

Chapitre III

Epidémiologie

PLAN

- I. Les données brutes
- II. Augmentation de l'incidence
- III. Les facteurs favorisants
- IV. Présentation du cancer du rein

I. Les données brutes

Le cancer du rein représente 2 à 3% de l'ensemble des cancers (Tableau 1).

Le cancer du rein est la troisième tumeur urologique après le cancer de la prostate et les tumeurs de la vessie.

L'incidence globale en Europe est de 5,4 à 20 pour 100 000 habitants chez l'homme, et de 3,3 à 11,1 pour 100 000 chez la femme (Tableau 2) [15, 20].

Il existe de fortes variations géographiques avec une incidence de 1 à 20 selon les pays. Le cancer du rein est plus fréquent dans les populations citadines en Amérique du Nord, dans les Pays scandinaves et en Europe occidentale où l'incidence est de 5 à 12 pour 100 000 (Figure 1 et Tableau 2)

L'incidence du cancer du rein est faible en Asie, en Europe de l'Est, au Japon et en Israël (1 à 5 / 100 000) [21, 52].

L'âge moyen est de 62 ans (enquête AFU 1994 : 83% des patients ont plus de 50 ans) [8].

Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme [26].

En France, en 1995, 4910 nouveaux cas de cancers du rein ont été diagnostiqués pour 3060 décès durant la même année (Tableau 3) [1, 3].

Ceci correspond à une incidence brute (non corrigée pour l'âge) de 11,9/100 000 pour l'homme et de 5,5 pour 100 000 chez la femme.

Tableau 1. Les cancers en France : les nouveaux cas en 1995 [37].

	Homme	Femme		
Prostate	26474	Sein	33867	
Poumon	18713	Colon-Rectum	15298	
Colon-rectum	18107	Utérus	7917	
ORL	10882	Ovaire	3150	
Vessie	7815	Poumon	3137	
Estomac	4571	Lymphome	2966	
Oesophage	4177	Estomac	2742	
Larynx	4044	Vessie	2290	
Lymphome	3791	SNC	1986	
Foie	3536	ORL	1741	
Rein	3305	Rein	1605	
Total tous sites	134729	Total tous sites	105058	

Tableau 2. Taux d'incidence et nombre de cas de cancers du rein en Europe en 1990 [15].

	Incidence (Taux pour 100 000 ajusté pour la population européenne)		Nombre total de cas
	Homme	Femme	
Portugal	5,4	3,3	430
Grèce	5,9	2,1	463
Espagne	7,3	2,6	2000
Irlande	8,4	3,7	185
Grande-Bretagne	9,8	4,5	4589
Italie	11,4	4,3	5026
Belgique	11,8	6,7	1017
France	12,3	4,9	5164
Danemark	12,7	7,9	623
Luxembourg	12,9	6,2	38
Hollande	14,6	7,4	1617
Suède	14,7	8,8	1287
Finlande	16,8	9,0	661
Allemagne	17,3	7,7	10840
Autriche	20,0	11,1	1324
Pays européens	12,2	5,5	35264

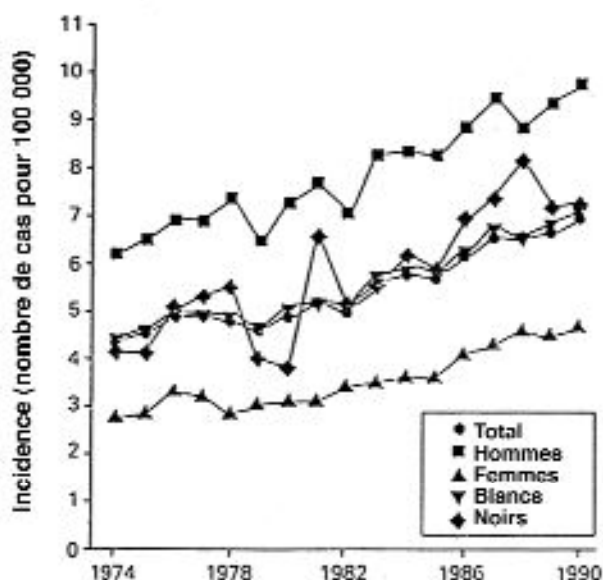


Figure 1. Incidence du cancer du rein aux Etats Unis (Kosary - Cancer Statistics review, 12973-1990).

Tableau 3. Taux d'incidence pour 100 000 cas (standard euro-péen) et nombre de nouveaux cas de cancers de rein en France en 1975, 1985 et 1995 [37].

	Homme			Femme		
	1975	1985	1995	1975	1985	1995
Incidence :						
- Taux	7,8	10,3	12,2	4,1	4,4	4,8
- Nombre de cas	1909	2606	3305	1306	1412	1605
Mortalité :						
- Taux	5,1	6,5	6,7	2,4	2,7	2,8
- Nombre de cas	1204	1716	1906	816	1018	1154

Tableau 4. Taux d'incidence (pour 100 000 cas) des cancers du rein (standard européen) dans les départements français. (European Network) Période 1988-1992

	Homme	Femme
Tarn	10,6	3,6
Calvados	10,6	4,9
Somme	11,6	6,1
Doubs	11,7	7,2
Hérault	12,4	4,3
Isère	13,0	5,3
Haut-Rhin	17,7	7,9
Bas-Rhin	21,9	9,9

L'incidence du cancer du rein est variable selon le sexe et la situation géographique (Tableau 4) et ceci après prise en compte de l'âge (utilisation de taux standardisés).

Un des départements le plus touché, celui du Bas-Rhin, voit chaque année apparaître 14,5 cas pour 100 000 habitants (21,9 cas pour l'homme et 9,9 cas pour la femme).

En Europe, l'incidence moyenne est de 12,2 pour 100 000 chez l'homme et 5,5 pour 100 000 chez la femme. L'incidence française des cancers du rein est située au niveau de la moyenne européenne. Les pays à faible incidence, situés chez l'homme entre 5 et 7 pour 100 000, sont le Portugal, la Grèce et l'Espagne. Parmi les plus fortes incidences chez l'homme, la Finlande, l'Allemagne et l'Autriche dépassent les 15 nouveaux cas pour 100 000 habitants par année (Tableau 2) [13, 14, 15, 38].

Aux Etats-Unis, il n'existe pas de différence raciale entre les populations caucasiennes et noires américaines [26, 39].

En 1996, le registre du cancer aux Etats-Unis rapporte 36 000 nouveaux cas de cancer du rein diagnostiqués et 12 000 décès [42].

A l'échelon planétaire, le nombre de décès par cancer du rein est estimé à 100 000 pour l'an 2 000 [42 - 43].

II. Augmentation de l'incidence du cancer du rein depuis 1970

L'incidence globale "tous cancers" augmente au fil des ans. Le Centre International de Recherche Contre le Cancer surveille l'incidence des cancers depuis 1975 dans 24 pays et constate une augmentation de l'incidence de l'ensemble des cancers de 20% de 1980 à 1985 [10, 42]. Sur cette augmentation de 20% de l'incidence, 9% sont rapportés à l'augmentation de la population et son vieillissement, et les 11% restants s'expliquent par des différences de méthodologie selon les périodes et/ou une véritable augmentation du risque.

Selon l'étude de MENEGOZ, l'incidence du cancer du rein chez l'homme en France a progressé en 20 ans de 7,8 à 12,2 pour 100 000 habitants (Tableau 3) [37].

Aux Etats Unis, l'augmentation du nombre de cas de cancers du rein est de 38% entre 1974 et 1990 (Figure 1) [20]. Dans le même temps, la survie à 5 ans a évolué de façon favorable de 52 % en 1974 à 58% en 1990 [20].

L'augmentation de l'incidence des cancers du rein peut être liée à des facteurs favorisants tels que l'obésité, l'exposition à certains métaux lourds, le tabac,

III. Les facteurs favorisants

A - Le Patient

B - L'environnement

Des facteurs personnels ou environnementaux sont définis dans plusieurs enquêtes épidémiologique internationales.

A. LE PATIENT

Le patient présente un risque de cancer du rein dans 5 situations : l'hémodialysé porteur d'une dysplasie multikystique acquise, le transplanté, le patient issu d'une "famille à risque" (von Hippel Lindau, phacomatoses), l'obèse et l'hypertendu.

1. L'hémodialysé porteur d'une dysplasie multikystique acquise :

Le cancer du rein dans ce contexte a des particularités: l'âge précoce de survenue (45 ans), l'ancienneté de dialyse (80% des cas après 3 ans), l'incidence supérieure à la population générale, un sex ratio à nette prédominance masculine (7/1), une multifocalité retrouvée dans 1 cas sur 2, une bilatéralité de 9 %, une histologie tubulo-papillaire prédominante [3, 4, 5, 18, 19, 45].

2. Le cancer sur rein natif chez le transplanté

Le suivi de 129 transplantés rénaux a permis de découvrir 5 cancers du rein natif. Aucun élément favorisant n'a été rapporté (aucune influence de la durée de prise en charge en dialyse, date de la transplantation rénale, type d'immunosuppression) [12]. La prévalence du cancer du rein natif est selon les études de 0,04 % à 3,9% [12, 17, 44, 47].

3. Les maladies familiales

a) La maladie de von Hippel-Lindau, phacomatose à transmission autosomique dominante, est caractérisée par une évolution tumorale polymorphe et multifocale : hémangioblastomes du système nerveux central et de la rétine, kystes et cancers du rein, phéochromocytomes, kystes et tumeurs du pancréas. Cette affection survient dans un cas pour 36 000 naissances.

La maladie est en rapport avec la perte du bras court du chromosome 3. Ceci correspond à la perte du gène suppresseur VHL situé en 3 p 25-26.

Le cancer du rein survient dans 25 à 45 % des cas. Il est caractérisé par une multi-focalité, une bilatéralité, une survenue précoce (âge moyen: 42 ans), une responsabilité dans les causes de décès et un type histologique prédominant (carcinome à cellules claires) .

b) Les autres phacomatoses

- La sclérose tubéreuse de Bourneville [51].
- Le syndrome de Sturge-Weber.

4. Le sujet obèse

Le rôle du régime alimentaire, dans l'apparition du cancer du rein, a été étudié par des études récentes multicentriques cas-témoin [23, 35, 39, 54] : 1 185 patients porteurs de cancer du rein ont été comparés à 1 526 témoins (Tableau 5).

Les résultats sont les suivants :

- l'apport énergétique total est un facteur favorisant avec un risque relatif de 1,7 (1,4 - 2,2). On observe un excès de risque de 74 % chez les obèses par rapport aux sujets minces (1er quartile) [53]. Selon MELLEGAARD, le poids est un élément favorisant essentiellement retrouvé chez la femme, avec un risque relatif trois fois plus élevé chez la femme obèse. De plus, la rapidité de prise de poids (kilogrammes/an) semble être un facteur de risque indépendant chez la femme [35] ;

- l'apport de protéines et de graisses sont deux facteurs de risque possibles. Ils dépendent globalement de l'apport total en calories [53].

La viande, le lait et les graisses ne sont pas des facteurs de risque indépendants pour le cancer du rein.

Il existe même un effet protecteur des fruits et de la majorité des végétaux avec un effet particulier pour l'orange et les légumes verts [53].

En ce qui concerne les vitamines et les oligo-éléments, les apports faibles en vitamine E et en magnésium augmentent le risque de cancer du rein.

Le café est un facteur de risque pour le cancer du rein chez la femme (risque relatif 1,7).

WOLK ne trouve pas de relation entre l'abus de boissons alcoolisées et le cancer du rein [53]. A l'opposé, des études montrent un effet protecteur chez les patients buvant de l'alcool, essentiellement sous forme de vin rouge [1].

Tableau 5. Alimentation et risque de cancer du rein [54].

Energie ou aliment	Quartile			
	1	2	3	4
Calories	1	1,38	1,53	1,74
Protéine	1	1,20	1,15	1,18
Graisse totale	1	1,08	1,29	1,16
Graisse monosaturée	1	1,14	1,28	1,06
Graisse polyinsaturée	1	0,87	0,86	0,87
Vitamine E	1	0,85	0,85	0,90
Magnésium	1	0,76	0,70	0,79
Lait - Yaourt	4	1,04	0,96	1,27
Légumes	1	1,18	0,99	0,81
Orange et légumes verts	1	0,96	1,06	0,70

D' autres cancers (colon, rectum, sein, prostate) sont favorisés par un excès calorique, des erreurs diététiques, un surpoids, et un régime pauvre en fibres (44). La correction de ces erreurs diététiques dans nos pays occidentaux est la base de la prévention de l'ensemble de ces cancers [43, 46].

5. Le sujet hypertendu

Il existe une relation entre l'incidence de l'hypertension artérielle et le poids [7, 39]. L'hypertension artérielle ne serait pas un facteur de risque indépendant. Néanmoins, il existe une interaction entre l'index de masse corporelle et l'hypertension artérielle [8] et dans ces conditions, le risque relatif est de 1,9 chez l'homme et de 3,2 chez la femme, lorsque ces deux facteurs sont présents.

B. L'ENVIRONNEMENT

1. L'environnement professionnel

En 1995, MANDEL publie une étude internationale cas-témoin ayant pour but de définir l'existence de facteurs de risque selon l'occupation professionnelle du patient: 4 000 patients ont été étudiés avec 2 300 témoins [30].

Les différents risques professionnels rapportés sont les suivants :

- travail dans les hauts fourneaux ou les industries utilisant des fours à coke [30]. L'ensemble de ces travailleurs présente un risque relatif de 1,7.
- l'industrie sidérurgique 1,6
- l'exposition aux amiantes [28] 1,4
- l'exposition au cadmium 2,0
- l'exposition aux solvants et aux produits pétroliers 1,6 [27 - 29 - 34 - 40 - 48]

Il existe donc des facteurs de risques environnementaux liés à la situation professionnelle du patient.

2. L'environnement hormonal

Plusieurs éléments évoquent une implication de l'environnement hormonal dans la genèse du cancer du rein: l'incidence plus faible chez la femme, l'existence de récepteurs hormonaux dans les cellules rénales normales et tumorales, l'induction de cancers du rein par les oestrogènes.

LINBLAD conduit une étude sur 1 500 patients. Les résultats sont les suivants : la parité supérieure à 4 et les patientes ayant eu une hystérectomie avec omentectomie ont un risque accru [6, 24].

D'autres facteurs apparaissent "protecteurs" : l'âge avancé des femmes à la naissance de leur premier enfant, l'apparition des premières règles après 13 ans, l'usage de contraceptifs oraux chez la femme non fumeuse (le risque relatif est de 0,5 pour 1 chez les femmes n'ayant jamais utilisé de contraceptifs oraux).

3. Les toxiques

Le tabac et certains analgésiques sont des facteurs de risque reconnus dans les tumeurs urothéliales. Seul le tabac semble être un carcinogène au niveau du parenchyme rénal.

a) Le tabac

Des études épidémiologiques rapportent une incidence de cancer du rein chez le fumeur multiplié par 2 [8, 22, 39, 48].

L'étude de MUSCAT, 1500 cas dont 779 témoins, confirme un risque multiplié par 2 chez l'homme uniquement [39]. Chez la femme, il n'existe aucun facteur de risque quel que soit le type de cigarette, l'existence de filtre et le nombre de paquets/année [55]. Les fumeurs de cigarettes avec filtre ont le même risque que les témoins.

Les consommateurs de chewing-gum à la nicotine auraient un risque relatif de 3,2 [39].

Un des enjeux des années à venir est de faire diminuer la consommation de tabac, responsable de 3/4 des cancers du poumon, 2/3 des cancers ORL, 1/3 des cancers de l'oesophage, et de nombreux autres cancers, tels le pancréas, la vessie ou le rein [42, 43].

b) Les analgésiques

La phénacétine et les autres antalgiques ont fait l'objet d'études cas-témoin pour déterminer une éventuelle responsabilité dans le cancer du rein (31, 32). Aucune classe d'antalgiques quelles que soient la posologie ou la durée d'utilisation semble être en cause dans le cancer du rein. De même, l'aspirine n'a pas de relation avec le cancer du rein [32].

Au total, ces données épidémiologiques reposent sur des études cas-témoins dont l'interprétation reste délicate, parfois contradictoire.

Nous avons sélectionné dans ce travail les résultats d'études validées. Ils sont résumés dans le Tableau 6.

D'autres facteurs ont été écartés dans la détermination de cancer du rein, tels l'infection urinaire, la lithiase rénale ou le diabète.

Tableau 6. Les facteurs ayant une influence sur l'apparition ou non d'un cancer du rein : les facteurs favorisants ou «protecteurs».

Favorisant	Protecteur
Obésité	Vitamine E
Apport calorique riche	Légumes verts
Cigarettes	Contraception orale
Sidérurgie	
Amiante	
Multiparité > 4	

Tableau 7. Données de l'enquête épidémiologique française sur 970 cas [9].

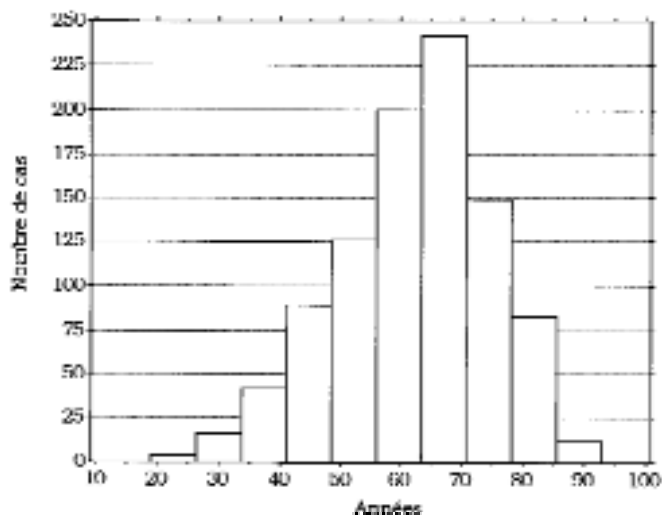
1. Tumeurs du rein de découverte symptomatique (n = 572)

Symptômes	Nombre de cas	%
Symptômes urologiques	404	71
Hématurie isolée	194	48
Douleurs isolées	103	25
Masse du flanc isolée	19	5
Symptômes généraux	130	23
Métastases	50	6

4. Classification TNM des adénocarcinomes rénaux de découverte fortuite.

Stade pathologique	Nombre de cas	%
pT1	47	13
pT2	239	66
pT3a	56	15
pT3b	23	6

2. Age de découverte.



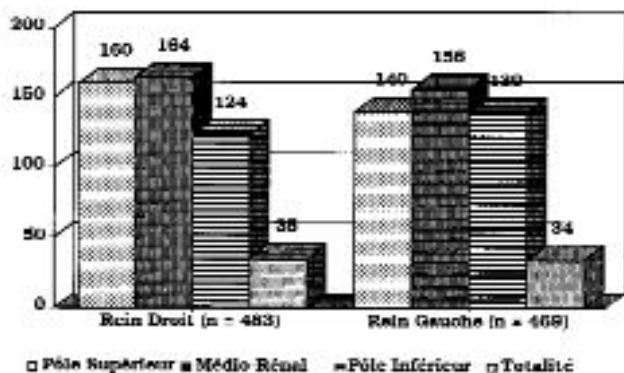
5. Répartition des types cellulaires des tumeurs du rein.

Type cellulaire	Nombre de cas	%
T. à cellules claires	523	66
T. Tubulo-papillaire	107	12
T. à cellules granuleuses	22	2
T. à cellularité mixte	76	8
Autre type tumoral	70	7

6. Traitement chirurgical des tumeurs du rein (n = 938)

Type de traitement	Nombre de cas	%
Néphrect. totale élargie	871	90
Voies d'abord		
- Sous-costale	506	58
- Transversale	32	4
- Médiane	55	6
- Thoraco-phrén-lapar.	19	2
- Lobotomie	241	28
- Autre voie	17	2
Curage ganglionnaire		
Pédiculaire	624	72
Régional	203	23
Etendu	44	5
Surrénalectomie	625	72
Chirurgie conservatrice	67	7
Néphrectomie partielle	39	4
Tumorectomie	28	3

3. Topographie des tumeurs



IV. Présentation du cancer du rein

Nous rapportons les résultats de l'enquête épidémiologique nationale portant sur 970 patients atteints de cancer du rein entre 1993 et 1994 (Tableau 7) [9].

L'âge moyen des patients est de 62 ans.

Le sex ratio est de 2 hommes pour 1 femme.

Le taux de découverte fortuite est de 40% (ces tumeurs sont intra-capsulaires dans 80% des cas).

Une néphrectomie radicale est réalisée dans 90% des cas. La chirurgie est conservatrice dans 7% des cas. Un traitement médical est institué dans 5% des cas.

La répartition des tumeurs par stade est de : 8% pT1, 53% pT2, 21% pT3a, 18% pT3b.

L'atteinte ganglionnaire est retrouvée dans 12% des cas.

Les métastases viscérales sont observées dans 6% des cas.

Sur le plan histologique, le carcinome à cellules claires est la tumeur prédominante (66%).

La taille tumorale moyenne est de 6,4 cm. Cette taille tumorale est plus élevée chez les patients symptomatiques et chez ceux qui présentent des facteurs de mauvais pronostic (atteinte surrénalienne, atteinte de la veine cave inférieure, atteinte ganglionnaire ou viscérale).

L'atteinte surrénalienne, comme l'atteinte de la veine cave inférieure, s'observe dans 4% des cas.

La multi-focalité tumorale est de 14%. La taille et le type cellulaire n'influencent pas cette multi-focalité.

Le grade nucléaire est étudié dans 66% des cas. Il est corrélé à l'atteinte de la graisse péri-rénale et à l'atteinte ganglionnaire.

Cette enquête épidémiologique française a permis de colliger 20% des nouveaux cas de cancer du rein déclarés en 1994.

L'essentiel

- COULANGE C., BRETHERAU D. Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein (avril 1993-mars 1994 : 970 patients). *Prog. Urol.*, 1995, 5, 529-539.
- ISHIKAWA I., SAITO Y., SHIKURA N. and coll. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1990, 16, 452-458.
- KOSARY C.L., Mc LAUGHLIN J.K.: Kidney and renal pelvis. In : *SEER Cancer statistics review*. Edited by B.A. Miller, R. Lag and B.F. Hankey. Bethesda: NIH, 1993, 93, XI, 2789- .
- MENEGOUZ F., BLACK R.J., ARVEUX P., MAGNE V., FERLAY J., BUEMI A., CARLI P.M., CHAPELAIN G., FAIVRE J., GIGNOUX M., GROSCLAUDE P., MACE-LESEC'H J., RAVERDY N., SCHAFFER P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *European Journal of Cancer Prevention* : accepted for publication (07/04/1997).
- MUSCAT J.E., HOFFMANN D., WYNDER E.L. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*, 1995, 75, 2552-2557.
- WOLK A., LINDBLAD P., ADAMI H.O. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control*, 1996, 7, 5-18.

REFERENCES

1. ASAL NR., GEYER JR., RISSER DR., LEE ET., KADAMANI S., CHERNG N. Risk factors in renal cell carcinoma. II. Medical history, occupation, multivariate analysis, and conclusions. *Cancer detect Prev.*, 1988, 13, 3-4, 263-279.
2. BENHAMOU E., LAPLANCHE A., WARTELE M., FAIVRE J., GIGNOUX M., MENEGOUZ F., ROBILLARD J., SCHAFFER P., SCHRAUB S., FLAMANT R. Incidence des cancers en France : 1978-1982. Paris : Editions Inserm, 1992, 1990.
3. BENOIT G., BITKER M.O. Aspects chirurgicaux de l'insuffisance rénale chronique et transplantation. *Prog. Urol.*, 1996, 6, 655-841.
4. BRENNAN J.F., STILMANT M.M., BABAYAN R.K. Acquired renal cystic disease : implications for the urologist. *Br. J. Urol.*, 1991, 342-348.
5. BRETAN P.N., BUSCH M.P., HRICAK H., WILLIAMS R.D. Chronic renal failure : a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Cancer*, 1986, 57, 1871-1879.
6. CHOW W.H., McLAUGHLIN J.K., MANDEL J.S., BLOT W.J., NIWA S., FRAUMENI J.F. Reproductive factors and the risk of renal cell cancer among women. *Int. J. Cancer*, 1995, 60, 321-324.
7. CHOW W.H., McLAUGHLIN J.K., MANDEL J.S., WACHOLDER S., NIWA S., FRAUMENI J.F. Risk of renal cell cancer in relation to diuretics, antihypertensive drugs, and hypertension. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1995, 4, 327-331.
8. COUGHLIN SS., NEATON JD., RANDALL B., SENGUPTA A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screening for the multiple risk factor intervention trial. *Cancer*, 1997, 79, 11, 2171-2177
9. COULANGE C., BRETHERAU D. Enquête épidémiologique nationale annuelle sur les tumeurs du rein (avril 1993-mars 1994 : 970 patients). *Prog. Urol.*, 1995, 5, 529-539.

10. DAYAL H., KINMAN J. Epidemiology of kidney cancer. *Sem. Oncol.*, 1983, 10, 366-377.
11. De VATHAIRE F. et le réseau FRANCIM. Estimation de l'incidence des cancers en France : 1983-1987. Paris : Editions Inserm, 144, 1996.
12. DOUBLET J.D., PERALDI M.N., GATTEGNO B., THIBAUT P., SRAER J.D. Renal cell carcinoma of native kidneys : prospective study of 129 renal transplant patients. *J. Urol.*, 1997, 158, 42-44.
13. ESTEVE J., KRICKER A., FERLAY J., PARKIN D.M. Facts and figures of cancer in the European community. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1993.
14. EUROPEAN NETWORK OF CANCER REGISTRIES. Eurocim User Manual, Second Edition. Lyon International Agency for Research on cancer, 1995.
15. FERLAY J., BLACK R.J., PISANI P., VALDEVESIO M.T. and PARKIN D.M. Eucan 90 : Cancer in the European Union (Electronic Database with Graphic Display). IARC Cancer Base n° 1. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1996.
16. HAILLOT O., LANSON Y. Epidémiologie et dépistage du cancer du rein de l'adulte. *Rev. Prat.*, 1992, 42, 1211-1215.
17. HIESSE C., RIEUP P., KRIAA F. Malignancy after renal transplantation : analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant. Proc.*, 1997, 29, 831-833.
18. ISHIKAWA I., KOVACS G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology*, 1993, 22, 135-139.
19. ISHIKAWA I., SAITO Y., SHIKURA N. and coll. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1990, 16, 452- 458.
20. KOSARY C.L., Mc LAUGHLIN J.K. :Kidney and renal pelvis. In : SEER Cancer statistics review. Edited by B.A. Miller, R. Lag and B.F. Hankey. Bethesda: NIH, 1993, 93, XI, 2789 .
21. KOTAKE T., KINOUCI T. Characterization of renal cell carcinoma: a current topics. *GanTo Kagaku Ryoho*, 1994, 21, 5-11.
22. LA VECCHIA C., NEGRI E., D'AVANZO B. Smoking and renal cell carcinoma. *Cancer Res.*, 1990, 50, 5231-5233.
23. LINDBLAD P., WOLK A., BERGSTRÖM R., PERSSON I., ADAMI H.O. The role of obesity and weight fluctuations in the etiology of renal cell cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1994, 3, 631-639.
24. LINDBLAD P., MELLEMGAAARD A., SCHELHOFER B. et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int. J. Cancer*, 1995, 61, 192-198.
25. LINEHAN W.M., SHIPLEY W., PARKINSON D.: Cancer of the Kidney and Ureter. In : *Cancer: principles and practices of oncology*. Edited by V.T. deVita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia : Lippincott, 1993, 1023-1051.
26. LYNCH C.F., COHEN M.B. Urinary system. *Cancer*, 1995, 75 (Suppl. 1), 316-329.
27. LYNGE E., RIX B.A., VILLADSEN E., ANDERSEN I., HINK M., OLSEN E., MOLLER U.L., SILFVERBERG E. Cancer in printing workers in Denmark. *Occup. Environ. Med.*, 1995, 52, 738-744.
28. MACLURE M. Asbestos and renal adenocarcinoma : a case-control study. *Environ. Res.*, 1987, 42, 353-361.
29. MALKER H.R., MALKER B.K., Mc LAUGHLIN J.K. Kidney cancer among leather workers. *Lancet*, 1984, 1, 56-57.
30. MANDEL J.S., Mc LAUGHLIN J.K., SCHLEHOFER B. et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int. J. Cancer*, 1995, 61, 601-605.
31. Mc CREDIE M., STEWART J.H. Risk factors for kidney cancer in New South Wales-1. Cigarette smoking. *Eur. J. Cancer*, 1992, 28, 2050-2054.
32. Mc CREDIE M., POMMER W., McLAUGHLIN J.K., STEWART J.H., LINDBLAD P., MANDEL J.S., MELLEMGAAARD A., SCHLEHOFER B., NIWA S. International renal cell cancer study. *Int. J. Cancer*, 1995, 60, 345-349.
33. Mc LAUGHLIN J.K., MALKER H.S.R., BLOT W.J. A population-based case-control study of renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1984, 72, 275-284.
34. Mc LAUGHLIN J.K. Renal cell cancer and exposure to gasoline: a review. *Environ. Health Perspect*, 1993, 101 (Suppl. 6), 611-614.
35. MELLEMGAAARD A., LINDBLAD P., SCHLEHOFER B., BERGSTRÖM R., MANDEL J.S., Mc CREDIE M., Mc LAUGHLIN J.K., NIWA S., ODAKA N., POMMER W., 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.
36. MELLEMGAAARD A., ENGHOLM G., Mc LAUGHLIN J.K., OLSEN J.H. 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.
37. MENEGOUZ F., BLACK R.J., ARVEUX P., MAGNE V., FERLAY J., BUEMI A., CARLI P.M., CHAPELAIN G., FAIVRE J., GIGNOUX M., GROSCLAUDE P., MACE-LESEC'H J., RAVERTY N., SCHAFFER P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur. J. of Cancer Prevention* : accepted for publication (07/04/1997).
38. MOLLER O., JENSEN O., ESTEVE J., MOLLER H., RENARD H. Cancer in the European community and its member states. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26, 1167-1256.
39. MUSCAT J.E., HOFFMANN D., WYNDER E.L. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer*, 1995, 75, 2552-2557.
40. PAGE N.P., MEHLMAN M. Health effects of gasoline refueling vapors and measured exposures at service stations. *Toxicol. Ind. Health*, 1989, 5, 869-890.
41. PARKER S.L., TONG T., BOLDEN S. Cancer statistics 1996. *CA Cancer J. Clin.*, 1996, 46, 5-27.
42. PARKIN D.M., MUIR C.S., WHELAN S.L., GAO Y.T., FERLAY J., POWELL J. Cancer incidence in five continents. Lyon : IARC Scientific Publication 120, Vol. VI, 1992.
43. PARKIN D.M., PISANI P., FERLAY J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int. J. Cancer*, 1993, 54, 594-606.
44. PENN I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation*, 1995, 59, 480- 485 .
45. PERNEGER T.V., KLAG M.J., WHELTON P.K. Cause of death in patients with end-stage renal disease: death certificates vs registry reports. *Am. J. Public Health*, 1993, 83, 1735-1738.
46. PISANI P., PARKIN D.M., FERLAY J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985 : implications for prevention and projections of future burden. *Int. J. Cancer*, 1993, 55, 891-903.
47. POPE J.C., KOCH M.O. and BLUTH R.F. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease : a comparison of clinical significance in patients receiving hemodialysis and those with renal transplants. *Urology*, 1994, 44, 497- 501.

48. SCHLEHOFER B., HEUER C., BLETTNER M., NIEHOFF D., WAHRENDORF J. Occupation, smoking and demographic factors, and renal cell carcinoma in Germany. *Int. J. Epidemiol.*, 1995, 24, 51-57.
49. TALAMINI R., BARON A.E., BARRA S. A case-control study of risk factor for renal cell cancer in northern Italy. *Cancer Causes Control*, 1990, 1, 125-131.
50. WASHECKA R., HANNA M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology*, 1991, 37, 340-343.
51. WATANABE H., OHE H., NAKAGAWA S., TADAKA H., EBISUI K., HIRAYAMA T., AOKI K., WATANABE S., MINOWA M., YATANI R., et al. A workshop on the high risk group and the preventive oncology of renal cell carcinoma. *Hinyokika kiyo*, 1992, 38, 237-253.
52. WHITMORE A.S., PAFFENBARGER R.S., ANDERSON K. Early precursors of urogenital cancers in former college men. *J. Urol.*, 1984, 132, 1256-1260.
53. WOLK A., GRIDLEY G., NIWA S., LINDBLAD P., McCREDIE M., MELLEMGAAARD A., MANDEL J.S., WAHRENDORF J., McLAUGHLIN J.K., ADAMI H.O. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int. J. Cancer*, 1996, 65, 67-73.
54. WOLK A., LINDBLAD P., ADAMI H.O. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control*, 1996, 7, 5-18.
55. YU M.C., MACK T.M., HANISCH R. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.*, 1986, 77, 351-356.