

¹Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

²Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, ΠΓΝ Αττικών

Η επιδημιολογία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος

ΣΠΥΡΙΔΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ^{1,2}, ΓΙΑΛΑΜΑΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ¹, ΠΕΤΡΙΔΟΥ Θ. ΕΛΕΝΗ¹, ΚΑΖΙΑΝΗ ΚΑΤΕΡΙΝΑ

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) αντιστοιχεί περίπου στο 2% του συνόλου των κακοηθειών. Σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 190.000 άτομα προσβάλλονται ετησίως από τη νόσο. Η επίπτωση του NKK αυξάνεται σε ετήσια βάση τις 3 τελευταίες δεκαετίες κατά 2-4%, γεγονός που μπορεί να οφείλεται μερικώς στην εφαρμογή σύγχρονων απεικονιστικών διαγνωστικών μεθόδων. Η αύξηση αυτή δεν περιορίζεται στους όγκους χαμηλού σταδίου αλλά και σε πιο προχωρημένου σταδίου, γεγονός που εξηγεί και τους υψηλούς δείκτες θνητότητας της νόσου. Η γεωγραφική διακύμανση της επίπτωσης του NKK επηρεάζεται σε σημαντικό ποσοστό από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα και την παχυσαρκία. Η μελέτη για την ταυτοποίηση γενετικών μεταλλάξεων και την αναγνώριση μοριακών μονοπατιών που σηματοδοτούν την καρκινογένεση στο νεφρό είναι σε εξέλιξη, καθώς η 5-ετής θνητότητα των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα υψηλή.

Λέξεις κλειδιά: νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου

Εισαγωγικά δεδομένα

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (NKK) είναι ένα σχετικά σπάνιο συμπαγές νεόπλασμα, που αντιστοιχεί χεί περίπου στο 2% του συνόλου των κακοηθειών. Εκτιμάται ότι σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου 190.000 άτομα προσβάλλονται από NKK ετησίως², ενώ περίπου το 40% εξ αυτών τελικά καταλήγει.³ Η διακύμανση της επίπτωσης της νόσου είναι ευρεία, με τη νόσο να απαντάται πιο συχνά στην Ευρώπη και την Β. Αμερική και πιο σπάνια στην Αφρική και την Ασία.⁴ Οι δείκτες επίπτωσης αυξάνονται την 6-7^η δεκαετία της ζωής, ενώ η αναλογία με την οποία προσβάλλονται οι άνδρες προς τις γυναίκες είναι της τάξης 1.5-2.5 προς 1. Τέλος, οι δείκτες επίπτωσης είναι 3-4 φορές μεγαλύτεροι στις αναπτυγμένες σε σχέση με τις υποανάπτυκτες χώρες.⁴ Η επίπτωση του NKK αυξάνεται 2-4% ετησίως τις 3 τελευταίες δεκαετίες, γεγονός που αποδίδεται εν μέρει στην εφαρμογή των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων.⁵

Παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα

Ο πλέον τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για το NKK είναι το κάπνισμα. Οι περισσότερες μελέτες τύπου ασθενών- μαρτύρων έχουν δείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης NKK με το σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται από 1.2 έως 2.3, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι υπάρχει σχέση δόσης-απόκρισης, καθώς οι πιο βαρείς καπνιστές έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο.⁶⁻¹¹ Ο κίνδυνος για NKK μειώνεται κατά 25% μετά τη διακοπή του καπνίσματος για 10-15 έτη.^{10,11} Η αναλογία των περιπτώσεων NKK που αποδίδονται στο κάπνι-

σμα είναι περίπου 20-30% στους άνδρες και 10-20% στις γυναίκες.⁶ Τα περισσότερα παράγωγα από την αύση του καπνού μεταβολίζονται ή εκκρίνονται μέσω του ουροποιητικού συστήματος. Αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί ποιοι από τους μεταβολίτες του καπνού ευθύνονται για τον καρκίνο του νεφρού, έχει βρεθεί ότι τα συστατικά του αζώτου, και ιδιαίτερα η Ν-νιτροζοδιμεθυλαμίνη, έχουν καρκινογόνο δράση σε πειραματόζωα.¹²

Παχυσαρκία

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα πολλών μελετών η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το NKK, ιδιαίτερα στις γυναίκες.^{8,9,13-17} Η παρατήρηση αυτή έστρεψε το ενδιαφέρον των ερευνητών στη μελέτη ορμονικών παραγόντων αναφορικά με τη διερεύνηση του πιθανού παθογενετικού μηχανισμού. Αν και σε πειραματικά μοντέλα τα οιστρογόνα μπορεί να έχουν μιτογόνο δράση, η διαπίστωση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες.¹⁸

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παχυσαρκία σχετίζεται με το NKK δεν έχουν αποσαφηνιστεί, αν και έχουν υποστηριχτεί ορισμένοι πιθανοί μηχανισμοί. Π.χ. οι στεροειδικές ορμόνες μπορεί να επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αύξηση των νεφρικών κυττάρων είτε με άμεση ενδοκρινή δράση μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων ή ρύθμισης της συγκέντρωσής τους, είτε με παρακρινή δράση μέσω αυξητικών παραγόντων. Επιπλέον, η παχυσαρκία σχετίζεται με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως η υπερινσουλιναιμία και η ανάπτυξη αντοχής στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα σωματομεδίων. Ειδικότερα, η ανακάλυψη ορμονών του λιπώδους ιστού, όπως

η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, με σύνθετη δράση στο μεταβολισμό, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και άλλες λειτουργίες του κυττάρου, έχουν ανοίξει νέους ερευνητικούς ορίζοντες για την αποσαφήνιση του ρόλου της παχυσαρκίας στην αιτιοπαθογένεια του ΝΚΚ.

Γενετικά σύνδρομα που σχετίζονται με ΝΚΚ

1. Σύνδρομο von Hippel-Lindau

Το σύνδρομο von Hippel-Lindau είναι μια επικρατούσα αυτοσωματική διαταραχή.¹⁹ Στα άτομα που εμφανίζουν το σύνδρομο υπάρχει μετάλλαξη στο γονίδιο von Hippel-Lindau, που εκφράζει μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, η οποία φαίνεται ότι συμμετέχει σε σημαντικές λειτουργίες του κυττάρου όπως η ρύθμιση της απόκρισης του κυττάρου σε συνθήκες υποξίας, ο έλεγχος του ενδοκυτταρίου pH και των διαύλων ιόντων, η παραγωγή του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (Transforming Growth Factor β- TGFβ), η αλληλεπίδραση με την εξωκυττάρια ουσία, και η σταθερότητα του mRNA του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor- VEGF).¹⁹ Επίσης, το ζεύγος των γονιδίων von Hippel-Lindau είναι αδρανές στην πλειοψηφία των περιπτώσεων σποραδικών ΝΚΚ.

Το σύνδρομο von Hippel-Lindau χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών αιμαγγειοβλαστωμάτων του αμφιβληστροειδούς και του ΚΝΣ, φαιοχρωμοκυττώματος, πιο σπάνια παγκρεατικών κύστεων και κυσταδενωμάτων και όγκων των νησιδιακών κυττάρων, όγκων του ενδολεμφικού σάκκου στο έσω αυτί και θηλώδη κυσταδενώματα στην επιδιδυμίδα και το επινεφρίδιο.¹⁹ Οι ασθενείς εμφανίζουν πολλαπλές κύστεις σε αμφοτέρους τους νεφρούς και περίπου το ήμισυ αυτών αναπτύσσει ΝΚΚ.²² Οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται συνήθως σε άτομα νεαρής ηλικίας αμφοτερόπλευρα.

2. Οζώδης σκλήρυνση

Η οζώδης σκλήρυνση (ΟΣ) είναι μια επικρατούσα αυτοσωματική διαταραχή που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο TSC1 (χρωμόσωμα 9q) ή στο γονίδιο TSC2 (χρωμόσωμα 6p), τα οποία εκφράζουν πρωτεΐνες με ογκοκατασταλτική δράση.¹⁹ Η ΟΣ χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό καλοήθων αμαρτωμάτων, ιδιαίτερα στο ΚΝΣ, που προκαλούν διαταραχές συμπεριφοράς και νοητική στέρωση. Τα αμαρτώματα εντοπίζονται και στους νεφρούς, με τη μορφή των αγγειομυολιπωμάτων. Σε ασθενείς με ΟΣ είναι αυξημένος ο κίνδυνος για εμφάνιση ΝΚΚ.

3. Οικογενή σύνδρομο θηλωδών νεφροκυττάρων

Τα σύνδρομα αυτά μεταβιβάζονται με επικρατούντα αυτοσωματικό τρόπο και χαρακτηρίζονται από την πρώιμη εμφάνιση πολυεστιακού και αμφοτερόπλευρου θηλωδούς ΝΚΚ.^{23,24} Το 80% των προσβεβλημένων οικογενειών έχουν μεταλλάξεις στο πρωτο-ογκογονίδιο MET, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q και εκφράζει έναν υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη λειτουργία του υπο-

δοχέα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξημένη ικανότητα διήθησης της εξωκυττάριας ουσίας.¹⁹

4. Σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé

Στο σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé υπάρχει μια προδιάθεση, που μεταβιβάζεται με τον επικρατούντα τρόπο, για την ανάπτυξη καλοήθων όγκων των θυλάκων των τριχών, του δέρματος και των μαλακών μοριών, καθώς και πολυπόδων του εντέρου και πνευμονικών κύστεων.²⁵ Έχει παράλληλα παρατηρηθεί ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση των νεοπλασμάτων του νεφρού, όπως του νεφροκυτταρικού καρκινώματος ή του ογκοκυττώματος, χωρίς ωστόσο να έχει αναγνωριστεί το εμπλεκόμενο γονίδιο.²⁵

Διατροφή

Τα δεδομένα από μελέτες κυρίως τύπου ασθενών-μαρτύρων υποδηλώνουν ότι η διατροφή ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του νεφρού, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση κάποιου τροφίμου ή διατροφικού παράγοντα με τον κίνδυνο για ΝΚΚ. Έχει αναφερθεί θετική συσχέτιση του ΝΚΚ με την κατά κεφαλή κατανάλωση γάλατος, λιπαρών, ζάχαρης, κρέατος. Σε επίπεδο διατροφικών στοιχείων, έχει υποστηριχθεί η θετική συσχέτιση του ΝΚΚ με την κατά κεφαλή κατανάλωση πρωτεϊνών, λίπους και θερμίδων, κυρίως ζωικής προέλευσης.²⁶⁻²⁸ Ο επιβαρυντικός ρόλος του κρέατος και των πρωτεϊνών για το ΝΚΚ, σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, μπορεί να οφείλεται στη δράση των νιτρώδων και νιτρικών ουσιών που περιέχουν ή στις ετεροκυκλικές αμίνες που παράγονται όταν το κρέας ψήνεται ή γράζει, αν και υπάρχουν κλινικές μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν τα συμπεράσματα αυτά.²⁹⁻³² Αναφορικά με τα φρούτα και τα λαχανικά και τα συστατικά τους, φαίνεται ότι έχουν προστατευτικό ρόλο για το ΝΚΚ. Οι αντι-οξειδωτικές ουσίες που περιέχουν, όπως το ασκορβικό οξύ, η α-τοκοφερόλη, το σεληνίτιο, η β-καροτένη έχουν αναγνωριστεί ως αντικαρκινικοί παράγοντες.³³ Η κατανάλωση του καφέ και του αλκοόλ δεν έχει συσχετιστεί με το ΝΚΚ.^{27,28}

Φάρμακα

Η φαινακετίνη αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μεταβατικού τύπου καρκινώματος της νεφρικής πυέλου, ενώ έχει αναφερθεί η συσχέτιση της με το ΝΚΚ, η οποία είναι ωστόσο πιο ασθενής.^{6,8,10} Η ακεταμινοφαίνη έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου για το ΝΚΚ³⁴, αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες.³⁵ Ορισμένες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι η χρήση διουρητικών αυξάνουν τον κίνδυνο για ΝΚΚ^{13,36}, παρότι η συσχέτιση αυτή μπορεί να είναι φαινομενική, ως αποτέλεσμα της συσχέτισης του ΝΚΚ με την υπέρταση.^{17,37,38}

Αναπαραγωγικοί παράγοντες και ορμόνες

Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων και η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει ασθενή συσχέτιση με το ΝΚΚ, αν και υπάρχουν μελέτες που

δεν έχουν επιβεβαιώσει την ύπαρξη συσχέτισης.^{8,39,40} Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για ΝΚΚ αυξάνεται με τον αριθμό των κυήσεων.⁴¹ Τα ευρήματα των σχετικά λίγων μελετών που διερεύνησαν τη συσχέτιση του ΝΚΚ με αναπαραγωγικούς και ορμονικούς παράγοντες είναι αντιφατικά, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι ορμονικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΝΚΚ.

Ακτινοβολία

Αν και έχει αναφερθεί ότι η έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία για διαγνωστικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς, αυξάνει τον κίνδυνο για ΝΚΚ, αν και ο σχετικός κίνδυνος είναι μικρός.^{39,42}

Επαγγελματική έκθεση

Έχει αναφερθεί ότι αυξάνεται ο κίνδυνος για ΝΚΚ μετά την έκθεση σε αμίαντο, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, πετρέλαιο, βενζίνη στον οργανικό διαλύτη τριχλωροαιθυλένιο, σε βαρέα μέταλλα όπως ο μόλυβδος, το κάδμιο και το αρσενικό, αν και τα ευρήματα δεν είναι καταληκτικά.⁴³⁻⁴⁵

Τελικού σταδίου ΝΑ

Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος για ΝΚΚ αυξάνεται κατά 100 φορές σε ασθενείς με ΝΑ τελικού σταδίου. Περίπου το ήμισυ των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών θα αναπτύξει κυστική νεφροπάθεια και εξ αυτών το 6% θα εμφανίσει ΝΚΚ.⁴⁶⁻⁴⁸

Σακχαρώδης Διαβήτης

Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν ερευνηθεί τη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με το ΝΚΚ είναι αντιφατικά, ενώ και οι πιθανοί μηχανισμοί (αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες λιπώδους ιστού σύστημα σωματομεδινών) είναι υπό μελέτη.⁴⁹⁻⁵²

Υπέρταση

Η υπέρταση έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΝΚΚ.³⁸ Εντούτοις, υπάρχει δυσκολία ώστε να εκτιμηθεί ο παράγοντας αυτός, καθώς είναι δυσχερές η εκτίμηση της πιθανής επίδρασης της αντιυπερτασικής θεραπείας που λαμβάνουν τα άτομα αυτά.^{10,17,38,52,53} Η διάρκεια και το είδος της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να αποτελεί έμμεσο δείκτη της βαρύτητας υπέρτασης. Η πιθανότητα να προκαλεί ο καρκίνος υπέρταση περιπλέκει την κατάσταση, αν και μελέτες που έχουν δεδομένα για την ύπαρξη υπέρτασης 8 και 10 έτη πριν τη διάγνωση του ΝΚΚ, εξακολουθούν να αναδεικνύουν την παρουσία θετικής συσχέτισης μεταξύ των δύο υπό μελέτη μεταβλητών.⁵⁴

ABSTRACT

Epidemiology of Renal Cell Carcinoma

SPYRIDOPOULOS N. THEMISTOKLIS, GIALAMAS SPYRIDON, PETRIDOU TH. ELENI, KAZIANI KATERINA

New cases of Renal Cell Carcinoma (RCC) correspond about to 2% of the total of new cancer cases. About 190.000 people suffer annually from RCC worldwide, whereas its incidence is increasing

the last 3 decades about 2-4% per year, a fact that may be partially attributed to the implementation of modern imaging diagnostic methods. The increasing incidence of renal cell carcinoma, basically in the urban areas of developed countries, may be partially attributed to the technological development and the continuous improvement of the imaging techniques. This increasing trend is not restricted to the lower stage tumors but also to those of advanced stage, a fact that is in line with the high mortality rates of the disease. The geographic variation of the renal cell carcinoma is due, to a significant percent, to environmental factors, such as smoking and obesity. The study of genetic mutations and the identification of molecular pathways that signal the renal carcinogenesis are on-going, since the 5-year mortality of patients with renal cell carcinoma is high.

Key words: renal cell carcinoma, epidemiology, risk factors

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, Δελτίο Τύπου. Διαθέσιμο στην ιστοσελίδα: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003>
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels S, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer Statistics, 2005; *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2001.
- Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *J Am Med Assoc* 1999;281:1628-31.
- McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Schuman LM, Mehl ES, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1984;72:275-284.
- Mellemgaard A, Engholm G, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994;5:105-113.
- McLaughlin JK, Gao YT, Gao RN, Zheng W, B.T. BT, Blot WJ, et al. Risk factors for renal-cell cancer in Shanghai, China. *Int J Cancer* 1992;52:562-565.
- Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Hilditch S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:101-110.
- McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemgaard A, McCredie M, Mandel JS, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995; 60:194-198.
- Yuan JM, Castela JE, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Tobacco use in relation to renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:429-433.
- International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 38. Lyon, IARC, 1986, 35-394.
- Yu MC, Mack TM, Hanisch R, Cicioni C, Henderson BE. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:351-356.
- Goodman MT, Morgenstern H, Wynder EL. A case-control study of factors affecting the development of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1986; 124:926-941.
- Mellemgaard A, Lindblad P, Schlehofer B, Bergstrom R, Mandel JS, McCredie M, et al. International renal-cell cancer study. III.

- Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines. *Int J Cancer* 1995; 60:350-354.
16. Maclure M, Willett W. A case-control study of diet and risk of renal adenocarcinoma. *Epidemiology* 1990; 1:430-440.
 17. Yuan JM, Castelaio JE, Gago-Dominguez M, Ross RK, and Yu MC. Hypertension, obesity and their medications in relation to renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77:1508-1513.
 18. Newsom GD, Vugrin D. Etiologic factors in renal cell adenocarcinoma. *Semin Nephrol* 1987; 7:109-116.
 19. Iliopoulos O, Eng C. Genetic and clinical aspects of familial renal neoplasms. *Semin Oncol* 2000; 27:138-149.
 20. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7:85-90.
 21. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9700-9704.
 22. Walther MM, Lubensky IA, Venzon D, Zbar B, Linehan WM. Prevalence of microscopic lesions in grossly normal renal parenchyma from patients with von Hippel-Lindau disease, sporadic renal cell carcinoma and no renal disease: clinical implications. *J Urol* 1995; 154:2010-2014.
 23. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, Choyke P, Walther MM, Magnusson G, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: clinical studies in 10 families. *J Urol* 1995; 153:907-912.
 24. Schmidt L, Duh FM, Chen F, Kishida T, Glenn G, Choyke P, et al. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet* 1997; 16:68-73.
 25. Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich T, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-1202.
 26. Wolk A, Gridley G, Niwa S, Lindblad P, McCredie M, Møller H, et al. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 1996; 65:67-73.
 27. Wolk A, Lindblad P, Adami HO. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7:5-18.
 28. Yuan JM, Gago-Dominguez M, Castelaio JE, Hankin JH, Ross RK, Yu MC. Cruciferous vegetables in relation to renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 77:211-6.
 29. Friedman M. Prevention of adverse effects of food browning. *Adv Exp Med Biol* 1991; 289:171-215.
 30. Hamilton JM. Renal carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1975; 22:1-56.
 31. Nogueira E, Cardesa A, Mohr U. Experimental models of kidney tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119:190-8.
 32. Augustsson K, Skog K, Jagerstad M, Dickman PW, Steineck G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 1999; 353:703-7.
 33. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72:116-35.
 34. Derby LE, Jick H. Acetaminophen and renal and bladder cancer. *Epidemiology* 1996; 7:358-362.
 35. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *Int J Cancer* 1995; 60:345-349.
 36. Finkle WD, McLaughlin JK, Rasgon SA, Yeoh HH, Low JE. Increased risk of renal cell cancer among women using diuretics in the United States. *Cancer Causes Control* 1993; 4:555-558.
 37. Weinmann S, Glass AG, Weiss NS, Psaty BM, Siscovick DS, White E. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140:792-804.
 38. Shapiro JA, Williams MA, Weiss NS, Stergachis A, LaCroix AZ, Barlow WE. Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 1999; 149:521-530.
 39. Asal NR, Risser DR, Kadamani S, Geyer JR, Lee ET, Cherng N. Risk factors in renal cell carcinoma: I. Methodology, demographics, tobacco, beverage use, and obesity. *Cancer Detect Prev* 1988; 11:359-77.
 40. Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. *Int J Cancer* 1989; 44:833-9.
 41. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Blot WJ, Niwa S, Fraumeni JF, Jr. Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int J Cancer* 1995; 60:321-4.
 42. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116:3-55.
 43. McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:115-123.
 44. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Møller H, Helmer U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995; 61:601-605.
 45. Maclure M. Asbestos and renal adenocarcinoma: a case-control study. *Environ Res* 1987; 42:353-361.
 46. Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault Pand, Sraer JD. Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 1997; 158:42-44.
 47. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol* 1991; 67:342-348.
 48. MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB. Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:166-171.
 49. (La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B, Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950-3.
 50. McCredie M, Stewart Jh. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992; 3:323-31.
 51. Lindblad P, Chow WH, Chan J, Bergstrom A, Wolk A, Gridley G, et al. The role of diabetes mellitus and cancer risk. *Br J Cancer* 1994; 70:950-3.
 52. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997; 79:2171-7.
 53. Gamble JF, Pearlman ED, Nicolich MJ. A nested case-control study of the kidney cancer among refinery/petrochemical workers. *Environ Health Perspect* 1996; 104:642-50.
 54. Yu MC, Ross RK. Obesity, hypertension, and renal cancer. *N Engl J Med* 2001; 344:531-2.