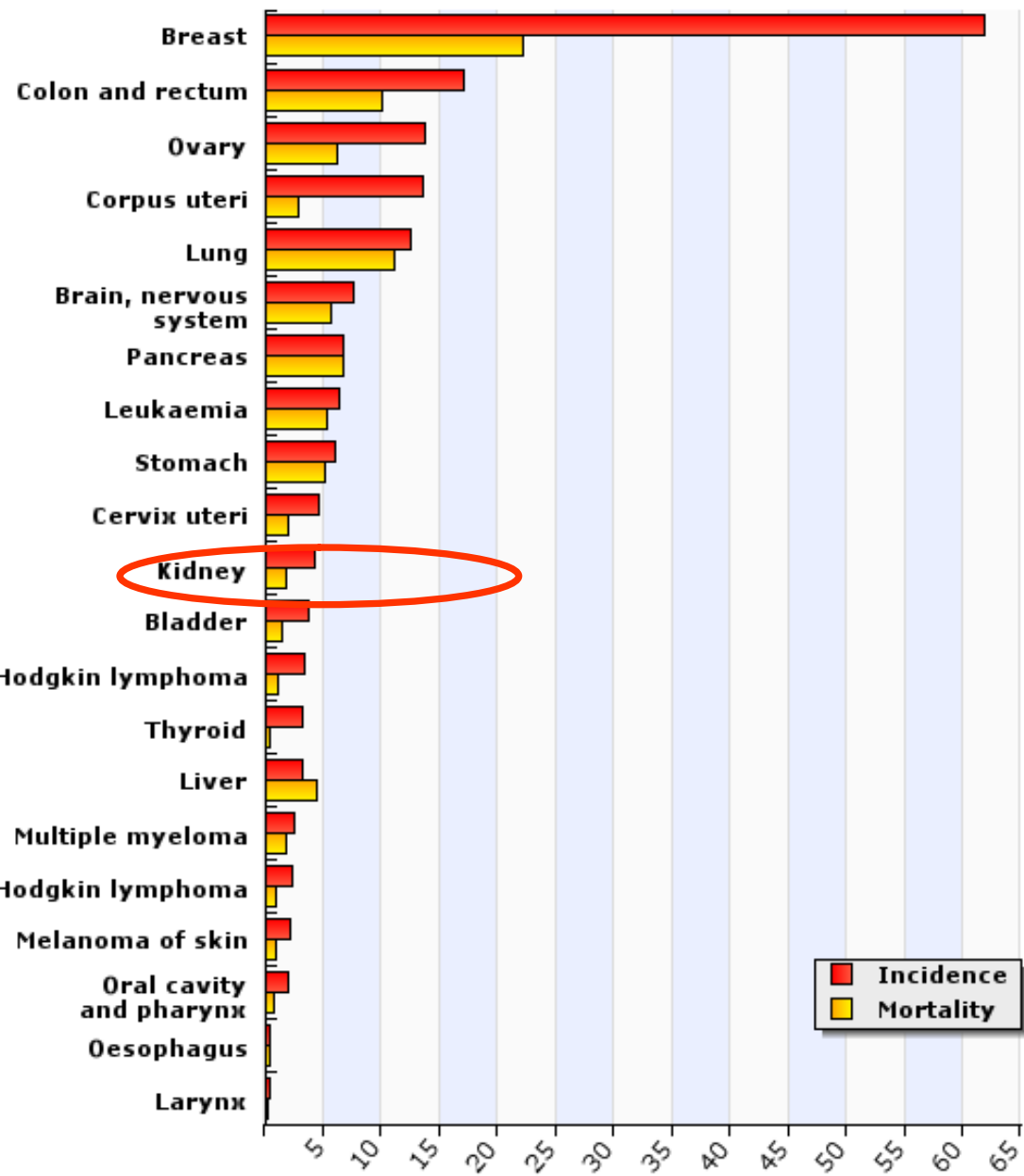


εγγύς
εσπειραμένο
σωληνάριο





Greece (2008): Estimated incidence and mortality by sex: men ;
Age Standardised Rate (European) per 100,000



Greece (2008): Estimated incidence and mortality by sex: women ; Age Standardised Rate (European) per 100,000

Παράγοντες κινδύνου I

Αρκετοί εν δυνάμει παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του νεφροκυτταρικού καρκινώματος.

1. Το **κάπνισμα** έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο (X₂) εμφάνισης RCC κυρίως μετά 20ετή χρήση. Ο κίνδυνος μειώνεται μετά τη διακοπή του καπνίσματος.
2. Η **παχυσαρκία** βρέθηκε να σχετίζεται με το RCC σε πολλές μελέτες. Η συσχέτιση αφορά μόνο τη σοβαρή παχυσαρκία και είναι πιο έντονη για τις γυναίκες.
3. Η **αρτηριακή υπέρταση** έχει σχετισθεί με το RCC σε αρκετές μελέτες. Η αντιυπερτασική αγωγή, και ιδίως τα διουρητικά , θεωρήθηκαν υπεύθυνα για την ανάπτυξη καρκίνου του νεφρού.
4. Η **διατροφή** είναι ένας από τους παράγοντες κλειδιά. Τηγανητά, σοταρισμένα και υπερβολικά ψημένα κρέατα έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης RCC, ενώ προστατευτική δράση έχουν η συχνή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Επιπρόσθετα, προστατευτική δράση έχουν και οι βιταμίνες C, E και τα καρωτενοειδή. Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ, καφέ και τσάι και του RCC.
5. **Επαγγελματική έκθεση** σε σίδηρο, ατσάλι, πετρελαιοειδή, άσβεστο και κάδμιο έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη καρκίνου του νεφρού.

Παράγοντες κινδύνου II

6. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του νεφρού παρατηρήθηκε σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και ιδιαίτερα σε αυτούς με επίκτητη κυστική νόσο των νεφρών.
7. Επίσης, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα για τη συσχέτιση του RCC με τη λιθίαση των νεφρών, τις λοιμώξεις του ουροποιητικού και τους τραυματισμούς των νεφρών.

Η πρόληψη του RCC πρέπει να εστιάζεται στη διακοπή του καπνίσματος. Το υπερβολικό βάρος είναι ένας παράγοντας κινδύνου και η διατήρηση του ιδεατού Δείκτη Μάζας Σώματος είναι αναγκαία. Αναφορικά με τη δίαιτα υπάρχουν ασαφείς πληροφορίες για να δοθούν ειδικές διαιτητικές συστάσεις.

Κλινική εικόνα

- Η πλειοψηφία των νεφρικών όγκων παραμένει **ασυμπτωματική** μέχρι να αναπτυχθεί προχωρημένη νόσος. Τα σημεία και τα συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως καθυστερημένα και δεν είναι ειδικά.
- Η κλασική **τριάδα** συμπτωμάτων (οσφυϊκός πόνος, αιματουρία και ψηλαφητή κοιλιακή μάζα) σήμερα εμφανίζεται σε λιγότερο από το 10% των ασθενών.
- Η **αιματουρία** είναι το πιο συχνό σύμπτωμα και εμφανίζεται στο 40-60% των ασθενών.
- Οσφυϊκός **πόνος** μπορεί να εμφανιστεί στο 40% των ασθενών. Ψηλαφητή **μάζα** εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών.
- **Γενικά συμπτώματα** όπως κόπωση, αδυναμία, απώλεια βάρους, ναυτία, πυρετός ή νυκτερινοί ιδρώτες υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο.
- **Παρανεοπλασματικά** σύνδρομα εμφανίζονται στο 10-40% των ασθενών.

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα

1. Αναιμία
2. Πολυκυτταραιμία εξαιτίας έκτοπης παραγωγής ερυθροποιητίνης.
3. Υπέρταση , εξαιτίας έκτοπης έκκρισης ρενίνης ή πίεση εκ του όγκου της νεφρικής αρτηρίας , ή από αρτηριοφλεβώδη επικοινωνία.
4. Υπογλυκαιμία , εξαιτίας έκτοπης παραγωγής ινσουλίνης.
5. Σύνδρομο Cushing εξαιτίας έκτοπης παραγωγής ACTH.
6. Υπερασβεστιαϊμία εξαιτίας έκτοπης παραγωγής παραθυροειδών ορμονών.
7. Γυναικομαστία , αμοινόροια , μειωμένη libido , τριχόπτωση.
8. Σύνδρομο Stauffer : πυρετός , ηπατική δυσλειτουργία , ανορεξία. Άγνωστης αιτιολογίας σύνδρομο που επιμένει στο 60% των ασθενών , ακόμη και μετά την νεφρεκτομή.

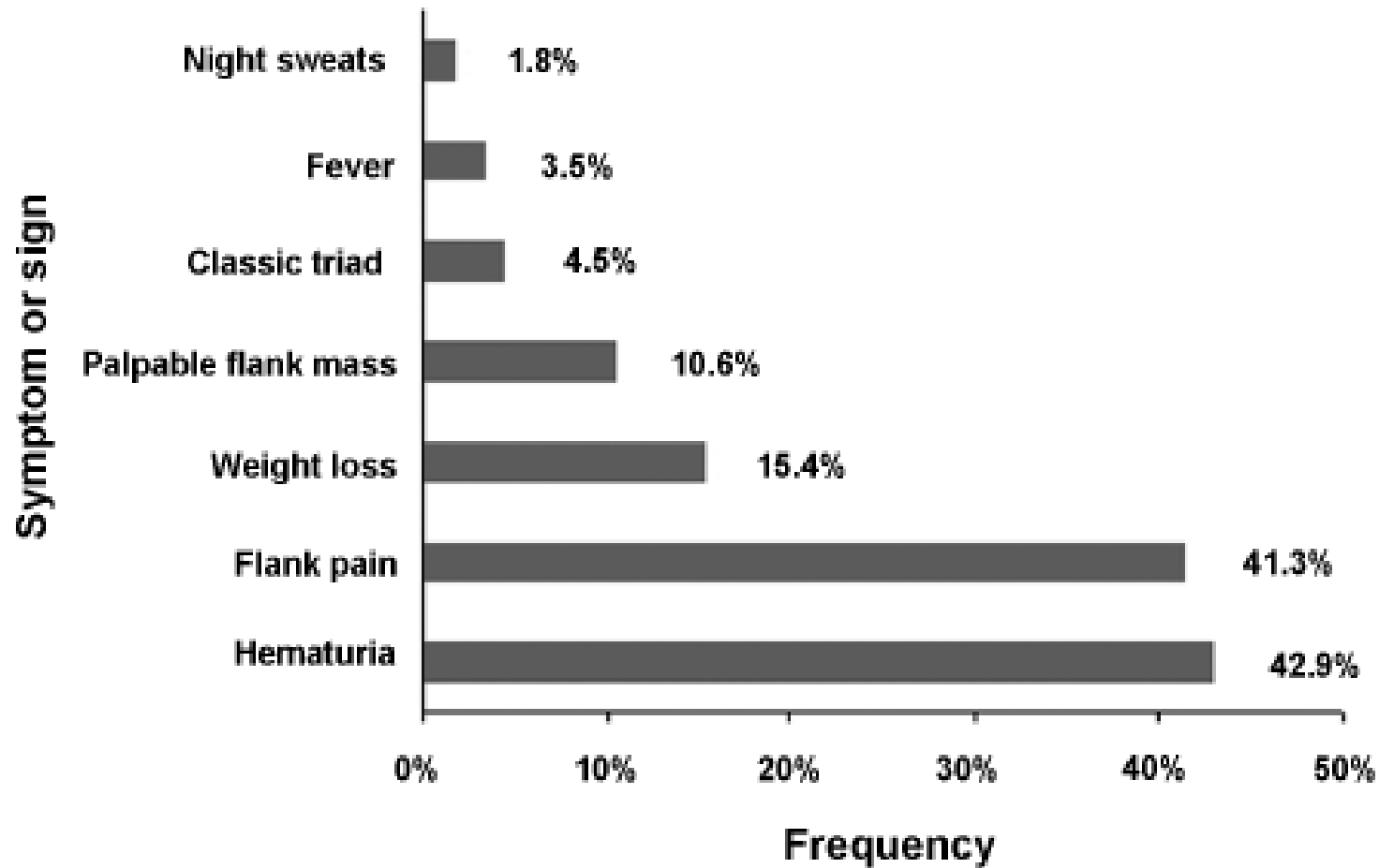


Figure 1 – Frequency of signs and symptoms at presentation of renal cell carcinoma.

Εργαστηριακές εξετάσεις

- Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα.
- Η αιματουρία εμφανίζεται στο 40-60% των περιπτώσεων με καρκίνο.
- Αυξημένη ταχύτητα καθίζησης (Τ.Κ.Ε.) παρατηρείται στο 55-75%. Επίσης, αναιμία εμφανίζει το ένα τρίτο των ασθενών.

Απεικονιστικές Μέθοδοι

Οι κυριότερες απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι:

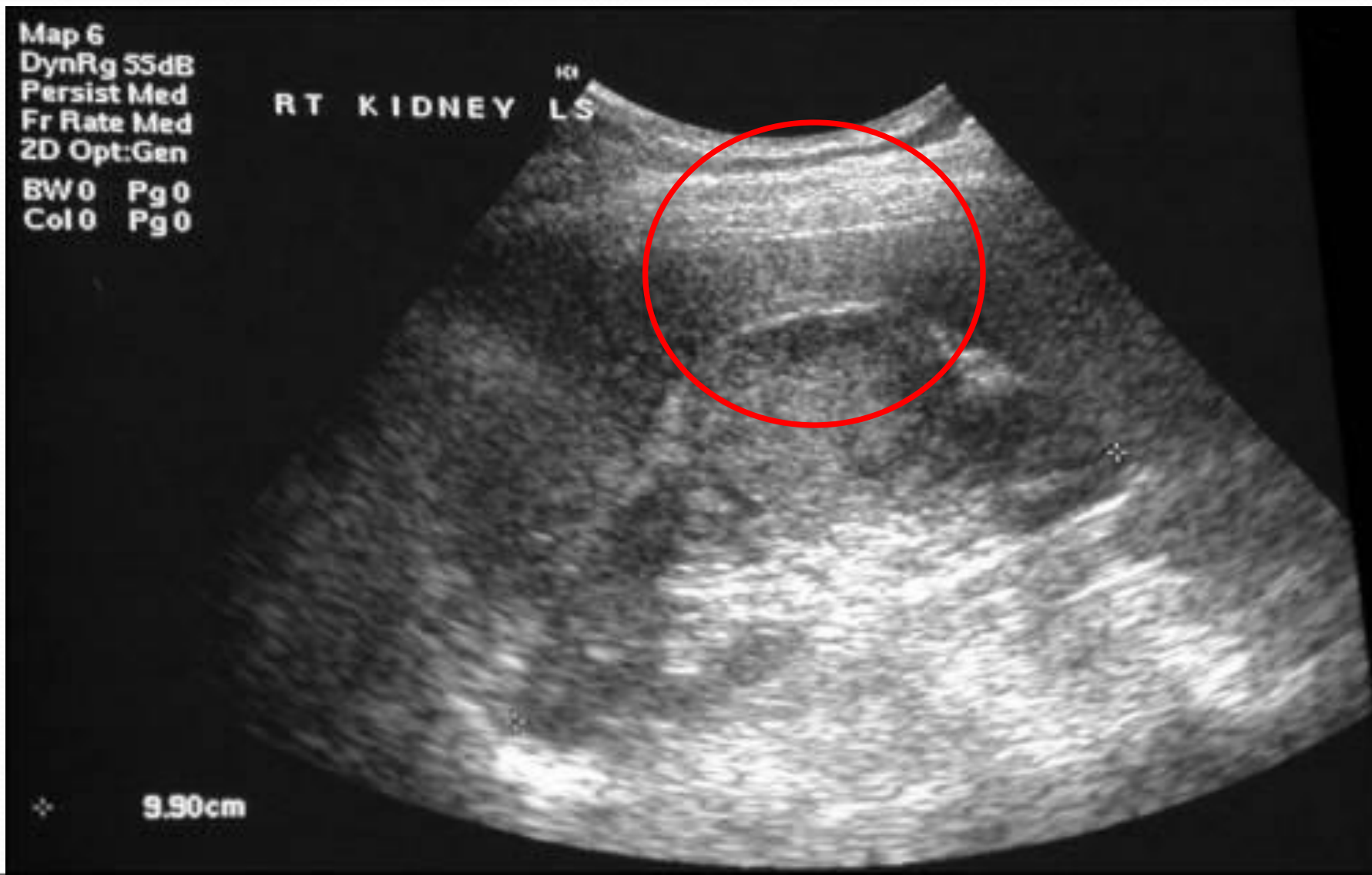
- Υπερηχογράφημα: Έχει προσφέρει σημαντικά στην πρόιμη διάγνωση του RCC.
- Αξονική Τομογραφία κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου: Αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση αλλά και τη σταδιοποίηση του καρκίνου του νεφρού.
- Μαγνητική Τομογραφία κοιλίας και οπισθοπεριτοναϊκού χώρου: Είναι ισοδύναμη με την αξονική τομογραφία στη διάγνωση του RCC, αλλά πλεονεκτεί στη σταδιοποίησή του.

Size

- Average diameter of RCC is 5-7 cm^{1,2}
- Distinction between benign and malignant growths no longer based on size alone
 - Lesions <3 cm previously thought to be benign but are frequently carcinomas^{2,3}
- All solid renal masses require resection for accurate diagnosis unless the presence of metastasis can be established by biopsy

1. Beck SD, et al. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:71-77.
2. Schlomer B, et al. *J Urol*. 2006;176:1317-1320.
3. Bosniak MA, et al. *Radiology*. 1995;197:589-597.

ΥΠΕΡΗΧΟΣ



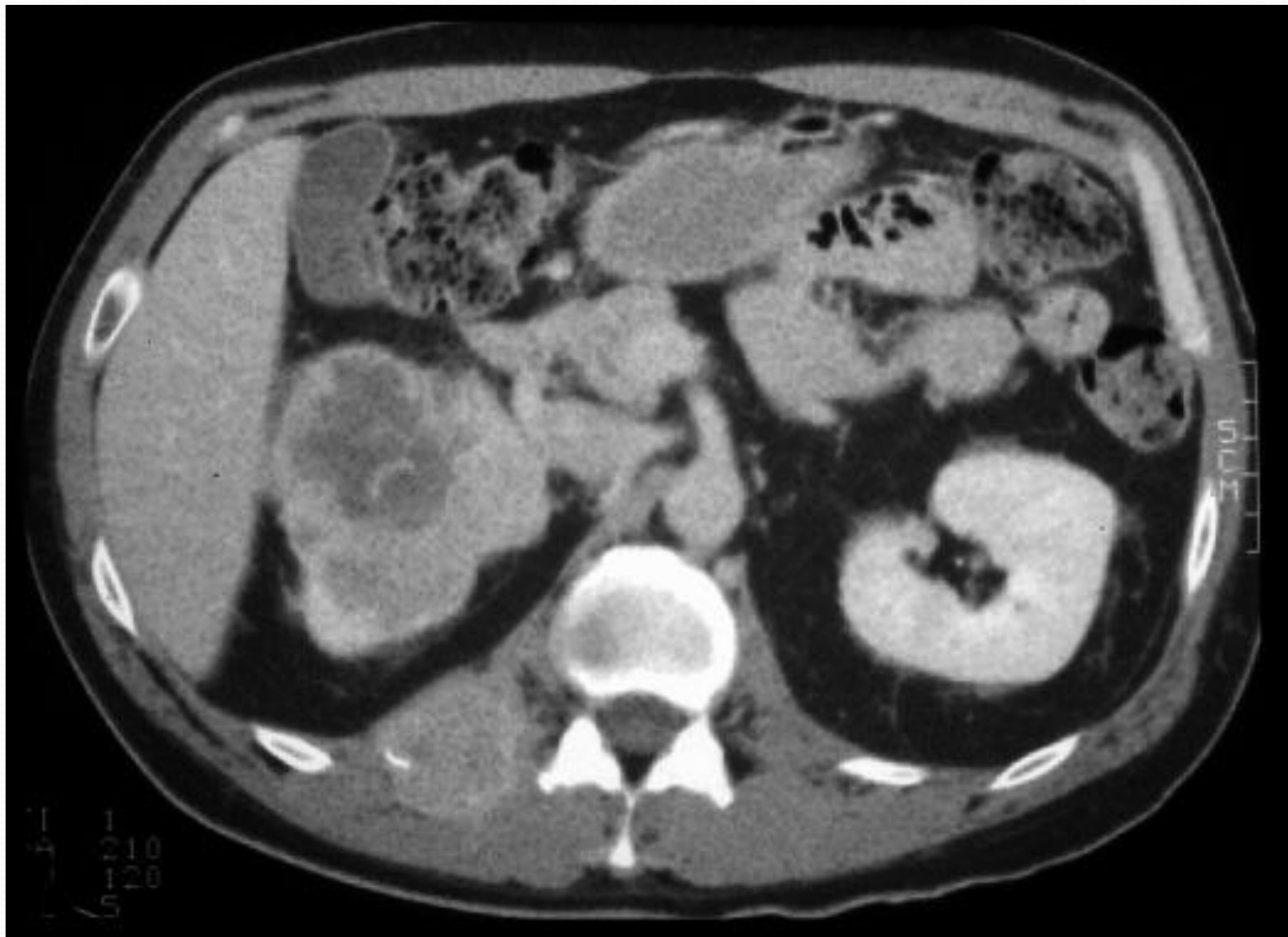
ΥΠΕΡΗΧΟΣ



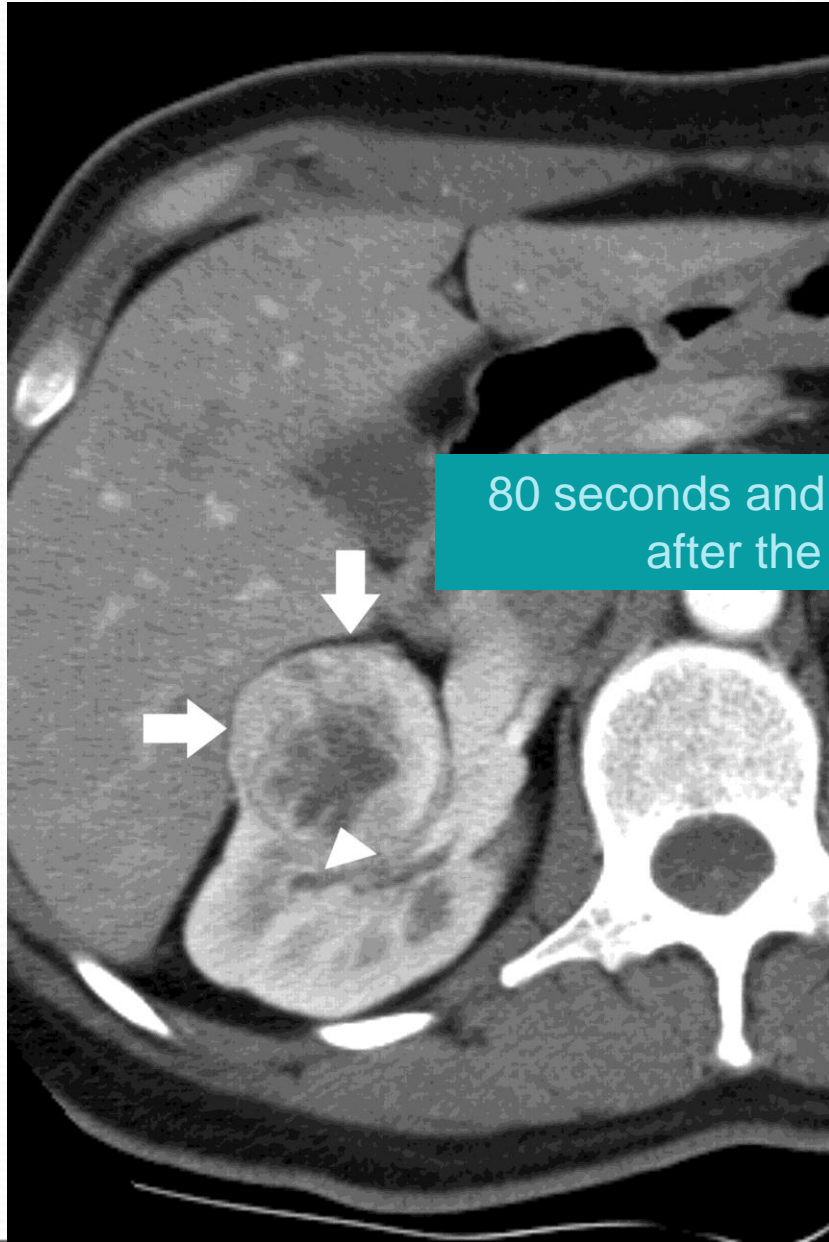
CT



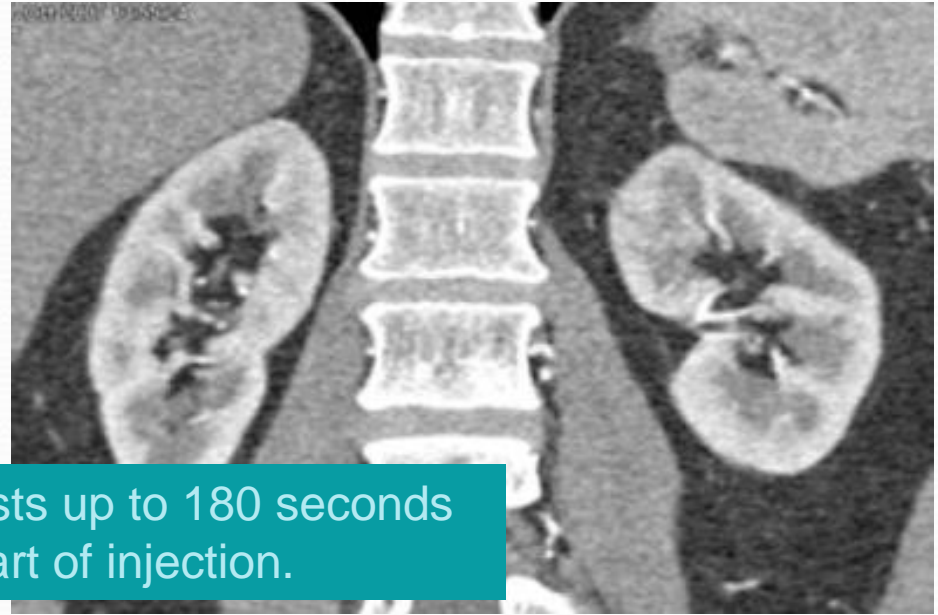
CT



Υπομονή και γνώση.....



80 seconds and lasts up to 180 seconds after the start of injection.



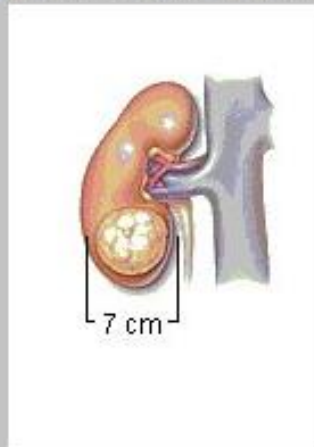




Σταδιοποίησης Καρκίνου Νεφρού

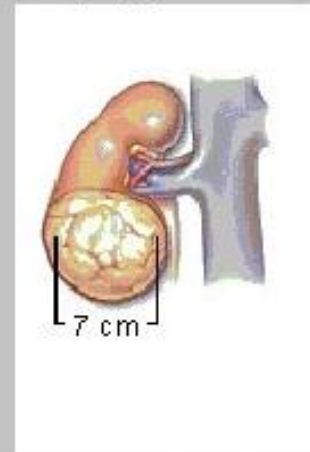
Στάδιο 1

Ο όγκος είναι μικρότερος από 7 cm και περιορίζεται στο νεφρό



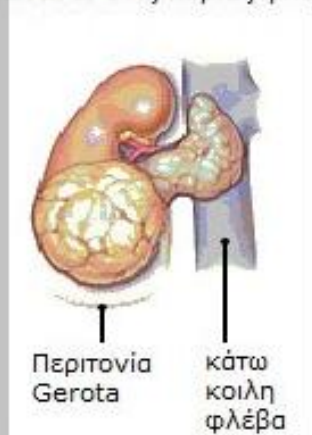
Στάδιο 2

Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 7 cm και περιορίζεται στο νεφρό



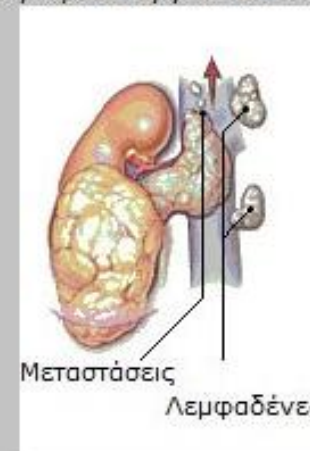
Στάδιο 3

Ο όγκος διηθεί το επινεφρίδιο ή τους περινεφρικούς ιστούς και μπορεί να επεκτείνεται στις κύριες φλέβες



Στάδιο 4

Ο όγκος επεκτείνεται πέραν της περιτονίας του Gerota σε απομακρισμένα όργανα και λεμφαδένες



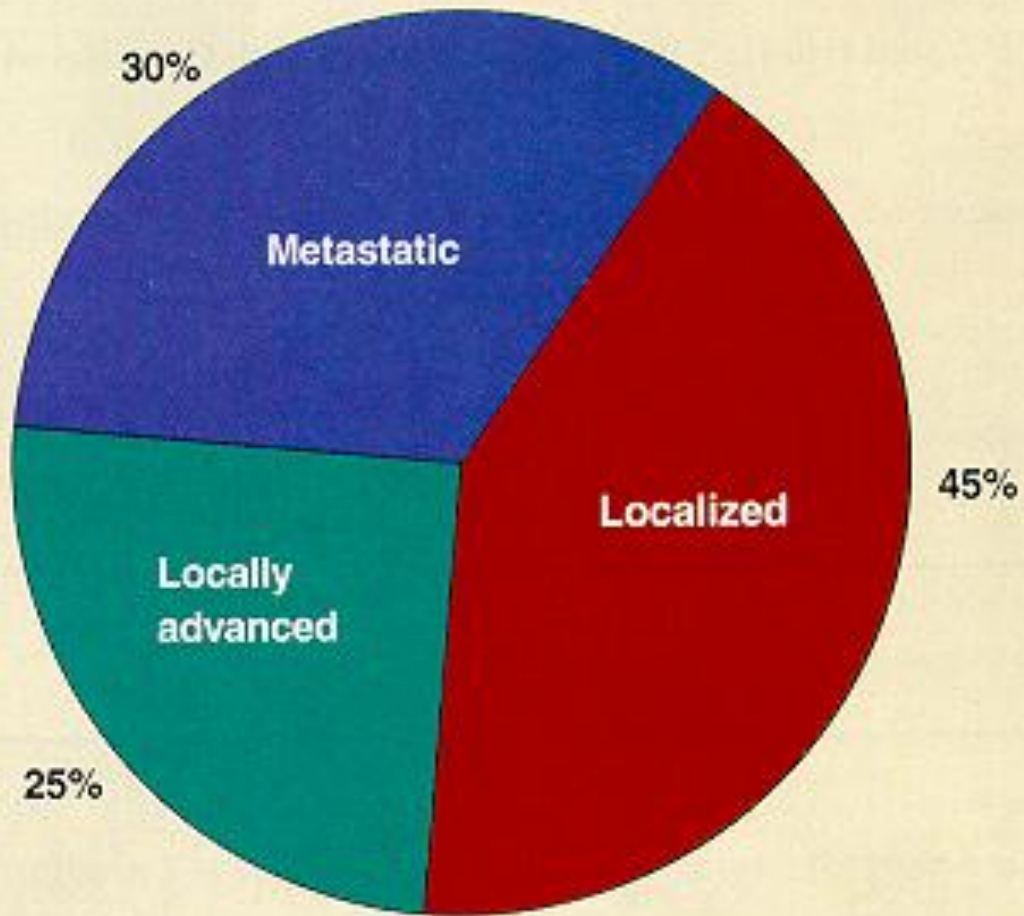
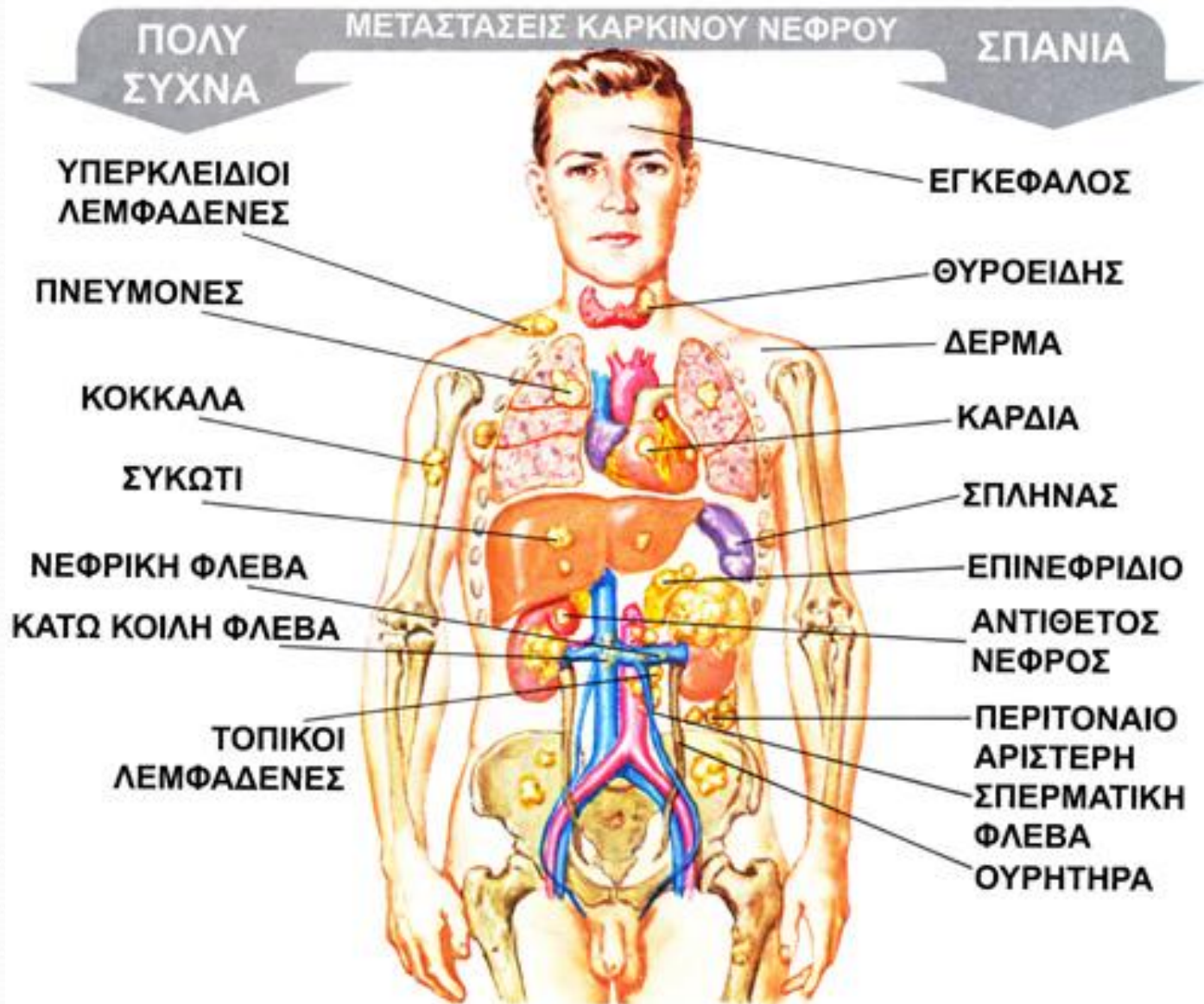


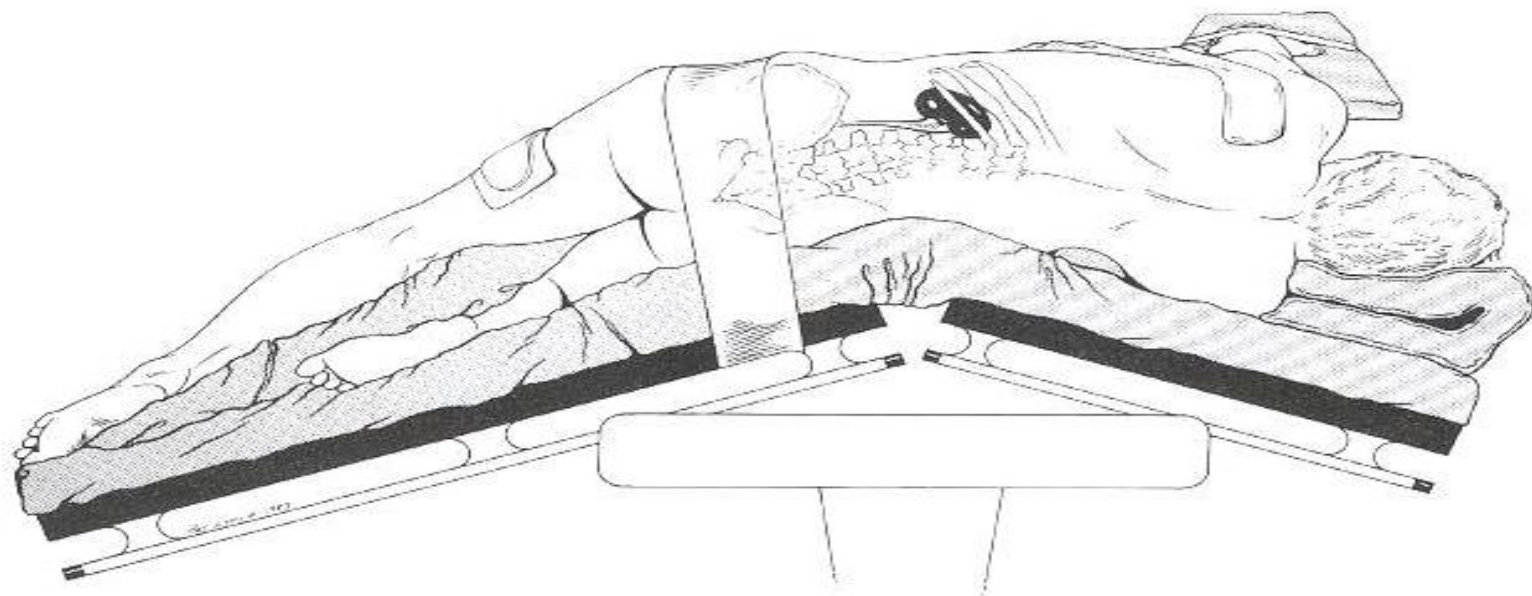
Figure 2: Distribution of patients with renal cell carcinoma by stage at time of diagnosis

Μεταστατική Νόσος

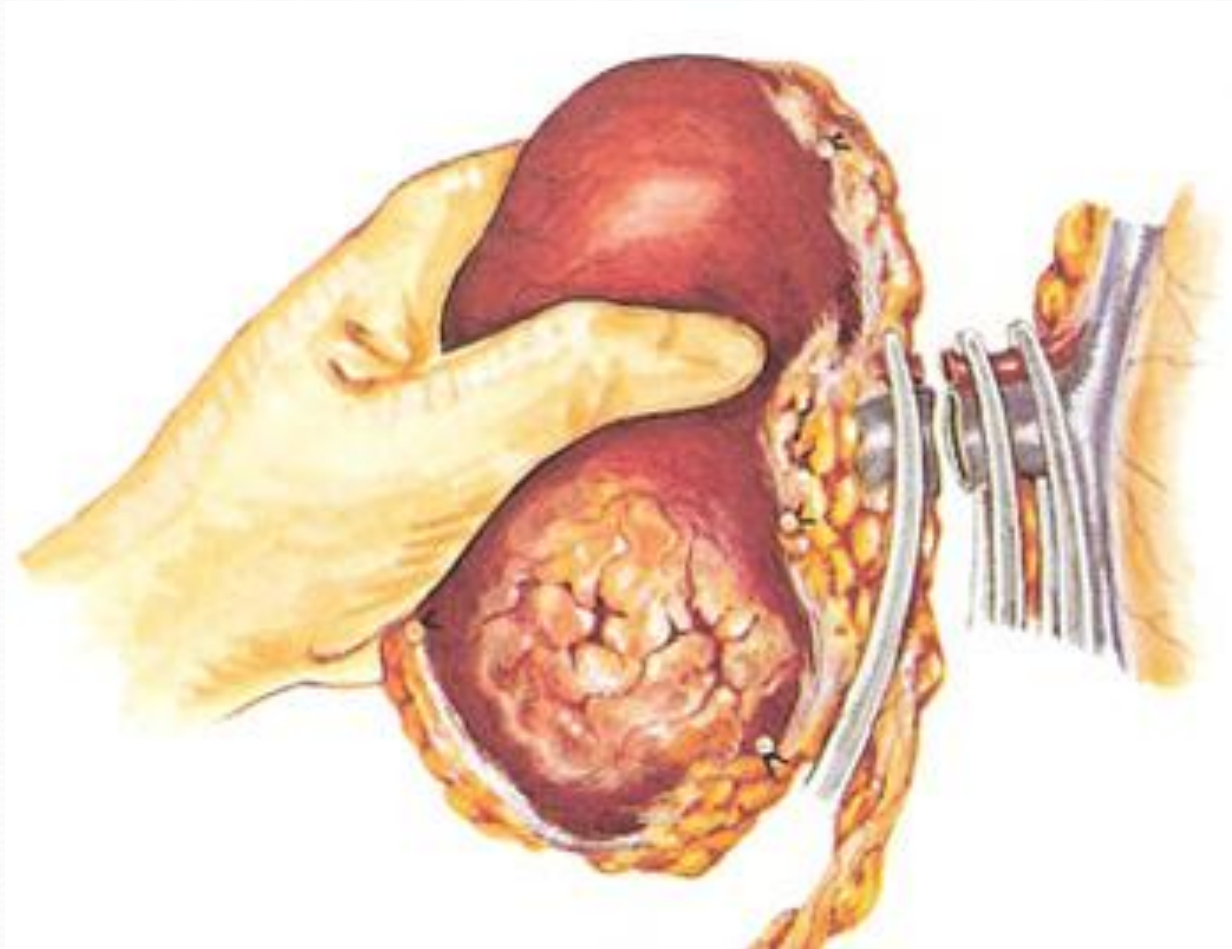


Θεραπεία

- Θεραπεία εκλογής για τον εντοπισμένο καρκίνο του νεφρού θεωρείται η ριζική **νεφρεκτομή**, η οποία αποτελεί την αποτελεσματικότερη μέθοδο εκρίζωσης της νόσου. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για την εφαρμογή συντηρητικότερων χειρουργικών επεμβάσεων (μερική νεφρεκτομή) στην αντιμετώπιση του εντοπισμένου νεφρικού καρκίνου.
- **Ακτινοθεραπεία.** Μολονότι δεν έχει κανένα θεραπευτικό ρόλο στα αρχικά στάδια του νεφρικού καρκίνου, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί ως παρηγορητική θεραπεία σε ασθενείς με μεταστατική νόσο.
- **Χημειοθεραπεία.** Πολλές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν απέδειξαν ότι το αδενοκαρκίνωμα του νεφρού είναι ένα από τα ανθεκτικότερα νεοπλάσματα στα χημειοθεραπευτικά.
- **Ανοσοθεραπεία.** Στον καρκίνο του νεφρού έχουν χρησιμοποιηθεί η ιντερφερόνη-α (IFNα), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2) με πολύ χαμηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας. Ο συνδυασμός IL-2 και IFNα γενικά οδηγεί σε καλύτερη συνολική ανταπόκριση (περίπου 25%, με 8% πλήρη).
- **Μοριακή στοχευμένη θεραπεία.** Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται ουσίες, που στοχεύουν σε μοριακό επίπεδο σε διάφορα στάδια εξέλιξης του όγκου, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.



Ριζική ανοικτή ή λαπαροσκοπική νεφρεκτομή



Μερική νεφρεκτομή (Nephron

Sparing) σε όγκους με μέγιστη διάμετρο < 4 cm

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι όγκοι ανακαλύπτονται τυχαία στα πλαίσια διαγνωστικών εξετάσεων (κυρίως υπερηχογραφήματος και αξονικής τομογραφίας).

Συνήθως πρόκειται για ασυμπτωματικούς, μικρούς όγκους < 4 εκατοστά σε νεώτερους ασθενείς και αποτελούν το 48-66% του συνόλου των διαγνώσεων.

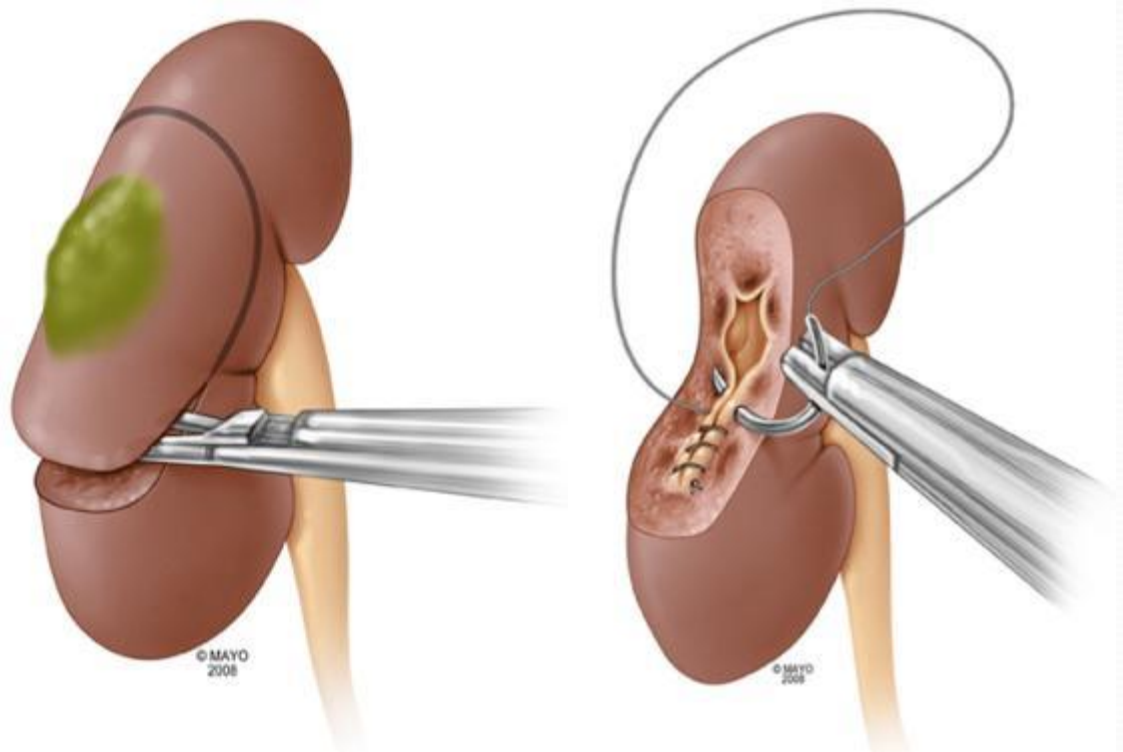
Έτσι, η νεαρή ηλικία πολλών τέτοιων ασθενών έθεσε νέους προβληματισμούς για το εάν είναι απαραίτητη η ριζική νεφρεκτομή. Δημοσιευμένες μελέτες όσον αφορά τη μερική νεφρεκτομή (πλήρης αφαίρεση μόνο του όγκου με τουλάχιστον 0.5 – 1 εκ. φυσιολογικού νεφρικού ιστού), έδειξαν ογκολογικά αποτελέσματα ανάλογα της ριζικής νεφρεκτομής. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μετά μερική νεφρεκτομή κυμαίνονται από 90-100% με μακροχρόνια παρακολούθηση τουλάχιστον 20 ετών. Η πιθανότητα τοπικής υποτροπής κυμαίνεται από 1-8% και είναι ανάλογη της ριζικής νεφρεκτομής.

Θεραπεία

A. Εντοπισμένη νόσος :

- Μερική Νεφρεκτομή (nephron-sparing surgery, NSS)
 - polar tumor
 - tumor size < 4cm
 - bilateral RCC
 - solitary kidney

Laparoscopic NSS

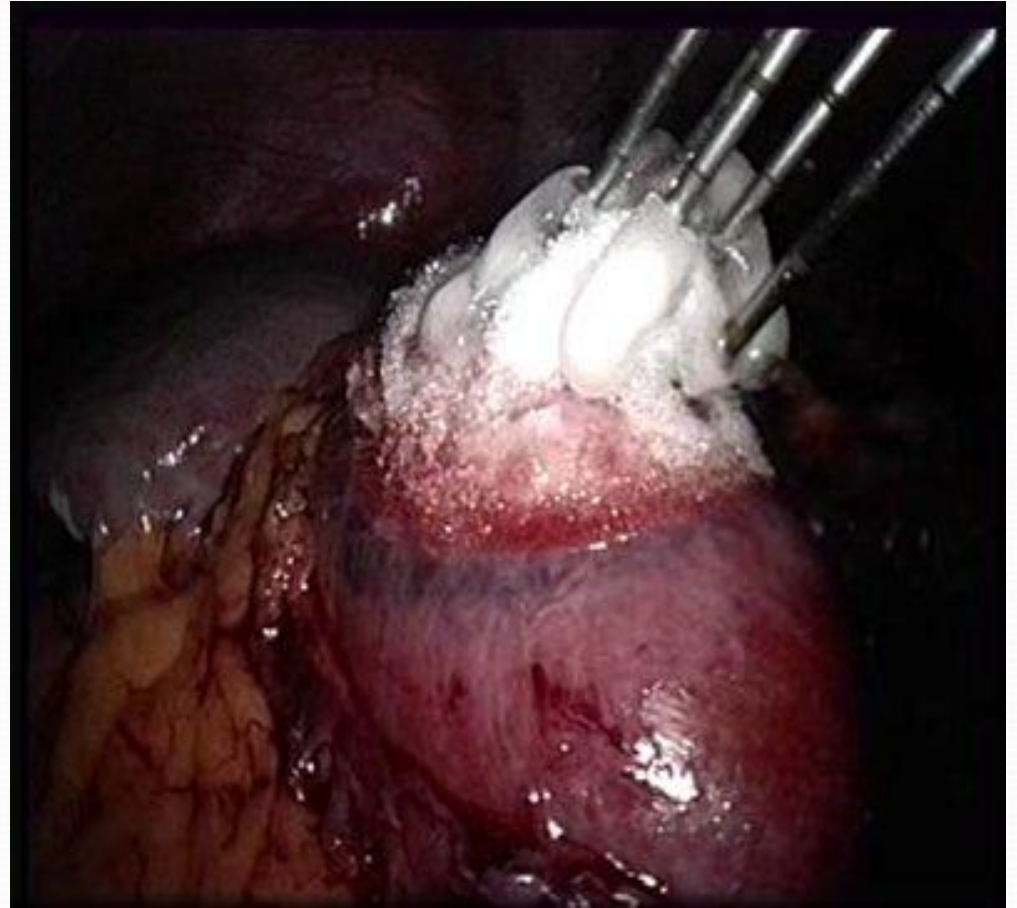


Treatment

A. Εντοπισμένη νόσος:

- Percutaneous/Laparoscopic Radiofrequency Ablation or Cryoablation

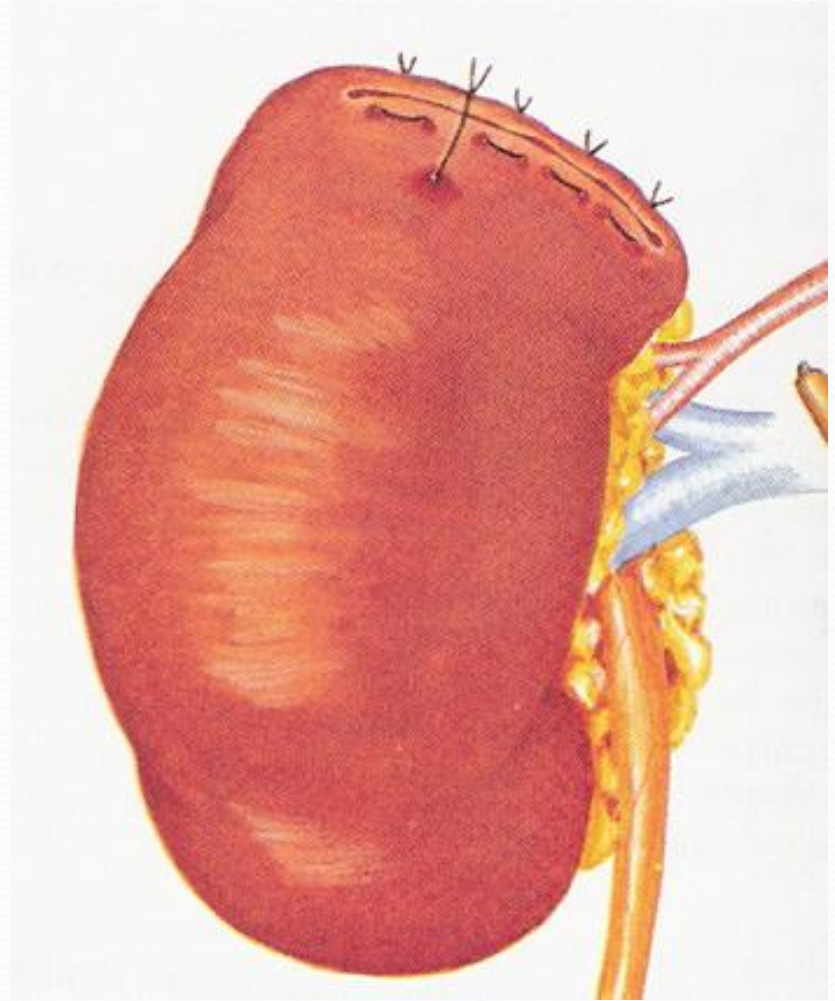
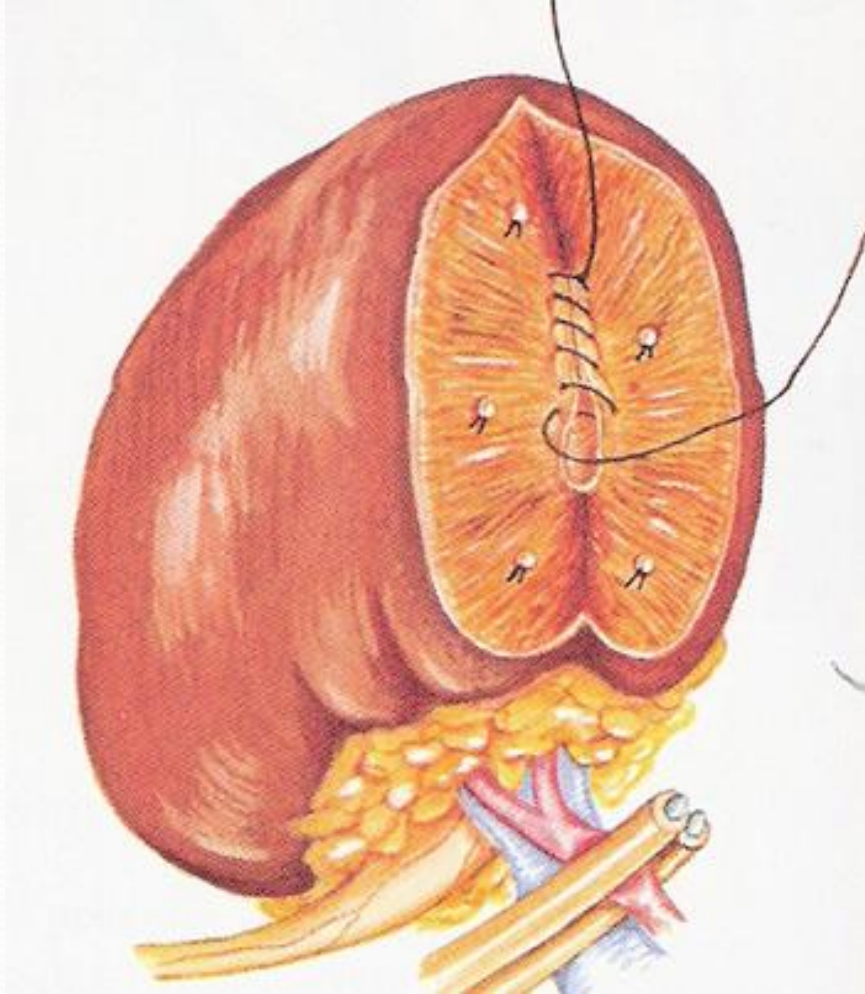
Laparoscopic Cryoablation



Treatment

B. Εκτεταμένη Νόσος:

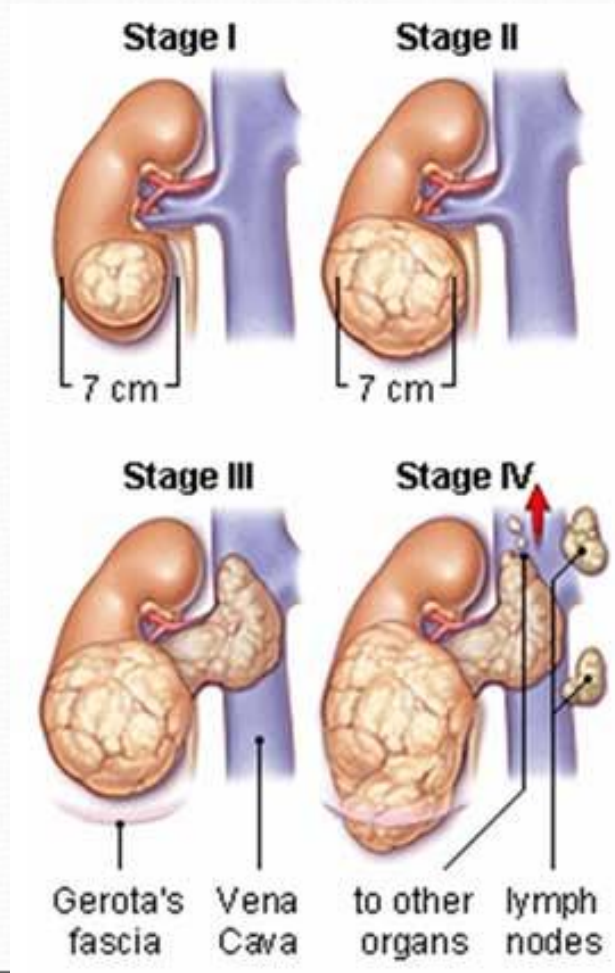
- nephrectomy--- reducing tumor burden
- radiation--- radioresistant tumor, metastases 2/3 effective
- chemotherapy--- <10% effective
- immunotherapy--- IL-2/interferon-alpha, 30% response rate
- molecular therapy---*eg.* sorafenib





Πρόγνωση

- Ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του νεφρού είναι το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της διάγνωσης.
- Η επιβίωση των ασθενών είναι αντιστρόφως ανάλογη του παθολογοανατομικού σταδίου.



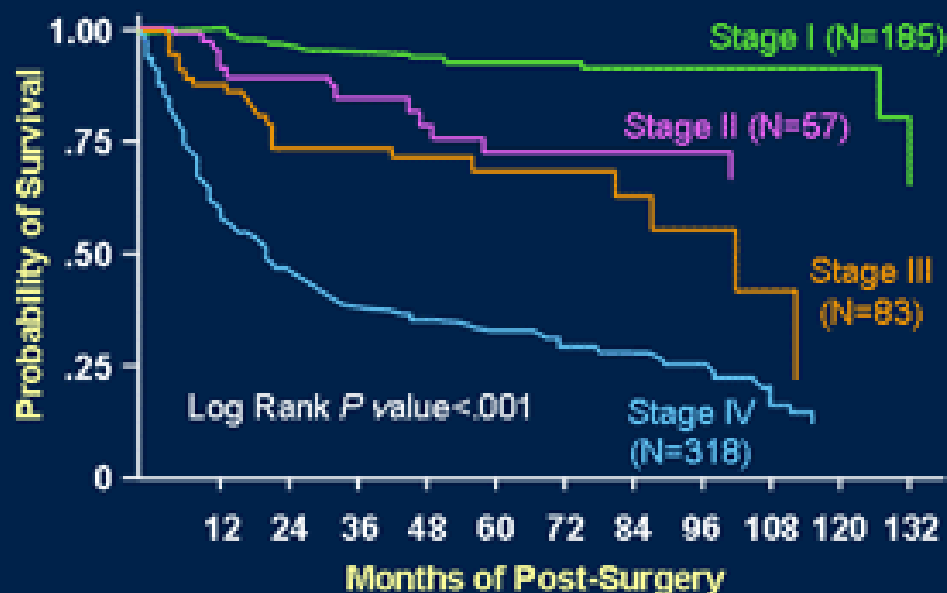
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ

- Σε ασθενείς με εντοπισμένους όγκους στο νεφρό η 5ετής επιβίωση είναι **80-90%**.
- Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο όγκο στο νεφρό η 5ετής επιβίωση είναι **50-60%**.
- Σε ασθενείς με μεταστάσεις από όγκο του νεφρού η μέση επιβίωση είναι 1 χρόνο και η 5ετής επιβίωση είναι μόνο **5-10%** (< 2% Curr. Opin. Oncol. 2001).
- Η πρόγνωση είναι χειρότερη στους ασθενείς που έχουν: κακό performance status, υψηλή τιμή LDH στον ορό, αναιμία, υπερασβεστιαμία, δεν έγινε νεφρεκτομή και οι μεταστάσεις εμφανίστηκαν μετά την νεφρεκτομή.

Determining Prognosis: Anatomic Extent of Disease

- Most consistent factor used to determine RCC prognosis

5-year Cancer-Specific Survival Based on TNM Stage



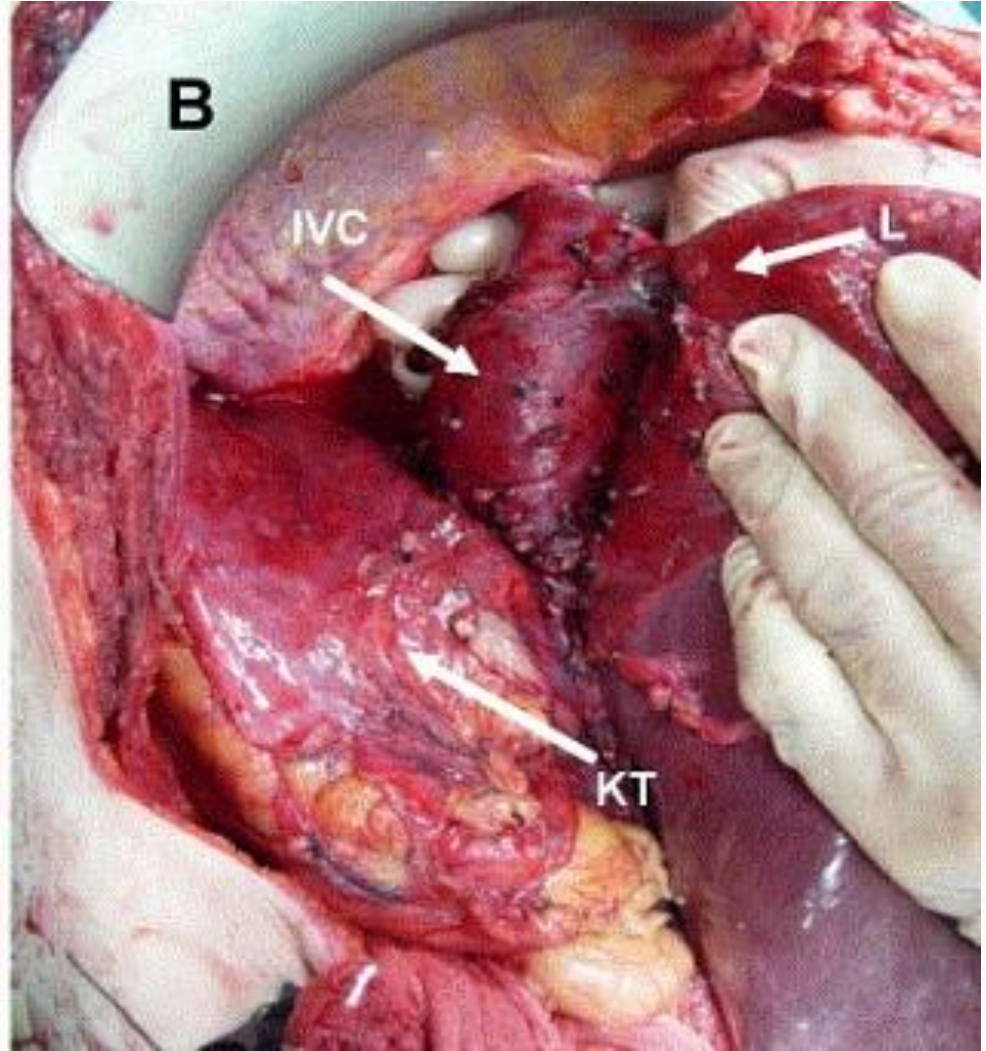
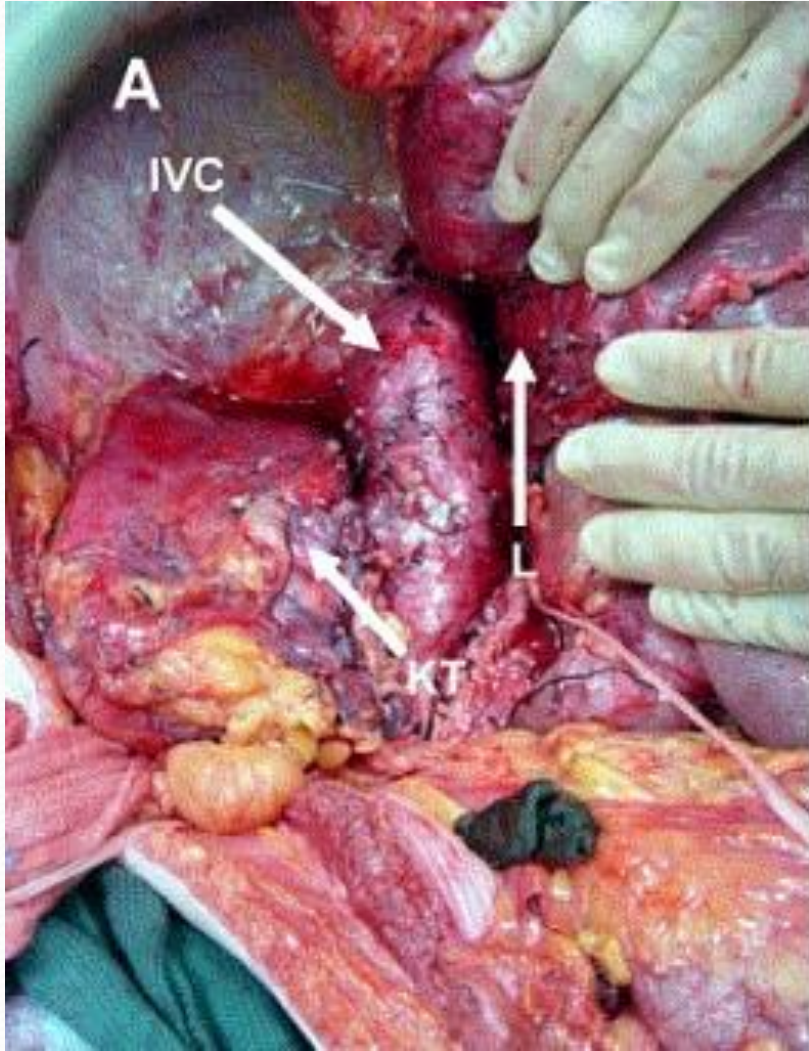
TNM Stage	5-year Cancer-Specific Survival
Stage I	91 ± 2.5%
Stage II	74 ± 6.9%
Stage III	67 ± 6.1%
Stage IV	32 ± 3.2%

- Ο συνηθέστερος χρόνος εμφάνισης τοπικής υποτροπής της νόσου μετά μερική νεφρεκτομή είναι 6 με 24 μήνες. Σαν αιτίες της υποτροπής ενοχοποιούνται η πολυεστιακή ανάπτυξη του όγκου (7-15%) και η μη πλήρης εκτομή του αρχικού όγκου (συνήθως μετά απλή εκπυρήνιση του όγκου).

ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΕΜΒΟΛΑ

- Η ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΑΝΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΣΕ ΠΟΣΟΣΤΟ 4-10%.
- Θρόμβος στη νεφρική φλέβα ανευρίσκεται σε ποσοστό 5 με 7% και θρόμβος στην κάτω κοίλη ή και διήθηση της κάτω κοίλης σε ποσοστό 3 με 7%.
- Στις περιπτώσεις που υπάρχουν όγκοι στη νεφρική φλέβα ή στην κάτω κοίλη φλέβα η θεραπεία εκλογής παρά τις δυσκολίες είναι νεφρεκτομή και εμβολεκτομή.

.



Μηνύματα για το σπίτι.....

- Εμφανίζεται συνήθως στην 6η με 7η δεκαετία της ζωής. Η αναλογία ανδρών γυναικών είναι 3/2
- Ο επικρατέστερος νεφροκυτταρικός καρκίνος : **διαυγοκυτταρικός** (75% των διαγνώσεων)
- Καπνισμα, παχυσαρκια, επαγγελματικη εκθεση: παραγοντες κινδυνου
- Η πλειοψηφία των νεφρικών όγκων παραμένει **ασυμπτωματική. ΑΙΜΑΤΟΥΡΙΑ!!!**
- Θεραπεία : νεφρεκτομή.
- Πρόγνωση : μεγεθος

αντιμετωπίζω τον καρκίνο του νεφρού



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ ΣΕ ΟΛΑ ΤΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΜΑΣ

