

**Böbrek hücreli kanserde yaş ve cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi***The effect of age and gender on survival in renal cell carcinoma***Ozan Horsanalı, Sacit Nuri Görgel, Kutan Özer, Osman Köse, Yüksel Yılmaz**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

**Özet**

**Amaç:** Radikal nefrektomi yapılan hastalarda yaş ve cinsiyetin sağ kalıma etkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntemler:** 1990 – 2012 tarihleri arasında kliniğimizde böbrek tümörü nedeniyle radikal nefrektomi operasyonu uygulanan 177 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş gruplarına göre 5 gruba (<49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥80) ayrılarak yaş ve cinsiyetin sağkalıma etkisi araştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 73'ü (%41,2) kadın, 104'ü (%58,8) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 69,11±12,42 yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortalama takip süresi 36,7 ±38,92 ay idi. Yaş gruplarına göre sağkalım değerlendirildiğinde ≤49 yaş grubunda median sağkalım 29 ±28,65 ay, 50-59 yaş grubunda 46±11,34 ay, 60-69 yaş grubunda 48 ±8,11 ay, 70-79 yaş grubunda 41±5,28 ay, ≥80 yaş grubunda 32±3,8 ay olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,684) (Şekil 1). Kadınlarda median sağkalım 41 ±12,55 ay, erkeklerde 44±6,78 ay olarak bulundu (p=0,59)(Şekil 2).

5 yıllık sağkalım analizlerinde erkek cinsiyette median 31,2 ay, kadınlarda ise 29,3 ay olarak hesaplandı. Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalım analizlerine baktığımızda ≤49 yaş grubunda median 48 ay, 50-59 yaş grubunda 29,2 ay, 60-69 yaş grubunda 36,6 ay, 70-79 yaş grubunda 36,9 ay, ≥80 yaş grubunda 35,5 ay olarak hesaplandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle böbrek hücreli kanser nedeniyle ileri yaşlarda da radikal nefrektomi operasyonunun yapılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek tümörü, cinsiyet, yaş

**Abstract**

**Objective:** To evaluate the effect of age and gender on survival in patients who underwent radical nephrectomy.

**Materials and Methods:** A hundred and seventy seven patients who underwent radical nephrectomy because of renal carcinoma were evaluated retrospectively between 1990 and 2012. Patients are divided into five groups (<49, 50-59, 60-69, 70-79, ≥80) according to age and to evaluate the effect of age and gender on survival

**Results:** Seventy three of all patients were female (41,2%) and 104 patients were male (58,8%). Mean age of all patients was 69,11±12,42. Mean follow up time was 36,7±38,92 months. Median survival was 29 ±28,65 months in patients whom ≤49 years, 46 ± 11,348 months in patients whom ≤50-59 years, 48 ±8,11, months in patients whom ≤ 60-69 years, 41±5,28 months in patients whom ≤70-79 years, 32±3,8 months in patients whom ≥80. There was no significant difference among groups (p=0,684) (Figure 1). Median survival was 41±12,55 months in female patients, 44±6,78 months in male patients (p=0,59)(Figure 2).

Five years median survival was 31.2 months in male patients and 29.3 months in female. According to age groups, five years survival. Median survival was 48 months in patients whom ≤49 years, 29.2 months in patients whom ≤50-59 years, 36.6 months in patients whom ≤ 60-69 years, 36.9 months in patients whom ≤70-79 years, 35.5 months in patients whom ≥80 years.

**Conclusion:** In our study, we observed that age and gender had no effect on survival. For this reason we think that radical nephrectomy operation is also performed in elderly patients due to renal cell cancer

**Key Words:** Renal cell carcinoma, gender, age

Geliş tarihi (Submitted): 11.10.2013

Kabul tarihi (Accepted): 10.03.2014

**Yazışma / Correspondence**

Uzm. Dr. M. Ozan Horsanalı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Üroloji Kliniği

Tel: 0507 994 22 17

E-mail: drozanhorsanalı@yahoo.com

## Giriş

Gelişmiş ülkelerde renal hücreli karsinom yaş standartize edildiğinde tüm kanserlerin %2-3 'ünü oluşturmaktadır ve insidansı 100000'de 5.8, mortalitesi de 100000'de 1.4'dür (1). Tüm dünyadaki en yüksek insidans oranı, 2010 yılında 100000'de 14.62 insidans ve 100000'de 5.17 mortalite oranı ile Çek Cumhuriyetidir (2). Genel olarak tüm dünyada ve Avrupada insidansta yıllık %2 artış izlenmesine rağmen Danimarka ve İsveç'te insidansta azalma olduğu gözlenmiştir (3). Avrupa birliğinde, 2008 yılında 88.400 yeni renal hücreli karsinom olgusu ve 39.300 böbrek kanseri ilişkili ölüm izlenmiştir. Avrupada 1990'ların başlarına kadar böbrek hücreli kanser için genel mortalite oranları artarken takip eden yıllarda stabilleşmiş ve son yıllarda tekrar artmaya başlamıştır. Avrupada mortalite oranları kadınlarda yılda 14.500 ve erkeklerde 24.800'dür (her iki cinsiyette 39.300) (4).

Renal hücreli karsinom tüm böbrek malignitelerinin yaklaşık olarak %90'nını oluşturan, böbreğin en sık görülen solid lezyonudur. Spesifik histopatolojik ve genetik karakteristikleri olan farklı tipleri mevcuttur (5). Kadın-erkek oranı 1.0:1.5 olup 60-70 yaş aralığında insidansı pik yapmaktadır. Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi yaşam tarzı faktörleri etyolojik faktörler arasında yer almaktadır (6-9). Obezite tartışmalı bir konu olmakla birlikte obezitenin renal hücreli karsinomdan koruyarak obez hastalarda daha iyi prognoz sağladığını bildiren yayınlar mevcuttur (10). Birinci derece akrabalarında renal hücreli karsinom izlenen hastalar renal hücreli karsinom açısından artmış riske sahiptir (11,12).

Ultrason ve bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme tekniklerinin sık kullanılmaya başlanmasıyla insidental olarak renal hücreli karsinom tanınma sıklığı artmıştır. Bu tümörler sıklıkla daha küçük ve düşük evredeki tümörlerdir (13-15).

Jung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada genç hastalarda sporadik olarak saptanan renal hücreli karsinomun yaşlı hastalara göre daha düşük evrede ve daha düşük dereceli olduğunu bildirmişlerdir. 45 yaşından genç olmanın ise sağ kalım açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır (16).

Denzinger ve arkadaşları 3751 hastayı inceledikleri çalışmalarında, çalışma grubunun %60'ının erkek olduğu ve erkeklerin kadınlara göre tanı anında daha genç

yaşta olduklarını bildirmişlerdir. Anlamli olarak sıklıkla erkeklerde yüksek dereceli tümör ve eş zamanlı metastaz görülmüştür. Hâlbuki tümör büyüklüğü ve pTN evresi arasında cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Şeffaf hücreli ve kromofob tipte renal hücreli karsinom tanısı erkeklerde az iken papiller tip renal hücreli karsinom tanısının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Cinsiyetin hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım üzerinde bağımsız etkisi olduğu bildirilmiştir (HR 0.75,  $p < 0.001$ , HR 0.80,  $p < 0.001$ ).

Bu çalışmada renal hücreli karsinom tanısı almış hastalarda kadınların erkeklere kıyasla klinikopatolojik özellikler, artmış hastalığa özgü sağkalım ve genel sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir (17).

Çalışmamızda renal hücreli kanser nedeniyle radikal nefrektomi yapılan hastalarda yaş ve cinsiyetin sağ kalıma etkisini araştırdık

## Yöntem ve Gereç

1990 – 2012 tarihleri arasında böbrek tümörü ön tanısı ile radikal nefrektomi operasyonu uygulanan 184 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 7 hastanın takip bilgilerine ulaşılamadığından çalışmadan çıkarıldı. Hastalar yaş gruplarına ( $\leq 49$ , 50-59, 60-69, 70-79,  $\geq 80$ ) ayrılarak yaş ve cinsiyetin radikal nefrektomi uygulanan hastalarda sağkalıma etkisi araştırıldı. Literatürde de bilindiği gibi böbrek hücreli kanserde, sağkalım ve prognoz üzerine etkili parametreler olan tümör evresi, tümör grade'i, lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu gibi parametreler incelenmedi. Sadece yaş ve cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi incelendi. İstatistiksel analiz SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan 177 hastanın 73'ü (%41,2) kadın, 104'ü (%58,8) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması  $69,11 \pm 12,42$  yıl olarak hesaplandı. Tüm hastaların ortalama takip süresi  $36,7 \pm 38,92$  ay olarak hesaplandı. Yaş gruplarına bakıldığında  $\leq 49$  yaş 6 erkek hasta (%50) ve 6 (%50) kadın hasta, 50-59 yaş grubunda 14 erkek (%60,87), 9 kadın hasta (%39,13), 60-69 yaş grubunda 28 erkek hasta (%59,57), 19 kadın hasta (%40,43), 70-79 yaş grubunda 35 erkek (%60,34), 23 kadın hasta (%39,66),  $\geq 80$  yaş grubunda 21 erkek (%56,76), 16 kadın hasta (%43,24) mevcuttu (Tablo1). Klinik T evrelerinde, T1

**Tablo 1.** Yaş gruplarına ve cinsiyete göre hasta dağılımı

	Erkek		Kadın		Total
	n	%	n	%	
<=49	6	50	6	50	12
50-59	14	60	9	39,1	23
60-69	28	59,5	19	40,4	47
70-79	35	60,3	23	39,6	58
>=80	21	56,7	16	43,2	37
Toplam	104	58,7	73	41,2	177

**Tablo 2.** Yaş gruplarına göre hastaların patolojik evre dağılımı

Patolojik evre	<=49 yaş	50-59 yaş	60-69 yaş	70-79 yaş	>=80 yaş
T1	1	7	17	11	7
T2	6	6	13	21	12
T3	2	8	17	23	15
T4	3	2	0	1	3

**Tablo.3** Yaş gruplarına göre tümör grade'inin dağılımı

Grade	<=49 yaş	50-59 yaş	60-69 yaş	70-79 yaş	>=80 yaş
1	0	3	3	4	2
2	3	10	18	21	11
3	6	6	14	15	15
4	2	4	9	7	4

**Tablo 4.** Cinsiyete göre patolojik T evresi ve grade dağılımı

	Erkek	Kadın
pT1	19	24
pT2	36	22
pT3	43	22
pT4	5	4
Grade 1	5	7
Grade 2	36	27
Grade 3	36	20
Grade 4	18	8

evresinde 53(%30,5) hasta, T2 evresinde 75 (%43,1) hasta, T3 evresinde 38(%21,8) hasta, T4 evresinde 8 (%4,6) hasta mevcuttu. Patolojik T evresine göre T1 evresinde 43(%24,6) hasta, T2 evresinde 58(%33,1) hasta, T3 evresinde 65(%37,1) hasta ve T4 evresinde 9(%5,1) hasta mevcuttu. Yaş gruplarına göre genel sağkalım değerlendirildiğinde ≤49 yaş grubunda median sağkalım 29±28,65 ay, 50-59 yaş grubunda 46±11,34 ay, 60-69 yaş grubunda

48±8,11 ay, 70-79 yaş grubunda 41±5,28 ay, ≥80 yaş grubunda 32±3,8 ay olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,684) (Şekil1). Cinsiyete göre genel sağkalımlara bakıldığında kadınlarda median sağkalım 41±12,55 ay, erkeklerde 44±6,78 ay olarak bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,59) (Şekil 2). Yaş gruplarına göre hastaların patolojik evrelerini incelediğimizde yaşla birlikte ileri T evresinde kanser görülme sayısının arttığını gördük (Tablo2). Yine yapılan istatistiksel analizlerde yaşla birlikte tümör grade'inin arttığını gördük (Tablo 3). Cinsiyete göre patolojik evreleri ve tümör gradelerini incelediğimizde ise her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını bulduk (Tablo 4).

Hastaların 5 yıllık kansere özgü sağ kalımlarına bakıldığında erkek cinsiyette %56, kadınlarda ise %61 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaş gruplarına göre 5 yıllık kansere özgü sağ kalım analizlerine baktığımızda ≤49 yaş grubunda %53, 50-59 yaş grubunda %74, 60-69 yaş grubunda %76, 70-79 yaş grubunda %56, ≥80 yaş grubunda %32 olarak hesapladık. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

### Tartışma

Genel olarak literatürde böbrek hücreli kanserin erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha fazla görüldüğü bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada kadınların sağ kalım açısından erkeklere oranla avantajlı olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde yaşın da yapılan çeşitli çalışmalarla sağkalımla olan ilişkisi gösterilmiştir. Genç yaşta böbrek hücreli kanser görülen hastalar yaşlı hastalara göre sağkalım dezavantajına sahiptir.

Lui Shiong Lee ve arkadaşları sağkalım analizlerinde genç grubun daha yüksek metastaz oranlarına sahip olduğu (%18 vs %10,5 p<0,05), kanser spesifik 5 yıllık sağkalım oranlarının (%82 vs %98, p<0,05) ve 5 yıllık genel sağkalım oranlarının (%82 vs %95, p<0,05) yaşlı gruba göre daha düşük olduğunu bildirdiler (18).

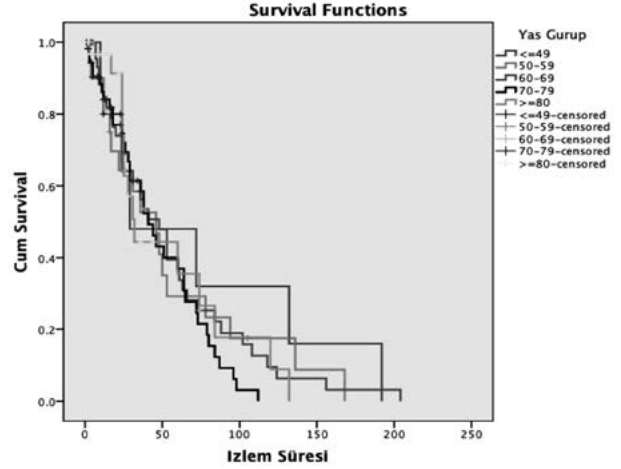
Biz de yaptığımız çalışmada; 50 yaşından küçük hastalarda median sağkalım süresinin, 50 ve üzerindeki yaş grubu hastalara göre daha düşük olduğunu gördük. Fakat istatistiksel olarak genç yaşta tümör tesbitinin genel sağkalıma etkisi olmadığını bulduk. Bunun tümörün histolojik olarak daha yüksek grade'li ve ileri evredeki tümörler olabileceğini düşündük. Dolayısıyla genç has-

talarda görülen bu tümörlerin daha invaziv seyrederek daha erken metastaz yaptığını ve sağkalımı azalttığını düşünmekteyiz. Fakat bizim verilerimizdeki genç hasta grubunda hasta sayısının az olması istatistik sonuçlarını etkilemiş olabileceğinden bu denli net karar vermenin doğru olmadığına inanmaktayız.

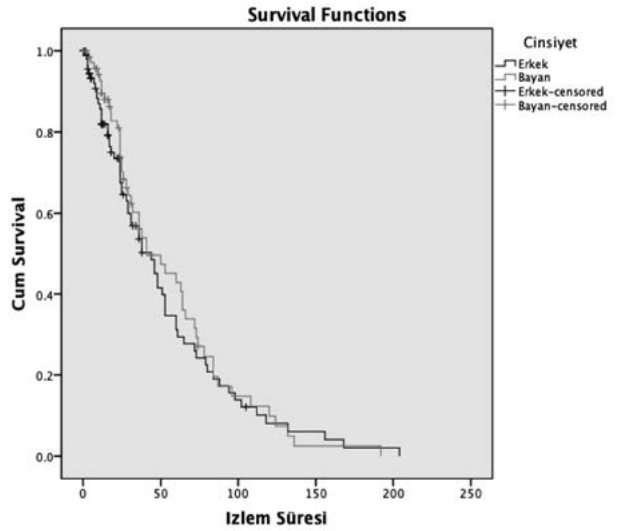
Thompson ve arkadaşları 1720 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyet, tümör boyutu, TNM evresi ve multifokalite açısından sağkalımı incelediklerinde; istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirdiler. Fakat 40 yaşından küçük hastalarda daha semptomatik tümörlere rastladığını bildirdi. ( $p=0,028$ ) Yaşa göre kansere özgü sağkalımda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadıklarını bildirdiler (19).

Karakiewicz ve arkadaşları ise 10 ile 89 yaş aralığında 3595 hastayı inceledikleri çalışmada ortalama takip süresi 2,9 yıl, ortalama sağkalım süresi 13,4 yıl idi. 50 yaşından genç hastalarda kansere özgü ölüm oranları daha düşük bulundu (20).

Biz de çalışmamızda; Thompson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumlu olarak yaşın sağkalım üzerine etkisinin olmadığını gördük. Genç hastalarda tümörün daha ileri evrede ve agresif nitelikte olduğunu, fakat genç yaşın sağkalımla ilişkisi olmadığını saptadık. Genç hastaların başvuru sırasında daha semptomatik olmaları, yaşlı hastalara göre doktora daha geç başvurmalarına ve bu da tümörün daha ileri evrede tespit edilmesine neden olur. Genç hastalardaki tümörün ilk tespitinin, geç başvurunun sonucu olarak ileri evrede yapılabiliyor olmasının, gençlerdeki sağkalımın yaşlı hastalara göre daha düşük olmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca genç hastalarda bu tarzda ileri evre ve metastatik hastalığın görülme nedeninin büyük olasılıkla hastanın mesleği dolayısıyla maruz kaldığı kanserojenlere, aile öyküsüne ve sigara kullanımıyla da ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca 80 ve daha ileri yaşlarda 5 yıllık kansere özgü sağkalımın düştüğünü saptadık. Bu hasta grubunda da saptanan böbrek hücreli kanserlerde, ileri yaşla birlikte zayıflayan immün sistemin etkisiyle ileri evrede ve yüksek gradeli tümörlerin gelişebileceğini düşünmekteyiz. 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları  $\leq 49$  yaş grubunda %53, 50-59 yaş grubunda %74, 60-69 yaş grubunda %76, 70-79 yaş grubunda %56,  $\geq 80$  yaş grubunda %32 bulunması bu nedenden kaynaklanıyor olabilir. Yine bu



Şekil 1. Yaş gruplarına göre sağ kalım



Şekil 2. Cinsiyete göre sağ kalım

yaş grubunda artan komorbiditeler nedeniyle kanser dışı ölümlerin artması genel sağkalımı düşürmektedir.

Sangchul ve arkadaşlarının 1508 hastayı kapsayan yaptıkları çalışmada patolojik T evresi pozitif lenf nodu veya uzak metastaz açısından kadın veya erkek cinsiyet arasında anlamlı fark saptamadıklarını, erkeklerde şeffaf hücreli patolojinin daha fazla görüldüğünü, kadınlarda ise kromofob tipte patolojinin daha fazla görüldüğünü bildirdiler. Hem kanser spesifik sağkalım hem de genel sağkalım açısından ise kadınların erkeklere oranla daha iyi sağkalım avantajına sahip olduğunu bildirdiler (21).

Edward N.R. ve arkadaşları ise 5654 hastayı inceledikleri çalışmada; kadın cinsiyette daha düşük T evresi,

daha az metastaz ve daha düşük grade tümör gördüklerini, kadın cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha fazla şeffaf hücreli kanser görüldüğünü bildirdiler. Kadınların böbrek hücreli kanserden ölme riskinin ise erkeklere oranları %19 daha az olduğunu bildirdiler. Sağkalım analizinde ise <42 yaş ve 42-58 yaş aralığındaki kadınların >58 yaşındaki kadınlara oranla daha iyi sağkalım avantajına sahip olduğunu, kadınlarda hastalığa özgü sağkalım açısından yaşın bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirdiler (22).

Schrader A.J. ve arkadaşlarının 780 radikal nefrektomi yaptıkları çalışmada; kadınların yaş ortalamasının 65,3 yaş olduğu ve daha düşük T evresi ve daha az metastaz görüldüğünü bildirdiler. Bu çalışmada erkek cinsiyetin böbrek hücreli kanserden ölme riskinin kadın cinsiyete oranla arttığını kadın ve erkek cinsiyet arasında tümöre özgü sağkalımda anlamlı istatistiksel fark saptadıklarını ( $p=0.033$ , log rank: 5 yıllık kansere özgü sağkalım %74 vs. %83) fakat multivariate analizlerde cinsiyetle sağ kalım arasında anlamlı fark saptanmadığını bildirdiler (23).

Biz de çalışmamızda cinsiyetle sağkalım arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat kadın cinsiyette %61, erkeklerde %56 oranında 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları saptadık. Kadın cinsiyetin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklere göre biraz daha sağkalım avantajı olduğunu gördük.

Onishi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 768 hastaya radikal nefrektomi yapıldı. Kadın cinsiyetin erkek cinsiyete göre daha iyi prognoz gösterdiği fakat istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ( $p=0,061$ ) bildirdiler. Alt grup analizlerinde ise şeffaf hücreli patoloji izlenen kadın hastaların diğer patolojideki kadın cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı olduğunu bildirdiler ( $p=0,012$ ) (24).

Aron ve arkadaşlarının SEER veri tabanından faydalanarak yaptığı 35 336 hastayı inceledikleri çalışmada; tanıdan sonra median genel sağkalımı kadın cinsiyette 130 ay, erkek cinsiyette 110 ay ( $p<0.0001$ ) olduğunu, 5 yıllık kanser spesifik sağkalım oranlarının erkeklerde %78 kadınlarda %81, 5 yıllık genel sağkalım oranlarının ise erkeklerde %65 kadınlarda %69 olduğunu bildirildiler. Multivariate analizlerde ise kanser spesifik sağkalım oranları her iki cinsiyette benzer iken genel sağkalım kadınlarda anlamlı olarak daha fazla olarak bildirildi (25).

### Sonuç

Gerek beklenen yaşam süresinin uzaması gerekse erken evrede tümör yakalama olasılığının artmasından dolayı günlük pratiğimizde sık olarak böbrek hücreli tümörlerle karşılaşmaktayız. Çalışmamızda yaş ve cinsiyetin sağ kalım üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. Bu nedenle genel sağkalım oranının düşük olduğu düşünülen ileri yaştaki böbrek hücreli kanser hastalarında, sağ kalımı düşürebilecek komorbid hastalıklar eşlik etmiyorsa radikal nefrektomi operasyonunun yapılabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle genç yaştaki hasta grubunda hasta sayısının yetersiz olması istatistiksel olarak yanıltıcı sonuçlara neden olmuş olabilir. Bu konuyla ilgili olarak daha büyük hasta gruplarıyla yapılacak randomize çift kör çalışmalarla ihtiyaç vardır.

### Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010;46:765-81.
3. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. Scand J Surg 2004;93:88-96.
4. Ferlay J, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 10 2010, International Agency for Research on Cancer:Lyon,France.
5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183:131-3.
6. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006;176:2353-8.
7. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. Br J Cancer 2001;85:984-90.
8. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition EPIC. Int J Cancer 2006;118:728-38.
9. Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. Am J Epidemiol 2008;167:438-46.
10. Waalkes S, Merseburger AS, Kramer MW, et al. Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. Cancer Causes Control 2010;21:1905-10.
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case control study and

- systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:801-7.
12. Gudbjartsson T, Jónasdóttir T.J, Thoroddsen A, et al. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002;100:476-9.
  13. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90:358-63.
  14. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, et al. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172:863-6.
  15. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2000;163:426-30.
  16. Jung EJ, Lee HJ, Kwak C, et al. Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2009;73:137-41.
  17. Denzinger S, Otto W, Burger M, et al. Sporadic renal cell carcinoma in young and elderly patients: are there different clinicopathological features and disease specific survival rates?. *World J Urol* 2013;31:1073-80.
  18. Lee L.S, Yuen J.S.P, Sim H.G. Renal cell carcinoma in young patients is associated with poorer prognosis. *Annals Academy of Medicine* 2011;40:401-406.
  19. Thompson R.H, Ordonez M.A, Iasones A, et al. Renal cell carcinoma in young and old patient-is there a difference? *Urologie A* 2008;47:1182-1186.
  20. Karakiewicz P.T, Jeldres C, Suardi N, et al. Age at diagnosis is determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *J urol* 2008;180:1262-1266.
  21. Sangchul J, Hwang G.J, Cheol K. et al. Gender-specific clinicopathological features and survival in patients with renal cell carcinoma RCC. *BJU int* 2011;110:28-33.
  22. Edward N. R, Tobias K, Geoffrey B. et al. The effect of gender and age on kidney cancer survival: Younger age is an independent prognostic factor in women with renal cell carcinoma. *Urologic Oncology* 2013;1-5.
  23. Schrader A.J, Sevinç S, Olbert P.J. et al. Gender specific characteristics and survival of renal cell carcinoma. *Urologie* 2008;47:1182-1186.
  24. Onishi T, Oishi H, Goto H. et al. Gender as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma. *BJU int* 2002; 90:32-36.
  25. Aron M, Nguyen M.M, Stein R.J, et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* jul 2008;54:13340.