



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

Δημήτριος Τσαβδάρης, MD, FEBU

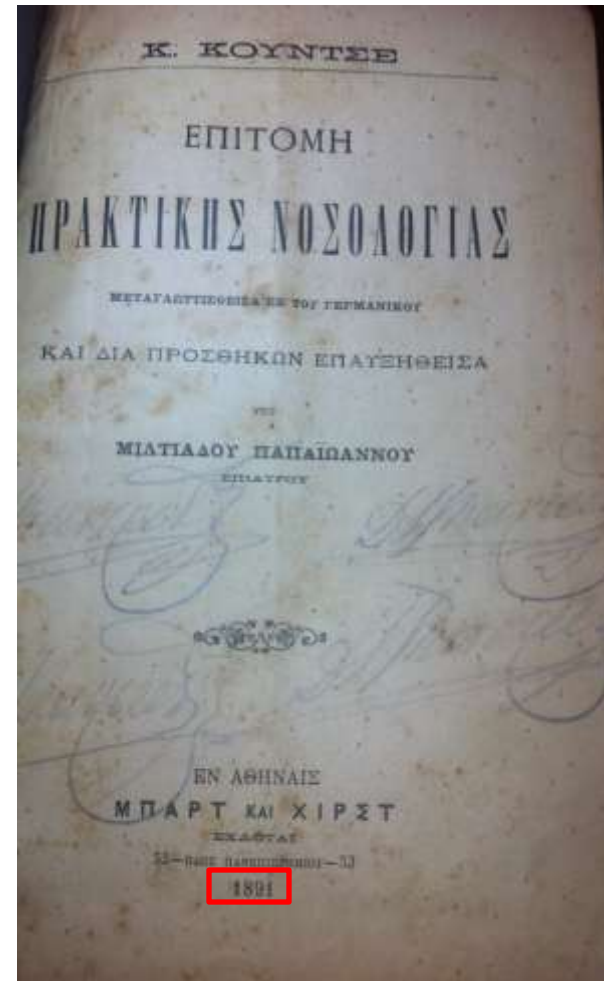
Χειρουργός Ουρολόγος
Λγός(ΥΙ)

Αθήνα, 21 Ιουνίου 2017

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

- Παρουσίαση της κλινικής εικόνας του καρκίνου του νεφρού και η εφαρμογή στην καθ' ημέρα πράξη.
- Παρουσίαση αδρά των μηχανισμών με τους οποίους πιστεύεται ότι ξεκινά αλλά και εξελίσσεται.

ΤΑ ΠΑΛΙΑ ΤΑ ΧΡΟΝΙΑ.....



Οἱ καρκίνοι τῶν νεφρῶν ἀναπτύσσονται κατ' ἐξοχὴν παρὰ παισὶ καὶ σπανίως παρ' ἐνήλιξι· ἐδρεύουσι δὲ συνήθως μὲν κατὰ τὸν ἕτερον νεφρὸν καὶ ἰδίως τὸν ἀριστερόν, σπανιώτατα δὲ κατ' ἄμφω. Κυριεύουσι πολλάκις τοῦ παντὸς νεφροῦ καὶ προσκτῶνται ἐνίοτε μέγεθος ὡς 5 καὶ 10 χιλιογράμμων. Μεταστάσεις εἰς ἄλλα ὄργανα συμβαίνουνσι.

Συμπτώματα τῶν ἐν τοῖς νεφροῖς ὄγκων ἐλλείπουσι συνήθως ἐν ἀρχῇ· τὸ βύθιον δὲ ἄλγος κατὰ τὴν νεφρικὴν χώραν, οὐ πολλάκις αἰσθάνονται οἱ πάσχοντες, οὐδαμῶς εἶνε ἀσφαλὲς σύμπτωμα. Ἐγκλίνει ἢ διάγνωσις πρὸς βεβαιότητα, ὅταν αἰσθητὸς γίνηται ὁ ὄγκος, ὅστις, μεγεθυνόμενος πολλάκις ὑπερμέτρως, προέχει στερρός, λεῖος, ἢ ποτε ὑβώδης κατὰ τὴν ὀσφυϊκὴν χώραν ἢ πρὸς τὰ πλάγια τοῦ ὑπογαστρίου, ἢ πληροῖ ποτε καὶ τὴν κοιλίαν πᾶσαν. Ἐδραζόμενος δὲ ἐπ' ἀριστερά, ὡς σύνηθες, ἀπωθεῖ πρὸς τὸ κοιλιακὸν τοίχωμα τὸ κατιὸν κόλον, ἢ ἐνίοτε καὶ ἕλικας λεπτοῦ ἐντέρου, γνωριζομένας ἐκ τῆς ἐπικρούσεως· ὁμοιοτρόπως δὲ συμπεριφέρεται πρὸς τὰ ἔντερα, εἴ ποτε ἐδρεύει ἐπὶ τὰ δεξιὰ, ὅπερ σπάνιον.

Τὸ οὖρον ἐπὶ σαρκωμάτων μὲν οὐδεμίαν τὰ πολλὰ ὑφίσταται μεταβολὴν κατὰ τὴν ἔκκρισιν διότι ὁ ὑγιὴς νεφρὸς ἀναπληροῖ τὸ ἐλάχιστον τοῦ πάσχοντος· ἐπὶ καρκίνων ὁμῶς περιέχει ἐνίοτε αἷμα. Ἰστέον ὁμῶς, ὅτι τὸ αἷμα ὀρμαῖται κατὰ τινὰς σπανίας περιπτώσεις καὶ ἐκ τοῦ ὑγιοῦς νεφροῦ ἕνεκα τοῦ ἐν αὐτῷ πληθωριῶντος αἵματος καὶ τῆς

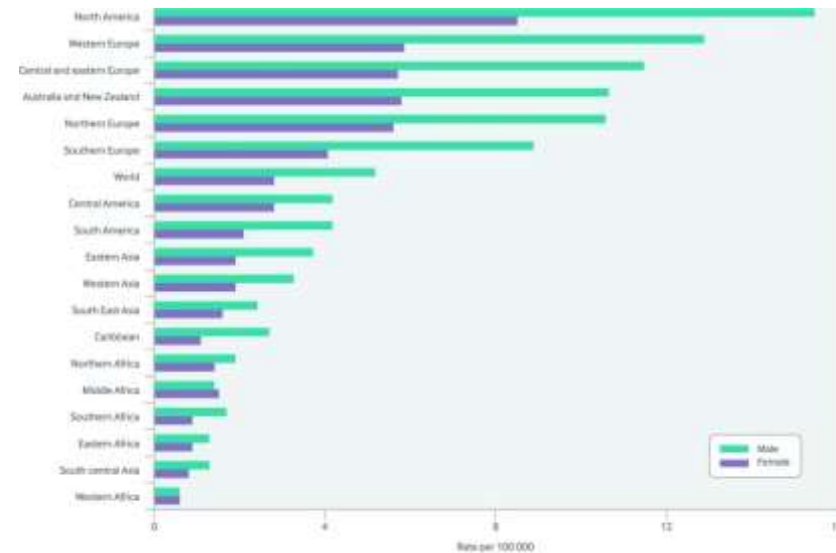
ρήξεως ἀγγείου. Σπανίως πάνυ ἀνευρίσκονται ἐν τῷ οὖρῳ καὶ συντήγ-
ματα τοῦ νεοπλάσματος.

Τὰ παιδιά μαραίνονται κατὰ μικρὸν καὶ ἔχουσι τοὺς σφυγμοὺς συ-
χνούς. Ἀλλόκοτον δὲ παρατηρήθη τοῦτο παρὰ καρκίνοις μετὰ συγγε-
νῶν ὄγκων τοῦ νεφροῦ, ὅτι παρὰ φύσιν πρῶτως ἐτριχοφύησαν τὸ αἰ-
δοῖον καὶ αἱ μασχάλαι (Kühn).

Ἡ πρόγνωσις εἶνε ἀείποτε δυσμενής· ἡ θεραπεία δὲ συμπτωμα-
τική. Περὶ ἐγχειρήσεως διδάσκει ἡ χειρουργική.

Εισαγωγή - Επιδημιολογικά στοιχεία

- 2-3% των κακοηθειών
- Δυτικός κόσμος
- ♂/♀: 1,5/1
- 7^η δεκαετία
- Πιο θανατηφόρο νεόπλασμα του ουροποιητικού



Καρκίνος νεφρού - Παράγοντες κινδύνου



Recommendation

For the most important primary prevention of RCC, eliminate cigarette smoking and reduce weight.

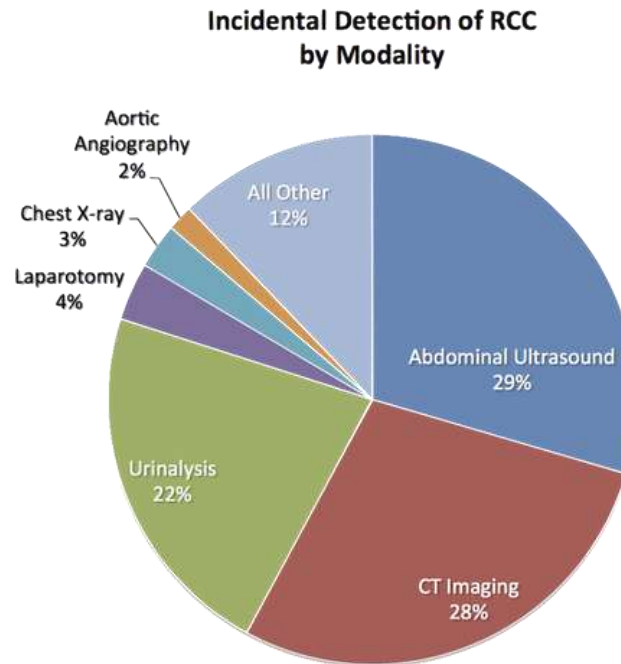
grade

strong

↑↑

Καρκίνος νεφρού - Συμπτώματα

- Συνήθως διαγιγνώσκεται τυχαία (νόσος του Ακτινολόγου) -50%
- Τα συμπτώματα, συνήθως, οφείλονται σε:
 - Τοπικά
 - Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις – 30%
 - Μεταστάσεις



Καρκίνος νεφρού - Συμπτώματα

- Αιματουρία
- Ψηλαφητή μάζα
- Άλγος νεφρικής χώρας

6-10%

**Ενδείξεις τοπικά
προχωρημένης νόσου**

- Οστικά άλγη
- Κακουχία – απώλεια βάρους (34%)
- Δύσπνοια
- Επίμονος βήχας

**Ενδείξεις
μεταστατικής νόσου**

- Ρήξη και οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία

Καρκίνος νεφρού – Κλινική εξέταση

- Επισκόπηση
- Ψηλάφηση κοιλίας
- Ψηλάφηση τραχηλικών λεμφαδένων
- Κλινική εξέταση οσχέου και κάτω άκρων (ένδειξη συμμετοχής της ΚΚΦ)

Καρκίνος νεφρού – Εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική αίματος
- Πηκτικότητα
- GFR
- Γενική ούρων
- Βιοχημικός έλεγχος
 - Κρεατινίνη
 - Ουρία
 - Ηπατική βιοχημεία
 - Ασβέστιο
 - ALP
 - LDH
 - ΤΚΕ – 55%

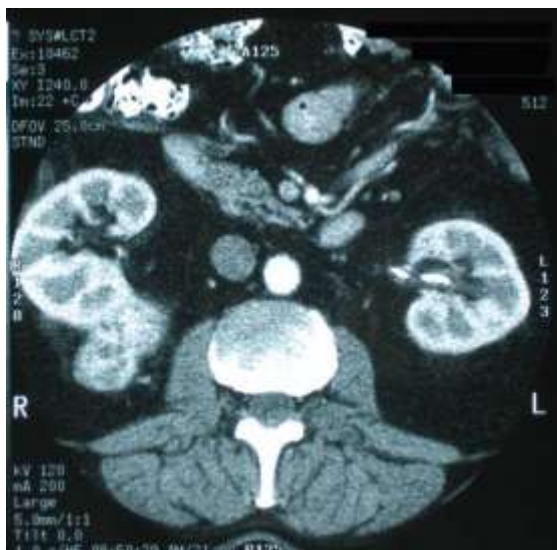
Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

- Υπερασβεστιαμία – 5%
 - Υπέρταση - 37%
 - Σύνδρομο Stauffer - 14%
 - Πολυκυτταραιμία – 3,5%
 - Αναιμία – 36%
-
- Cushing
 - Γαλακτόρροια
 - Υπεργλυκαιμία

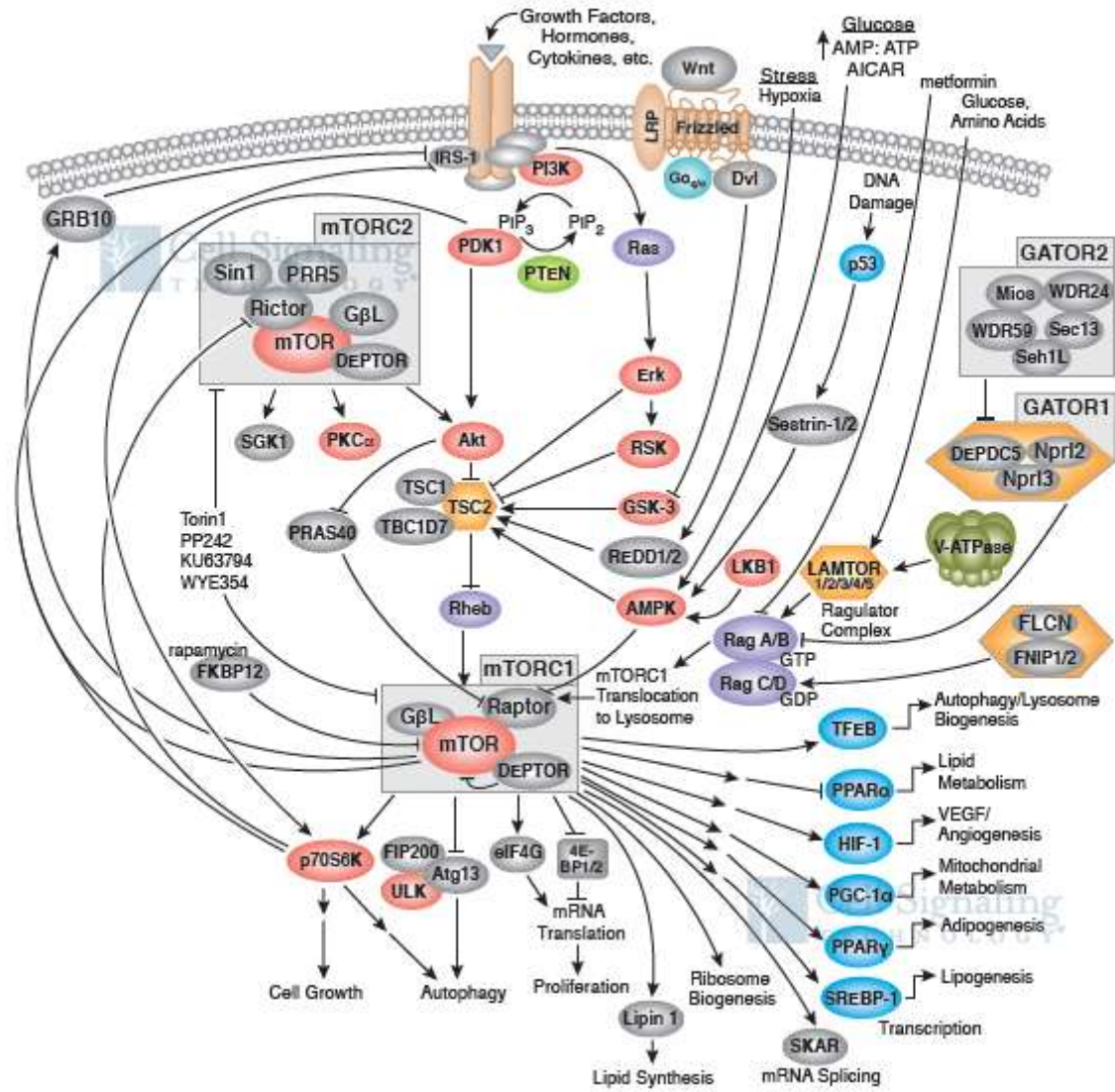
Σταδιοποίηση

T - Primary tumour			
TX	Primary tumour cannot be assessed		
T0	No evidence of primary tumour		
T1	Tumour \leq 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T1a	Tumour \leq 4 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T1b	Tumour $>$ 4 cm but \leq 7 cm in greatest dimension		
T2	Tumour $>$ 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney		
T2a	Tumour $>$ 7 cm but \leq 10 cm in greatest dimension		
T2b	Tumours $>$ 10 cm limited to the kidney		
T3	Tumour extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland or beyond Gerota's fascia		
T3a	Tumour grossly extends into the renal vein or its segmental (muscle-containing) branches, or invades perirenal and/or renal sinus fat (peripelvic), but not beyond Gerota's fascia		
T3b	Tumour grossly extends into the vena cava (VC) below the diaphragm		
T3c	Tumour grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the VC		
T4	Tumour invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)		
N - Regional LNs			
NX	Regional LNs cannot be assessed		
N0	No regional LN metastasis		
N1	Regional LN metastasis		
M - Distant metastasis			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
TNM stage grouping			
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IV	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

Καρκίνος νεφρού - Απεικόνιση



mTOR Signaling



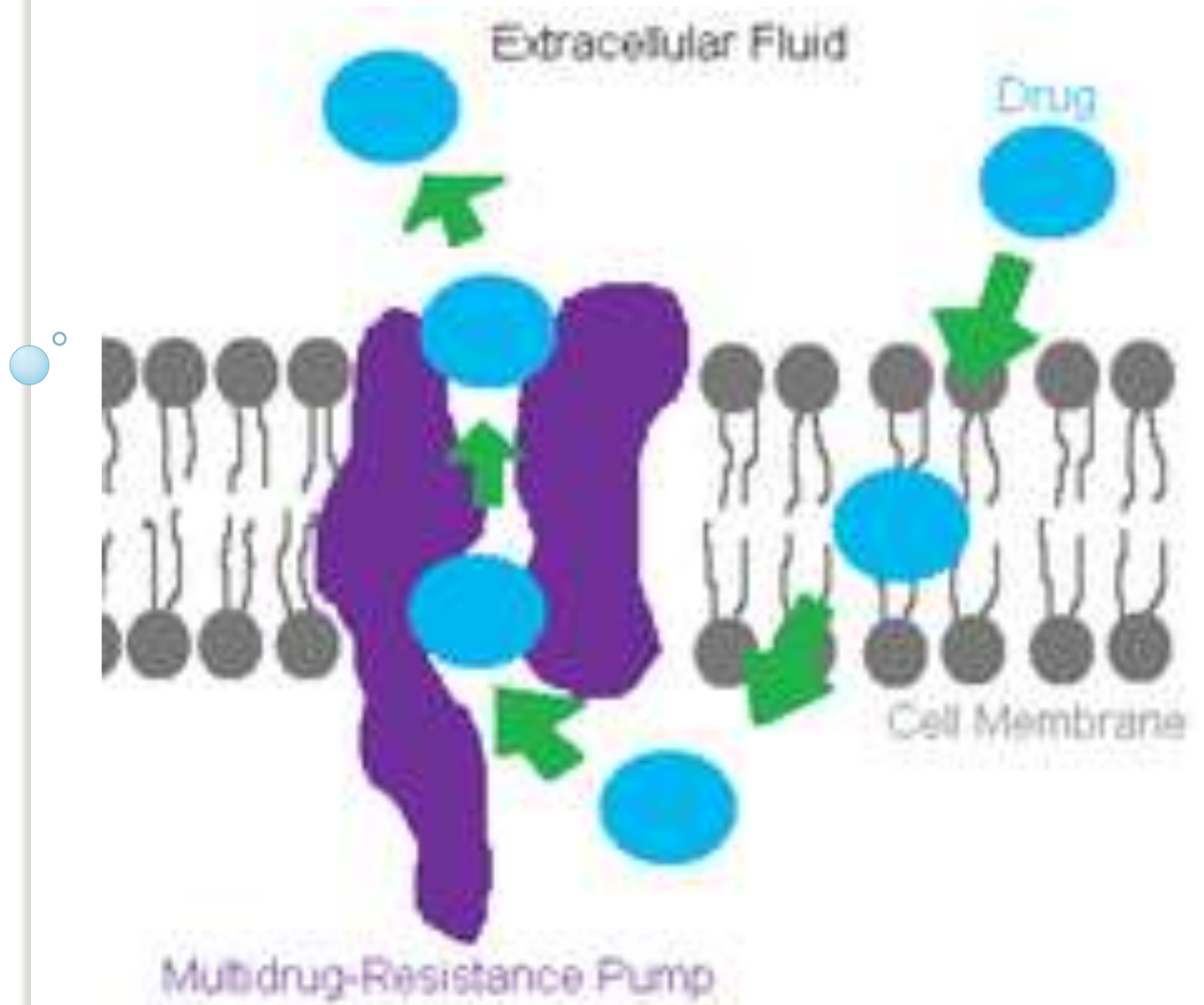
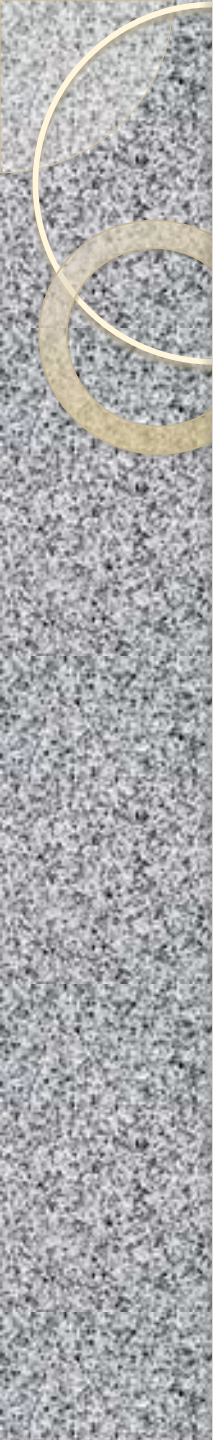
Γενετική και βιολογία του διαυγοκυτταρικού καρκίνου του νεφρού



Πρόβλημα.....



Ο καρκίνος του νεφρού
είναι ανθεκτικός στη
χημειοθεραπεία!





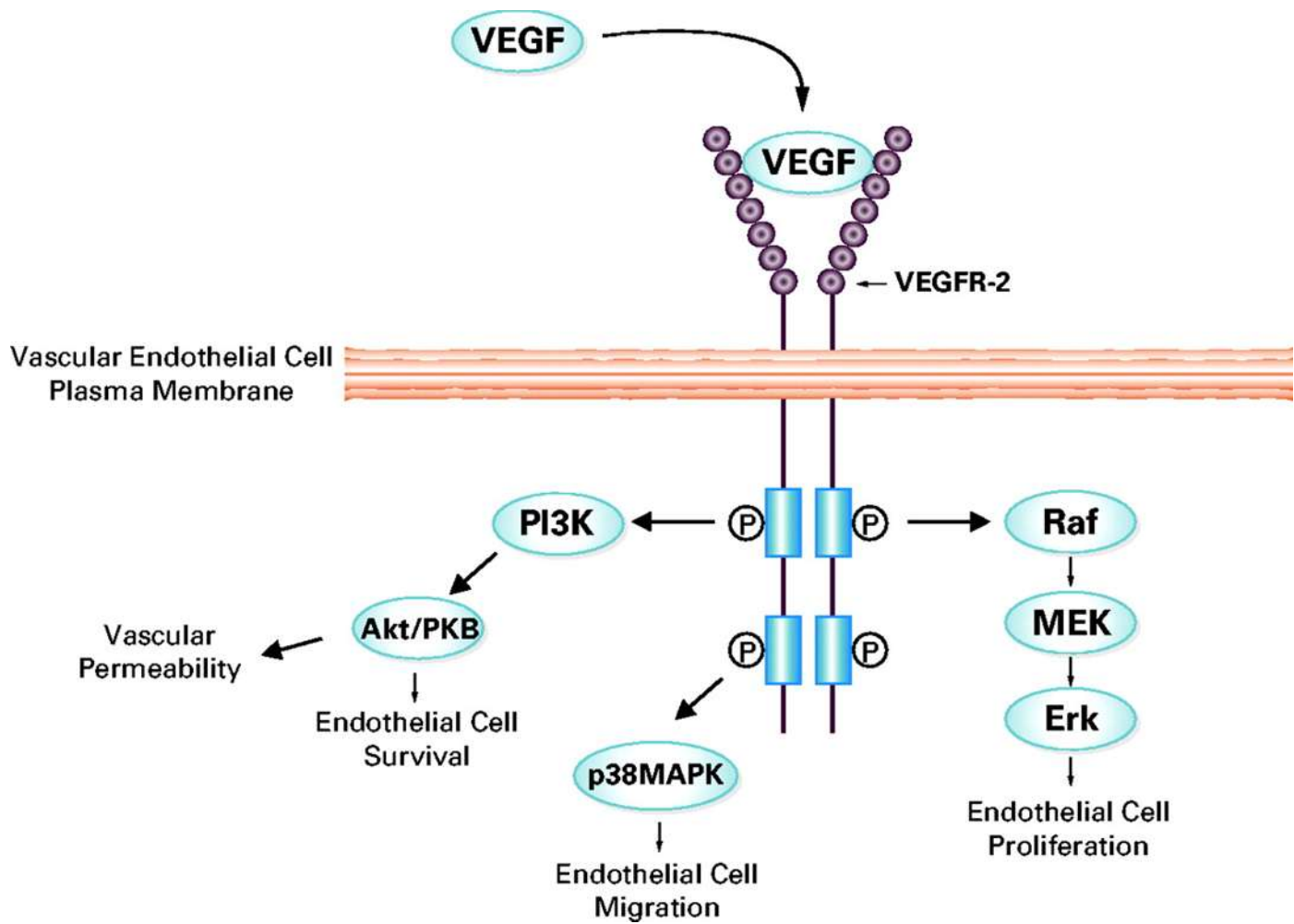
secret

(noun)

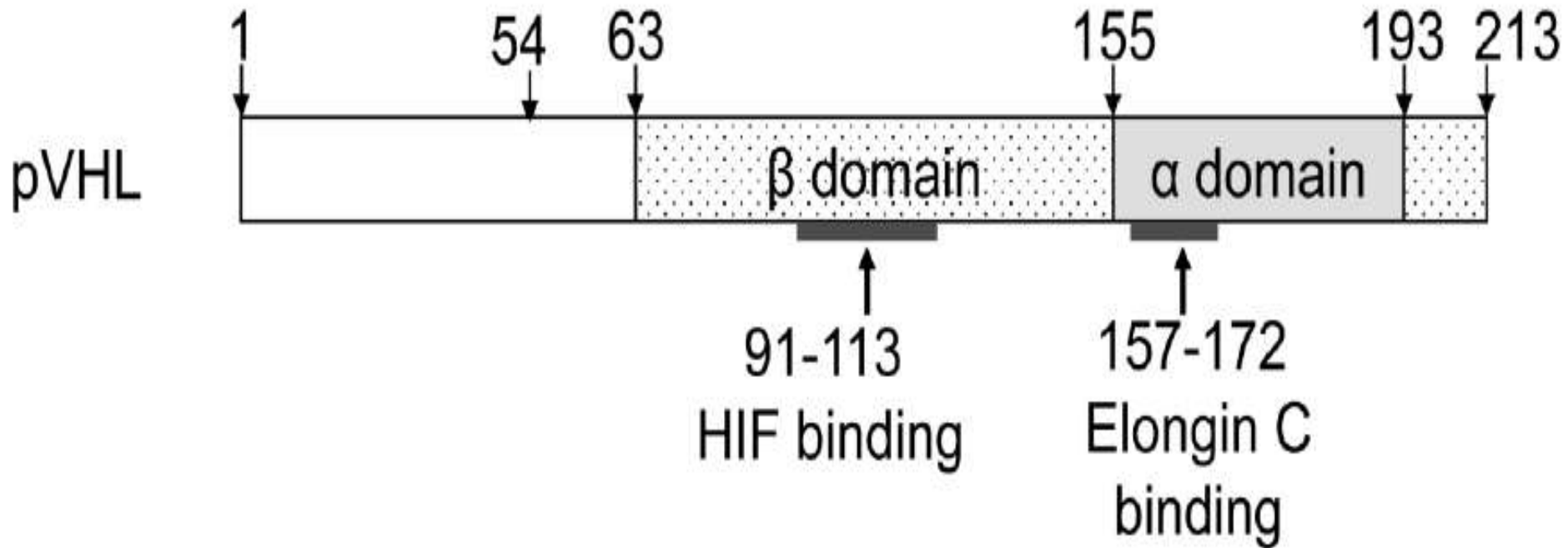
something you tell
everybody to tell
nobody.

ΤΟ ΜΥΣΤΙΚΟ.....

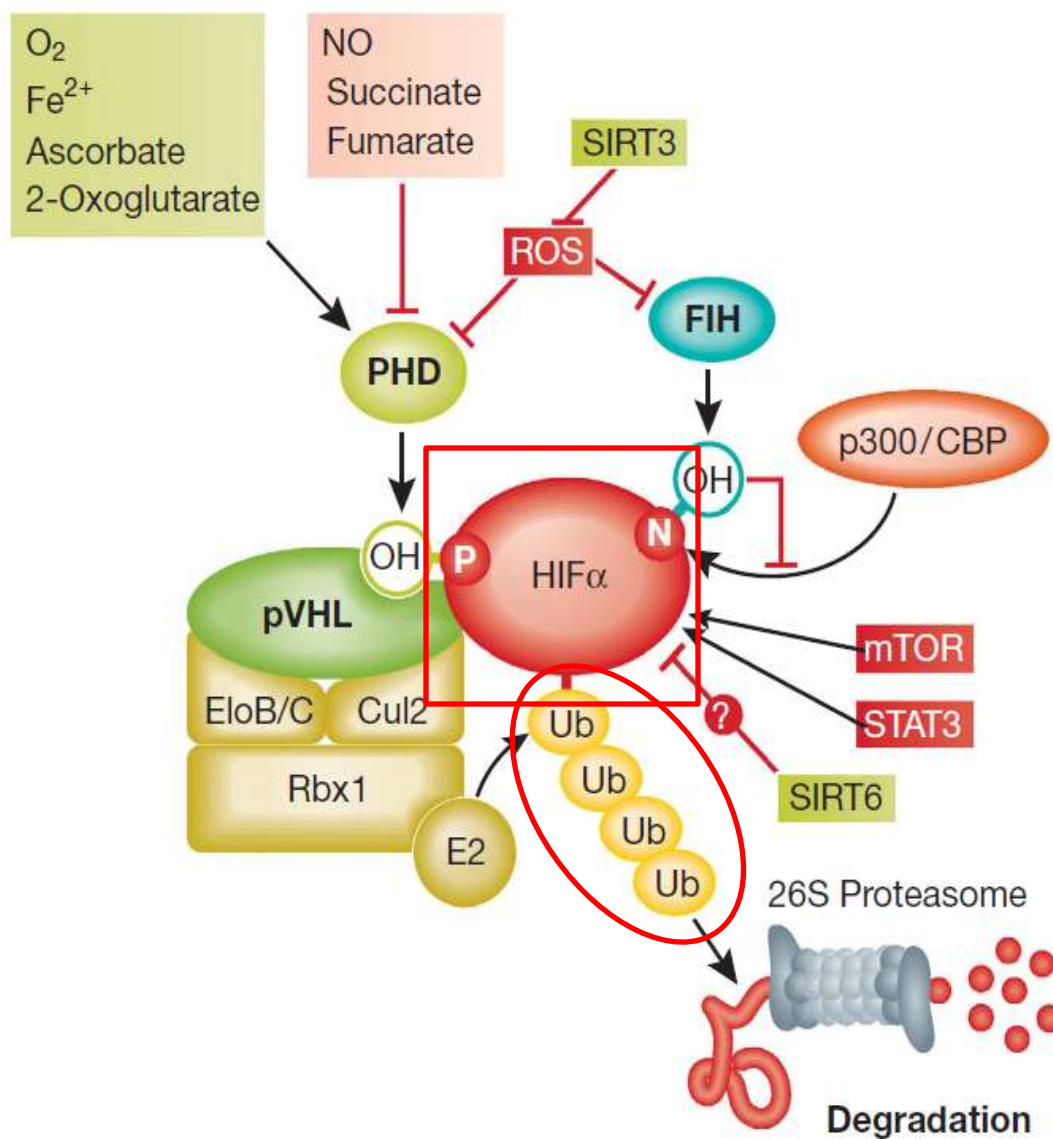
ΝΕΟΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ



Οι κύριες λειτουργικές περιοχές της pVHL

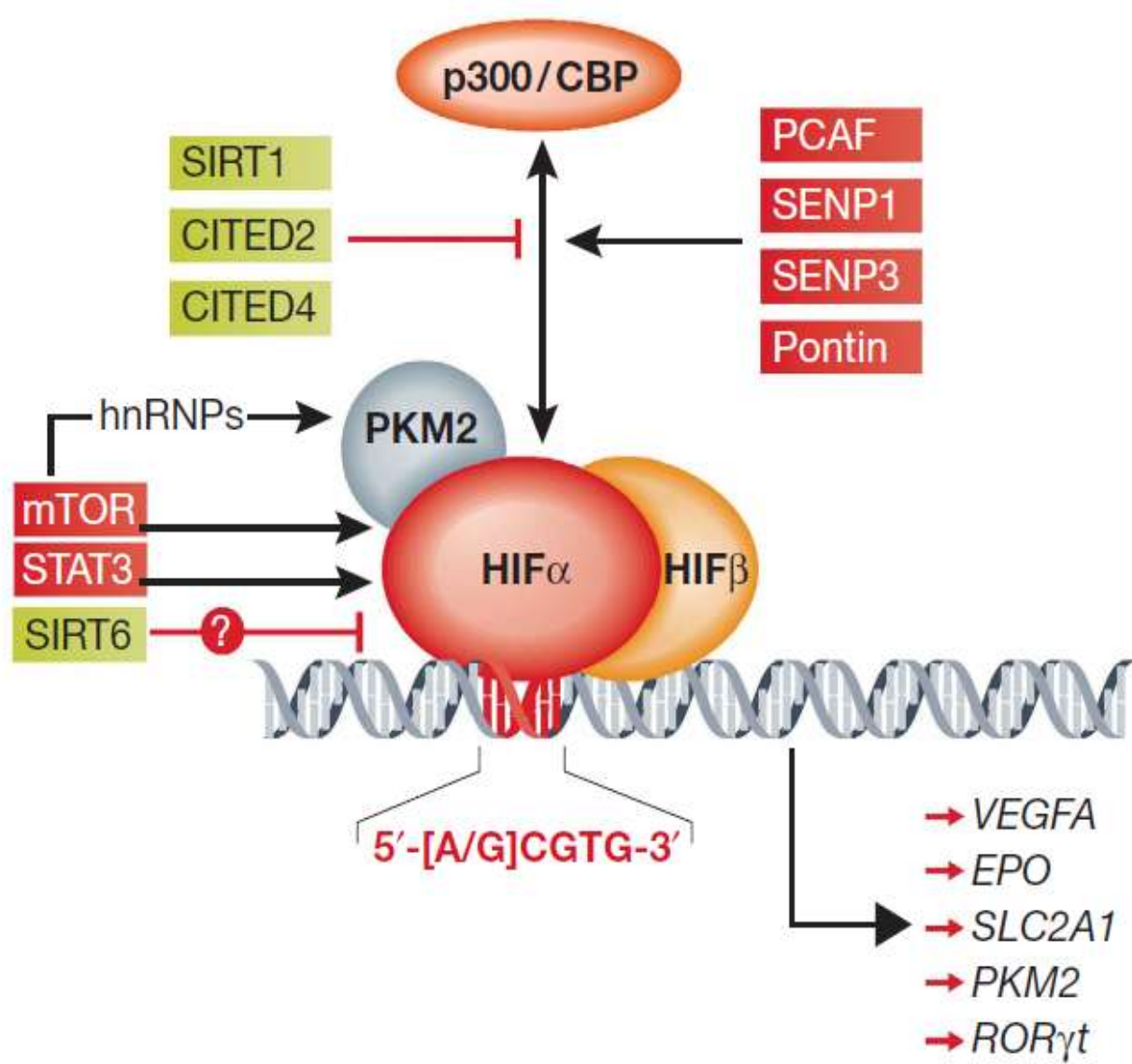


Η περιοχή α συνδέεται με την ελονγκίνη C, ενώ η περιοχή β με τον HIF-1 α και αλληλεπιδρά επίσης με μια λιγκάση της ουμπικουΐνης.



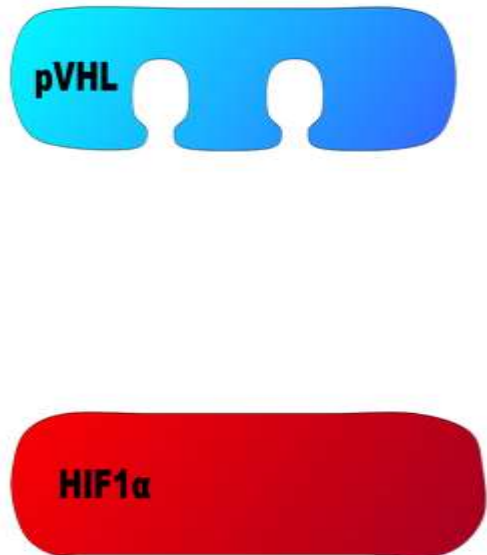
Στη νορμοξία ο HIF-1α υδροξυλιώνεται και αναγνωρίζεται από την pVHL, που αποτελεί το υπόστρωμα για τη σύνδεση της E2, μιας λιγκάσης ουμπικουϊτίνης. Το αποτέλεσμα είναι η αποδόμηση του συμπλέγματος στο πρωτεάσωμα.





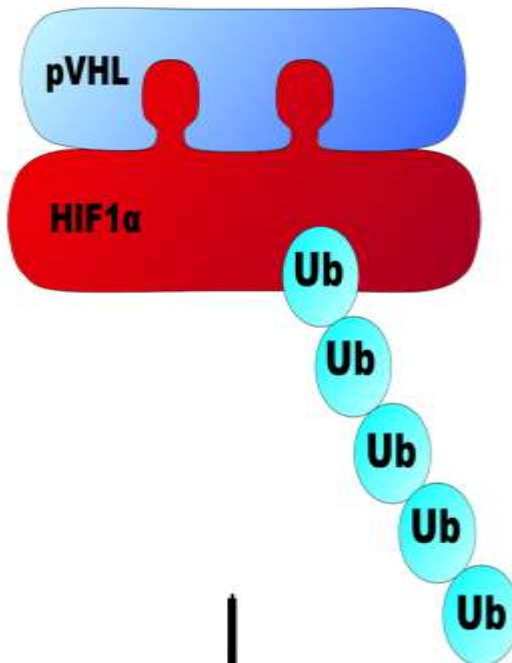
Στην υποξία δεν πραγματοποιείται η υδροξυλίωση και ο HIF-1 α διμερίζεται με τον HIF-1 β . Το διμερές ενεργοποιεί τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων.

Υποξία



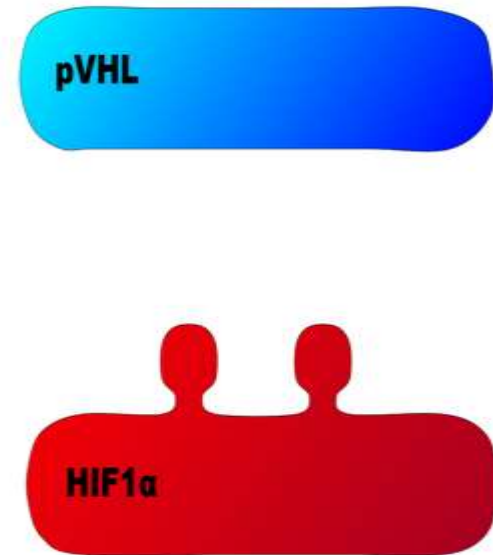
Μεταγραφή των
επαγόμενων από
την υποξία γονιδίων

Νορμοξία



Αποδόμηση του HIF-
1α στο πρωτεάσωμα

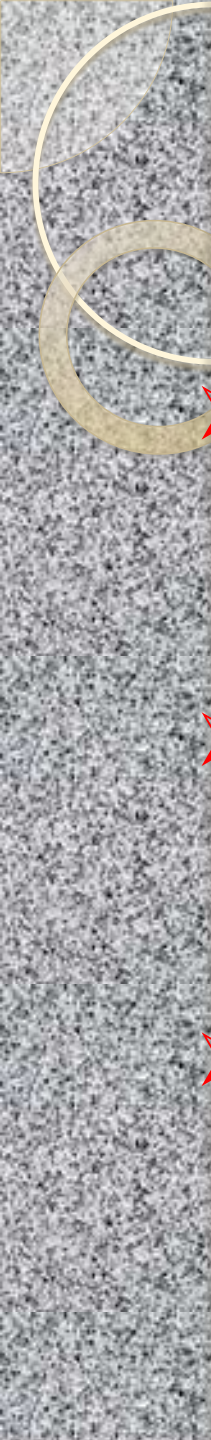
Νόσος VHL



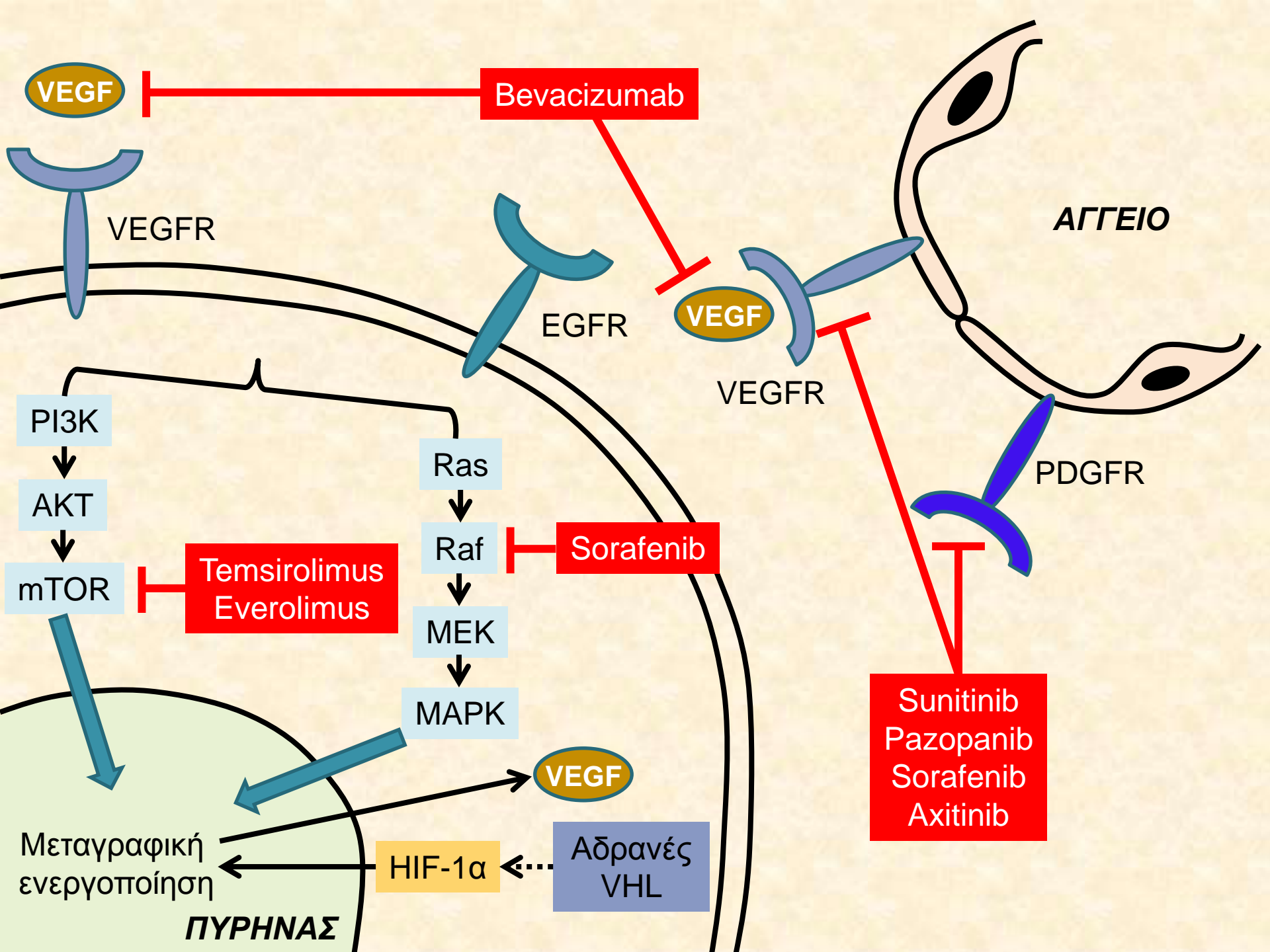
Μεταγραφή των
επαγόμενων από
την υποξία γονιδίων



Βλάβες του γονιδίου von Hippel Lindau

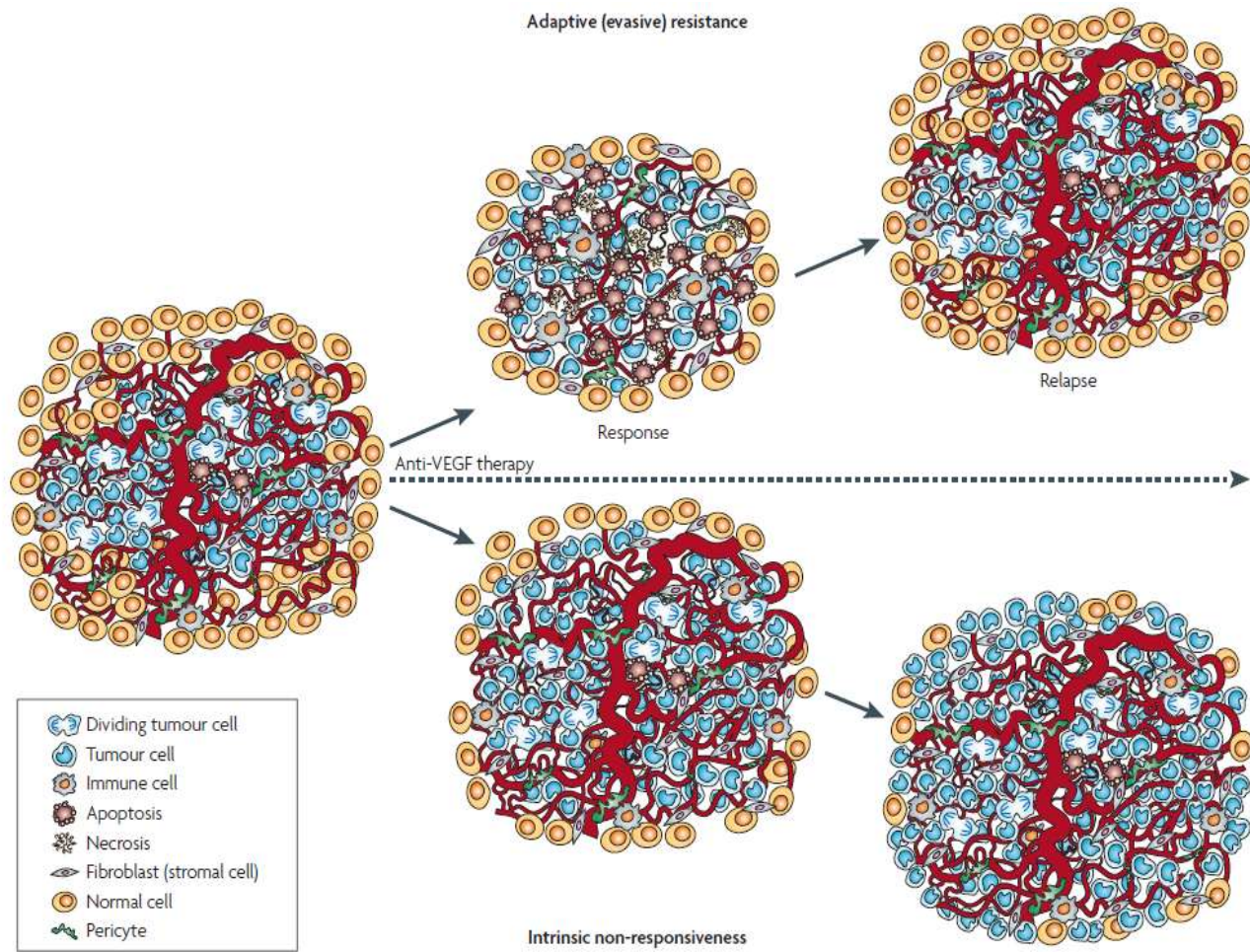
- 
- Απώλεια της ετεροζυγωτίας με αποτέλεσμα την εξάλειψη του ενός αντιγράφου του γονιδίου
 - Μεθυλίωση του υποκινητή με αποτέλεσμα την γενετική αποσιώπηση
 - Πρωτοπαθείς μεταλλάξεις

**Σχετικοί στόχοι: αναστολείς
τυροσινικών κινασών και mTOR**



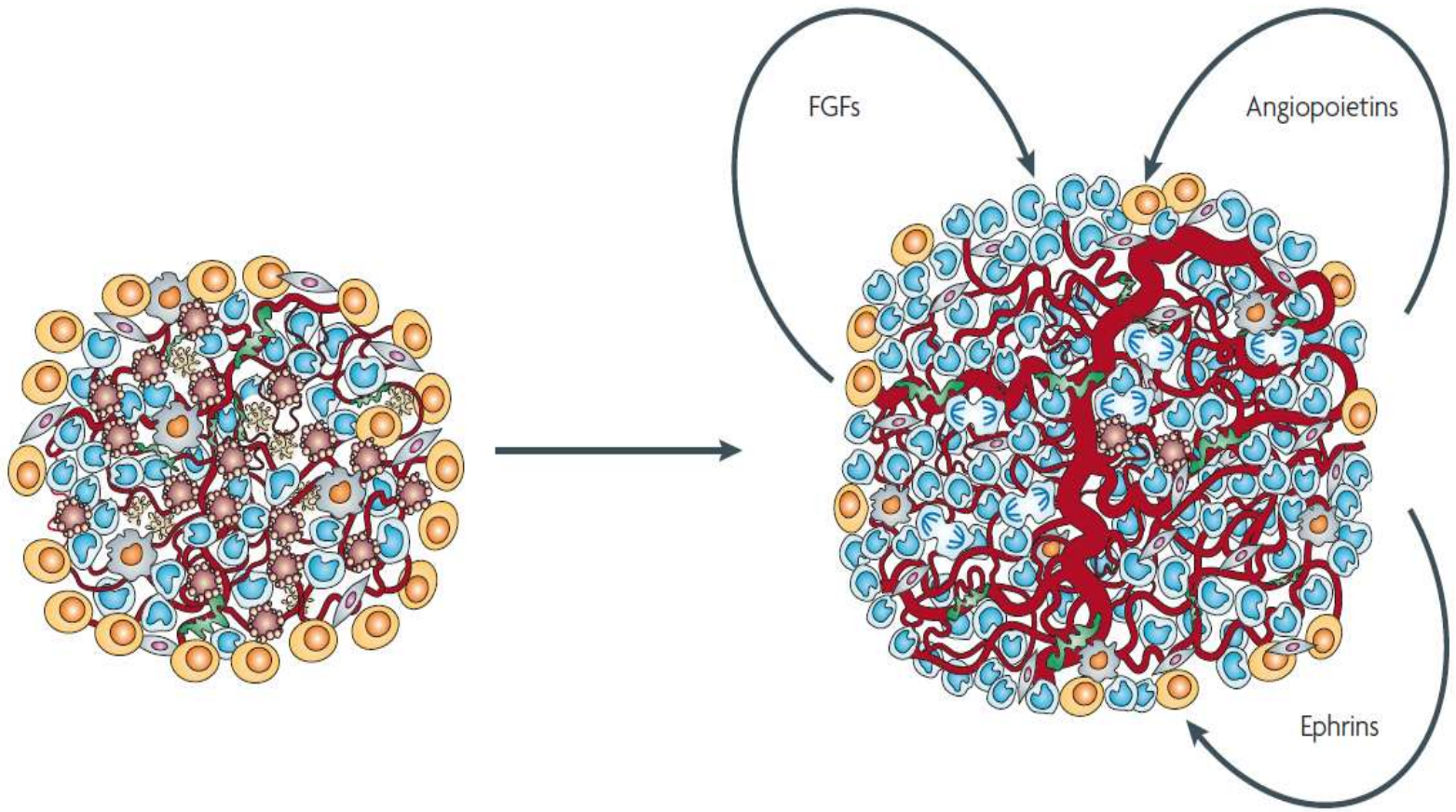
Mechanisms of Resistance



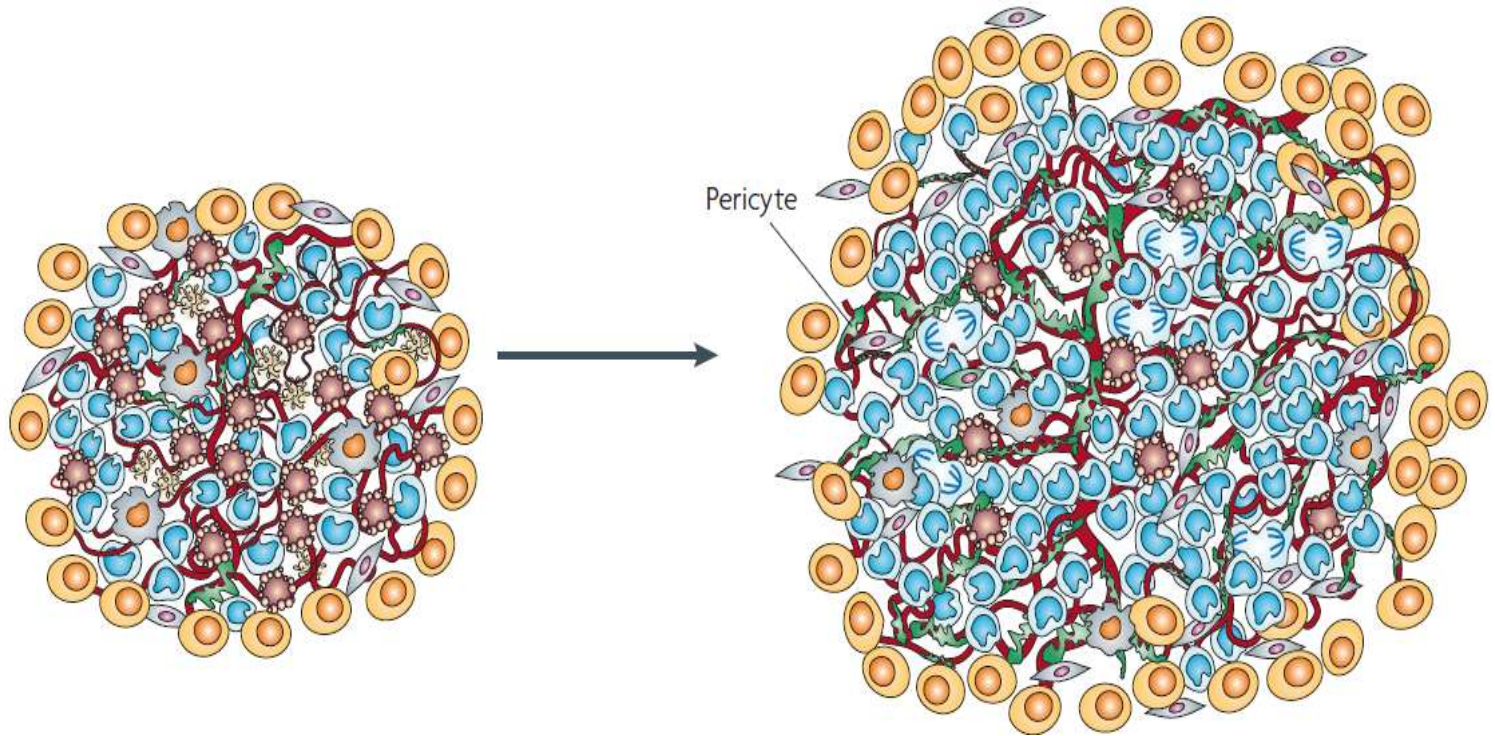


Η **προσαρμοστική ή αντίσταση εκ διαφυγής** αναφέρεται στην ανάπτυξη μηχανισμών, που επιτρέπουν πάλι την αγγειογένεση -μετά μια αρχική φάση ανταπόκρισης- παρά τον θεραπευτικό αποκλεισμό.

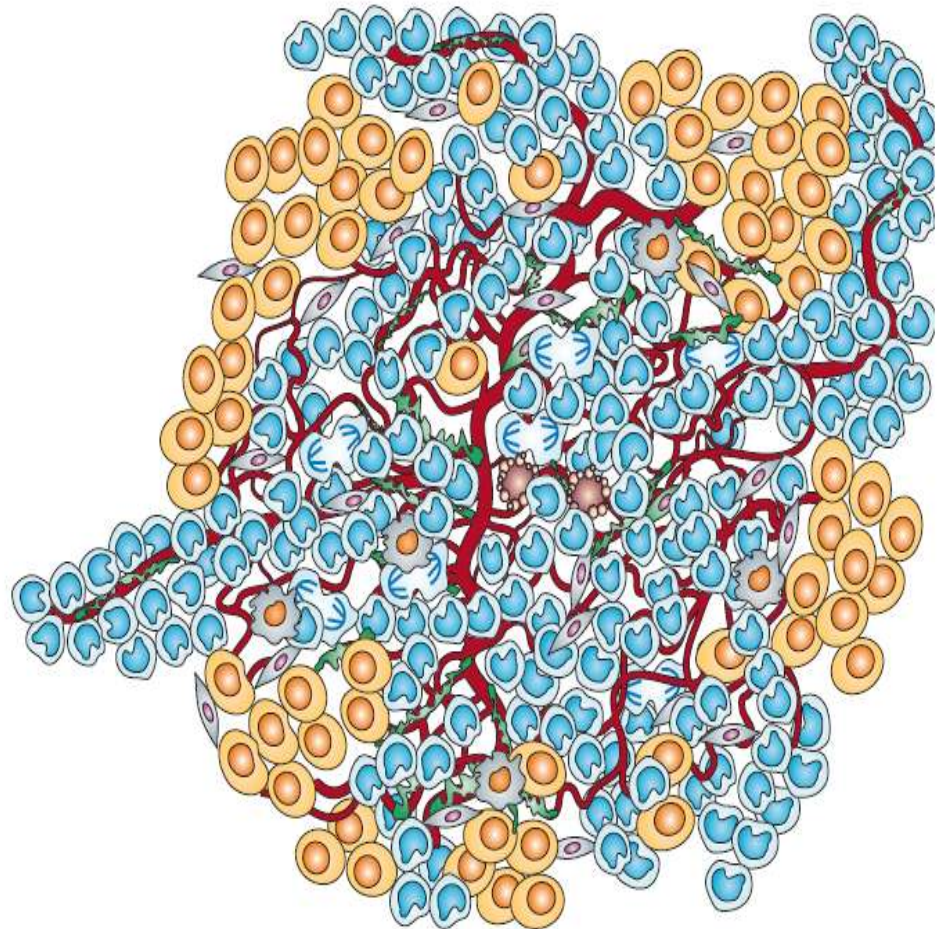
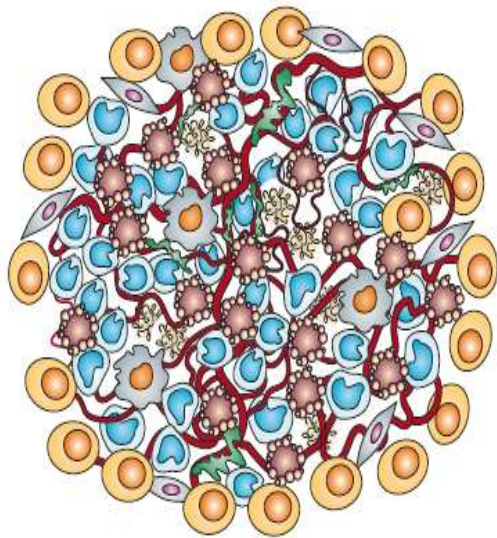
Η **ενδογενής αντίσταση** αναφέρεται στην αδυναμία της αντι-αγγειογενετικής θεραπείας να προσφέρει οποιοδήποτε όφελος ευθύς εξ αρχής.



Αντίσταση οφειλόμενη στην ενεργοποίηση ή την προς τα πάνω ρύθμιση άλλων προ-αγγειογενετικών σηματοδοτικών μονοπατιών.



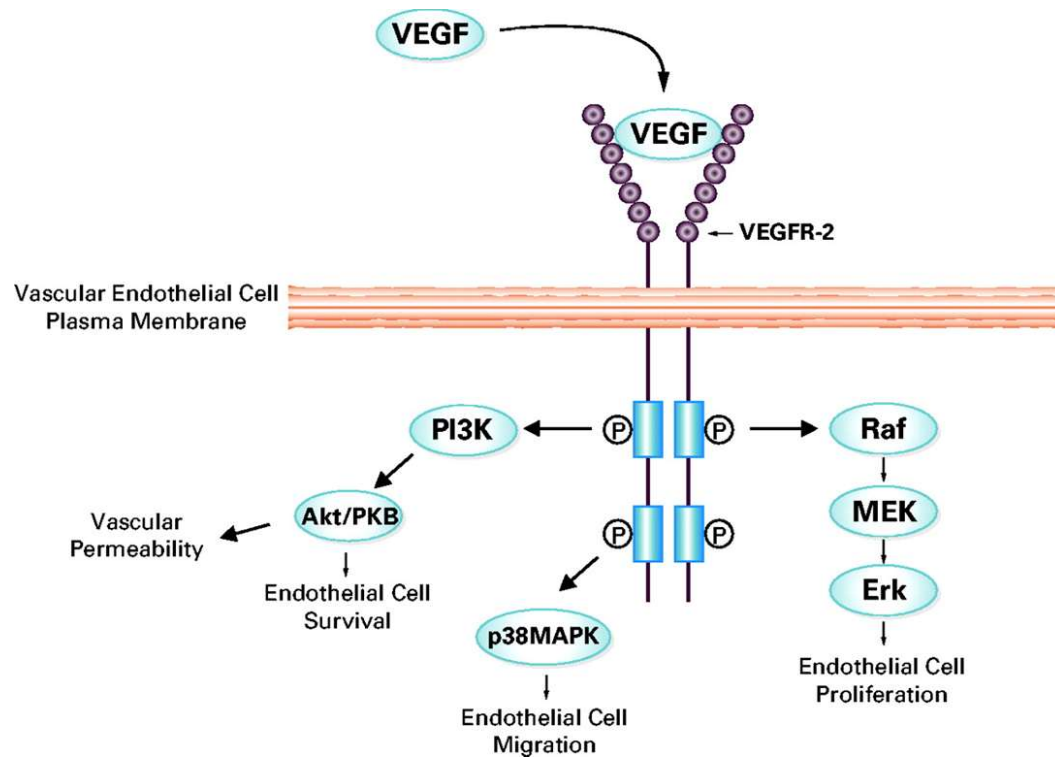
Αντίσταση οφειλόμενη σε αυξημένη δια περικυτάρων κάλυψη, η οποία προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την αντι-αγγειογενετική θεραπεία.



Η αυξημένη διηθητικότητα στην εξωκυττάρια ουσία και τους περιβάλλοντες ιστούς παρακάμπτει την έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

- Πιο θανατηφόρο νεόπλασμα του ουροποιητικού



ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

