

study of Risk factors and symptoms variation in renal cell carcinoma patients

A study prepared to obtain a master's degree of urology

Dr. Mohamad Kanaan*

Dr. Louay Nadaf**

Basel Abd Al-deeb***

(Received 2 / 6 / 2022. Accepted 26 / 6 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background:Renal cell carcinoma is the most common malignancy of the kidney, and considers the thirteenth most common cancer in the world

Several epidemiological studies have been conducted, aimed to refute the factors that cause or increase the risk of renal cell carcinoma in addition to describe the different clinical symptoms.

Purpose :

Research in our society about the prevalent risk factors and their related with the increased incidence of renal cell carcinoma , and study of the clinical symptoms and their differences in patients with renal cell cancer.

Patients and methods:

This is a retrospective case-control study for A group of patients with renal cell carcinoma were performed in the Urology Department of thishreen hospital Within the period from 2016 to 2021, and Compare it with a group of healthy controls, those controls did not have renal cell carcinoma.

The study included 264 people(88patients with Rcc and 176 controls).

A statistical study was conducted for the risk factors (gender, age, smoking, hypertension, diabetes mellitus, drug exposure to alpha blockers).and display the results using range , median, mode, frequency, percentage and percent of total using chi-square test for p Values.

Results:

88 patients with RCC were , 51 males and 37 females, the incidence in males is greater than females by 1:1.3, with is no statistically significant difference between the sexes, Ages rang was between 30-80 with an average age of 57 years. Patients were distributed into age groups. The peak incidence of injuries was observed from 50 to 70 years. and about the diagnostic conditions, the percentage of asymptomatic diagnoses (by chance) in our study was (26%), the largest number of patients diagnosed by chance was recorded in 2018 (9) patients s in the symptomatic patients hematuria was the most frequencies s(74%), while flank pain (66%), fever (23%) weight loos (46%) varicoceles (3%)

By studying the risk factors, it was found that :

1. smoking is associated with Rcc (p-value =0.0004) and RR=1.4175 in confidence I 95% [1.203-1.669]
2. It was found that there is an important indication of the association between hypertension and Rcc (-P value0.0168) and RR=1.2968 in CI 95% [1.021-1.651]
3. We found significant statistical significance for the association between diabetes mellitus(p-value =0.043) and RR=1.145 in CI 95% [1.328-0.9877]
4. The study showed an association between taking alpha-blockers and Rcc(p-value=0.044) and RR=1.188 in CI 95% [0.09944-1.4207]

conclusion:

- The risk of developing renal cell carcinoma increases with age, especially at ages over 50 years, with a peak incidence at age 55.

the incidence of males: females reached 1:1.3 with an increased risk in males at a rate of 1.5%.

- Smoking increases the incidence of RCC by 41.75%, with an important relationship in females, where smokers are 8 times more likely to be infected than non-smokers.

- Hypertension increases the risk of incidence by an average of 29.7%, and diabetes also increases the risk by an average of 14%.

- The rate of asymptomatic diagnoses in our study was 26%, While hematuria was the most common symptom in patients by 74% Followed by flank pain 66%, palpable mass 22%.

Key words: Renal cell carcinoma- Risk ratio

*Professor - Department of Surgery, Department of Urology, Tishreen University Hospital.

**Professor- Department of Surgery, Division of Urology, Tishreen University Hospital.

*** Master Student - Department of Surgery, Department of Urology, Tishreen University Hospital. baslaldeeb@tishreen.edu.sy

دراسة عوامل الخطر وتباين الاعراض لدى مرضى سرطانة الخلية الكلوية

د. محمد كنعان*

د. لؤي نداد**

باسل الديب***

(تاريخ الإيداع 24 / 1 / 2022. قُبل للنشر في 12 / 4 / 2022)

□ ملخص □

هدف الدراسة: البحث في عوامل الخطر المنتشرة ضمن مجتمعنا وتحديد ارتباطها بزيادة حدوث سرطان الخلية الكلوية مع دراسة التظاهرات السريرية واختلافها لدى المرضى المصابين بسرطان الخلية الكلوية .

الطرائق والمواد: هذه الدراسة retrospective case-control study دراسة راجعة لمجموعة من المرضى المصابين بسرطانة الخلية الكلوية أجريت ضمن قسم الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي ضمن الفترة الممتدة من عام 2016 وحتى عام 2021، مع مقارنتها ب مجموعة من الشواهد الأصحاء تم اختيارها بشكل عشوائي ل مراجعين للقسم بشكايات مختلفة غير مصابين بسرطان الخلية الكلوية . بلغ حجم العينة المدروسة 264 (88 مريض مصاب بال RCC و 176 شاهد غير مصاب بال RCC) ، تم اجراء دراسة احصائية استدلالية ل عوامل الخطر (الجنس -العمر-التدخين-ارتفاع التوتر الشرياني-الداء السكري).

النتائج: بلغ عدد المرضى 88 مريضا مصابا بال RCC 51 ذكر و 37 أنثى نسبة اصابة اذكور تتفوق على الاناث بمقدار 1:1.3 مع عدم وجود فرق ذو دلالة احصائية هامة بين الجنسين $p\text{-value} < 0.5$ أما أعمارهم فكانت تتراوح بين 30-80 مع متوسط عمري 57 عام، تم توزيع المرضى على فئات عمرية ولوحظ ذروة الاصابات كانت فوق 50 عام وحتى 70، أما بالنسبة لظروف التشخيص كانت نسبة التشخيصات للاعرضية (عن طريق الصدفة) في دراستنا تبلغ (26%) حيث سجل في عام 2018 أكبر عدد من المرضى المشخصين عن طريق الصدفة (9) مرضى ، أما بالنسبة للمرضى العرضيين كانت البيلة الدموية هي العرض الاكثر شيوعا حيث بلغت 74% من المرضى المراجعين ،أما بقية الاعراض توزعت على الشكل التالي : ألم خاصة 66% كتلة مجسوسة 21.5% ، حمى وتعرق 23% نقص وزن 46% أعراض نقائل 32% دولي حبل منوي 3% ويدراسة عوامل الخطر تبين أن :

التدخين يرتبط بال RCC حيث كانت $p\text{-value} = 0.0004$ و $RR = 1.4175$ بمجال ثقة 95% يتراوح بين [1.203-1.669]. أي ان التدخين يزيد خطر الاصابة بنسبة 41.75% .

ارتفاع التوتر الشرياني تبين وجود دلالة هامة على الارتباط بين ارتفاع التوتر الشرياني وحدث ال RCC حيث كانت $P\text{-value} = 0.0168$ ، وبحساب معدل الاختطار النسبي RR بمجال ثقة 95% [1.021-1.651] كانت $RR = 1.29868$ أي ان ارتفاع التوتر الشرياني يزيد حدوث ال RCC بمعدل 29.87%

الداء السكري وجدنا دلالة احصائية هامة للارتباط بين الداء السكري وحدث ال RC حيث كانت $p\text{-value} = 0.043$ ، وبحساب معدل الاختطار النسبي RR ل مجال ثقة 95% يتراوح بين [0.9877-1.328] كانت النتيجة $RR = 1.14$ أي أن وجود الداء السكري يزيد من خطر حدوث ال RCC بمقدار 14.5%

* أستاذ - قسم الجراحة ،شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي .

**أستاذ - قسم الجراحة ،شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي .

***طالب ماجستير - قسم الجراحة ،شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي baselaldeen@tishreen.edu.sy .

مقدمة :

يعتبر سرطان الخلايا الكلوية السرطان الثاني عشر الأكثر شيوعاً عالمياً والتاسع في أوروبا يشكل سرطان الخلايا الكلوية لوحده 90 - 95% من أورام الكلية. يتميز هذا الورم بغياب العلامات الباكرا المنذرة بوجود هذا المرض، [1] يختلف معدل الإصابة على مستوى العالم ، حيث ترتفع المعدلات في البلدان المتقدمة مثل أمريكا وأوروبا وتخفض في آسيا وأفريقيا ، وهذا ما أشارت اليه الوكالة الدولية للأبحاث السرطانية (IARC) عن حدوث زيادة بنسبة 22 % في أعداد الأشخاص المصابين بحلول عام 2020.

يمثل ال RCC عند الرجال والنساء 5% و 3% من جميع الأورام المشخصة على التوالي [2]. حيث يكون معدل الإصابة أعلى بمرتين في الرجال مقارنة بالنساء.

ارتفعت نسبة الحدوث في الدول ذات الدخل المرتفع ، ويعزى ذلك جزئياً الى زيادة في الكشف العرضي للكلية عندما يتم إجراء تصوير البطن ل أهداف غير محددة كشكاوى الجهاز العضلي الهيكلي أو الجهاز الهضمي.

بالرغم من ان معظم الآفات المكتشفة هي أورام صغيرة موضعية لا يزال تشخيص المرض المتقدم حاضرا في هذه المناطق حيث أن نسبة المرضى النقائليين تصل الى 17% من المرضى المشخصين [3]. أحدث البيانات المقدمة من WHO ، تظهر وجود أكثر من 140000 حالة وفاة مرتبطة بال RCC سنويا ، مع تصنيف RCC في المرتبة 13 الأكثر شيوعاً كسبب الوفاة من السرطان في جميع أنحاء العالم [4] ولا تزال الأسباب الكامنة وراء ذلك ارتفاع معدل الإصابة ليست مفهومة جيدا حتى الآن، بالتأكيد ان تطور الرعاية الصحية في البلدان المتقدمة وتوافر الاجراءات التشخيصية أدى الى كشف مبكر عن الاصابة وبالتالي معدل حدوث اعلى احصائيا مقارنة مع الدول النامية.

الا ان هنالك وجها اخر لنمط الحياة المتطورة ، فيصرف النظر عن الأسباب الجينية والتاريخ العائلي للإصابة بسرطان الكلية ، تبقى العوامل التالية كالتدخين والسمنة وارتفاع ضغط الدم ، التأثيرات البيئية والأدوية الخمول ، الاستهلاك المفرط للكحول) مهمة ومتهمة بشدة .. [5]

تقسم عوامل الخطر المتهمه بزيادة حدوث ل RCC الى عوامل خطر قابلة للتعديل وغير قابلة للتعديل **الجنس والعمر** : لوحظ ازدياد معدلات الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية عالمياً بشكل مطرد مع التقدم في العمر ، مع ذروة الإصابة في عمر ال 75 عاماً ، [6] تم تشخيص ما يقرب من نصف جميع الحالات حول العالم قبل سن 65 سنة [7]. أما بالنسبة للجنس فان جميع الدراسات الواردة من المناطق المختلفة أظهرت ان نسبة الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية أعلى في الرجال مقارنة بالنساء بنسبة تعادل 2:1 [8].

وهذا يرجح أن الاختلافات البيولوجية بين الرجال والنساء ، وليس الاختلافات في نمط الحياة " مثل تدخين التبغ " قد تكون مسؤولة عن الكثير من التفاوتات في الحدوث .

الوراثة :

ان الأشخاص الذين لديهم تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان معرضون لخطر متزايد لتطور سرطان الخلايا الكلوية [9] وتقدر نسبة وراثة سرطان الخلايا الكلوية بحوالي 38%.

التدخين : يعد تدخين التبغ أحد عوامل الخطر القليلة القابلة للتعديل للإصابة بسرطان الخلايا الكلوية (وهو الأكثر أهمية إلى حد كبير) ، على غرار سرطان الرئة وسرطان المثانة تزداد نسبة الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية بين المدخنين مقارنة مع غير المدخنين على مدى الحياة حيث تتراوح من 30 إلى 35% ، كما أن الخطر يزداد مع عدد السجائر التي يتم تدخينها في اليوم **ارتفاع التوتر الشرياني**: لوحظ أن وجود تاريخ للإصابة بارتفاع الضغط الشرياني مرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكلوية بنسبة 67% ، وان كل ارتفاع بمقدار 10 ملم زئبقي في الضغط عن الحد الطبيعي يترافق مع زيادة في خطر حدوث سرطان الخلايا الكلوية بنسبة تتراوح بين (10-22 %) [10] على الرغم من أن الآليات الأساسية المؤهبة لارتفاع خطر حدوث

سرطان الخلايا الكلوية عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني لم يتم وصفها جيداً بعد ، إلا أن نقص الأكسجة الحاصل أو تلف الكبيبات الكلوية والجهاز الأنبوبي الناجم عن ارتفاع ضغط الدم قد تلعب دوراً. [11]

داء السكري: ارتبط مرض السكري بزيادة قدرها 17% لخطر الإصابة بالسرطانات عموماً و 21% والموت من أي سرطان . حيث تعتبر كل من "مقاومة الأنسولين ، فرط أنسولين الدم" ، حالات مسببة للالتهابات وزيادة الإجهاد التأكسدي و قد تكون الآليات الأساسية التي تزيد من مخاطر الإصابة بالسرطان بين مرضى السكري [12] .

الأعراض: يُطلق على سرطان الخلايا الكلوية اسم "الورم الباطني" وذلك بسبب العلامات والأعراض المتعددة والمتأخرة بنفس الوقت

نادراً ما تسبب الأورام الصغيرة الموضعية أعراضاً ، ولهذا غالباً ما يتأخر التشخيص إلى ما بعد تقدم المرض ، قد يبقى سرطان الخلايا الكلوية صامتاً سريريّاً في معظم حالاته ، (25 - 30%) من المرضى هم غير عرضيين، ويُكتشف الورم عندهم صدفة بالدراسات الشعاعية

التظاهرات الأكثر شيوعاً: [13]

البيلة الدموية 45% ألم الخصرة 40% كتلة مجسوسة في الخصرة أو في البطن 25%
الأعراض والعلامات الأخرى:

نقص وزن 33% ترفع حروري 20% ارتفاع توتر شرياني 20% فرط كالسيوم الدم 5% تعرق ليلي قيلة دوائية (2% من الرجال)
الطرائق والمواد المستخدمة:

عينة الدراسة: جميع المرضى المشخص لهم سرطان خلية كلوية المراجعين ل شعبة الجراحة البولي في مستشفى تشرين الجامعي بين عامي 2016 _ 2021

معايير الإدخال: جميع المراجعين ل مكان الدراسة المثبت لديهم الإصابة بال RCC عبر التشريح المرضي
معايير الاستبعاد: المرضى غير مكتملي المعلومات.

تم جمع المعلومات بشكل مباشر من المرضى أو من الملفات ضمن أرشيف المشفى وشمل الاستبيان معلومات الهوية الشخصية والعمر والسكن وتاريخ دخول المشفى
عوامل الخطر الموجودة :

غير القابلة للتعديل : العمر - الجنس

القابلة للتعديل : التدخين - الأمراض المزمنة "ارتفاع التوتر الشرياني -

الداء السكري " -التعرض الدوائي " حاصر ألفا" .

طريقة الكشف : صدفة أم عرضي .

الأعراض في حال وجودها : البيلة الدموية-ألم خصرة -كتلة مجسوسة- حمى وتعرق - نقص وزن غير مفسر -
دوالي حبل منوي.

النتائج : شملت العينة 264 شخصاً (88 مريضاً مصاباً بال RCC و 176 شاهداً غير مصاب بال RCC) .

بلغ عدد المرضى قيمته الأعلى في عام 2018 (29 مريضاً) بينما كان عدد المرضى المشخصين خلال عام 2016 هو الأقل (4 مرضى)

لجنس :

بلغ عدد الذكور في عينة المرضى (51) ذكراً وهو ما يشكل 58% من حجم عينة المرضى أما عدد الاناث في عينة المرضى بلغ (37) أنثى أي ما يشكل 42%

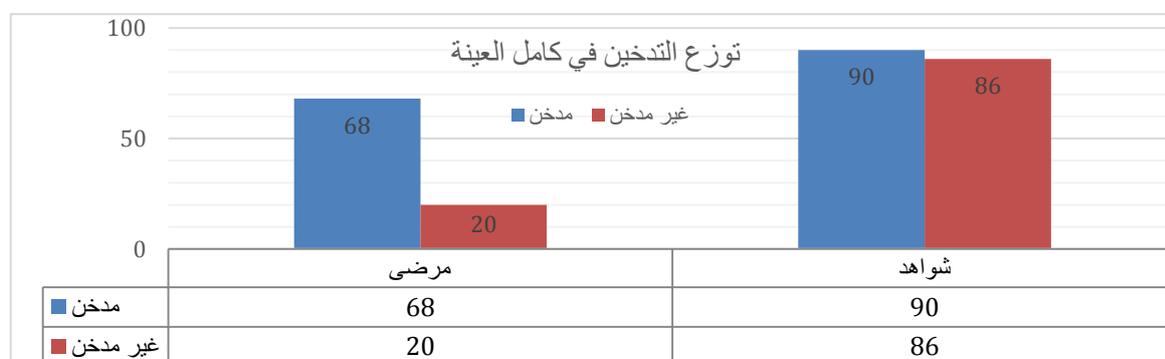


وعند اجراء التحليل الاحصائي للعينة لم نجد قيمة احصائية $p\text{-value} > 0.5$ ، بينما كان معدل الاختطار النسبي RR 0.984 ضمن مجال ثقة 95% يتراوح بين [0.729-1.329] ، أي أن الجنس يزيد خطورة حدوث ال RCC بمعدل 1.53%.

العمر :

الفئة العمرية	المرضى	الشواهد	تراوحت الأعمار في عينة الدراسة بين (30-90) سنة مع متوسط عمري يبلغ 57 عاماً وكانت الاصابة الأكثر حدوثاً في عمر (55) عام . بلغ عدد المرضى المصابين ب سرطان الخلية الكلوية الذين أعمارهم دون 50 سنة (19) مريضاً . وعدد المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين [50-70] (56) مريضاً أي ما يشكل 64% من حجم العينة
[30,39]	9	18	
[40,49]	10	20	
[50,59]	31	62	
[60,69]	25	50	
[70,79]	11	22	
>79	2	4	

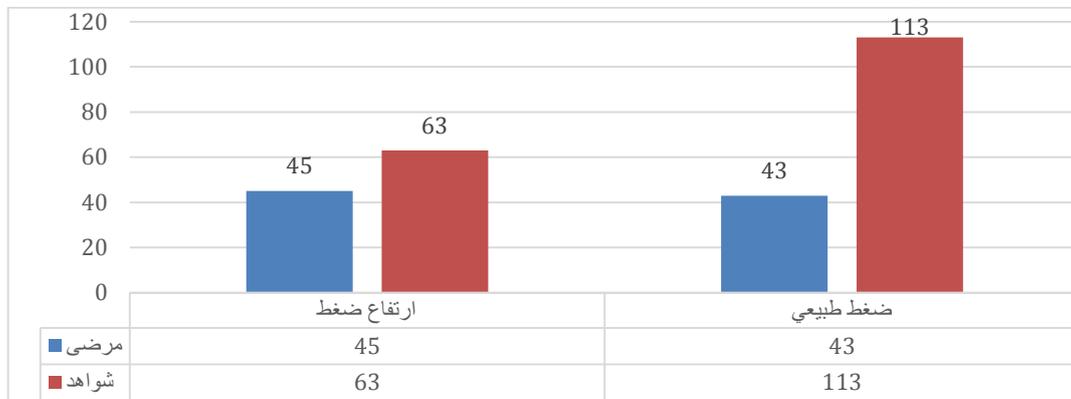
التدخين : بلغت نسبة المرضى المدخنين المصابين ب سرطان الخلية الكلوية مع اختلاف التعرض سواء تدخين سابق او حالي (77%) والمرضى غير المدخنين المصابين بسرطانة الخلية الكلوية كانت نسبتهم في عينة الدراسة (23%).



وعند اجراء التحليل الاحصائي للعينة تبين وجود فرق ذو دلالة احصائية هامة $P\text{-value} = 0.00004$ أي أن التدخين يرتبط بشكل هام مع زيادة حدوث سرطان الخلية الكلوية و كان معدل الاختطار النسبي RR ضمن مجال ثقة 95% [1.203-1.669] يبلغ $RR=1.41758$ أي ان التدخين يزيد حدوث ال RCC بمعدل 41.75% ودراسة العلاقة بين الجنس وللتدخين في زيادة خطر الاصابة وجد فرق هام في نسبة الاصابة بين الذكور المدخنين وغير المدخنين ($P=0.0004$) حيث تبلغ أرجحية الاصابة 3.5ضعفا مما هي لدى الذكور الغير المدخنين مايشير لوجود علاقة قوية في الذكور المدخنين مقارنة بغير المدخنين

كما وجد فرق هام في نسبة اصابة الاناث المدخنات مقارنة مع غير المدخنات ($P=0.0005$) حيث يلاحظ أن العلاقة قوية للاصابة في الاناث المدخنات مقارنة بغير المدخنات حيث تبلغ أرجحية الاصابة 8.7 ضعفا.

ارتفاع التوتر الشرياني : بلغ عدد المرضى المصابين بسرطان الخلية الكلوية ولديهم ارتفاع توتر شرياني (45) مريضاً أي بنسبة 51% من حجم عينة المرضى، و (43) مريضاً لا يعانون من ارتفاع التوتر الشرياني ما يشكل نسبة تقدر ب 49% من المرضى .

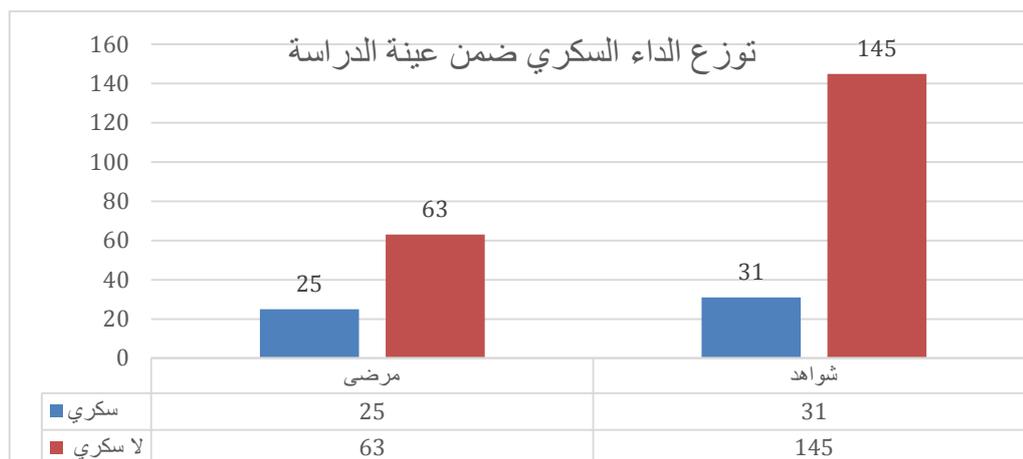


$RR=1.29868$ ، $P\text{-value} = 0.0168$ ضمن مجال ثقة [1.021-1.651]

أي ان ارتفاع التوتر الشرياني يزيد حدوث ال RCC بمعدل 29.87% .

كما وجد فرق هام في نسبة الاصابة بين الذكور المعرضين لارتفاع التوتر الشرياني وغير المعرضين ($P=0.001$) حيث تبلغ أرجحية الاصابة 3 أضعاف مما هي لدى الذكور الغير معرضين . وكذلك في نسبة اصابة الاناث المعرضات لارتفاع التوتر الشرياني مقارنة مع غير المعرضات ($P=0.04$) حيث تبلغ أرجحية الاصابة 2.2 ضعفا .

الداء السكري : تضمنت عينة المرضى 25 مريضاً مصاباً بسرطان الخلية الكلوية يعاني من الداء السكري ما يعادل 28% من حجم عينة المرضى و 63 مريضاً مصاباً بسرطان الخلية الكلوية ليس لديه اصابة بالداء السكري ما يعادل 72% من حجم عينة المرضى .



. كانت النتيجة $RR=1.145$ ل مجال ثقة 95% يتراوح بين [0.9877-1.328]. $p\text{-value} = 0.043$

أي أن وجود الداء السكري يزيد من خطر حدوث ال RCC بمقدار 14.5% ، وبدراسة العلاقة بين السكري والحنس في زيادة خطر الاصابة وجد فرق هام في نسبة الاصابة بين الذكور المعرضين للداء السكري وغير المعرضين ($P=0.005$) حيث تبلغ أرجحية الاصابة 7.3 ضعفا مما هي لدى الذكور الغير معرضين. وكذلك الامر وجد فرق هام في نسبة اصابة الاناث المعرضات للداء السكري مقارنة مع غير المعرضات ($P=0.03$) حيث تبلغ أرجحية الاصابة 2.4 ضعفا .

طريقة التشخيص : في دراستنا تم اكتشاف الاصابة لدى (23) مريضاً عن طريق الصدفة دون وجود أعراض و(65) مريضاً تم تشخيص الاصابة لديهم بعد مراجعتهم بأعراض تتعلق بالاصابة فكانت نسبة التشخيصات اللاعرضية (عن طريق الصدفة) في دراستنا تبلغ (26%) .



العلاقة بين الجنس وطريقة اكتشاف الاصابة بسرطانة الخلية الكلوية وتوزع اكتشاف المرض عن طريق الصدفة على الشكل التالي: (9) ذكور و (14) أنثى. فيما كان الاكتشاف العرضي موزع على الشكل التالي: (42) ذكر و(23) أنثى بالدراسة الاحصائية تبين وجود فرق احصائي هام $P\text{-value} = 0.033$.

أما بالنسبة للمرضى العرضيين فقد تنوعت الاعراض التي راجعوا بها مكان الدراسة وشملت هذه الاعراض

النسبة المئوية	العدد	العرض
74%	48	بيبة دموية
66.11%	43	ألم خاصة
21.87%	14	كتلة مجسوسة
23%	15	حمى وتعرق

المناقشة :

- يرتفع خطر الإصابة بسرطان الخلية الكلوية مع التقدم بالعمر وخاصة بالأعمار الأكبر من 50 سنة مع ذروة حدوث في العمر 55 ، كما بلغت نسبة إصابة الذكور:الاناث 1:1.3 مع زيادة في خطر الإصابة عند الذكور بمعدل 1.5% وهذا يتفق مع دراسة سعودية أجريت عام 2018 [14] ويختلف مع دراسة أوروبية متعددة المراكز أجريت عام 2018 [15] حيث كانت ذروة الحدوث لديهم 67 عام.
- التدخين يزيد حدوث ال RCC بمعدل 41.75% مع علاقة هامة عند الاناث حيث تبلغ ارجحية إصابة المدخنات 8 أضعاف غير المدخنات. وهذا يتفق مع ما دراسة نشرت في لمجلة العالمية للسرطان حيث تم اجراء دراسة تحليلية ل 24 دراسة سابقة [16] بينت الارتباط بين التدخين وسرطانة الخلية الكلوية RR1.38
- ارتفاع التوتر الشرياني يزيد خطر الإصابة بمعدل 29.7% وتبلغ أرجحية الإصابة لدى الجنسين المصابين بالسكري 3 أضعاف الأشخاص السليمين ، وكذلك الداء السكري يزيد الخطر بمعدل 14% مع علاقة هامة عند الذكور حيث تبلغ ارجحية إصابة المدخنين 7 أضعاف غير المدخنين.
- وهذا يتفق مع دراسة امريكية [17] اظهرت ارتباط ارتفاع التوتر الشرياني بحدوث سرطانة الخلية الكلوية (HR hypertension 1.30-2.22) 95% CI 1.70, حيث كان ارتفاع التوتر الشرياني في هذه الدراسة يزيد خطر حدوث ال RCC بمعدل 67% ، وكذلك بالنسبة للداء السكري [1.26-2.65] 95%CI [1.83,] HR أي ان وجود الداء السكري يزيد خطر الإصابة بمعدل 17 %

التوصيات :

- يوصى باجراء تصوير بالأموح فوق الصوتية لكل أفراد المجتمع بعد عام 45 ولو لمرة واحدة سنويا وذلك بهدف زيادة الكشف المبكر وزيادة قابلية الشفاء التام .
- اجراء تصوير بالأموح فوق الصوتية ل جميع المراجعين بشكاوى بولية حتى ولو كانت غير نوعية لل RCC .
- نشر الوعي والتثقيف الصحي حول مضار التدخين وأهمية الابتعاد عنه .
- التأكيد على مراقبة الأشخاص الذين يعانون من أمراض مزمنة كالضغط والسكري ، مع محاولة علاج هذه الامراض قدر الامكا لما له من دور في تخفيض خطر الإصابة بال RCC .

Reference

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 11. Lyon, France International Agency for Research on Cancer; 2013
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30
- [3] Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* 2016;387:894–906
- [4] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: Internat
- [5] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society 2016. www.cancer.org. Study provides an important statement. Modifiable risk factors account 20% of cancer cases.
- [6] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.0>
- [7]. International Agency for Research on Cancer: Cancer Incidence in Five Continents, . Vol. XI. <http://ci5.iarc.fr/CI5-XI/Default.aspx>
- [8] International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0. <http://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>
- [9] Scelo G, Li P, Chanudet E, et al: Variability of sex disparities in cancer incidence over 30 years: The striking case of kidney cancer. *Eur Urol Focus* 10.1016/j.euf.2017.01.006 [epub ahead of print on January 31, 2017]
- [10] . Karami, S.; Daugherty, S.E.; Schonfeld, S.J.; Park, Y.; Hollenbeck, A.R.; Grubb, R.L., 3rd; Hofmann, J.N.; Chow, W.H.; Purdue, M.P. Reproductive factors and kidney cancer risk in 2 US cohort studies, 1993–2010. *Am. J. Epidemiol.* **2013**, *177*, 1368–1377. [CrossRef]
- [10] Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D, et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997–2012. *J Nephrol* 2017;30:851–7.
- [11] Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, et al: Hypertension and kidneys: Unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertension
- [12] Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, Possidente K, Nevolo MT, Ventura V, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:789174.
- [13]. Ro JY, Ayala AG, Sella A, Samuels ML, Swanson DA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: clinicopathologic: a study of 42 cases. *Cancer* 1987;59:516-26
- [14]. A 25-year analysis of epidemiology and risk factors in a tertiary center
Sultan S. Alkhateeb, ABU, FSUO, Ali S. Alothman, MBBS, Abdulmalik M. Addar, MBBS, Raed A. Alqahtani, MBBS, SBU, Tarek M. Mansi, MBBS, SBU, Emad M. Masuadi, Mphil, Phd.
- [15] Scelo, G.; Li, P.; Chanudet, E.; Muller, D.C. Variability of Sex Disparities in Cancer Incidence over 30 Years: The Striking Case of Kidney Cancer. *Eur. Urol. Focus* 2018, *4*, 586–590. [Google Scholar] [CrossRef]
- [16] Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies
Jay D Hunt 1, Olga L van der Hel, Garnett P McMillan, Paolo Boffetta, Paul Brennan
- [17] Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study
Liam C Macleod 1, James M Hotaling, Jonathan L Wright, Michael T Davenport, John L Gore, Jonathan Harper, Emily White