

# Διλήμματα στην αντιμετώπιση ασθενών με νεφρικό καρκίνο

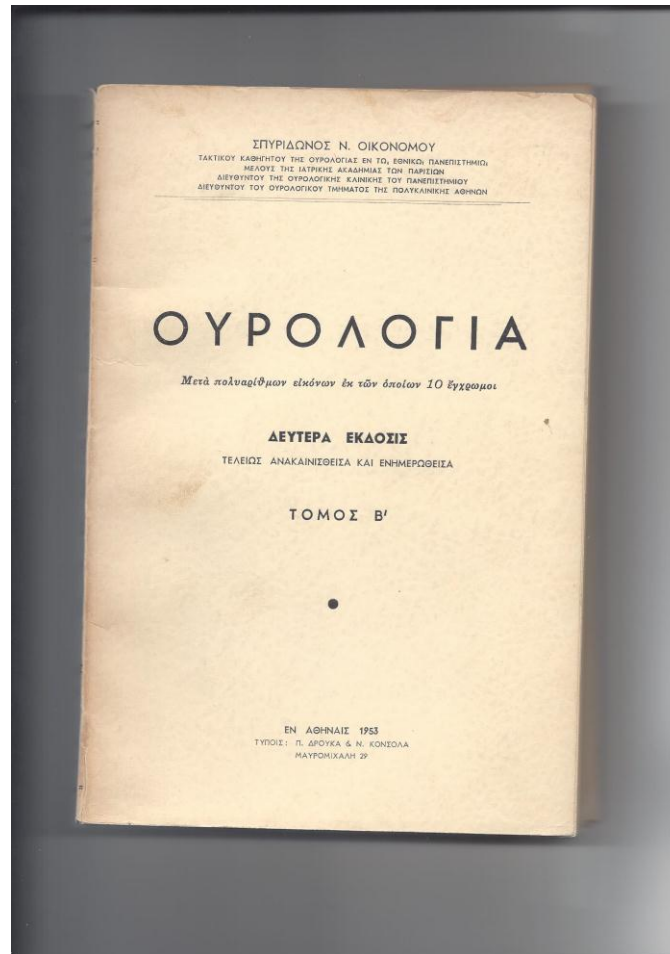
Γεράσιμος Αλιβιζάτος  
Διευθυντής Γ' Ουρολογικής Κλινικής  
Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ

## Μέρος πρώτο (6-7.30 μμ)

Γ.Αλιβιζάτος, Ν.Κωστακόπουλος, Ι.Αποστολίδης, Α.Καραγιάννης, Χ.Φραγκούλης

1. Ιστορική αναδρομή – επιδημιολογικά στοιχεία .
2. Απεικονιστικές εξετάσεις και καρκίνος νεφρού.
3. Προγνωστικοί παράγοντες
4. Βιοψία νεφρού
5. Μερική νεφρεκτομή
6. Λεμφαδενικός καθαρισμός σε κλινικό στάδιο cN0
7. Εμβολισμός
8. Απλή παρακολούθηση
9. Κρυοθεραπεία, RF
10. Θεραπεία με τοπικούς λεμφαδένες
11. Χειρουργική θεραπεία σε μεταστατική νόσο

# Πανεπιστημιακό σύγγραμμα 1953



# Τι κάνει εντύπωση

- Ηλικία: απαντούν εις πάσαν σχεδόν ηλικίαν, αλλά είναι συχνότερα κατά την πρώτη παιδική ηλικίαν και κατά την γεροντικήν τοιαύτην τ.ε. από 50-60 ετών.
- Προδιαθεσικά αίτια: 1.μηχανική κάκωσις, 2. προυπάρχουσα νόσος νεφρού (λιθίασις, φυματίωσις, πρόπτωσις)
- Συμπτωματολογία: αιματουρία, οσφυϊκός πόνος, κίρσοκήλη

# Διάγνωσης

- Συμπτώματα
- Επί της ψηλαφήσεως
- Επί της μικροσκοπικής εξετάσεως των ούρων
- Επί της κυστεοσκοπίσεως
- Επί της ακτινογραφίας (και πυελογραφίας)

# Πρόγνωσης

- Όταν η νεφρεκτομή εκτελεσθεί εγκαίρως δυνάμεθα να παρατηρήσωμεν επιβίωσιν πολλών ετών και μάλιστα ιάσεις.
- Άλλα μόλις ο καρκίνος είναι παλαιός, η αφαίρεσις αποτελεί σοβαράν εγχείρησιν, η δε υποτροπή ή η γενίκευσις είναι μοιραία.

# Θεραπεία

- Αντενδείξεις: αι μεταστάσεις, η ηλικία και η γενική κατάσταση του αρρώστου
- Τεχνική νεφρεκτομής: πρέπει να γίνει εκ των προτέρων αιμόστασις του μίσχου.
- Προσπελάσεις: διαπεριτοναϊκήν οδόν, οσφυϊκήν τομήν, θωρακοκοιλιακήν τομήν
- Επιβιώσεις: προ του 1914 ήσαν 14%, από 1920-1930 ήσαν 26%, από 1930-1940 ήσαν 39%.
- Συμπληρωματικάί θεραπείαι: ακτινοθεραπεία και αφέψημα πικραγγουριάς.

# Επιδημιολογικά στοιχεία

- Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το 2-3% όλων των καρκίνων με μεγαλύτερη συχνότητα στον Δυτικό κόσμο.
- Το 2012 παρουσιάστηκαν 84400 νέες περιπτώσεις στην Ευρώπη και καταγράφηκαν 34000 θάνατοι από την νόσο αυτή.
- Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες (guidelines) της EAU το 2015 η θνησιμότητα από την νόσο αυτή άρχισε να μειώνεται στις Σκανδιναβικές χώρες από το 1980, στην κεντρική Ευρώπη από το 1990, αλλά εξακολουθεί να αυξάνεται σε ορισμένες χώρες όπως η Ελλάδα, η Σλοβακία, η Κροατία και η Εσθονία.



# Επιδημιολογικά στοιχεία

- Η αναλογία ανδρών γυναικών είναι 1,5 προς 1.
- Αιτιολογικοί παράγοντες είναι:
  1. Το κάπνισμα
  2. Το υπερβολικό βάρος
  3. Η υπέρταση
  4. Η πρώτου βαθμού συγγένεια με πάσχοντα

Η ευρεία χρήση των υπερήχων και της αξονικής τομογραφίας συνετέλεσε στην πρώιμη διάγνωση πολλών μικρών όγκων

# EAU GUIDELINES 2015

- **Conclusion**
- Several verified risk factors have been identified including smoking, obesity and hypertension. These are considered definite risk factors for RCC. **LE. 2a**
  
- **Recommendation** The most important primary prevention for RCC is elimination of cigarette smoking and obesity reduction. **GR. B**

# Καρκίνος του νεφρού

## ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ιωάννης Αποστολίδης

➤ Ανατομικοί

➤ Ιστολογικοί

➤ Κλινικοί

➤ Μοριακοί

# ΑΝΑΤΟΜΙΚΟΙ

- ~ Μέγεθος του όγκου
- ~ Διήθηση αγγείων
- ~ Διήθηση παρακείμενων οργάνων
- ~ Διήθηση της νεφρικής κάψας
- ~ Συμμετοχή των επινεφριδίων
- ~ Μεταστάσεις σε λεμφαδένες
- ~ Απομακρυσμένες μεταστάσεις

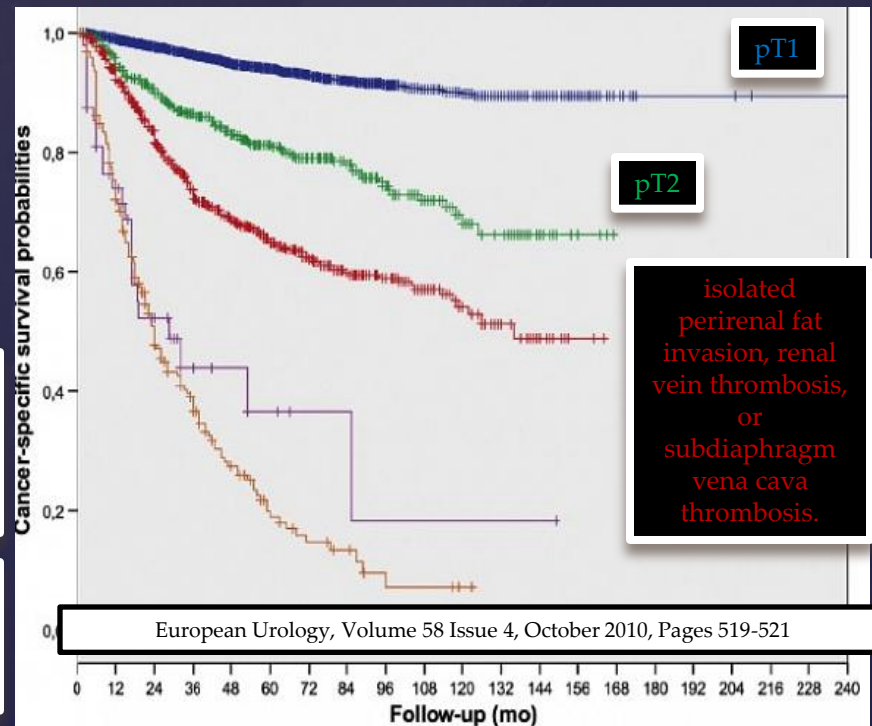
## Η σταδιοποίηση του νεφρικού καρκινώματος σύμφωνα με το σύστημα TNM

renal vein thrombosis or thrombosis within the vena cava below the diaphragm associated with perirenal fat invasion

adrenal gland invasion or Gerota's fascia invasion or thrombosis within the vena cava above the diaphragm.

# ΚΛΙΝΙΚΟΙ

- ~ Performance status
- ~ Καχεξία
- ~ Αναιμία
- ~ Εντοπισμένη συμπτωματολογία
- ~ Αριθμός αιμοπεταλίων



Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.

Kim HL, Belldegrin AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. J Urol 2003 Nov;170(5):1742-6.

Bensalah K, Leray E, Fergelot P, et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. J Urol 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63

Patard JJ, Leray E, Cindolo L, et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. J Urol 2004 Sep;172(3):858-62

# ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ

- ~ Βαθμός κακοήθειας (grade) κατά Fuhrman
- ~ Ιστολογικός τύπος του νεοπλασματος
- ~ Παρουσία σαρκωματώδους στοιχείου
- ~ Παρουσία νέκρωσης του όγκου
- ~ Διήθηση της αποχετευτικής μοίρας
- ~ Μικροαγγειακή διήθηση

# ΜΟΡΙΑΚΟΙ

- ~ CaIX
- ~ **VEGF**
- ~ HIF
- ~ Ki69
- ~ **P53**
- ~ PTEN
- ~ E cadherin
- ~ CRP
- ~ CD44

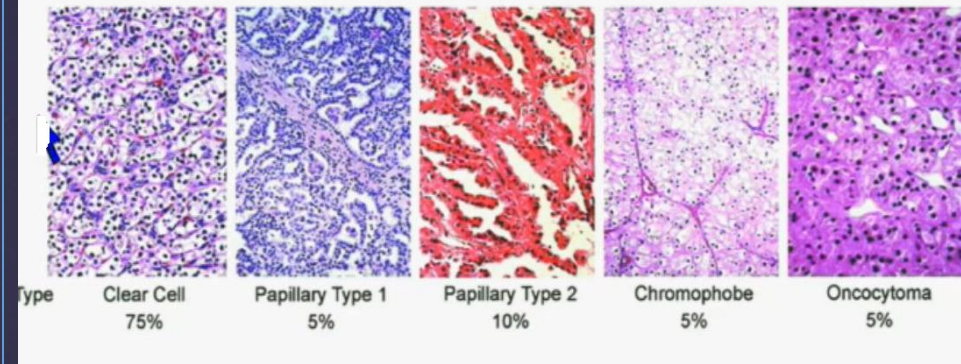
Πολλοί μοριακοί παράγοντες έχουν μελετηθεί ως προγνωστικοί της νόσου αλλά κανείς δεν έχει βελτιώσει την ακρίβεια των γνωστών προγνωστικών συστημάτων.



- .Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982 Oct;6(7):655-63
- .Sim SH, Messenger MP, Gregory WM, et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. Br J Cancer 2012 Sep;107(7):1131-7
- .Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. J Clin Oncol 2009 Jun;27(16):2645-52
- .Li G, Feng G, Gentil-Perret A, et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J Urol 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4



1) Το **χρωμόφοβο** καρκίνωμα έχει την καλύτερη πρόγνωση, το **θηλώδες** ενδιάμεση και το **διαυγοκυτταρικό** έχει την χειρότερη πρόγνωση.



2) Σε όλους τους τύπους καρκίνου του νεφρού η πρόγνωση επιδεινώνεται με την αύξηση του βαθμού κακοήθειας (**grade**).

3) Η 5ετής επιβίωση για όλους τους τύπους είναι 49%.

Fuhrman Grade	5-year Cancer-Specific Survival
Grade I	100%
Grade II	90.1%
Grade III	77.1%
Grade IV	54.7%

Figarra V, et al. Cancer. 2005;103:68-75.

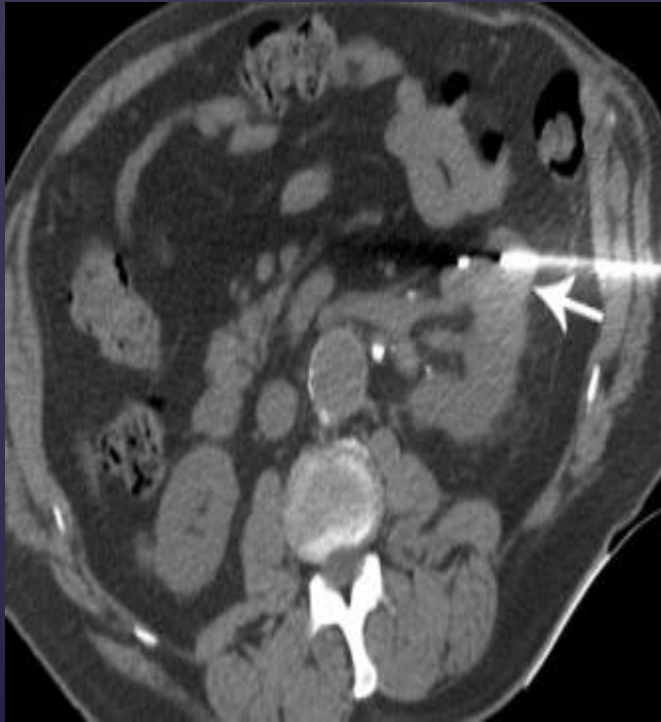
Μετεγχειρητικά **προγνωστικά** συστήματα και **νομογράμματα** έχουν αναπτυχθεί συνδυάζοντας ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες, ωστόσο **δεν προτείνεται** η χρήση τους στην **κλινική πράξη** στην τοπική νόσο παρά μόνο αν υπάρχουν **μεταστάσεις**.

& Paraneoplastic syndromes are associated with adverse prognosis among patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy

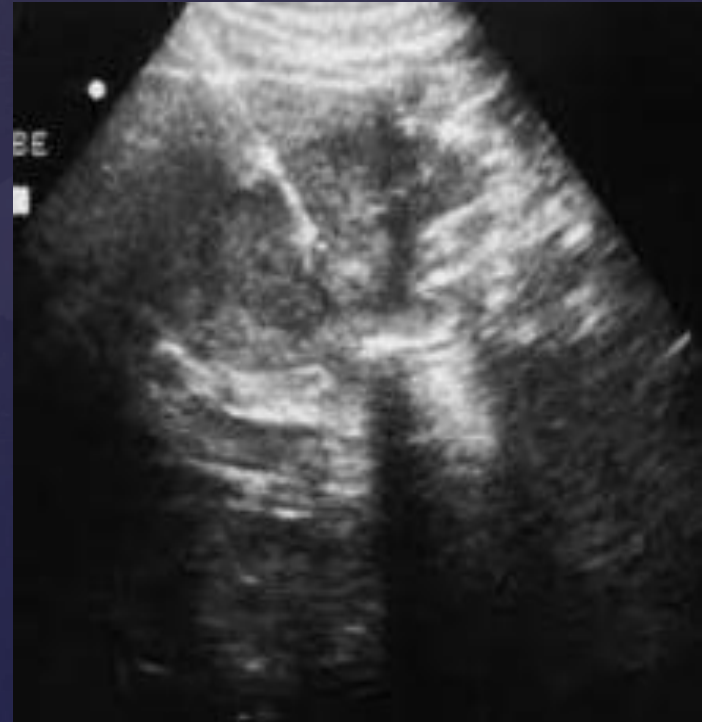
*Moreira G., et al, World J Urol., Febr. 2016*

# Καρκίνος του νεφρού

## ΒΙΟΨΙΑ ΝΕΦΡΟΥ



CT Guided



Ultrasound Guided



Η βιοψία νεφρού συνιστάται σε :

- ❖ Αδιευκρίνιστα ακτινολογικά μορφώματα
- ❖ Ασθενείς με **μικρούς όγκου προς στενή παρακολούθηση**
- ❖ Απόκτηση ιστολογικής εικόνας πριν από ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες
- ❖ Επιλογή της καλύτερης θεραπευτικής **στρατηγικής σε ασθενείς με μεταστατική νόσο**

**Λόγω της μεγάλης ακρίβειας των απεικονιστικών εξετάσεων η βιοψία του νεφρού δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για χειρουργική επέμβαση**

Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol 2004 May;171(5):1802-5.

Abel EJ, Culp SH, Matin SF, et al. Percutaneous biopsy of primary tumor in metastatic renal cell carcinoma to predict high risk pathological features: comparison with nephrectomy assessment. J Urol 2010 Nov;184(5):1877-81.

Βιοψίες μπορούν να εκτελεστούν με την καθοδήγηση του υπερήχου ή του αξονικού τομογράφου και θα πρέπει να ληφθούν **τουλάχιστον δύο** ποιοτικά δείγματα μακριά από νεκρωτικές περιοχές .

Σε κέντρα με εμπειρία υπάρχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια ειδικότητα και ευαισθησία. Ωστόσο οι βιοψίες νεφρού **δεν** είναι διαγνωστικές **στο 0-22,6%**.

Επί **αρνητικής βιοψίας** και **ύποπτου ακτινολογικά** μορφώματος συνιστάται **δεύτερη βιοψία** ή **χειρουργική εξαίρεση**.

- .Volpe A, Mattar K, Finelli A, et al. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. J Urol 2008 Dec;180(6):2333-3.
- .Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol 2011 Sep;60(3):578-84
- .Neuzillet Y, Lechevallier E, Andre M, et al. Accuracy and clinical role of fine needle percutaneous biopsy with computerized tomography guidance of small (less than 4.0 cm) renal masses. J Urol 2004 May;171(5):1802-5.
- . Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. Eur Urol 2011 Sep;60(3):578-84
- . Beland MD, Mayo-Smith WW, Dupuy DE, et al. Diagnostic yield of 58 consecutive imaging-guided biopsies of solid renal masses: should we biopsy all that are indeterminate? AJR Am J Roentgenol 2007 Mar;188(3):792-7.
- . Kroeze SG, Huisman M, Verkooijen HM, et al. Real-time 3D fluoroscopy-guided large core needle biopsy of renal masses: a critical early evaluation according to the IDEAL recommendations. Cardiovasc Intervent Radiol 2012 Jun;35(3):680-5.

# Καρκίνος του νεφρού

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ



**THE PAST?**

Οι περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του νεφρού ανακαλύπτονται τυχαία μετά από υπερηχογράφημα ή αξονική τομογραφία.

Από τα σημαντικότερα κριτήρια για τη διαφοροποίηση των νεφρικών όγκων είναι η ενίσχυση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (>15HUs).



.Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9.

.Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.

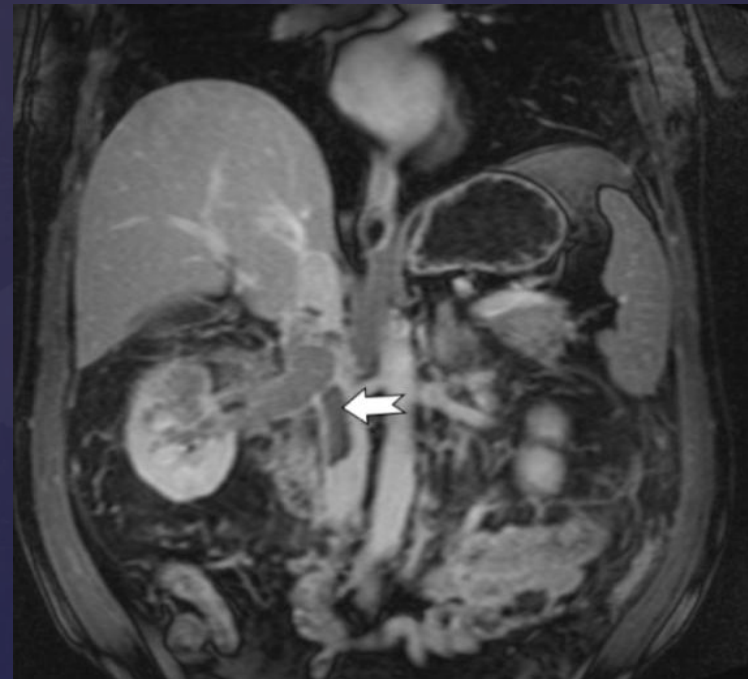


## ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

- ~ Λειτουργία και μορφολογία του ετερόπλευρου νεφρού
- ~ Επέκταση του πρωτοπαθούς όγκου
- ~ Φλεβική συμμετοχή
- ~ Μέγεθος λεμφαδένων
- ~ Κατάσταση των επινεφριδίων και άλλων συμπαγών οργάνων

## ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

- ~ Λεπτομερέστερες πληροφορίες από την απορρόφηση σκιαγραφικού σε νεφρικούς όγκους
- ~ Περισσότερες πληροφορίες για την τοπική επέκταση του όγκου
- ~ Λεπτομέρειες για την επέκταση του φλεβικού θρόμβου



- . Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT angiography. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):295-301
- . Shao P, Tang L, Li P, et al. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dualsource computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1001-8.
- . Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, et al. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan;71(1):47-51.
- . Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118.
- . Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* 2010 Jun;28(3):253-61

# ΆΛΛΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

**Εκλεκτική αγγειογραφία** και **φλεβογραφία της κάτω κοίλης φλέβας** έχουν περιορισμένο ρόλο στη διάγνωση του νεφρικού καρκίνου.

**Νεφρόγραμμα** σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας για την καλύτερη θεραπευτική στρατηγική.

**PET SCAN** ο ρόλος του στη διάγνωση και την παρακολούθηση παραμένει αδιευκρίνιστος .

## ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- ~ **Ακτινογραφία θώρακος**
- ~ **Αξονική τομογραφία θώρακος**
- ~ **Αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου**
- ~ **Σπινθηρογράφημα οστών**

- . Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9
- . Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001 Jul;66(1):6-18
- . Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):735-40.
- . Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 Oct;21. Spec No:S237-54

# Καρκίνος του νεφρού.

{ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ cN0\*

\*Κλινικά αρνητικοί λεμφαδένες: Αξιολογούνται με τη διεγχειρητική άμεση ψηλάφηση και τη μη μεγέθυνσή τους σε διαδοχικές CT/MRI.

α Αναδρομικές μελέτες υποστηρίζουν πως ο λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να είναι ευεργετικός σε ασθενείς υψηλού κινδύνου:

- α 1) μέγεθος μάζας >10εκ.
- α 2) cT3-c T4.
- α 3) υψηλό Fuhrman grade.
- α 4) παρουσία σαρκωματοδών στοιχείων.
- α 5) νέκρωση του όγκου.

-Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol 2011 Dec;60(6):1212-20.

-Kim S, Thompson HR, Weight C, et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. J Urol 2012;187(4S):e233.



⊗ Παρόλα αυτά, στην τυχαιοποιημένη μελέτη EORTC:

⊗ Μόνο **4% ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ CN0, ΕΙΧΑΝ ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΤΕΛΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ.**

⊗ ΑΡΑ ο λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί υπερθεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς.

Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. Eur Urol 2009 Jan;55(1):28-34.

⌘ Diagnostic accuracy of preoperative computed tomography used alone to detect lymph node involvement at radical nephrectomy.

⌘ Scand J Urol, Apr 2015, Connolly SS., et al.

Συμπέρασμα: Η διήθηση των λεμφαδένων αξιολογείται επαρκώς με την χρήση αξονικής τομογραφίας

# Καρκίνος του νεφρού.

{ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ

⊗ 1) Πριν από νεφρεκτομή ρουτίνας ΔΕΝ προκύπτει πλεονέκτημα από τον εμβολισμό του όγκου.

May M, Brookman-Amissah S, Pflanz S, et al. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Br J Radiol 2009 Aug;82(981):724-31.

Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, et al. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. Urology 2009 Jul;74(1):154-9.

⊗ 2) Σε ασθενείς που ΔΕΝ είναι κατάλληλοι για χειρουργείο ή με μη εξαιρέσιμους όγκους, ο εμβολισμός μπορεί να ελέγξει συμπτώματα όπως η μαζική αιματοουρία και ο οσφυϊκός πόνος.

Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, et al. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. Br J Radiol 2007 Feb;80(950):96-102.

Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. Rofo 2006 Apr;178(4):391-9.

Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications and outcome. Urology 2004 Nov;64(5):909-13.

⊗ 3) Πριν από την εξαίρεση αγγειοβριθών οστικών ή σπονδυλικών μεταστάσεων, μπορεί να **μειώσει την περιεγχειρητική αιμορραγία.**

Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. AJR Am J Roentgenol 2008 Dec;191(6):W240-7.

⊗ 4) Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, **μπορεί να μειώσει τους πόνους.**

Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. Acta Oncol 2007;46(7):1012-18.



# Καρκίνος του νεφρού.

{ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (SURVEILLANCE)

⊗ Έχει ένδειξη σε:

⊗ 1) Ηλικιωμένους.

⊗ 2) Ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες.

Με τυχαία  
διαγνωσθείσες  
μικρές νεφρικές  
μάζες.

Χαμηλή ειδική θνησιμότητα  
για καρκίνο του νεφρού.

⊗ Η ενεργός παρακολούθηση περιλαμβάνει έλεγχο του **ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ**, με διαδοχικές απεικονιστικές εξετάσεις με U/S, MRI, CT.

⊗ Στις μεγαλύτερες μελέτες που έχουν δημοσιευτεί, η αύξηση του μεγέθους του όγκου παρατηρείται σε χαμηλό ποσοστό και **η πρόοδος σε μεταστατική πάθηση**, παρατηρείται σε πολύ λίγους αρρώστους **(1-2%)**.

Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. Eur Urol 2011 Jul;60(1):39-44.

Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. Cancer 2011 Feb;118(4):997-1006.

⊗ Μια συγκριτική μελέτη ενός κέντρου για ασθενείς **> 75 ετών**, έδειξε μειωμένη συνολική επιβίωση για ασθενείς σε παρακολούθηση.

⊗ **ΑΛΛΑ** αυτοί οι ασθενείς **είχαν και περισσότερες συννοσηρότητες**.

⊗ Στην **ΠΟΛΥΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**, όπου λαμβάνονται υπόψη η ηλικία και οι συννοσηρότητες, ο τρόπος αντιμετώπισης των περιστατικών **ΔΕ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ**.

Lane BR, Abouassaly R, Gao T, et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. Cancer 2010 Jul;116(13):3119-26.



⊗ Σε άλλη μελέτη που συγκρίθηκαν η παρακολούθηση σε σχέση με τη ριζική νεφρεκτομή και τη μερική νεφρεκτομή, για T1α μάζες με follow up 34 μήνες = μη στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση (OS) και στην ειδική για τον καρκίνο επιβίωση (CSS).

Patel N, Cranston D, Akhtar MZ, et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. BJU Int 2012 Nov;110(9):1270-5

⌘ Σε πολυπαραμετρική μελέτη για την ποιότητα ζωής (QoL) σε άμεση αντιμετώπιση σε σχέση με ενεργή παρακολούθηση=

↓ QoL = σε ενεργό παρακολούθηση.

Σχετίζεται με την **αβεβαιότητα για την ασθένεια** που μειώνει τόσο τη συνολική επιβίωση, όσο και την ειδική για τον καρκίνο επιβίωση, ενώ προκαλεί στον ασθενή έντονη ανησυχία.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:** Συστήνεται **ψυχολογική υποστήριξη** των ασθενών υπό ενεργό παρακολούθηση, έτσι ώστε να μην επηρεαστεί η ποιότητα ζωής και να μην εγκαταλείψουν την παρακολούθηση.

Pierorazio P, McKiernan J, Allaf M. Quality of life on active surveillance for small renal masses vs. immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. J Urol 2013;189(3S):e259.

- Μερική Νεφρεκτομή (PN)
- Κρυοπηξία (Cryoablation)
- Radiofrequency ablation (RFA)

*Καραγιάννης Ανδρέας*

*Ειδικευόμενος  
Β΄ Παν. Ουρολογική Κλινική – Σισμανόγλειο*

# Ογκολογικά αποτελέσματα PN vs RN

**Όγκοι <4cm** → χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά στη **CSS** vs RN

*Butler BP et al Urology 1995*

*Gratzke C et al BJU Int 2009*

*D'Armiento M et al Br J Urol 1997*

*Lee JH et al Korean J Urol 2007*

*Van Poppel H et al Eur Urol 2011*

**Όγκοι 4-7cm** → χωρίς διαφορά στη **CSS**

*Patard JJ et al Eur Urol Suppl 2008*

*Dash A et al BJU Int 2006*

*Crépel M et al Urology 2010*

<b>Conclusions</b>	<b>LE</b>
PN achieves similar oncological outcomes to RN for clinically localised tumours (cT1).	1b

# Ογκολογικά αποτελέσματα RN

- T1 N0 M0 <5cm και 9,3 έτη follow-up→
  - CSS 98,5% RN vs 95% PN
  - Τοπική υποτροπή σε 1 RN και 6 PN

*Huang WC et al J Urol 2009*

- **LPN vs LRN** σε όγκους >4cm→ **καμία** διαφορά στη OS, CSS και RFS

*Simmons M et al Urology 2009*

# Ασφάλεια PN vs RN

- **Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά**

- ✓ Ημέρες νοσηλείας
- ✓ Μετάγγιση
- ✓ Απώλεια αίματος

*Gratzke C et al BJU Int 2009*

*D'Armiento M et al Br J Urol 1997*

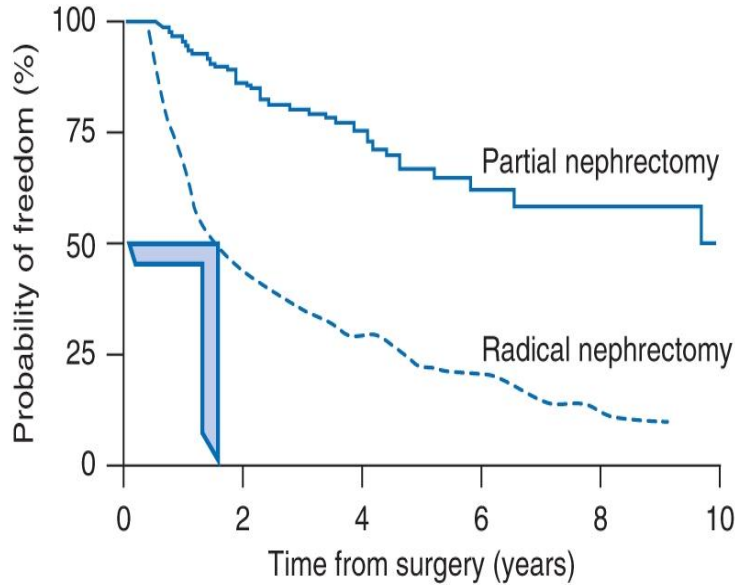
*Shekarriz B et al Urology 2002*

- ❖ **Ίσως μεγαλύτερος χειρουργικός χρόνος η PN**

*Gabr AH et al J Urol 2009*

*Imamura M et al Aberdeen, Academic Urology Unit ,2011*

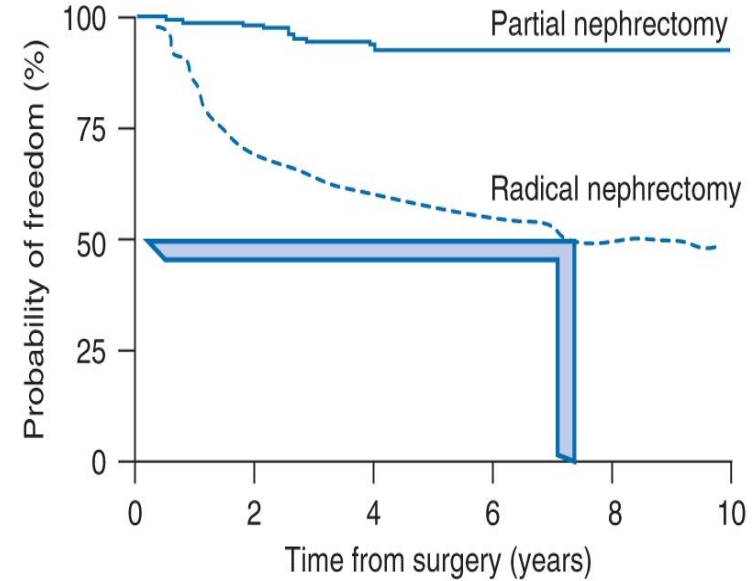
# Επίπτωση της PN vs RN στην ΧΝΝ και eGFR



## Number at risk

Partial nephrectomy	287	134	62	23	11	6
Radical nephrectomy	204	69	43	20	12	0

*FREEDOM FROM GFR < 60*



## Number at risk

Partial nephrectomy	385	187	84	33	13	6
Radical nephrectomy	262	130	86	56	33	21

*FREEDOM FROM GFR < 45*

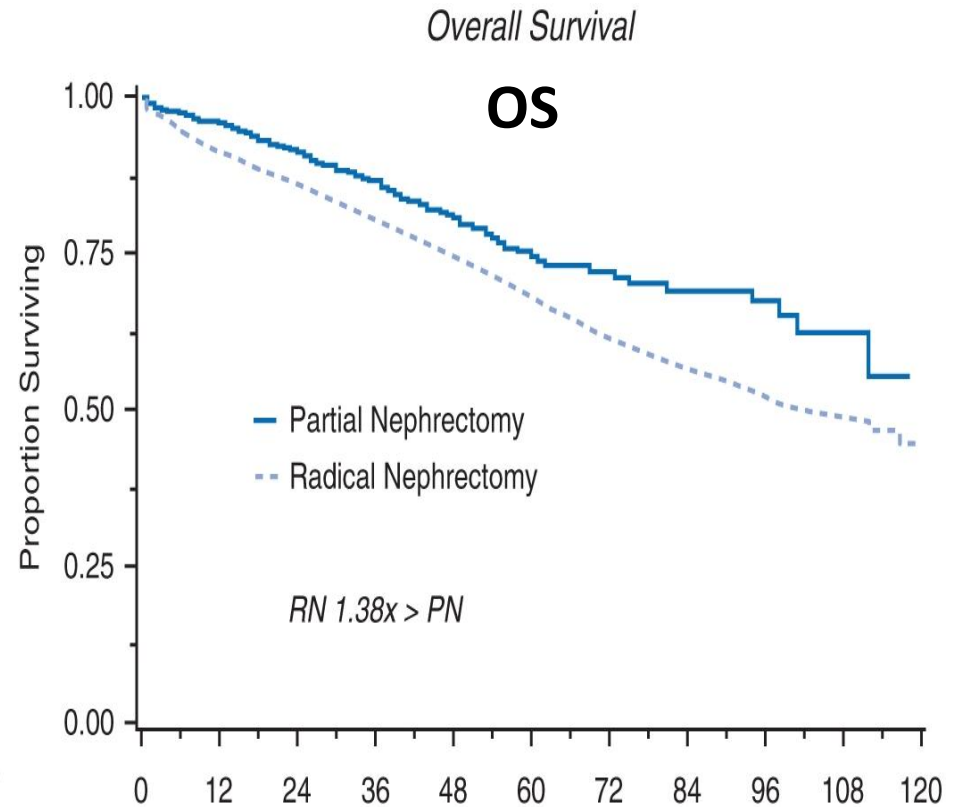
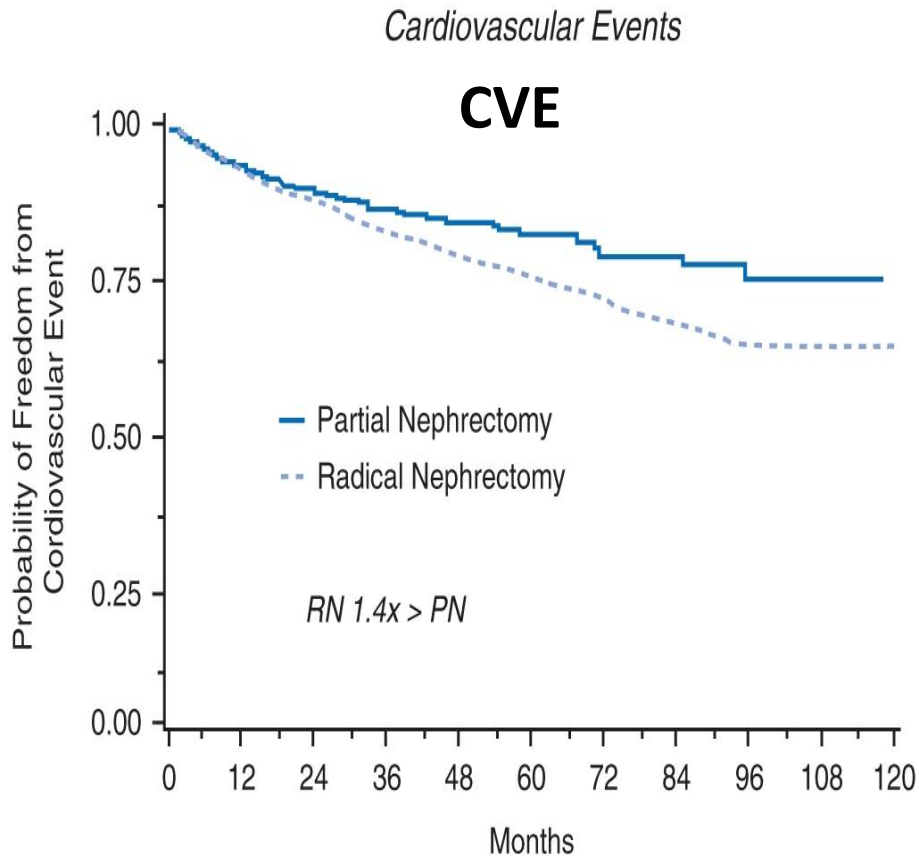
*Huang Lancet Oncol 2006*

## Χειρότερη νεφρική λειτουργία μετά RN vs PN

*Butler BP et al Urology 1995*

*Lee JH et al Korean J Urol 2007*

# Επίπτωση PN vs RN σε CVE και OS



Copyright © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

**Περισσότερα CVE και χειρότερη OS μετά RN vs PN**

*Huang SEER J. Urol 2009*



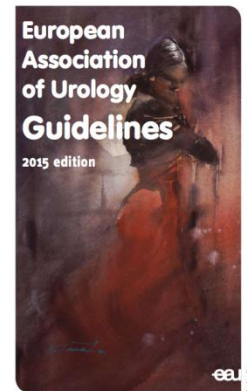
# QoL σε PN vs RN

- Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε **PN** ανέφεραν **καλύτερα** score
- Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RN
  - φόβος ζωής με ένα νεφρό

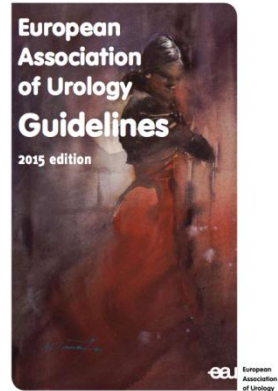
*Poulakis V et al Urology 2003*

# Πότε είναι ακατάλληλη η ΡΝ?

- Ευμεγέθης τοπικά προχωρημένος όγκος
- Μη εφικτή ΡΝ λόγω δυσμενούς εντόπισης του όγκου
- Σημαντική επιδείνωση της υγείας του ασθενή



# EAU Guidelines 2015



<b>Recommendations</b>	<b>GR</b>
Surgery is recommended to achieve cure in localised RCC.	B
PN is recommended in patients with T1a tumours.	A
<u>PN should be favoured over RN in patients with T1b tumour, whenever feasible.</u>	B

<b>Conclusions</b>	<b>LE</b>
Laparoscopic RN has lower morbidity than open surgery.	1b
Oncological outcomes for T1-T2a tumours are equivalent between laparoscopic and open RN.	2a
PN can be performed, either with an open, pure laparoscopic or robot-assisted approach, based on surgeon's expertise and skills.	2b

<b>Recommendations</b>	<b>GR</b>
Laparoscopic RN is recommended for patients with T2 tumours and localised masses not treatable by PN.	B
<u>RN should not be performed in patients with T1 tumours for whom PN is indicated.</u>	B

# Μερική νεφρεκτομή και θετικά εγχειρητικά όρια

- Στην μεγαλύτερη επιδημιολογική μελέτη ως σήμερα (6038pt) στις ΗΠΑ επανελέγχθηκε η συσχέτιση των θετικών χειρουργικών ορίων μετά από PN και της επιβίωσης
- Θετικά χειρουργικά όρια σχετίζονται με **χειρότερη OS** μετά από PN

*Maurice MJ et al J Endourol. Feb 2016*

- Θετικά χειρουργικά όρια μετά από PN για high risk νεφρικούς όγκους **αυξάνουν τον κίνδυνο υποτροπής**

*Shah PH et al. J Urol Feb 2016*

# Cryoablation - Κρυοπηξία

- Διαδερμική vs Λαπαροσκοπική κρυοπηξία
  - **καμία διαφορά** στη OS, CSS και RFS σε 123 και 172 ασθενείς αντίστοιχα
- Λιγότερες ημέρες νοσηλείας η διαδερμική

*Kim EH et al J Urol 2013*

# Cryoablation vs PN

- **Ανάμεικτα αποτελέσματα**

- Κάποιες μελέτες → **καμιά διαφορά** στη OS, CSS, RFS, τοπική υποτροπή, πρόοδο σε μεταστάσεις

*O'Malley RL et al. BJU Int 2007*

*Ko YH et al Cancer Res Treat 2008*

- Ενώ άλλες → στατιστικά σημαντική **υπεροχή της PN** σε μερικές ή όλες από τις παραπάνω παραμέτρους

*Desai MM et al Urology 2005*

*Klatte T et al J Endourol 2011*

- **Καμία** μελέτη δεν έδειξε ογκολογική υπεροχή της κρυοπηξίας vs PN

# Cryoablation vs PN - Επιπλοκές

- Λιγότερες ημέρες νοσηλείας και απώλεια αίματος η κρυοπηξία

*O'Malley RL et al. BJU Int 2007*

*Desai MM et al Urology 2005*

- **eGFR**: καμία διαφορά σε 2 μελέτες, ενώ σε μία υπεροχή της κρυοπηξίας

*Haber GP et al BJU Int 2012*

*Guillotreau J et al Eur Urol 2012*

*Klatte T et al J Endourol 2011*

- Νεοεμφανιζόμενη ΧΝΝ: ανάμεικτα αποτελέσματα με μια μελέτη υπέρ της PN, μια υπέρ της κρυοπηξίας και μια χωρίς διαφορά

# Radiofrequency ablation RFA

- Διαδερμική vs Λαπαροσκοπική RFA
  - **καμία διαφορά** στη OS, CSS και RFS
- παρόμοιο ποσοστό επιπλοκών στις περισσότερες μελέτες (~29%)
- Σε μία μελέτη η διαδερμική RFA υψηλότερα ποσοστά ατελούς εκτομής

*Lian H et al Urology 2012*

*Young EE et al J Urol 2012*

*Kim SD et al Korean J Radiol 2012*



# RFA vs PN

- Αναδρομικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών
- **Παρόμοια OS και CSS**

*Olweny EO et al Eur Urol 2012*

- Σε μελέτη με 34 RFA vs 16 PN

→ περισσότερες επιπλοκές και μεταγγίσεις η PN και παρότι το μέγεθος των όγκων μεγαλύτερο για τις PN, η πρόοδος της νόσου ήταν 0% και για τις 2

*Arnoux V et al Prog Urol 2013*

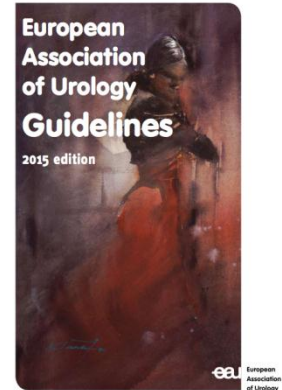
# Cryoablation vs RFA

- Μόνο 2 μελέτες
- **Καμία** διαφορά στη OS, CSS και RFS
- **Καμία** διαφορά στις επιπλοκές

*Atwell TD et al Am J Roentgenol 2013*

*Samarasekera D et al J Urol 2013*

# EAU Guidelines 2015



<b>Conclusions</b>	<b>LE</b>
Quality of the available data does not allow definitive conclusions regarding morbidity and oncological outcomes of cryoablation and RFA.	3
Low quality studies suggest a higher local recurrence rate for minimally invasive therapies compared to PN.	3

<b>Recommendations</b>	<b>GR</b>
Due to the low quality of available data <u>no recommendation</u> can be made on RFA and cryoablation.	C
In the elderly and/or comorbid patients with small renal masses and limited life expectancy, active surveillance, RFA and cryoablation can be offered.	C

# PN vs. percutaneous ablation for cT1 renal masses

*Thompson RH et al Eur Urol Feb 2015*

Σε 1803 ασθενείς με νεφρικές μάζες σταδίου T1:

- Παρόμοια **RFS** για PN και διαδερμική Cryo ή RFA
  - Καλύτερη **MFS** για την **PN** και την **Cryo** έναντι της RFA
  - Καλύτερη **OS** μετά από **PN**
- 
- An **update** of clinical guidelines is warranted

# ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

## Χάρης Φραγκούλης

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ cN+ ΝΟΣΟ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

# ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ N(+)**Ν**ΟΣΟ

- Αξιολόγηση λεμφαδένων:

- CT  δεν ανιχνεύουν μικρομεταστάσεις σε
- MRI  λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους
- Διεγχειρητικά

Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol 2011 Dec;60(6):1212-20.

- Υπολογίζεται ότι 20% των κλινικά θετικών (cN+) λεμφαδένων επιβεβαιώνονται διηθημένοι και παθολογοανατομικά (pN+).

Blom JH, Van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node-Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. Eur Urol 2009 Jan;55(1):28-34.

- Ο ασφαλέστερος τρόπος αξιολόγησης των λεμφαδένων είναι ο εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός (eLND).

## Lymphadenectomy Improves Survival of Patients With Renal Cell Carcinoma and Nodal Metastases

Whitson J, Harris C, Reese A, et al. 2011;185(5):1614-1620.

## Renal Cell Carcinoma with Nodal Metastases in the Absence of Distant Metastatic Disease: Prognostic Indicators of Disease-Specific Survival

Pierre I. Karakiewicz<sup>a,\*1</sup>, Quoc-Dien Trinh<sup>a,1</sup>, Naeem Bhojani<sup>a</sup>, Karim Bensalah<sup>b</sup>, Laurent Salomon<sup>c</sup>, Alexandre de la Taille<sup>c</sup>, Jacques Tostain<sup>d</sup>, Luca Cindolo<sup>e</sup>, Vincenzo Altieri<sup>e</sup>, Vincenzo Ficarra<sup>f</sup>, Luigi Schips<sup>g</sup>, Richard Zigeuner<sup>g</sup>, Peter F.A. Mulders<sup>h</sup>, Antoine Valeri<sup>i</sup>, Jean-Luc Descotes<sup>i</sup>, Arnaud Mejean<sup>i</sup>, Jean-Jacques Patard<sup>b,i</sup>



- 171 ασθενείς N+M0
- Πιθανό όφελος στην 10ετή και 15ετή cancer specific survival

## Renal Cell Carcinoma With Nodal Metastases in the Absence of Distant Metastatic Disease (Clinical Stage TxN1-2M0): The Impact of Aggressive Surgical Resection on Patient Outcome

Canfield S, Kamat A, Sánchez-Ortiz R, et al. 2006;175(3):864-869.

- Ο λεμφαδενικός καθαρισμός (LND) έχει θέση σε κλινικά θετικούς λεμφαδένες (cN+).
  - Η έκταση του παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα.
  - Σε ποσοστό 35-45% μπορεί να έχουμε N+ μεταξύ της αορτής και κάτω κοίλης χωρίς να υπάρχουν N+ στην πύλη του νεφρού.

Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. J Urol 1991 Nov;146(5):1224-7.

- EAU Guidelines 2015:

RENAL CELL CARCINOMA	
<b>Συμπέρασμα</b>	<b>LE</b>
Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο με cN+ η προσφορά του LND στην επιβίωση παραμένει ασαφής. LND γίνεται για ακριβή σταδιοποίηση.	3
<b>Σύσταση</b>	<b>GR</b>
Σε ασθενείς με cN+, LND μπορεί να γίνει είτε για λόγους σταδιοποίησης είτε για λόγους τοπικού ελέγχου της νόσου.	C



# ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΝΕΦΡΟΥ

- Η νεφρεκτομή είναι αποτελεσματική σαν θεραπεία αν επίσης αφαιρεθούν χειρουργικά όλες οι καρκινικές εστίες.
  - Πρωτοπαθή όγκο
  - Χειρουργικά εξαιρέσιμες μεταστατικές εστίες
- Στους περισσότερους μεταστατικούς ασθενείς η νεφρεκτομή γίνεται ως ογκομειωτική επέμβαση (cytoreductive nephrectomy – CN) και απαιτείται συμπληρωματική συστηματική θεραπεία.
- Η CN σε μεταστατικούς ασθενείς γίνεται και για παρηγορητικούς λόγους.
- Μετα-ανάλυση CN σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία versus μόνο ανοσοθεραπείας:
  - Οι ασθενείς με συνδυασμένη θεραπεία παρουσίασαν καλύτερη επιβίωση

Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004 Mar;171(3):1071-6.

# ΣΕ ΠΟΙΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΧΕΙ ΘΕΣΗ Η ΟΓΚΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΝΕΦΡΕΚΤΟΜΗ;

- Ασθενείς που θα ωφεληθούν περισσότερο:
  - Ασθενείς με καλό performance status
  - Μεγάλο πρωτοπαθή όγκο και χαμηλό μεταστατικό καρκινικό φορτίο
- Δεν ενδείκνυται:
  - Ασθενείς με κακό performance status
  - Μικρό πρωτοπαθή όγκο και μεγάλο μεταστατικό καρκινικό φορτίο
  - Sarcomatoid tumor

# ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΓΚΟΜΕΙΩΤΙΚΗ ΝΕΦΡΕΚΤΟΜΗ

of THE JOURNAL  
UROLOGY®



Official Journal of the  
American  
Urological  
Association

## RENAL CELL CARCINOMA WITH RETROPERITONEAL LYMPH NODES: ROLE OF LYMPH NODE DISSECTION

ALLAN J. PANTUCK, AMNON ZISMAN, FREDRICK DOREY, DEBBY H. CHAO, KEN-RYU HAN,  
JONATHAN SAID, BARBARA J. GITLITZ, ROBERT A. FIGLIN AND ARIE S. BELLDEGRUN

*From the Departments of Urology, Medicine and Pathology and Laboratory Medicine, University of California School of Medicine,  
Los Angeles, California*

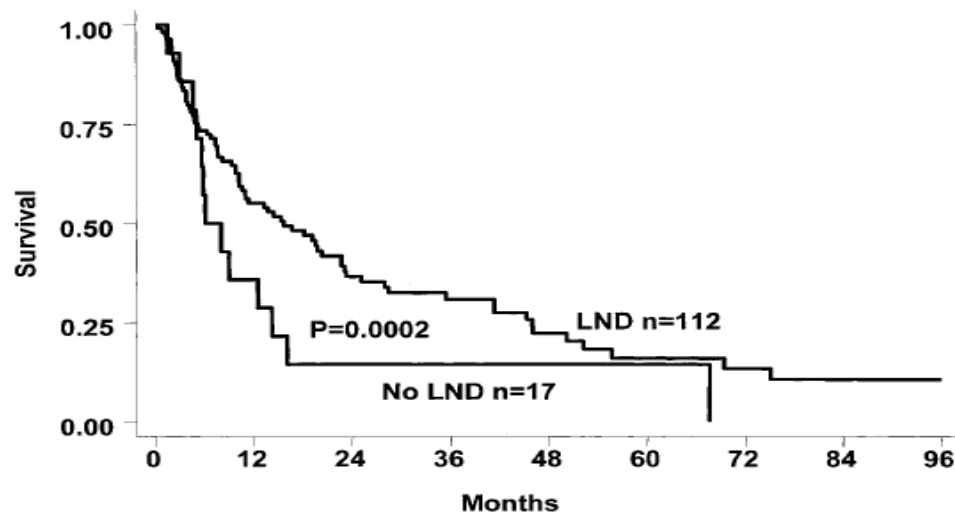


FIG. 4. Survival of patients with metastatic disease undergoing cytoreductive nephrectomy prior to planned systemic immunotherapy was significantly better in those undergoing lymph node dissection (LND) as part of nephrectomy.

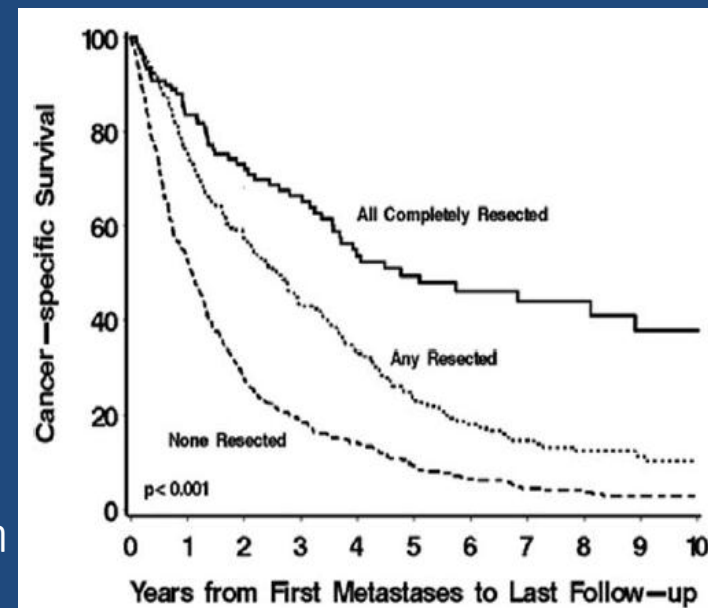
# Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΚΤΟΜΗΣ

## Survival After Complete Surgical Resection of Multiple Metastases From Renal Cell Carcinoma

Angela L. Alt, MD<sup>1</sup>; Stephen A. Boorjian, MD<sup>1</sup>; Christine M. Lohse, MS<sup>2</sup>; Brian A. Costello, MD<sup>3</sup>; Bradley C. Leibovich, MD<sup>1</sup>; and Michael L. Blute, MD<sup>4</sup>



- Αναδρομική μελέτη.
- 887 ασθενείς.
- 125 (14%) μεταστασεκτομή.
- 404 (45,6%) έλαβαν συστηματική θεραπεία.
- Πλήρης μεταστασεκτομή
  - Μέση CSS 4,8 έτη vs 1,3 έτη
- Ασθενείς με μόνο πνευμονικές μεταστάσεις
  - Πλήρης μεταστασεκτομή 5ετή CSS 73,6% vs 19% σε μη πλήρη
- Ασθενείς με μη πνευμονικές μεταστάσεις
  - Πλήρης μεταστασεκτομή 5ετή CSS 32,5% vs 12,5% σε μη πλήρη



# EAU GUIDELINES 2015

RENAL CELL CARCINOMA	
<b>Συμπεράσματα</b>	<b>LE</b>
Η ογκομειωτική νεφρεκτομή σε συνδυασμό με IFN-a βελτιώνει της επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό RCC και καλό performance status	1a
Η ογκομειωτική νεφρεκτομή σε συνδυασμό με πλήρη χειρουργική εκτομή των μεταστατικών εστιών μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση και να καθυστερήσει την συστηματική θεραπεία	3
<b>Συστάσεις</b>	<b>GR</b>
Η ογκομειωτική νεφρεκτομή συστήνεται σε επιλεγμένους ασθενείς με μεταστατικό RCC	C

**Guidelines on  
Renal Cell  
Carcinoma**

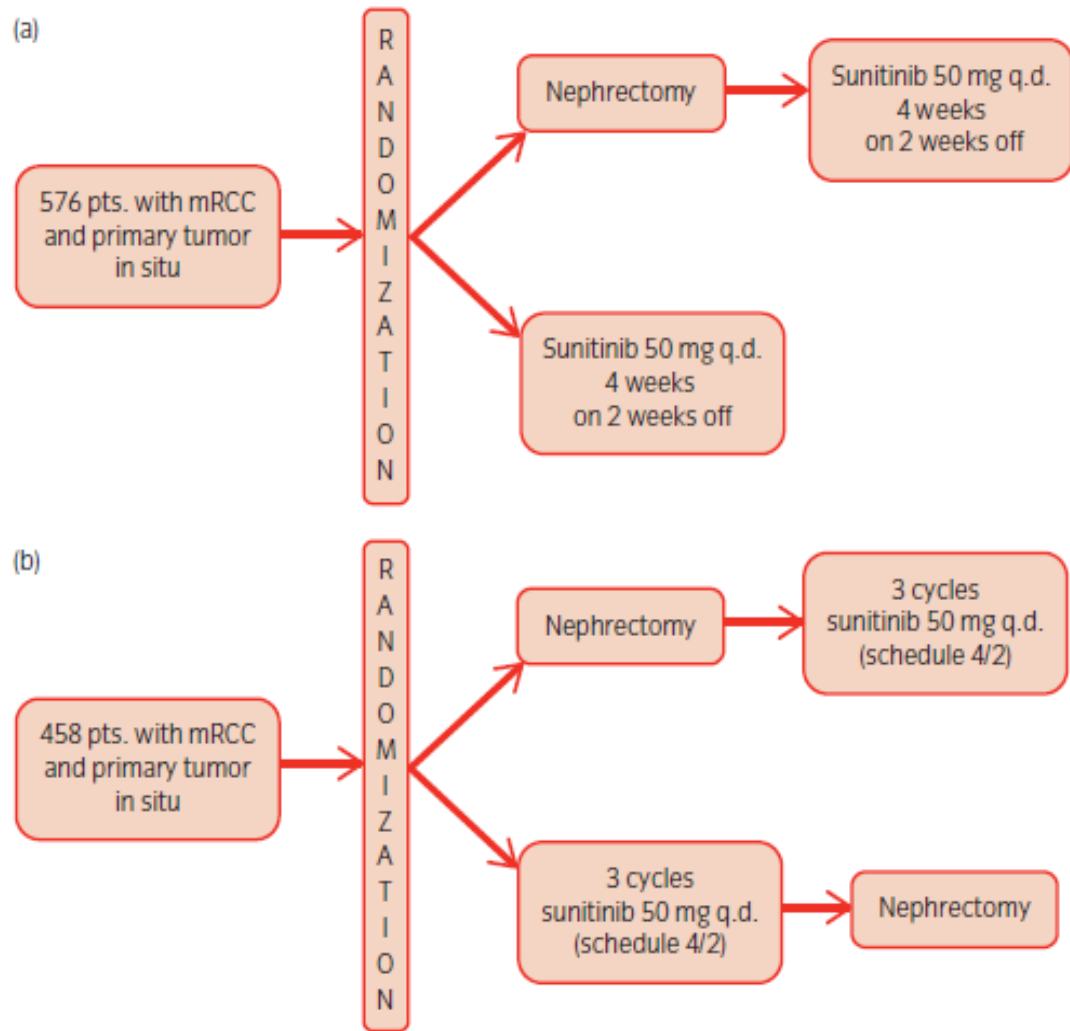
**EAU**  
European  
Association  
of Urology

# NEOADJUVANT ΧΡΗΣΗ ΤΚΙς

- Το θεραπευτικό όφελος της CN σε μεταστατικό RCC τεκμηριώθηκε από τυχαιοποιημένες μελέτες:
  - SWOG8949
  - EORTC30947
  - Σύγκριση νεφρεκτομής + IFNa vs μονοθεραπεία IFNa
  - Καλύτερα αποτελέσματα στον συνδυασμό ειδικά σε ασθενείς με καλό performance status
- Η εποχή χρήσης κυτοκινών έχει παρέλθει:
  - Sunitinib, Sorafenib
  - Everolimus, Temsirolimus, Axitinib, Pazopanib
- Έχουν θέση ως neoadjuvant σε μεταστατικό RCC;
  - Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες

4 Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA *et al.* Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; **345**: 1655–9.

5 Mickisch GH, Garin A, van Poppel H *et al.* Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001; **358**: 966–70.



**Fig. 1** Ongoing phase III trials investigating the role of cytoreductive nephrectomy and systemic therapy. (a) CARMENA and (b) SURTIME.



# TKIs ΝΕΟΑΔJUVANT ΣΕ ΜΟ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ

## Treatment strategies for advanced renal cell carcinoma: A new paradigm for surgical treatment

Yoshihiko Tomita

Departments of Urology and Molecular Oncology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan



- Axitinib
- Sunitinib
- Όγκους Μ0 τοπικά προχωρημένους που αρχικά θεωρήθηκαν ανεγχείρητοι:
  - Κακής γενικής κατάστασης ασθενούς
  - Διήθηση παρακείμενων ιστών
- Αναμενόμενη συρρίκνωση όγκου κατά 50%
- Όγκοι που αρχικά θεωρήθηκαν ανεγχείρητοι μετατράπηκαν σε εγχειρήσιμους σε ποσοστό 30%

# TKIs ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΚΤΟΜΗ

Johannsen M, Staehler M, Ohlmann CH *et al.* Outcome of treatment discontinuation in patients with metastatic renal cell carcinoma and no evidence of disease following targeted therapy with or without metastasectomy. *Ann. Oncol.* 2011; **22**: 657–63.

Tosco L, Van Poppel H, Frea B, Gregoraci G, Joniau S. Survival and impact of clinical prognostic factors in surgically treated metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2013; **63**: 646–52.

Naito S, Kinoshita H, Kondo T *et al.* Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma patients with removed metastases: a multicenter study of 556 patients. *Urology* 2013; **82**: 846–51.

- Παρότι δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι θεραπεία με TKIs προεγχειρητικά έχει θέση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταστασεκτομή.
  - Καλό performance status
  - Μικρό μεταστατικό φορτίο