

ORCZYKOWSKI, Maciej, TYSZKIEWICZ, Marcin, ROSIŃSKA, Agata, POŻAROWSKA, Kinga & MIGA, Nadia. Renal cell carcinoma - epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment - review article. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(1):275-280. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.01.041>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41136>
<https://zenodo.org/record/7455617>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 02.12.2022. Revised: 15.12.2022. Accepted: 19.12.2022.

RENAL CELL CARCINOMA - EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT - REVIEW ARTICLE

Maciej Orczykowski, <https://orcid.org/0000-0002-2319-3082>, morczykowski7@gmail.com, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Marcin Tyszkiewicz <https://orcid.org/0000-0001-5228-3741>, mtyszkiewicz221@gmail.com, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Agata Rosińska <https://orcid.org/0000-0003-0308-656X>, agataros1996@gmail.com, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Kinga Pożarowska <https://orcid.org/0000-0003-0691-0155>, kpozarowska@gmail.com, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Nadia Miga <https://orcid.org/0000-0002-0551-6159>, nadiamiga@icloud.com, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Abstract

INTRODUCTION: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common urological malignancy. It accounts for 2% of deaths from all malignancies. Most cases of renal cell carcinoma are diagnosed incidentally during routine ultrasound or CT scans. Most cases are diagnosed in the asymptomatic stage. The presence of symptoms such as lower extremity edema and varicose veins of the seminal vasculature usually indicate the presence of an advanced neoplastic process.

PURPOSE OF THE WORK: In this article we reviewed the literature on renal cell carcinoma. We collected and compared information on the epidemiology of risk factors, histological classification and treatment of RCC.

STATUS OF KNOWLEDGE: According to GLOBOCAN data, there is an increase in the incidence of RCC in developed countries. In the treatment of renal cell carcinoma, the method of choice is surgical excision of the tumor. A kidney-sparing approach is preferred if the conditions exist. VEGF inhibitors, tyrosine kinase inhibitors and m-TOR kinase inhibitors are used in the treatment of metastatic renal cell carcinoma.

CONCLUSION: Renal cell carcinoma is the most common urological cancer. By promoting healthy lifestyles, patients can significantly reduce their risk of developing it. The method of choice for treatment is still surgical excision of the tumor.

KEY WORDS: renal cell carcinoma, risk factors, nephrectomy

RAK NERKOWOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA, CZYNNIKI RYZYKA, DIAGNOSTYKA I LECZENIE – ARTYKUŁ PRZEGLĄDOWY

WPROWADZENIE: Rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma – RCC) to najczęstszy urologiczny nowotwór złośliwy. Odpowiada za 2% zgonów z powodu wszystkich nowotworów złośliwych. Większość przypadków raka nerkowokomórkowego diagnozowana jest przypadkowo w trakcie wykonywania rutynowych USG lub TK. Większość przypadków diagnozowana jest w stadium bezobjawowym. Obecność objawów takich jak: obrzęki kończyn dolnych, żylaki powrózka nasiennego wskazują najczęściej na obecność zaawansowanego procesu nowotworowego.

CEL PRACY: W niniejszym artykule dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat raka nerkowokomórkowego. Zebraliśmy oraz porównaliśmy informacje na temat epidemiologii czynników ryzyka, klasyfikacji histologicznej oraz leczenia RCC.

OPIS STANU WIEDZY: Według danych GLOBOCAN obserwuje się wzrost częstości występowania RCC w krajach rozwiniętych. W leczeniu raka nerkowokomórkowego metodą z wyboru jest chirurgiczne wycięcie guza. Preferowana jest metoda oszczędzająca nerkę, jeżeli istnieją ku temu warunki. W terapii przerzutów raka nerkowokomórkowego zastosowanie znajdują inhibitory VEGF, inhibitory kinazy tyrozynowej i inhibitory kinazy m-TOR.

PODSUMOWANIE: Rak nerkowokomórkowy jest najczęściej występującym nowotworem urologicznym. Poprzez promocje zdrowego stylu życia można znacząco zmniejszyć ryzyko jego wystąpienia u pacjentów. Metodą z wyboru w leczeniu wciąż jest chirurgiczne wycięcie guza.

SŁOWA KLUCZ: rak nerkowokomórkowy, czynniki ryzyka, nefrektomia

WSTĘP

Rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma – RCC) to najczęstszy urologiczny nowotwór złośliwy. Plasuje się na 6. miejscu wśród najczęściej występujących nowotworów w populacji światowej, jednocześnie odpowiadając za 2% zgonów z powodu nowotworów złośliwych [1,2]. Większość przypadków raka nerkowokomórkowego diagnozowana jest przypadkowo w stadium bezobjawowym w trakcie wykonywania rutynowych USG lub TK. Obecność objawów takich jak: obrzęki kończyn dolnych, żylaki powrózka nasiennego wskazują najczęściej na obecność zaawansowanego procesu nowotworowego [4]. Z najnowszych danych przez Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) wynika, że częstość występowania RCC wzrasta w krajach rozwiniętych. Jedną z hipotez dla tendencji wzrostowej jest fakt, że jamy brzusznej z innych przyczyn niż diagnostyka onkologiczna [3].

EPIDEMIOLOGIA

Rak nerkowokomórkowy stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Jest to najczęstszy urologiczny nowotwór złośliwy. W populacji ogólnej plasuje się na 6. miejscu pod względem częstości występowania wśród wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Szacuje się, że rocznie na świecie diagnozowanych jest 400 tys nowych przypadków RCC [2]. Według literatury u mężczyzn diagnozuje się raka nerkowokomórkowego niemal dwukrotnie częściej niż u kobiet [2] – co odzwierciedla wskaźnik ryzyka względnego (relative risk- RR) wynoszący około 1,7 dla mężczyzn w porównaniu do kobiet [1]. Większość przypadków diagnozowana jest w 7. dekadzie życia. Statystycznie nowotwór ten odpowiada za około 2% wszystkich zgonów pacjentów onkologicznych [4]. W około 1/3 przypadków rozpoznaje się przerzuty a w kolejnych 20-50% nastąpi progresja do raka przerzutowego mimo wykonanej resekcji chirurgicznej [5]. W najnowszej wersji bazy danych GLOBOCAN dokonano opisowej analizy statystyk zachorowalności i śmiertelności na RCC na świecie. Wzorce czasowe i geograficzne zostały zbadane przy użyciu współczynnika standaryzowanego względem wieku (ASR) wyrażonej na 100 000, obok skumulowanego ryzyka – jest to wskaźnik prawdopodobieństwa rozwoju choroby lub śmierci z jej powodu w przedziale wiekowym (0-74lat) [2]. W opracowaniu najwyższy współczynnik na świecie miała Ameryka Północna (11,7/100 000) a następnie Europa (9,8) oraz Australia i Nowa Zelandia (9,2) [1]. Jednak warta podkreślenia jest tendencja do wyraźnego wzrostu ASR wraz z wiekiem. Wartość współczynnika standaryzowanego względem wieku dla osób poniżej 40 roku

życia wynosi 0,5, stopniowo wzrastając do szczytowych wartości 35,0 dla grupy badanych powyżej 75 roku życia [1,2].

KLASYFIKACJA PIERWOTNYCH RAKÓW NERKI

Większość RCC występuje w korze nerki składającej się z kłębuszka, aparatu cewkowego i kanalika zbiorczego. Nowotwory miedniczek histologicznie przypominają raka pęcherza moczowego [5]. Zgodnie z klasyfikacją International Society of Urological Pathology Vancouver Consensus Statement pojęcie raka nerkowokomórkowego obejmuje grupę heterogennych nowotworów różniących się zmianami histologicznymi, molekularnymi i genetycznymi. Rak jasnokomórkowy, typy I i II raka brodawkowatego oraz chromofobowy są najczęstszymi litymi RCC i stanowią od 80% do 85% wszystkich guzów nerek [6].

Rak jasnokomórkowy nerki to najczęstszy typ histologiczny i stanowi on 70–80% wszystkich nowotworów złośliwych tego narządu. Cechą charakterystyczną obrazu mikroskopowego jest występowanie komórek o obfitej, jasnej cytoplazmie — co stanowi podstawę nazwy tego nowotworu. Rak jasnokomórkowy występuje zwykle jako pojedyncza, dobrze odgraniczona zmiana, może jednak występować w postaci zmian mnogich [7]. Według piśmiennictwa ten typ histologiczny guza nerki cechuje się największą agresywnością [8]. Większość raków jasnokomórkowych występuje jednak jako nowotwory sporadyczne i cechuje je delecja chromosomu 3 [7]. Najczęściej obustronność i wielogniskowość wiąże się występowaniem raka jasnokomórkowego nerki w przebiegu zespołu von Hippel-Lindau [7]. W tym zespole dochodzi do nadmiernej aktywacji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Około 60% sporadycznych raków jasnokomórkowych nerek ma taką samą patogenezę. Odkrycie tego mechanizmu doprowadziło do opracowania nowej możliwości terapii, w której hamowane są receptory VEGF. Terapia znajduje zastosowanie w leczeniu dziedzicznych oraz sporadycznych przypadków raka jasnokomórkowego nerki [6,7].

Rak brodawkowaty stanowi około 10% raków nerki. W obrazie histologicznym stwierdza się struktury brodawkowate lub brodawkowato-cewkowe. Makroskopowo obserwuje się w przekroju zmiany torbielowate, krwotoczne i martwicze. Częściej niż inne nowotwory nerki występuje wielogniskowo i obustronnie [8]. Wyróżnia się dwa podtypy tego raka: Typ I – są zwykle wielogniskowe, mniej złośliwe, o lepszym rokowaniu, spowodowane przez mutacje genu *met* na fragmencie chromosomu 7q31. Typ II – są zazwyczaj bardziej złośliwe i częściej obserwuje się przerzut tego raka do narządów odległych, najczęściej związany jest z rodzinną leiomiomatozą (HLRCC), z tendencją do rozwoju w młodszym wieku [8, 9].

Rak chromofobowy nerki jest odrębnym podtypem raka nerkowokomórkowego i stanowi 5% wszystkich nowotworów złośliwych nerki [9]. Przerzuty do narządów odległych obserwuje się u zaledwie 7% pacjentów. [5]. Zbudowany jest z dużych komórek o jasnej cytoplazmie. Makroskopowo jest to zwykle lity, dobrze odgraniczony guz, w przekroju barwy jasnobrazowej. Rokowanie z reguły jest lepsze niż w innych typach histologicznych raka nerki. Nowotwór ten stwierdza się w zespole Birt-Hogg-Dube. W postaciach sporadycznych zwraca uwagę utrata chromosomów, głównie 1, 2, 6, 10, 13, 17 i 20 [7].

CZYNNIKI RYZYKA

Wiek

Częstość zachorowań na sporadycznego raka nerkowokomórkowego jest bezpośrednio związane z wiekiem. Ryzyko wzrasta znacząco wraz z wiekiem. Najwięcej zachorowań odnotowuje się w 7. dekadzie życia. Współczynnik standaryzowany względem wieku (ASR) jest najniższy dla grupy wiekowej 40-44 wynosi 2,9 a dla osób powyżej 75 roku życia osiąga najwyższą wartość 35,0 [1]. Dane z populacji Wielkiej Brytanii wskazują że ponad 1/3 (36%) nowych przypadków zachorowań na RCC odnotowano u chorych powyżej 75 roku życia. Należy zwrócić uwagę u chorych z zespołem von Hippel-Lindau, w tej grupie średni wiek zachorowania to 44 rok życia, z tendencją do obustronnego raka nerki [5].

Płeć

Tak jak w większości nowotworów, również w przypadku RCC większą zachorowalność obserwuje się w populacji płci męskiej. Meta-analizy wskazują, że u mężczyzn rozpoznaje się raka nerkowokomórkowego niemal dwa razy częściej niż u kobiet [1]. Autorzy wnioskują, że za taki stan rzeczy odpowiada fakt, że mężczyźni w swoim życiu statystycznie częściej narażeni są na inne czynniki ryzyka takie jak otyłość, palenie tytoniu czy nadciśnienie [5].

Palenie tytoniu

Autorzy sugerują, że palenie tytoniu jest w głównej mierze najistotniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju RCC. Dym papierosowy zawiera liczne substancje rakotwórcze, takie jak wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i beta-naftyłowe aminy. Związki te podczas filtracji kłębuszkowej są metabolizowane i wywołują stan zapalny i indukują uszkodzenia DNA, będące bezpośrednią przyczyną kancerogenezy [5]. Ryzyko zachorowania na raka nerkowokomórkowego wzrasta wraz z czasem trwania palenia i zmniejsza się z czasem po jego zaprzestaniu [1].

Otyłość

Autorzy wskazują otyłość jako stały czynnik ryzyka wielu nowotwrów. Istnieje związek między zwiększonym indeksem masy ciała (BMI), a wzrostem ryzyka występowania raka nerki, jak również innych narządów, m.in. piersi, jelita grubego. Dokładny patomechanizm nie jest wyjaśniony. Jednak otyłość sprzyja rozwojowi oporności na insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostu, co ułatwia niekontrolowany wzrost guza. Obserwuje się również wzrost wydzielania cytokin prozapalnych i adiponektyn, prowadząc do produkcji nadmiaru wolnych rodników uszkadzających DNA komórek [1,5].

Nadciśnienie tętnicze

W populacji osób chorych na nadciśnienie tętnicze obserwuje się zwiększone ryzyko występowania raka nerkowokomórkowego. Autorzy dowodzą, że obecność nadciśnienia wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia RCC o 67%. Dokładny patomechanizm nie został wyjaśniony. Istnieją hipotezy o występowaniu przewlekłego niedotlenienia oraz powstawaniu reaktywnych form tlenu w przebiegu nadciśnienia tętniczego [1,5].

Kamica nerkowa

W przeprowadzonej metaanalizie wykazano związek między kamicią nerkową, a występowaniem RCC. Wskaźnik ryzyka względnego (Relative Risk – RR) wynosił 1,76 (95% CI 1,24-2,49). Analiza podgrup wykazała zwiększone ryzyko raka nerkowokomórkowego tylko u mężczyzn (RR 1,41), ale nie u kobiet (RR 1,13) [1].

Przewlekłe choroby nerek.

Torbielowate zmiany zwyrodnieniowe (nabyta torbielowatość nerek) i większa częstość występowania RCC są typowymi cechami schyłkowej choroby nerek. Wśród chorych w stadium G5 przewlekłej choroby nerek RCC stwierdza się u około 4% pacjentów. Ich życiowe ryzyko rozwoju RCC jest co najmniej 10 razy większe niż w populacji ogólnej [1].

Leki przeciwbólowe

Niesteoridowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są najczęściej stosowanymi lekami bez recepty. Ich regularne zażywanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem RCC (RR 1,51). Tendencji tej jednak nie zaobserwowano u osób stosujących aspirynę i paracetamol. Przypuszcza się, że nieaspirynowe NLPZ-y powodują kancerogenezę w wyniku hamowania działania prostaglandyn, które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania nerek [1,5].

OBRAZ KLINICZNY

Ponad połowa pacjentów w momencie rozpoznania RCC nie prezentuje żadnych objawów i diagnozowana jest przypadkowo podczas badań obrazowych zleconych z powodów innych niż onkologicznych [4]. Tylko około 10% pacjentów prezentuje klasyczną triadę objawów: krwiomocz, ból po stronie guza, wyczuwalna palpacyjnie masa brzuszna. Obecność tych objawów świadczy o wysokim zaawansowaniu choroby [4, 5]. Utrzymujące się żylaki powrózka nasiennego i obrzęki kończyn dolnych mogą być również objawami zaawansowanej choroby. Powstają w wyniku ucisku guza na naczynia żyłne, w tym naczynia żyłne jądra, które uchodzą bezpośrednio do żyły nerkowej [4]. U 20% pacjentów obserwuje się chorobę paraneoplastyczną objawiającą się nadciśnieniem tętniczym, hiperkalcemią i polycytemią. Gorączka, utrata wagi, kaszel, adenopatia i ból kości mogą świadczyć o współistniejącej chorobie przerzutowej [5].

DIAGNOSTYKA

Obecnie większość przypadków raka nerkowokomórkowego nerki jest diagnozowana w stadium bezobjawowym przypadkowo w trakcie badań diagnostycznych w kierunku innych schorzeń. Badaniem z wyboru w diagnostyce RCC jest trójfazowa tomografia komputerowa (TK) z podaniem kontrastu [9]. Pozwala na wykrycie 90% zmian w nerkach i ocena zaawansowania guza. Możliwa jest również analiza okolicznych węzłów chłonnych oraz różnicowanie zmian łagodnych od złośliwych [4]. USG jamy brzusznej i rezonans magnetyczny są badaniami alternatywnymi dla TK. Zaleca się również rutynowe wykonanie badania RTG klatki piersiowej celem wykluczenia przerzutów do płuc [9].

LECZENIE

Istnieją dwa schematy postępowania w leczeniu w zależności od stageringu RCC: leczenie raka miejscowo złośliwego i leczenie przerzutowego raka nerkowokomórkowego.

Leczenie raka miejscowo złośliwego

Metodą z wyboru w leczeniu raka miejscowo złośliwego jest chirurgiczne wycięcie zmiany nowotworowej. Zabieg polega na częściowej lub całkowitej nefrektomii [9]. W kwalifikacji pacjenta do leczenia należy wziąć pod uwagę stadium i charakterystykę guza oraz stan zdrowia chorego. Guzy lite wielkości >1cm zazwyczaj są wycinane i poddawane ocenie histopatologicznej [4]. Niemal 20% zmian dużych (tj.>3cm) okazuje się zmianą łagodną. Ryzyko, że guz jest złośliwy znacząco wzrasta w przypadku zmiany wielkości 4 cm i powyżej [4]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU) dotyczącymi leczenia chirurgicznego raka nerkowokomórkowego w przypadku pojedynczych guzów nerek o średnicy do 7 cm standardem postępowania jest operacja oszczędzająca nerke, jeśli tylko jest to technicznie możliwe. Minimalny margines chirurgiczny wolny od guza po częściowej resekcji RCC powinien być wystarczający, aby uniknąć wznowy miejscowej [9].

Leczenie przerzutowego raka nerkowokomórkowego

Około 30% pacjentów z RCC w momencie rozpoznania posiada zmiany przerzutowe [4]. W ciągu ostatnich 10-15 lat metody chemioterapii w leczeniu raka nerkowokomórkowego znacząco się zmieniły. Obecnie dostępne metody chemioterapii są utrudnione ze względu na częstą oporność tkanek nowotworowych na leczenie [9]. W leczeniu pierwszego rzutu u osób o dobrym rokowaniu wykorzystuje się inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego VEGF i inhibitory kinazy tyrozynowej. (sutynib, pazopanib lub bevacizumab z interferonem alfa). Leczenie drugiego rzutu u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby mimo leczenia pierwszego, zaleca się podanie innego leku z grupy inhibitorów VEGF lub inhibitorów kinazy tyrozynowej, immunoterapie niwolumabem oraz everolimusem – inhibitorem kinazy m-TOR [4,5,9].

PODSUMOWANIE

Rak nerkowokomórkowy pozostaje jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych w populacji. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka RCC są: palenie tytoniu, otyłość, nadciśnienie tętnicze i stosowanie leków nieaspirynowych NLPZ. Z powodu braku specyficznych objawów w chwili rozpoznania, większość przypadków RCC jest diagnozowana przypadkowo w trakcie badań obrazowych wykonanych z przyczyn innych niż onkologiczne. Poprzez poromowanie zdrowego stylu życia można obniżyć ryzyko rozwoju raka nerkowokomórkowego w społeczeństwie. Wciąż podstawowym sposobem leczenia jest chirurgiczne wycięcie guza. W przypadku wystąpienia przerzutów do innych narządów możliwe jest wdrożenie terapii inhibitorami czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, inhibitorami kinazy tyrozynowej oraz inhibitorami kinazy m-TOR.

BIBLIOGRAFIA

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2019 Jan;75(1):74-84. doi: 10.1016/j.eururo.2018.08.036. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30243799; PMCID: PMC8397918
2. Umberto Capitanio, Francesco Montorsi, Renal cancer, The Lancet, Volume 387, Issue 10021, 2016, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
3. 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. <http://globocan.iarc.fr>.

4. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Feb 1;99(3):179-184. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2019 Jun 15;99(12):732. PMID: 30702258
5. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*. 2020 Jun;11(3):79-87. doi: 10.14740/wjon1279. Epub 2020 May 14. PMID: 32494314; PMCID: PMC7239575.
6. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):507-524. doi: 10.3322/caac.21411. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28961310.
7. Olszewski, Włodzimierz T. "Renal cell carcinoma-patomorphology and genetic conditions." *Oncology in Clinical Practice* 3.A (2007): 5-10.
8. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):319-27. doi: 10.1007/s00345-010-0540-8. Epub 2010 Apr 3. PMID: 20364259.
9. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun;160(2):183-94. doi: 10.5507/bp.2015.050. Epub 2015 Nov 3. PMID: 26558360.