

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la
Ciencia**



**EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

José Andrés Cabrera Cabrera

Bajo la dirección de los doctores

Vicente Domínguez Rojas
Andrés González Navarro

Madrid, 2009

- **ISBN: 978-84-692-6491-1**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID.

JOSÉ ANDRÉS CABRERA CABRERA

MADRID 2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA SALUD PÚBLICA E
HISTORIA DE LA CIENCIA



EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE VEJIGA EN
HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID.

AUTOR: JOSÉ ANDRÉS CABRERA CABRERA

DIRECTORES:

PROF. DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

DR. D. ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO

A mis padres, que me dieron
la vida y me dedicaron la
suya.

A mi esposa e hijos, mi
razón de ser.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas por brindarme la gran oportunidad de realizar esta tesis, por guiarme en el camino de la investigación, dedicándome todo el tiempo que fue necesario y confiar en mí.

Agradecer también al Dr. D. Andrés González Navarro su permanente disponibilidad a solventar cualquier duda que surgiera en la obtención y manejo de los datos, así como cualquier cuestión relacionada con el Registro de Tumores.

Quisiera agradecer a José Ramón y a Maivi su infinita paciencia y entusiasta dedicación, sin los que hubiese sido imposible llevar a cabo esta tesis.

Quiero agradecer al Dr. D. Carlos Gutiérrez su colaboración y su permanente disponibilidad para ayudarme en los problemas técnicos.

Agradezco al Dr. D. José Ramón Ramírez su colaboración como experto en Anatomía Patológica.

A todo el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" (Mercedes, Anabel, Miguel Angel...) por su apoyo incondicional.

A mis compañeros del Servicio de Urología por su apoyo constante tanto en lo personal como en lo profesional.

A Maite por su ayuda inestimable en los aspectos burocráticos.

A Adelaida por su constante acogida y entrañable amistad.

Agradezco a Isabel, Isabel María y Andrés su ánimo y apoyo constantes.

INDICE DE CONTENIDO

SITUACIÓN DEL PROBLEMA	- 11 -
FACTORES DE RIESGO	-19 -
ONCOGENES Y CÁNCER DE VEJIGA	- 19 -
GENES SUPRESORES Y CÁNCER DE VEJIGA	- 20 -
TABAQUISMO	- 21 -
CISTITIS CRÓNICA Y OTRAS INFECCIONES	- 22 -
RADIACIÓN PÉLVICA	- 24 -
CICLOFOSFAMIDA	- 24 -
CAFÉ, TÉ Y ALCOHOL	- 25 -
EDULCORANTES ARTIFICIALES	- 25 -
ABUSO DE ANALGÉSICOS	- 25 -
ALIMENTOS	- 25 -
ORINA	- 26 -
EXPOSICIÓN PROFESIONAL	- 26 -
METABOLITOS DEL TRIPTÓFANO	- 27 -
HERENCIA	- 27 -
RECUERDO ANATÓMICO	-28 -
HISTOPATOLOGÍA DE LA VEJIGA	-31 -
NEOPLASIAS UROTELIALES	- 31 -
<i>Epitelio Normal</i>	- 31 -
<i>Hiperplasia</i>	- 31 -
<i>Lesiones planas con atipia</i>	- 32 -
<i>Neoplasias Papilares</i>	- 33 -
<i>Carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide)</i>	- 35 -
<i>Adenocarcinoma</i>	- 35 -
<i>Tumores no uroteliales de la vejiga</i>	- 36 -
<i>Tumores vesicales no epiteliales</i>	- 37 -
FACTORES PRONÓSTICOS	-39 -
FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES VESICALES.	- 39 -
<i>GRADO TUMORAL</i>	- 39 -
<i>ASOCIACIÓN A CARCINOMA IN SITU</i>	- 39 -
<i>ESTADIO TUMORAL</i>	- 39 -
<i>MULTIPLICIDAD Y TAMAÑO</i>	- 40 -
BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS TUMORES VESICALES.	- 40 -
<i>PROTEÍNAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR</i>	- 40 -
<i>MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR</i>	- 42 -
<i>FACTORES DE CRECIMIENTO</i>	- 43 -
<i>ONCOGENES</i>	- 43 -
DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE	-45 -
MICROHEMATURIA EN EL SEDIMENTO DE ORINA	- 45 -
CITOLOGÍA DE ORINA	- 45 -
OTRAS PRUEBAS DE ORINA	- 46 -
<i>BTA (Bladder Test Antigen)</i>	- 46 -
<i>Inmunoensayo NMP22</i>	- 47 -
<i>FDP / ACCU-DX</i>	- 47 -
<i>Immunocyt</i>	- 47 -
<i>Telomerasa</i>	- 47 -
<i>Acido hialurónico-hialuronidasa</i>	- 47 -

Quanticyt	- 48 -
Citoqueratinas	- 48 -
BCLA-4	- 48 -
Citometría de flujo	- 48 -
Análisis de microsatélites (MA)	- 49 -
PRUEBAS DE IMAGEN	- 49 -
ECOGRAFÍA	- 49 -
UROGRAFÍA INTRAVENOSA	- 50 -
TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA	- 51 -
RESONANCIA MAGNÉTICA	- 52 -
TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES	- 52 -
MÉTODOS ENDOSCÓPICOS	- 53 -
CISTOSCOPIA	- 53 -
RESECCIÓN TRANSURETRAL DE VEJIGA	- 54 -
TRATAMIENTO	- 55 -
TRATAMIENTO DEL CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA	- 55 -
RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU) Y SUS ALTERNATIVAS	- 55 -
RTU EN EL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL	- 56 -
QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL	- 56 -
INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL CON BILIADO DE CALMETTE Y GUÉRIN (BCG)	- 58 -
CISTECTOMÍA EN EL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL	- 59 -
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA VESICAL INFILTRANTE	- 59 -
CISTECTOMÍA RADICAL	- 59 -
RADIOTERAPIA	- 60 -
QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	- 61 -
OBJETIVOS	- 63 -
SUJETOS Y MÉTODOS	- 64 -
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER	- 64 -
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	- 65 -
VARIABLES UTILIZADAS	- 66 -
DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC	- 66 -
VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES	- 78 -
TRATAMIENTO ESTADÍSTICO	- 84 -
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	- 84 -
ESTADÍSTICA ANALÍTICA	- 84 -
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	- 84 -
Supervivencia a tiempo completo o supervivencia específica:	- 85 -
Supervivencia libre de enfermedad	- 85 -
ANÁLISIS DE COX	- 86 -
RESULTADOS	- 90 -
ANÁLISIS DESCRIPTIVO	- 90 -
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	- 90 -
SEXO Y EDAD	- 91 -
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	- 96 -
HISTOLOGÍA	- 96 -
EXTENSIÓN TUMORAL	- 101 -
LOCALIZACIÓN TUMORAL	- 106 -
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 109 -
CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO	- 111 -
DEMORA DESDE DIAGNOSTICO A TRATAMIENTO	- 112 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y EXTENSION TUMORAL	- 113 -
TRATAMIENTOS REALIZADOS	- 114 -
DEMORA Y ACTITUD TERAPEUTICA	- 113 -

TRATAMIENTOS Y EDAD (< 70 y ≥ 70 años)	- 116 -
TRATAMIENTOS Y SEXO.....	- 117 -
TRATAMIENTOS E HISTOLOGÍAS.....	- 117 -
TRATAMIENTOS Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 118 -
TRATAMIENTOS Y LOCALIZACIONES.....	- 119 -
RECURRENCIAS ENCONTRADAS	- 121 -
RECURRENCIA Y EDAD (< 70 y ≥ 70 años).....	- 122 -
RECURRENCIA Y SEXO.....	- 122 -
RECURRENCIA E HISTOLOGÍAS.....	- 122 -
RECURRENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 122 -
RECURRENCIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	- 123 -
RECURRENCIAS Y TRATAMIENTOS.....	- 123 -
RECURRENCIAS Y PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 123 -
RECURRENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 124 -
CAUSAS DE MUERTE	- 125 -
CAUSAS DE MUERTE Y SEXO.....	- 126 -
CAUSAS DE MUERTE Y EDAD (<70 y ≥ 70 AÑOS).....	- 127 -
CAUSAS DE MUERTE Y EDAD EN DECENIOS.....	- 128 -
CAUSAS DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS.....	- 129 -
CAUSAS DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 130 -
CAUSAS DE MUERTE E HISTOLOGÍAS.....	- 131 -
CAUSAS DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 132 -
MORTALIDAD.....	- 133 -
MORTALIDAD PREMATURA.....	- 133 -
MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 134 -
SUPERVIVENCIA	- 137 -
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A PROGRESIÓN TUMORAL O POR COMPLICACIONES CLÍNICAS.....	- 137 -
SUPERVIVENCIA POR SEXO.....	- 138 -
SUPERVIVENCIA Y EDAD (< 70 y ≥ 70AÑOS).....	- 140 -
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS.....	- 141 -
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 143 -
SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.....	- 145 -
SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA.....	- 146 -
SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 148 -
SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA POR EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 150 -
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 158 -
FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESION DE COX	- 160 -
DISCUSIÓN	- 163 -
DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.	- 163 -
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	- 165 -
EDAD y SEXO.....	- 165 -
HISTOLOGÍA.....	- 166 -
EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 168 -
TRATAMIENTOS.....	- 170 -
CAUSAS DE MUERTE	- 173 -
CAUSAS DE MUERTE POR SEXOS.....	- 173 -
CAUSAS DE MUERTE POR EDAD (< 70 y ≥ 70AÑOS).....	- 173 -
CAUSAS DE MUERTE POR DECENIOS.....	- 174 -
CAUSAS DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS.....	- 174 -
RECURRENCIAS ENCONTRADAS.....	- 174 -
SUPERVIVENCIA	- 175 -
SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A PROGRESIÓN TUMORAL O POR COMPLICACIONES CLÍNICAS.....	- 175 -
SUPERVIVENCIA POR SEXO.....	- 175 -
SUPERVIVENCIA Y EDAD (< y ≥ de 70 años).....	- 176 -

<i>SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS</i>	- 176 -
<i>SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL</i>	- 177 -
<i>SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPEUTICA</i>	- 178 -
<i>SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA POR EXTENSIÓN TUMORAL</i>	- 179 -
<i>SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO</i>	- 184 -
<i>SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES</i>	- 184 -
MODELO DE COX	- 185 -
CONCLUSIONES	- 187 -

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESTADIAJE CÁNCER DE VEJIGA. CORRESPONDENCIA ENTRE T.N.M Y LA EMPLEADA EN EL ESTUDIO	- 72 -
TABLA 2. Nº DE CASOS POR QUINQUENIO.....	- 90 -
TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS POR SEXO Y PERIODO DE ESTUDIO	- 92 -
TABLA 4. EDAD RECODIFICADA SEGÚN SEER	- 93 -
TABLA 5. EDAD RECODIFICADA SEGÚN NCDB	- 93 -
TABLA 6. DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD (<70 AÑOS - ≥ 70 AÑOS).....	- 95 -
TABLA 7. HISTOLOGÍA RECODIFICADA SEGÚN CIE-O.....	- 97 -
TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER DE VEJIGA POR GRUPOS HISTOLÓGICOS.....	- 98 -
TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS EN < Y ≥ 70 AÑOS	- 99 -
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRUPOS HISTOLÓGICOS POR SEXO	- 101 -
TABLA 11. EXTENSIÓN TUMORAL	- 102 -
TABLA 12. GRUPOS HISTOLÓGICOS Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 103 -
TABLA 13. DISTRIBUCIÓN EXTENSIÓN TUMORAL POR QUINQUENIOS	- 105 -
TABLA 14. DISTRIBUCIÓN DE LA LOCALIZACIÓN TUMORAL.....	- 106 -
TABLA 15. LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 109 -
TABLA 16. TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	- 109 -
TABLA 17. DISTRIBUCIÓN DE TPM POR GRUPOS HISTOLÓGICOS	- 110 -
TABLA 18. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN HOSPITAL QUE INFORMA	- 111 -
TABLA 19. TRATAMIENTOS PRINCIPALES. (RECIBIDOS POR MÁS DEL 1% DE LOS PACIENTES)	- 115 -
TABLA 20. Nº DE TRATAMIENTOS RECIBIDOS	- 115 -
TABLA 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS POR GRUPOS DE EDAD	- 116 -
TABLA 22. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS POR HISTOLOGÍAS	- 118 -
TABLA 23. DISTRIBUCIÓN DE LAS RECURRENCIAS	- 121 -
TABLA 24. RECURRENCIAS NO/SI Y EDAD <70 Y ≥ 70 AÑOS.....	- 122 -
TABLA 25. RECURRENCIA NO/SI Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 123 -
TABLA 26. CAUSA DE MUERTE	- 126 -
TABLA 27. CAUSAS DE MUERTE Y SEXO	- 127 -
TABLA 28. CAUSA DE MUERTE Y EDAD (<70 Y ≥70 AÑOS).....	- 128 -
TABLA 29. CAUSA DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 131 -
TABLA 30. MUERTE SI/NO Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	- 134 -
TABLA 31. MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO POR SEXO.....	- 135 -
TABLA 32. MORTALIDAD Y DEMORA POR HISTOLOGÍAS	- 135 -
TABLA 33. MORTALIDAD Y DEMORA POR TPM SI/NO	- 136 -
TABLA 34. MORTALIDAD Y DEMORA POR TRATAMIENTOS.....	- 136 -
TABLA 35. TABLA DE SUPERVIVENCIA ACUMULADA	- 137 -
TABLA 36. SUPERVIVENCIA ESPECIFICA POR SEXO.....	- 139 -
TABLA 37. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR EDAD (< Y ≥ 70 AÑOS)	- 140 -
TABLA 38. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR GRUPOS HISTOLÓGICOS	- 142 -
TABLA 39. SUPERVIVENCIA ESPECIFICA POR EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 144 -
TABLA 40. SUPERVIVENCIA ESPECIFICA POR LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	- 145 -
TABLA 41. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR TRATAMIENTOS.....	- 147 -
TABLA 42. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA POR DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 149 -
TABLA 43. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS, TRATAMIENTO CON CIRUGÍA POR EXTENSION	- 150 -
TABLA 44. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS, TRATAMIENTO PALIATIVO Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 152 -
TABLA 45. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS, TRATAMIENTO CON CIRUGÍA-RADIOTERAPIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 153 -
TABLA 46. SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS, TRATAMIENTO CON CIRUGÍA-QUIMIOTERAPIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 155 -
TABLA 47. SUPERVIVENCIA “OTROS TRATAMIENTOS” Y EXTENSIÓN TUMORAL	- 157 -

TABLA 48. SUPERVIVENCIA ESPECIFICA POR TPM SI/NO	159 -
TABLA 49. MODELO DE COX	161 -
TABLA 50. COMPARACIÓN DISTRIBUCIÓN POR EDADES	166 -
TABLA 51. HISTOLOGÍA DE NUESTRA SERIE Y LA DEL NCDB.....	167 -
TABLA 52. NEOPLASIAS UROTELIALES POR SEXO. COMPARACIÓN NUESTRO ESTUDIO CON NCDB	168 -
TABLA 53. COMPARACIÓN EXTENSIÓN TUMORAL.....	169 -
TABLA 54. COMPARACIÓN, EXTENSIÓN TUMORAL POR SEXO, EN NUESTRO ESTUDIO Y EL SEER.....	169 -
TABLA 55. TRATAMIENTO EN < 70 AÑOS Y ≥ 70 AÑOS, COMPARACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO CON EL NCDB.....	171 -
TABLA 56. TRATAMIENTO POR SEXO, COMPARACIÓN DE NUESTRO ESTUDIO CON EL NCDB.....	172 -
TABLA 57. COMPARACION DE LA SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS POR SEXO.....	176 -
TABLA 58. COMPARACION DE LA SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS POR HISTOLOGÍAS.....	177 -
TABLA 59. COMPARACION DE LA SUPERVIVENCIA A LOS CINCO AÑOS POR EXTENSIÓN TUMORAL	178 -
TABLA 60. DATOS DE SUPERVIVENCIA DEL ESTUDIO DE STEIN JP, ET AL (308;309)	180 -
TABLA 61. DATOS DE SUPERVIVENCIA DE OTROS ESTUDIOS	183 -

INTRODUCCIÓN

SITUACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de vejiga representa, según datos de la Organización Mundial de la Salud, el 10.1% de los cánceres en varones y el 2.5% en mujeres a nivel mundial (357.000 nuevos casos de cáncer de vejiga en el mundo en 2002), siendo la novena causa más frecuente de cáncer conjuntamente en ambos sexos, constituyendo el 3.2% de todos los cánceres (gráfico 1). Es responsable de la muerte de 145.000 personas (108.310 varones y 36.699 mujeres), con una tasa de supervivencia a cinco años entre el 40 y el 80 %, dependiendo de la inclusión o no de los tumores infiltrantes(1).

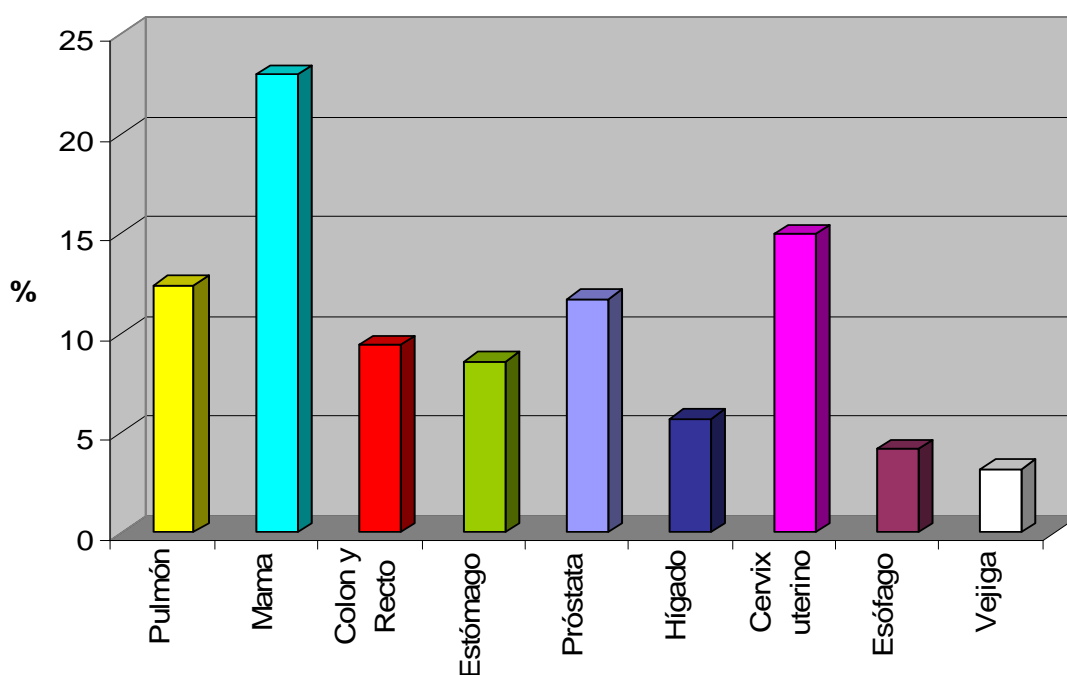


Gráfico 1. Incidencia cáncer de vejiga. GLOBOCAM 2002

La mayor incidencia del cáncer de vejiga en ambos sexos se da en países desarrollados, como Europa (sobre todo en el Sur y Este de Europa, donde es más frecuente el hábito de fumar), Norte América y Australia. También se ha detectado una alta incidencia de cáncer de vejiga, sobre todo del carcinoma de células

escamosas, en zonas de Africa y Oriente Medio, en relación con la mayor frecuencia de infección crónica por *Schistosoma haematobium*. (gráfico2)

En Estados Unidos la incidencia en la raza blanca es muy superior a la de la raza negra (aproximadamente el doble en varones y 50% superior en mujeres). Es improbable que esto sea debido a la exposición de diferentes carcinógenos ambientales, proponiéndose explicaciones basadas en la sensibilidad diferencial, por ejemplo, los polimorfismos genéticos en enzimas metabólicas como la N-Acetiltransferasa (NAT) y la S-transferasa 1 (GSTM1). (2)

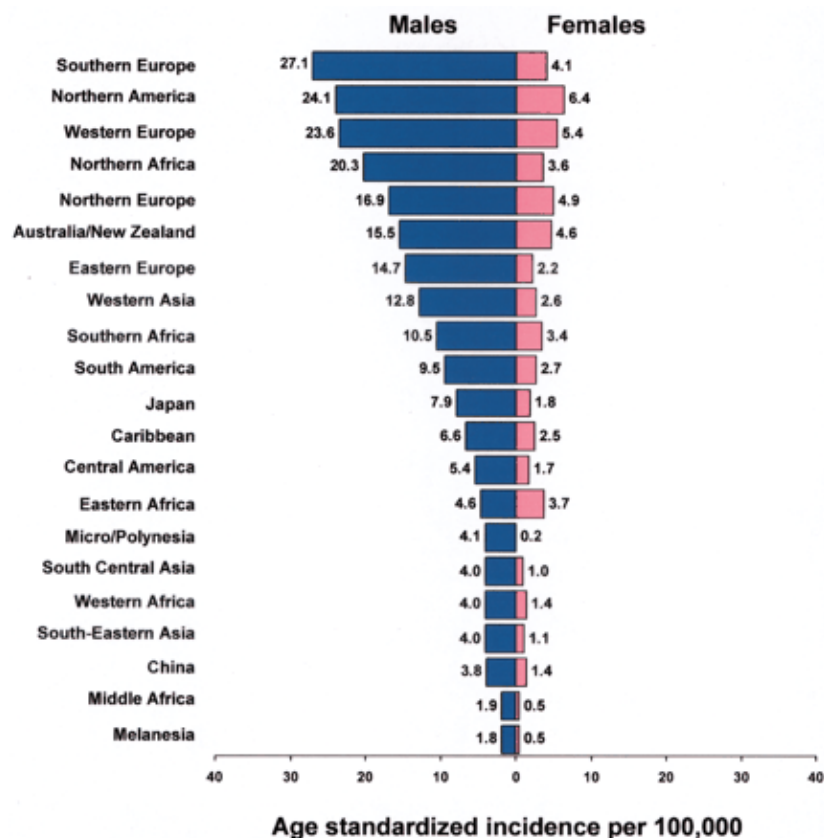


Gráfico 2. Incidencia cáncer de vejiga ajustada por edad y sexo. Global Cáncer Statistics, 2002.

El cáncer de vejiga es 2,5 veces más frecuente en los hombres que en las mujeres(3). Entre los hombres es el cuarto cáncer más frecuente después de los cánceres de próstata, pulmón y colorectales. Entre las mujeres el cáncer de vejiga es el octavo cáncer más frecuente.

La Sociedad Americana del Cáncer estimó que en 2005 se diagnosticarían en Estados Unidos 63.210 cánceres de vejiga, 47.010 en varones y 16.200 en mujeres.

Según datos del programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result) del National Cancer Institute de Estados Unidos, entre los años 1998 y 2002 la tasa de incidencia ajustada a la población ha sido de 20.3 por 100.000 habitantes, siendo la mayor incidencia en la raza blanca (39.7 por 100.000 en varones y 9.9 por 100.000 en mujeres). La edad media de diagnóstico del cáncer de vejiga fue de 73 años y una edad media de mortalidad de 78 años.

La tasa de mortalidad ajustada, según la base de datos SEER, ha sido de 4.4 por 100.000 pacientes que fallecieron en USA entre 1998 y 2002.

La tasa de supervivencia total relativa en 5 años (entre 1995 y 2001) recogida en 9 áreas geográficas de SEER fue del 81.8%. 84.3% para varones blancos, 78.6% para mujeres blancas; el 69.7% para varones negros y el 53.9% para mujeres negras.

Según datos del programa EUCAN, de la International Agency for Research on Cancer, en la Comunidad Europea, en el año 1998, fueron notificados 73.132 casos de cáncer de vejiga, lo que supone una tasa cruda de 19,51 por 100.000 habitantes. Las tasas ajustadas a la población europea y a la población mundial son, respectivamente, 14,70 y 9,78 por 100.000 habitantes. En la Unión Europea durante 1998 se notificaron 56.725 casos de cáncer de vejiga en hombres y 16.407 en mujeres, siendo la tasa ajustada a la población europea y mundial respectivamente para hombres de 27,21 y 17,87 por 100.000 habitantes. Para mujeres la tasa ajustada fue de 5,37 y 3,48 por 100.000 habitantes, respectivamente (gráfico 3).

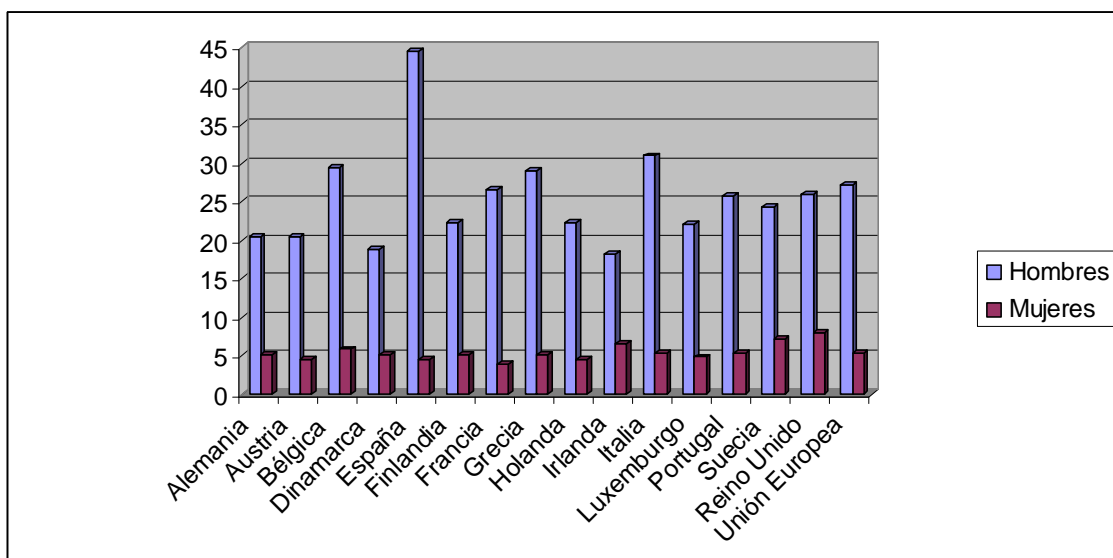


Gráfico 3. Incidencia cáncer de vejiga en la UE. Network of Cancer Registries. International Agency for Research on Cancer

La mortalidad por cáncer de vejiga en 1998 en la Comunidad Europea, según la base de datos EUCAN, se eleva a 29.773 muertes (21.707 hombres y 8.066 mujeres), con una tasa cruda global de 7,94 casos por 100.000 habitantes (11,86 para hombres y 4,21 para mujeres), y tasa ajustadas a la población europea y mundial para hombres de 10,10 y 6,14 por 100.000 habitantes, y para mujeres de 2,31 y 1,38 por 100.000 habitantes, respectivamente. En Europa, mueren cada año aproximadamente 36.500 varones por cáncer de vejiga y casi 13.000 mujeres(4). En el año 2000, el mayor índice de mortalidad en varones se dio en Dinamarca (10.1/10⁵), España (8.8/10⁵), Malta (8.5/10⁵), Hungría (8.2/10⁵) y Polonia (8.2/10⁵). En mujeres, los mayores índices de mortalidad se han dado en Dinamarca (3.2/10⁵), Reino Unido (2.6/10⁵), Islandia (2.5/10⁵), Noruega (2.3/10⁵) y Luxemburgo (2.2/10⁵). (Gráfico 4)

Figure 2. Bladder cancer mortality in Europe, year 2000 estimates, by country

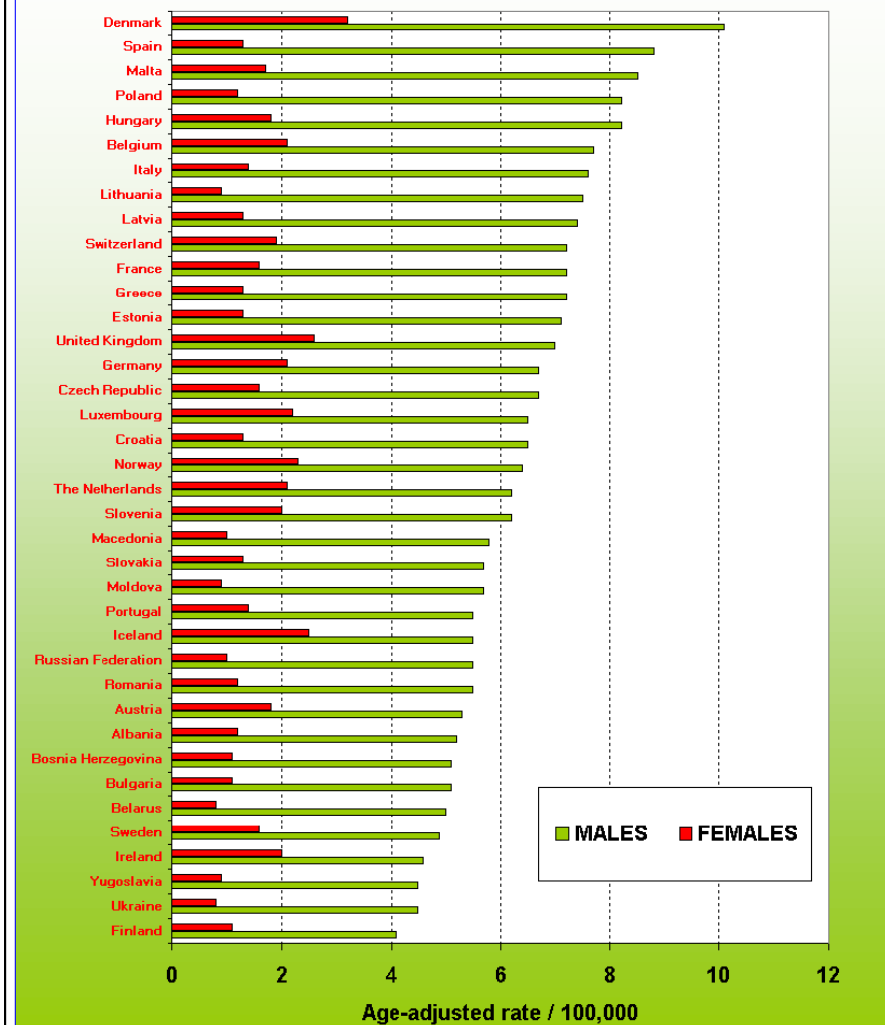


Gráfico 4. Mortalidad cáncer de vejiga en Europa. European

Network of Cancer Registries International Agency for Research on Cancer.

Las tasas de mortalidad en varones en Europa han sufrido cambios a lo largo de los años, observando que tras un aumento de las mismas en la década de los años 60 y 70 en la mayoría de los países europeos, en la década de los años 80 y 90 se demuestra un descenso de la mortalidad. En mujeres, la mayoría de las tasa de mortalidad son bajas y se mantienen estables en la mayoría de los países europeos.

El cáncer de vejiga más frecuente en los países desarrollados es el carcinoma de células transicionales, siendo el responsable del 90% de los cánceres de vejiga en Europa (84% en varones y 79% en mujeres).

El carcinoma de células escamosas representa el 1.4% y el 3.6% de todos los cánceres de vejiga en hombres y mujeres respectivamente.

El adenocarcinoma de vejiga afecta el 1.6% y el 2.3% de hombres y mujeres, respectivamente de todos los tumores de vejiga de Europa.

El 70-80% de los casos nuevos diagnosticados de cáncer de vejiga son tumores superficiales (Estadios Ta, Tis o T1).

La supervivencia a 5 años de pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga en Europa entre 1.978 y 1.989, aumentó del 61% al 69% en varones, mientras que la supervivencia en mujeres se mantuvo en el 59%(5). Hay diferencias sustanciales de supervivencia entre los países europeos. El estudio Eurocare II mostró que los índices de supervivencia más altos a 5 años en pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga entre 1.987 y 1.989 estaban en Suecia (72%), Alemania (72%) y España (69%); mientras que los índices de supervivencia más bajos se dieron en Polonia (37%), Eslovenia (40%) y Dinamarca (49%)(5).

En España, según datos del programa EUCAN, en el año 1998 se notificaron 11.106 casos de cáncer de vejiga. 9.708 fueron hombres y 1.398 mujeres, lo que supone una tasa ajustada, del total de casos, a la población europea de 22,32 por 100.000 habitantes y una tasa ajustada a la población mundial de 15,22 por 100.000 habitantes. Según el sexo, para los hombres la tasa ajustada a la población europea supone un 44,60 por 100.000 habitantes y una tasa ajustada a la población mundial de 30,15 por 100.000 habitantes; mientras que para las mujeres, la tasa ajustada a la población europea es 4,45 por 100.000 habitantes y una tasa ajustada a la población mundial de 2,86 por 100.000 habitantes.

En el año 1998 se produjeron en España 3.702 muertes atribuidas al cáncer de vejiga, lo que supone una tasa cruda de 7,38 y una tasa ajustada a la población europea y mundial de 6,56 y 4,07 por 100.000 habitantes respectivamente.

Fallecieron 3.071 hombres, lo que supone una tasa cruda de 15,91 y una tasa ajustada a la población europea de 13,24 por 100.000 habitantes así como una tasa ajustada a la población mundial de 8.14 por 100.000 habitantes. Por cáncer de vejiga se cuantificaron 631 muertes en mujeres con una tasa cruda de 3,13 y unas tasas ajustadas a la población europea y mundial de 1,72 y 1,00 por 100.000 habitantes respectivamente. (Gráfico 5).

La estimación que ha hecho la IARC del número de casos nuevos que se produjeron en España en 1998 fue de 11.000 y la prevalencia parcial (casos diagnosticados en los últimos 5 años) es muy alta, cercana a los 40.000 (6), cifra muy similar a la de los tumores más frecuentes, como el cáncer colorectal.

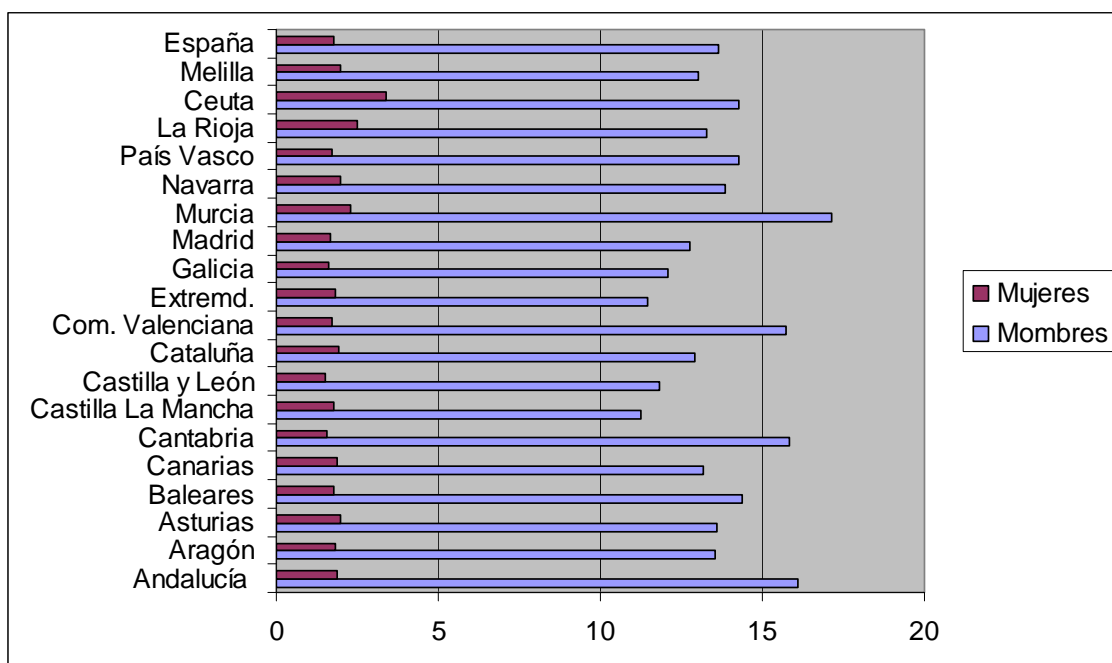


Gráfico 5. Tasa mortalidad de cáncer de vejiga en España 1996-2000. CNE, Instituto de Salud Carlos III

El Instituto de Salud Carlos III informa que las tasas de incidencia estimadas de cáncer de vejiga en España para el período 1997-2000 son superiores a las de la IARC, con 12.727 casos en hombres con una tasa ajustada por edad para la población europea de 58,06 por 100.000 habitantes; y 1.750 casos en mujeres lo que supone una tasa ajustada a la población europea de 5,56 por 100.000 habitantes. La supervivencia por cáncer de vejiga en España a los 5 años del

diagnóstico es de 75% en hombres y de 70% en mujeres, algo superior a las del conjunto de Europa (7).

El cáncer de vejiga ha representado casi un 6% de las defunciones por cáncer en el hombre y un 2% en mujeres durante el año 2000. Supone la 5ª causa de muerte por cáncer en hombres y la 13ª en mujeres en España, siendo la razón de sexo de 4:1. El tipo histológico más frecuente es el de células transicionales (93%), seguido del de células escamosas (2%) y de los adenocarcinomas (1%).

La variabilidad geográfica del cáncer de vejiga se parece a la del cáncer de pulmón reflejando el papel del consumo de tabaco, que constituye el agente etiológico más importante. Dentro de nuestro país las tasa más altas se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla).

Centrándonos en la Comunidad de Madrid (C.A.M.), y según datos del Centro Nacional de Epidemiología (C.N.E.), en el año 2000 se han producido 448 muertes por cáncer de vejiga de los que 351 eran hombres y 97 mujeres, con una edad media de 72.12 años para los hombres y 73.76 años para las mujeres en el momento de la muerte. Las tasas de mortalidad ajustadas a la población mundial y europea para la Comunidad de Madrid son para hombres de 7.80 y 12.85 por 100.000 habitantes respectivamente, y para mujeres de 1.18 y 1.96 por 100.000 habitantes. La tasa truncada para hombres es de 5.66 por 100.000 habitantes y para mujeres de 0.98 por 100.000 habitantes. Estas tasas son inferiores a las tasas correspondientes a toda España, lo que determina que el riesgo relativo de padecer cáncer de vejiga en la Comunidad de Madrid respecto a la media de España es ligeramente menor.

FACTORES DE RIESGO

Los estudios epidemiológicos, aunque han descrito algunos casos familiares, han demostrado que la etiopatogenia del cáncer vesical es multifactorial, resultado de alteraciones genéticas, moleculares y de interacciones ambientales (8)

ONCOGENES Y CÁNCER DE VEJIGA

Los protooncogenes son genes que si se alteran pueden convertirse en oncogenes y provocar que una célula se transforme en célula cancerosa. Los principales oncogenes estudiados en el cáncer de vejiga han sido los relacionados con factores de crecimiento (oncogen ErbB-2/neu y oncogen Erb-1), proteínas transductoras de señales (oncogen Ras) y proteínas reguladoras nucleares (oncogen c-myc y oncogen MDM2).

El oncogen c-erbB-2 es un gen relacionado con el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (c-erbB-1). Varios estudios describen sobreexpresión de este oncogen o sus productos en el carcinoma vesical.(9), aunque el significado pronóstico de los valores aislados de c-erbB-2 en vejiga hasta ahora es limitado en comparación con otros marcadores moleculares (10).

El proto-oncogen c-erbB1 regula la producción del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En el carcinoma de células transicionales de vejiga, Neal y cols.(11) han descrito una sobreexpresión del EGFR, observando asociación significativa con el grado de diferenciación celular y la invasión tumoral.

Los oncogenes Ras (H-RAS, K-RAS y N-RAS) pertenecen a una familia cuya actividad codifica la proteína p21. La mutación del gen H-RAS se ha relacionado con la aneuploidía y el alto grado tumoral(12).

El oncogen c-myc, situado en el cromosoma 8, codifica una fosfoproteína celular de 62 Kd, que es inducida durante la proliferación celular (13). Para algunos autores, la sobreexpresión del c-myc es frecuente tanto en los tumores vesicales como en el urotelio normal y el hecho de una sobreexpresión en un tumor vesical se asocia a bajo grado y estadio, lo que vendría a coincidir con los hallazgos descritos en otros tipos de tumores, como en los de vejiga y colon(14).

El gen MDM2 es un protooncogen localizado en el cromosoma 12 que codifica una proteína nuclear de 90 Kd, la mdm2. Lianes(15) observó sobreexpresión de la proteína mdm-2 en los carcinomas de células transicionales de tipo papilar superficial y en las lesiones de bajo grado.

GENES SUPRESORES Y CÁNCER DE VEJIGA

Los genes supresores o antioncogenes son genes cuyos productos son necesarios para el funcionamiento celular normal, y cuya pérdida da lugar al desarrollo de tumores. Los principales genes supresores implicados en el carcinoma de células transicionales son el TP53, el TP21 y el gen supresor del retinoblastoma (RB).

El gen supresor TP53 se localiza en el brazo corto del cromosoma (16;17) y codifica la expresión de una fosfoproteína nuclear (p53) que regula el paso de G1 a S en el ciclo celular(18). El gen TP53 mutado produce una proteína anómala que no puede bloquear el ciclo celular, lo que supone una ventaja selectiva para el crecimiento celular descontrolado, facilitando la progresión tumoral (13).

Diversos estudios han demostrado una sobreexpresión de la oncoproteína p53 en los tumores de vejiga que oscilan entre el 18,2% y el 54%(18;19).

La positividad a p53 es del 71% en carcinomas infiltrantes de vejiga frente a un 36% de los tumores superficiales (20).

Los trabajos publicados hasta la actualidad han sido unánimes al asociar la expresión de p53 con el grado de diferenciación tumoral(12;21) Afirman que la positividad fue del 78% en los tumores de grado III, 48% en grado II y 33% en los de grado I.

La correlación con el grado y el estadio tumoral sugiere que las mutaciones en p53 pueden estar asociadas con una evolución más agresiva de los tumores(22).

Las investigaciones más recientes sugieren que las alteraciones del gen p53 se correlacionan con el grado tumoral y contribuyen a la progresión del carcinoma vesical(22).

El gen supresor TP21 / WAF / CIP1 detiene el ciclo celular en G1 evitando que la célula entre en fase S a través de su interacción con el antígeno nuclear de proliferación (PCNA). La expresión de p21 se encuentra regulada por p53 nativa, proporcionándole el mecanismo para ejercer los efectos supresores de la proliferación(23).

Varios investigadores han encontrado reducción en la expresión de proteína p21 en los tumores invasores de vejiga frente a los superficiales, y en los tumores con mutación del TP53(24).

El gen supresor del retinoblastoma (gen Rb) se sitúa en el cromosoma 13 y codifica la proteína pRb, que actúa a nivel del primer punto de restricción del ciclo celular (paso G1 / S).

En el carcinoma vesical, las alteraciones del genRB se han relacionado en general con estadios avanzados y con una pobre supervivencia(25).

También se ha demostrado el efecto colaborador de la pRB y la p53 en la progresión tumoral de los pacientes con cáncer de vejiga, tanto en tumores superficiales, como en invasores(26;27).

TABAQUISMO

El tabaco es el factor de riesgo más importante. Entre los fumadores la incidencia de cáncer de vejiga es 2 a 6 veces mayor que entre las personas que nunca han fumado(28-30). El riesgo de cáncer de vejiga se correlaciona con la cantidad de cigarrillos fumados, triplicando dicho riesgo cuando se superan los 40 cigarrillos por día(31) ; la duración del hábito y el grado de inhalación del humo, llegando a ser 6 y 5 veces mayor en hombres y mujeres respectivamente, cuando se superan los 60 años fumando(31). La mitad de las neoplasias vesicales en los hombres, y la tercera parte en las mujeres son debidas al tabaco. Abandonar el hábito permite una reducción del riesgo del 30 al 60% durante los primeros 2-4 años(28;32). Sin embargo, la disminución del riesgo hasta un nivel basal (corregido para la edad) se produce casi 20 años después de abandonar el hábito de fumar; es decir un período mucho más prolongado que el requerido para la normalización del riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de pulmón. La disminución del riesgo hasta nivel basal es

similar en ambos sexos(29). Otras formas de consumo de tabaco, como fumar puros o fumar pipas elevan minimamente el riesgo de cáncer de vejiga(28). Masticar tabaco no parece asociarse con la neoplasia vesical(33).

El carcinógeno específico responsable del cáncer de vejiga en el humo del cigarrillo no se ha identificado, pero probablemente es inducido por diversos compuestos químicos que contiene, como la 2-naftilamina, acroleína, radicales libres del oxígeno y el 4-aminobifenilo (que parece ser la sustancia más carcinógena), y en los fumadores también se demostró un aumento del nivel urinario de metabolitos del triptófano(34). La respuesta proliferativa del epitelio vesical de los fumadores es mayor, lo cual puede potenciar los efectos de otras sustancias cancerígenas o la susceptibilidad genética. Los fumadores presentan una cantidad mayor de mutaciones del gen p53(35). Este hallazgo sugiere que el humo del cigarrillo podría aumentar la cantidad de mutaciones en las células uroteliales sin asociarse necesariamente con un tipo de mutación o una localización de la mutación determinados(36).

Desde una perspectiva clínica hay que tener presente que el tabaquismo no solo aumenta el riesgo de tener un cáncer de vejiga, sino que la persistencia del hábito después de establecido el diagnóstico se asocia a un pronóstico más desfavorable, aun en el caso de que el cáncer se encuentre en un estadio no invasor en el momento del diagnóstico(37;38).

CISTITIS CRÓNICA Y OTRAS INFECCIONES

La cistitis crónica en presencia de catéteres permanentes o cálculos se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma espinocelular de la vejiga (39;40). Entre un 2 y un 10% de los pacientes parapléjicos con sonda permanente durante un período prolongado desarrolla un cáncer de vejiga y un 80% de estas neoplasias es el carcinoma espinocelular.

La cistitis por *Schistosoma haematobium* se relaciona frecuentemente con el desarrollo del carcinoma espinocelular. En Egipto, por ejemplo, el 60-75% de todos los carcinomas vesicales son de células escamosas. Esto se observa en casi todos los países donde la esquistosomiasis es endémica. Este tipo de tumor se presenta en una

población más joven que el cáncer de células transicionales, siendo con frecuencia bien diferenciados, con una baja incidencia de diseminación local y/o a distancia.

El cáncer de vejiga asociado con una cistitis de cualquier etiología generalmente se acompaña de infecciones severas y prolongadas. Si bien los mecanismos responsables de la carcinogénesis se desconocen, podrían estar relacionados con la formación de nitrito y compuestos N-nitrosos en la vejiga(41), presuntamente como consecuencia del metabolismo parasitario o microbiano de componentes normales de la orina(42).

El gen p16 se ha hallado alterado en el 60% de los carcinomas de células escamosas acontecidos tras la esquistosomiasis, comparado únicamente con el 18% de los objetivados en carcinomas de células transicionales (43).

La relación entre el papilomavirus humano (HPV) y el cáncer de vejiga no se ha podido confirmar de manera fehaciente, aunque Griffiths y Mellon (1999)(16) llegaron a la conclusión de que la probabilidad de que este virus desempeñe un papel etiológico era mayor en el caso de un carcinoma del epitelio de transición en un huésped inmunocomprometido que en un cáncer de vejiga en un inmunocompetente. Por otra parte, se cree que este virus se asocia con la expresión anómala del p53 y con el desarrollo del carcinoma de células transicionales (35).

La tuberculosis genitourinaria también ha sido asociada con un mayor riesgo de cáncer vesical. En determinadas áreas geográficas, el cáncer vesical se asocia a otros procesos, como a la Nefropatía de los Balcanes en estos países europeos y en Taiwán se asocia con una vasculopatía periférica, enfermedad del pie negro (8). Este trastorno se relacionaría con la ingesta de una gran cantidad de arsénico proveniente del agua de pozos profundos.

RADIACIÓN PÉLVICA

Las mujeres tratadas con radioterapia por carcinoma del cuello del útero o el ovario presentan un riesgo 2 a 4 veces mayor de desarrollar un cáncer de vejiga en comparación con las mujeres tratadas exclusivamente con cirugía(44).

La incidencia de cáncer de vejiga aumenta aún más si también se administró quimioterapia (con ciclofosfamida o sin ella) e incluso si se administró quimioterapia exclusivamente.

En todos los grupos estudiados el riesgo de cáncer de vejiga continuó en aumento después de transcurridos 10 años(44). Los tumores observados en estos casos se caracterizan por ser de alto grado y encontrarse en un estado localmente avanzado en el momento del diagnóstico(45).

CICLOFOSFAMIDA

Los pacientes tratados con ciclofosfamida corren un riesgo hasta 9 veces mayor de sufrir cáncer de vejiga, tanto en pacientes que fueron sometidos a este tratamiento por una enfermedad maligna como por enfermedades no malignas (enfermedad de Wegener, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). La mayor parte de estos tumores son de alto grado y la infiltraron al músculo en el momento del diagnóstico, se observan en pacientes más jóvenes que los afectados por el carcinoma del epitelio de transición esporádico y afecta personas de uno y otro sexo por igual(46).

Se considera que la cistitis hemorrágica y el cáncer de vejiga son causados por la acroleína, un metabolito urinario de la ciclofosfamida(47); sin embargo, el desarrollo de cistitis hemorrágica no se correlaciona necesariamente con el desarrollo de cáncer de vejiga(48). El período de latencia para el cáncer de vejiga inducido por la ciclofosfamida es relativamente breve y varía entre 6 y 13 años. Diversos estudios sugieren que el agente uroprotector mesna (ácido 2-mercaptoetanosulfónico) puede reducir el riesgo de cáncer de vejiga(49).

CAFÉ, TÉ Y ALCOHOL

No se ha podido demostrar su asociación con un riesgo aumentado de padecer cáncer de vejiga. En algunos estudios mostraban una débil asociación, pero probablemente el tabaco actúa como factor de confusión(50).

Varios estudios epidemiológicos en humanos mostraron un riesgo moderadamente elevado de padecer cáncer vesical en los bebedores habituales de café(51), que ha llegado a ser estimado por Hartge et al(52) en un 40%.

EDULCORANTES ARTIFICIALES

La sacarina y los ciclamatos a grandes dosis, se relacionaron como carcinógenos vesicales en estudios experimentales, pero en ningún estudio en humanos se demostró la relación (8).

ABUSO DE ANALGÉSICOS

El consumo elevado de analgésicos que contienen fenacetina se ha asociado con neoplasias de la pelvis renal, uréter y vejiga. El período de latencia parece que es más prolongado para el cáncer de vejiga que para las neoplasias de la pelvis renal (53).

ALIMENTOS

La ingesta elevada de colesterol, carnes grasas y los alimentos fritos se han asociado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer vesical. El consumo asiduo y constante de frutas y verduras disminuye el riesgo de padecer cáncer de vejiga en un 30% y 20% respectivamente(54). No se ha demostrado que el consumo de beta-carotenos y vitamina A tengan algún efecto preventivo del cáncer vesical en fumadores(55). Algunos estudios sugieren un papel protector de los suplementos de vitamina E, tomados durante largos períodos de tiempo(56;57).

ORINA

Se ha relacionado con el desarrollo del cáncer vesical desde hace años. Los hallazgos que apoyan esta afirmación son el riesgo incrementado que presentan los varones con hiperplasia benigna de próstata, las orinas que presentan mayor densidad, y la menor incidencia de tumores en la cúpula vesical, la cual presenta menor contacto con la orina que el resto de la superficie vesical (8).

EXPOSICIÓN PROFESIONAL

Fue en 1895, entre los trabajadores de la industria alemana, cuando se estableció por primera vez la relación entre el cáncer vesical y las tinturas de anilinas (58). Mediante estudios epidemiológicos y experimentales, se han identificado tanto productos químicos como actividades laborales que se asocian al desarrollo del cáncer vesical. Actualmente se considera que los factores ocupacionales de riesgo son responsables del cáncer vesical en un 20-30% (59). Habitualmente estos productos muestran un periodo de latencia prolongado, aunque la exposición masiva, las características individuales y la asociación con otros elementos cancerígenos, pueden acortar dicho periodo. Además de las anilinas, han sido identificados como cancerígenos, la 2-naftilamina, 4-aminobifenilo, 4-nitrobifenilo, benzidina y el 2-amino 1-naftol (60).

Entre las ocupaciones laborales que se han asociado con un riesgo incrementado para el desarrollo de una neoplasia vesical se han señalado, en primer lugar, los trabajadores que manejan los productos anteriormente enunciados, los trabajadores que manejan la piel animal (fundamentalmente el cuero), el caucho, el aluminio, pintores, mineros, maquinistas y peluqueros(50;61).

Se ha observado un incremento del riesgo de cáncer vesical, entre 2,2 y 12 veces más, en conductores de autobuses y taxis, incluso en exposiciones por cortos periodos. Probablemente el elemento cancerígeno en estos casos sea el hidrocarburo policíclico aromático(62). También se ha relacionado con el cáncer vesical el agua corriente clorada y el percloroetileno que se emplean para la limpieza al seco(63).

La investigación sobre carcinógenos químicos ha permitido conocer que la capacidad de acetilación no es igual en todos los individuos, variando en ellos la susceptibilidad de desarrollar una neoplasia vesical. Diferentes autores señalan el mayor riesgo de padecer cáncer vesical entre los acetiladores lentos, fundamentalmente entre los individuos con exposición laboral de riesgo, alcanzando hasta el 96% entre los expuestos a aminas aromáticas (8).

METABOLITOS DEL TRIPTÓFANO

Algunos estudios han mostrado que ciertos metabolitos endógenos del triptófano son carcinógenos cuando se implantan en la vejiga de ratones. Sin embargo, estudios epidemiológicos no apoyan este dato en humanos (64).

HERENCIA

En la mayoría de los casos de cáncer de vejiga no se cuenta con evidencias sólidas de una causa hereditaria, como lo demuestran los trabajos de Klemeney y col., quienes estudiaron las historias clínicas de 12.000 familiares de 190 pacientes con un diagnóstico de un cáncer de epitelio de transición en Islandia entre 1983 y 1992 y observaron que si bien el riesgo de carcinoma de epitelio de transición era ligeramente mayor, esta relación era de mayor magnitud entre los parientes de segundo y tercer grado que entre los parientes de primer grado(65). Este hallazgo contradice firmemente la posibilidad de que el cáncer de vejiga se transmita por un mecanismo genético directo.

Por otra parte, otros estudios indican que descendientes de pacientes con cáncer de vejiga tienen un 70-80% más de riesgo de padecerlo respecto a la población general(66).

RECUERDO ANATÓMICO

La vejiga urinaria es un reservorio elasticomuscular que permite una gran distensión y que puede almacenar cantidades variables de orina, entre 300 y 750 ml.(67)

La vejiga está situada en la pelvis menor, detrás del pubis, apoyada en el suelo perineal, delante del recto y de las vesículas seminales en el hombre y del eje uterovaginal en la mujer.(67) .

El uraco fija la vejiga a la pared abdominal anterior. Existe una escasez relativa de músculo de la pared abdominal en el punto de inserción del uraco, lo que predispone a la formación de divertículos (68).

La vejiga está mantenida en posición por tractos fibrosos dependientes del retináculo pélvico y fascículos musculares que la atan a los órganos vecinos. Desde el pubis se lanzan los ligamentos pubovesicales (puboprostáticos en el hombre); desde el sacro, trabéculas que atando al recto, saltan sobre la cara posterior de la vejiga, y lateralmente pueden apreciarse las prolongaciones del retináculo pelviano.

El uraco y los restos fibrosos de las arterias umbilicales conforman los ligamentos umbilicales medio y laterales. Por debajo el cuello vesical atrapado por la próstata, en el hombre, contribuye a la fijación del órgano(67) .

Las relaciones de la vejiga, además de las ya indicadas, por delante, el espacio prevesical de Retzius; por debajo (en el varón) la celda prostática y su contenido, con sus implicaciones perineales; por detrás el último tramo de las vías espermáticas y el eje uterovaginal (en la mujer) y por arriba la cobertura peritoneal de la cúpula vesical. El cuello vesical, localizado a nivel del meato uretral interno, descansa 3 a 4 cm por detrás del punto medio de la sínfisis del pubis; se encuentra firmemente fijado por las fascias pelvianas y por su continuidad con la próstata (en el varón)(67) .

La estructura de la vejiga está conformada por varias capas: La superficie interna de la vejiga está revestida por epitelio transicional. Este urotelio tiene habitualmente seis células de espesor y descansa sobre una membrana basal delgada. En su profundidad la lámina propia forma una capa relativamente gruesa de tejido

conectivo fibroelástico que permite una distensión considerable. Esta capa es atravesada por numerosos vasos sanguíneos y contiene fibras de músculo liso unidas en una muscular de la mucosa poco definida. Por debajo de esta capa se ubica el músculo liso de la pared vesical. Las fibras musculares forman haces que se ramifican y entrelazan en forma laxa y configuran las capas longitudinal interna, circular media y longitudinal externa. Así como en la cara superior de la vejiga estas capas no están claramente separadas, cerca del cuello vesical el músculo detrusor es claramente separable en las tres capas descritas. La estructura del cuello vesical parece diferir entre hombres y mujeres. En los hombres las fibras longitudinales internas de orientación radial atraviesan el meato interno para tornarse continuas con la capa longitudinal interna de músculo liso en la uretra.(68)

La capa muscular media forma un esfínter preprostático circular que es el responsable de la continencia en el nivel del cuello vesical. La pared vesical por detrás del meato uretral interno y el estroma fibromuscular anterior de la próstata forman una estructura anular continua en el cuello vesical. Este músculo está innervado por fibras adrenérgicas, que, cuando son estimuladas, son responsables del cierre del cuello vesical(68).

En el cuello vesical femenino las fibras longitudinales internas convergen radialmente para pasar a ser la capa longitudinal interna de la uretra. La capa circular media no es tan robusta como la del hombre. El cuello vesical femenino posee poca innervación adrenérgica (68).

La vascularización arterial de la vejiga depende de las arterias vesicales superiores e inferiores, procedentes del tronco de la íliaca interna. Las arterias obturatriz, glútea inferior y uterina (mujer) pueden enviar ramas adicionales inconstantes. Las venas forman un plexo en la base vesical, periprostático en el hombre, que drenan en la vena íliaca interna. Los linfáticos de la lámina propia y la muscular drenan en conductos de la superficie vesical, que discurren con los vasos superficiales dentro de la delgada fascia visceral(67). Pueden hallarse pequeños ganglios linfáticos paravesicales a lo largo de los conductos superficiales. La mayor parte del drenaje linfático pasa a los ganglios linfáticos ílicos externos. Algo del drenaje anterior y lateral puede atravesar los ganglios ílicos obturadores e internos,

mientras que parte de la base y el triángulo vesical pueden drenar en los grupos ilíacos interno y común (68).

En lo referente a la inervación vesical, las fibras eferentes autonómicas de la porción anterior del plexo pelviano (el plexo vesical) se dirigen hacia arriba por los ligamentos lateral y posterior para inervar la vejiga. La pared vesical es ricamente inervada por terminaciones nerviosas colinérgicas parasimpáticos. El cuello vesical del hombre recibe abundante inervación simpática y tiene receptores alfa 1-adrenérgicos. El cuello vesical de la mujer tiene escasa inervación adrenérgica. La inervación aferente desde la vejiga viaja con los nervios simpáticos (a través de los nervios hipogástricos) y los nervios parasimpáticos para alcanzar los cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal localizados en los niveles toracolumbar y sacro.

HISTOPATOLOGÍA DE LA VEJIGA

El carcinoma de células transicionales representa más del 90% de las neoplasias vesicales. Aproximadamente el 10% de estos tumores contienen focos de diferenciación glandular o escamosa, siendo estos más frecuentes en los tumores de alto grado e invasivos, aunque, a veces, se observan en los tumores bien diferenciados. (69)

La reunión de consenso de la W.H.O/I.S.U.P. para neoplasias uroteliales en 1998 estandarizó la terminología y recomendaron utilizar el término *cáncer urotelial*.(70).

NEOPLASIAS UROTELIALES

EPITELIO NORMAL

El urotelio de la vejiga normal tiene un espesor de 3 a 7 capas. Se observa una capa de células basales sobre la cual se encuentran una o más capas de células intermedias. El urotelio se apoya en la membrana basal de la lámina propia. La lámina propia contiene una mucosa compuesta por fibras musculares lisas dispersas (71). Incluye casos de Displasia Leve.

HIPERPLASIA

HIPERPLASIA PLANA

Presenta marcado engrosamiento sin atipias citológicas. En general uno o escasos vasos capilares en la base pero sin un eje conectivo vascular. Pueden ser vistas adyacente a lesiones papilares uroteliales de bajo grado, pero por si mismas no son lesiones premalignas.

HIPERPLASIA PAPILAR

Se presenta como sobreelevación ondulada o de crecimiento papilar, revestida por abundante epitelio urotelial, sin atipias citológicas. Puede tener uno o pocos vasos capilares en la base, sin un eje conectivo vascular bien desarrollado. Puede observarse previamente, o concurrentemente en una cistoscopia por tumores

papilares, pero por si misma, no significa desarrollo de novo de Tumor Papilar, pero su asociación con los mismos sugiere control.

LESIONES PLANAS CON ATIPIA

ATIPIA REACTIVA

Consiste en anormalidades nucleares que ocurren en un urotelio inflamado en forma aguda o crónica. El núcleo está agrandado uniformemente, tiene forma vesicular y presenta un nucleolo prominente. Puede haber figuras de mitosis. Los enfermos que presentan esta atipia reactiva tienen como antecedente una historia previa de instrumentación, cálculos urinarios o terapias locales.

ATIPIA DE SIGNIFICADO DESCONOCIDO

En algunos casos es difícil diferenciar entre atipia reactiva o neoplásica, estos casos deben designarse como atipia de significado desconocido y estos pacientes deben ser evaluados con mayor frecuencia.

DISPLASIA UROTELIAL (NEOPLASIA UROTELIAL INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO)

El urotelio displásico presenta cambios citológicos y arquitecturales preneoplásicos, que no alcanzan a cumplir con los requisitos del CIS. El espesor del epitelio suele ser normal con pérdida de la polaridad celular, agrupamiento nuclear, núcleos redondos, disposición nuclear siguiendo el eje del epitelio y agrandamientos nucleares. Las mitosis son visibles en los estratos inferiores. El corion suele tener infiltrados inflamatorios y neovasos.

CARCINOMA IN SITU (CIS). (NEOPLASIA UROTELIAL INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO)

Incluye los casos de Displasia Severa. Es una lesión plana del urotelio que en algunos casos representa un precursor del carcinoma invasivo. Está caracterizado por la presencia de células que muestran poca cohesividad, mitosis frecuentes, aun en estratos superiores. Los núcleos son irregulares e hiper cromáticos pudiendo involucrar todo el urotelio o parte de él.

NEOPLASIAS PAPILARES

PAPILOMA

Está definido por un discreto crecimiento papilar con un área central fibrovascular recubierto por urotelio normal en relación al aspecto citológico y al número de capas. Es una lesión benigna, pequeña, con idénticas características que el urotelio normal: es diploide, la CK 20 es positiva solo en las células superficiales y la expresión de marcadores de proliferación celular es muy baja. Afecta predominantemente al sexo masculino y es única.

PAPILOMA INVERTIDO

Tiene las características de un papiloma urotelial pero la proliferación papilar se proyecta hacia el interior del estroma fibrovascular de la vejiga en lugar de protruir en la luz vesical. Está formado por grandes nidos de células uroteliales, con empalizada periférica que tienen núcleos alargados, sin atipias ni actividad mitótica.

NEOPLASIA UROTELIAL PAPILAR CON BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Incluye casos de Papiloma con Atipia Citológica. Es una lesión con estructuras papilares simples, delgadas, sin ramificaciones ni fusiones, revestidas por epitelio poliestratificado. Existe una empalizada basal y las células se disponen de manera abigarrada, los núcleos son elongados y perpendiculares a la basal, con ligero aumento de tamaño y de hiper cromasia en relación a los normales. Sus citoplasmas son escasos y poco definidos.

La actividad mitótica suele ser escasa y de localización basal. Las células superficiales están presentes. El estroma de las papilas es ligeramente edematoso.

La lesión suele ser diploide, con baja actividad proliferativa celular y CK 20 negativa en la gran mayoría de los casos.

Esta lesión no está asociada con invasión o metástasis. Tienen mayor riesgo de recurrencia y al recidivar lo hacen con mayor grado de atipia.

CARCINOMA PAPILAR UROTELIAL DE BAJO GRADO

Se caracteriza por estructuras papilares claramente identificables, delgadas, pero con abundantes ramificaciones y escasas fusiones, que aparentan ordenadas, pero que evidencian una clara alteración arquitectural y citológica. Existe aumento del tamaño nuclear, variación en la polaridad, con formas redondeadas y nucleolos escasos. Las mitosis son infrecuentes, pero cuando existen se pueden ver en cualquier nivel del urotelio.

Los tumores son habitualmente diploides. Los marcadores de proliferación suelen estar incrementados, al igual que el p53 y la CK 20 en algunos es positiva.

Los carcinomas papilares de bajo grado pueden invadir la lámina propia. Son lesiones recurrentes pero menos del 5% progresan.

CARCINOMA PAPILAR UROTELIAL DE ALTO GRADO

Las papilas son irregulares, habitualmente fusionadas y con abundantes ramificaciones. El estroma de las papilas es difícil de identificar. Está caracterizado por una total desorganización arquitectural y citológica. Hay polimorfismo nuclear y gigantismos, incluso multinucleación; pérdida de la polaridad, nucleolos evidentes y actividad mitótica incrementada. Existe pérdida de la cohesión celular y ausencia de células superficiales.

Estos tumores suelen ser aneuploides o poliploides. La proliferación celular y el p53 son altos. La mayoría expresa positividad para la CK20.

Los carcinomas de alto grado tienen mucho más riesgo de progresión que los de bajo grado, variando entre el 15 y el 40%. Se asocia generalmente con enfermedad invasiva en el momento de la presentación, pudiéndose encontrar CIS en la mucosa adyacente al tumor.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CARCINOMA EPIDERMÓIDE)

En las áreas donde la esquistosomiasis no es endémica, corresponde al 5% de los carcinomas de vejiga, alcanzando el 75% en las zonas endémicas(72).

Los pacientes que tienen carcinomas espinocelulares secundarios a infección crónica por *S.haematobium* son en promedio 10 a 20 años más jóvenes que los pacientes con carcinoma del epitelio de transición. Los cánceres biliarziásicos son tumores exofíticos, nodulares y fungoides por lo general bien diferenciados y asociados con una incidencia baja de metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia (71).

Los tumores espinocelulares no biliarziásicos generalmente se deben a una irritación crónica de la vejiga secundaria a la presencia de cálculos urinarios, sondas permanentes, infección urinaria crónica o divertículos vesicales (71).

La apariencia macroscópica de este tumor varía desde sesil y ulcerado a papilar, polipoide o nodular. Son habitualmente grandes e infiltrantes, incluso cuando son bien diferenciados (69). Su aspecto microscópico se caracteriza por la presencia de islotes queratinizados que contienen cúmulos excéntricos de células conocidas como perlas escamosas. La mayoría son moderados o bien diferenciados, y presentan abundante queratina (71).

ADENOCARCINOMA

Los adenocarcinomas representan menos del 2% de todos los cánceres vesicales primarios. Se clasifican en tres grupos distintos:

ADENOCARCINOMA VESICAL PRIMARIO

Se originan con más frecuencia en la base o cúpula vesical. Es el tipo más frecuente en las vejigas extróficadas. Estos tumores se desarrollan en respuesta a la inflamación y la irritación crónicas. La vejiga puede albergar todas las variantes histológicas del adenocarcinoma entérico. La mayoría son productores de mucina. Casi todos los adenocarcinomas son tumores indiferenciados e invasores. Los

carcinomas con células en anillo de sello corresponden al 3-5% de los adenocarcinomas vesicales .

El pronóstico de los adenocarcinomas es muy desfavorable, debido sobre todo, al estado avanzado del tumor en el momento del diagnóstico (71).

CARCINOMA DEL URACO

Son tumores extremadamente raros que se originan fuera de la vejiga y por lo general son adenocarcinomas, aunque también pueden ser primarios del epitelio de transición, un carcinoma espinocelular o un sarcoma (71).

ADENOCARCINOMA METASTÁTICO

Estos tumores derivan de cánceres primarios de recto, estómago, endometrio, vejigas, próstata o los ovarios (71).

TUMORES NO UROTELIALES DE LA VEJIGA

Carcinoma de células pequeñas: Se piensa que derivan de las células troncales o las células dendríticas neuroendocrinas. Son tumores biológicamente agresivos que invaden los vasos sanguíneos y el músculo vesical en fases muy tempranas (71).

Carcinosarcoma: Son tumores sumamente malignos que contienen elementos mesenquimáticos (condrosarcoma u osteosarcoma) y epiteliales malignos (de epitelio de transición, carcinoma espinocelular o adenocarcinoma). El síntoma de presentación más frecuente es la hematuria macroscópica indolora. El pronóstico es muy desfavorable aun cuando se administre un tratamiento agresivo con cistectomía, radioterapia y quimioterapia (71).

Carcinoma metastático: Los cánceres primarios que con mayor frecuencia metastatizan en la vejiga son los tumores de próstata, ovario, útero, pulmón, vejiga, riñón y estómago; la vejiga también puede estar comprometida por un melanoma primario, un linfoma o una leucemia (71).

TUMORES VESICALES NO EPITELIALES

Representan el 1-5% de todos los tumores vesicales (71).

Neurofibroma

En la vejiga los neurofibromas se originan en los ganglios nerviosos de la pared vesical. La neurofibromatosis vesical se manifiesta clínicamente en niños y adultos jóvenes con síntomas de obstrucción del tracto urinario, incontinencia urinaria, irritabilidad vesical, hematuria o masa ocupante en pelvis (73). En raros casos pueden degenerar hacia un neurofibrosarcoma.

Feocromocitoma

Representan menos del 1% de todos los tumores vesicales. Se originan en células paraganglionares del interior de la pared vesical. El 10% son malignos. La mayoría de los feocromocitomas vesicales son hormonalmente activos y provocan paroxismos de hipertensión o síncope durante el llenado o el vaciamiento vesical. El tratamiento de elección es la cistectomía parcial con resección completa del tumor (71).

Linfoma primario

El linfoma vesical primario se origina en los folículos linfoides submucosos. Su mayor incidencia se da entre los 40 y los 60 años de edad, siendo más frecuente en las mujeres (71).

Sarcoma

Angiosarcoma: Virtualmente todos los pacientes con angiosarcoma presenta una hematuria macroscópica que a menudo es masiva e incluso puede ser fatal(74). Estos tumores se diseminan rápidamente vía hematógica a sitios alejados y con menor frecuencia a ganglios linfáticos regionales (71).

Leiomiomasarcoma: Es el tumor mesenquimatoso maligno vesical más frecuente entre los adultos. Es dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (71). Requieren un tratamiento quirúrgico agresivo.

Rabdomiosarcoma: Son más frecuentes en niños pequeños. Los rabdomiosarcomas embrionarios de la infancia se asocian a lesiones polipoides de la base vesical lo que condujo al término de *sarcoma batroide*.

Otros sarcomas: Los liposarcomas, condrosarcomas y osteosarcomas de la vejiga son extremadamente raros y pueden ser puros o contener elementos epiteliales (71).

FACTORES PRONÓSTICOS

Aproximadamente el 80% de los tumores vesicales primarios se presentan como tumores de bajo grado y confinados a la mucosa del urotelio vesical (75). Entre el 40% y el 70% de los pacientes con carcinoma de células transicionales categoría Ta T1 recurrirá, y entre el 10% y el 15% progresará a enfermedad músculo infiltrante después de la resección transuretral (RTU) (76).

FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES VESICALES.

GRADO TUMORAL.

Es un importante factor de progresión y mortalidad pero no tanto de recurrencia. Los tumores grado I presentan una progresión del 10-20%, que se incrementa del 19-27% en los de grado 2 y hasta un 33-64% en los tumores de grado 3(77). Los carcinomas uroteliales de Alto Grado (G 3) se asocia a la progresión de la enfermedad independientemente de la asociación a CIS, tamaño tumoral o multiplicidad del tumor, así como a un riesgo de recaída del 60%.(78).

ASOCIACIÓN A CARCINOMA IN SITU.

La presencia de CIS concomitante a un carcinoma exofítico duplica su riesgo de progresión(79), y de recidivas (76% si hay CIS y 50% si no lo hay), y en series largamente seguidas se constata que la supervivencia a 5 años es del 42% entre los tumores con CIS y del 62% en los que no tienen CIS(80).

ESTADIO TUMORAL.

El factor pronóstico principal es el nivel de extensión de la neoplasia. La supervivencia de los tumores que no invaden el músculo oscila entre el 75 y el 90% a los 5 años, mientras que en los pacientes con tumores invasores es del 20 al 50% (81). La progresión en los tumores papilares es menor del 6% pero se incrementa a más del 46% en los tumores superficiales que afectan a la submucosa. Los tumores vesicales que afectan a la muscular de la vejiga (T2) o que atraviesan la pared vesical (T3), van a presentar un índice de recurrencias al cabo de dos años tras la cistectomía

radical del 40-60%. La frecuencia de las recidivas va a depender del estadio tumoral (pT2 vs pT3) y de la afectación ganglionar en el momento de la cistectomía (75).

MULTIPLICIDAD Y TAMAÑO.

Los pacientes con tumor vesical múltiple (más de 4), tumor grande (mayor de 5 cm), grado elevado y/o presencia de CIS o displasias en las biopsias aleatorias, presentan mayor probabilidad de recidiva y progresión y deben recibir quimioterapia endovesical (75). La información histológica, aunque es de gran utilidad, no permite discriminar el potencial biológico específico de un cáncer en particular. El distinto potencial biológico se refleja porque algunos tumores con histología favorable presentan progresión en estadio, mientras tumores con histología desfavorable son menos agresivos en su evolución (75).

BIOLOGÍA MOLECULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS TUMORES VESICALES.

El estudio de distintos marcadores mediante biología molecular permite complementar la información pronóstica de los distintos factores clínico-patológicos (estadio, afectación ganglionar, grado tumoral, variedad anatomopatológica...)(75).

PROTEÍNAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR

P53

Su sobreexpresión detectada por técnicas de inmunohistoquímica se ha correlacionado con tumores de alto grado y estadio, habiendo sido implicado en estudios recientes, como predictor de progresión y de peor supervivencia en tumores superficiales T1(82). Sin embargo, Jahnson no encontró relación entre las alteraciones del p53 y la supervivencia específica de los tumores vesicales infiltrantes, (83), en pacientes cistectomizados y tratados con quimioterapia neoadyuvante (84)y en carcinomas T3b tratados con radioterapia(85).

PROTEÍNA DEL RETINOBLASTOMA (PRB)

La pRb fue el primer gen supresor tumoral identificado y asociado a progresión tumoral(86) En su forma activa hipofosforilada, inhibe el paso del ciclo celular de G1 a S. La fosforilación de la pRb pone en marcha el ciclo celular.

La inactivación de la pRb en los tumores vesicales se asocia a un mayor estadio tumoral y a una mayor indiferenciación celular. Cordon y cols(87) encuentran en su serie que la pérdida de Rb provoca una disminución del período libre de progresión y una menor supervivencia global a los 5 años en tumores vesicales infiltrantes.

PROTEÍNA P21WAF 1 Y P27 CIP 1

Estos marcadores se hallan íntimamente modulados por p53, y se ha visto que su pérdida es un signo de mal pronóstico, principalmente en tumores vesicales músculoinvasivos, mientras que en tumores superficiales, aunque están alterados, su papel pronóstico queda por ser establecido. Algunos estudios sugieren que la disminución de p27 podría ser un marcador de pobre respuesta a la quimioterapia y radioterapia en tumores invasivos.(88)

Recientemente se ha demostrado que la expresión de p21 puede actuar de forma independiente al p53, por lo que las alteraciones del p53 pueden no modificar el control del ciclo celular mientras exista una correcta expresión de p21(89)

P16 INK 4

Molécula localizada en el cromosoma 9p21 y que se halla frecuentemente alterado en neoplasias vesicales superficiales.

CICLINAS

Son importantes promotores del ciclo celular. El gen de la ciclina D1 se halla amplificado entre 10-20% de los cánceres vesicales, y sobreexpresado entre 30-50% los mismos. Podría ser un marcador de supervivencia libre de enfermedad en tumores superficiales y de supervivencia libre de progresión en carcinomas de alto grado pT1.

La expresión de ciclina D3 en tumores uroteliales de vejiga es un marcador de supervivencia global cancer-específica. Ciclina D3 podría ser una diana terapéutica de freno para el ciclo celular aberrante en las neoplasias mediante el uso de sustancias como el flavopiridol. (90)

Los pacientes con una alteración de dos o las tres proteínas van a presentar un peor pronóstico que los pacientes sin alteración de estas proteínas reguladoras. (75).

ANTÍGENOS DE PROLIFERACIÓN

Los marcadores utilizados para determinar la proliferación tumoral incluyen el antígeno Ki67, el antígeno de proliferación nuclear y el conteo mitótico. Indican el número de células en crecimiento, lo que constituye una característica pronóstica de los tumores(91).

KI67

Confirma su correlación con cáncer vesical al definir tumores de alto grado y estadio y con mayor tasa de recurrencia(92), informando además del potencial metastásico del tumor vesical(93).

El Antígeno nuclear de proliferación nuclear (PCNA) se ha asociado también con el grado y estadio(94).

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Son elementos básicos entre células y entre éstas y la matriz extracelular. Para que las células tumorales sean liberadas a la sangre o a la circulación linfática deben perderse los mecanismos de adhesión celular por lo que una alteración de estas moléculas facilitará la progresión tumoral(95).

CADHERINAS-E

Son moléculas básicas en las conexiones y adhesiones intercelulares encontrándose disminuidas en los tumores sólidos y en el tumor vesical se han relacionado con el pronóstico y la supervivencia libre de tumor, así como con el grado y el estadio(96).

INTEGRINAS

Actúan como componentes de la matriz extracelular mediando en la adherencia y motilidad celular en dicha matriz. La Integrina beta I se ha asociado al grado y estadio en el tumor de vejiga, atribuyendosele cierto papel en la progresión tumoral(97).

FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los factores de crecimiento son péptidos que actúan como mediadores paracrinos de las interacciones intercelulares (75).

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGF)

Se comporta como marcador pronóstico correlacionándose con el grado, estadio y ploidía tumoral(98;99).

FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF)

Se ha identificado en la orina de pacientes con tumor de urotelio a concentraciones diez veces mayores que en sujetos sanos y se ha relacionado con el estadio(100).

FACTOR DE CRECIMIENTO DE TRANSFORMACIÓN (TGF)

Los niveles suelen estar aumentados en los pacientes con tumores vesicales(101).

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGF)

Es el principal mediador de la angiogénesis tumoral. Se encuentra elevado en la orina de los pacientes con tumor vesical y se relaciona con el grado tumoral y con la probabilidad de recidiva tumoral(102).

ONCOGENES.

Los siguientes se han relacionado como marcadores pronósticos:

C-H-RAS

Se ha identificado en más del 20% de los tumores vesicales(103), correlacionándose con recurrencia y progresión(104). Fontana y cols(105) han encontrado una correlación estadísticamente significativa entre sobreexpresión c-h-ras en recurrencia precoz en tumores superficiales.

C-MYC

Se ha asociado a incremento de recurrencia y progresión(106).

Su expresión en los pacientes con carcinoma vesical se asocia con tumores de mayor estadio, con aumento de la progresión tumoral y de las metástasis y con una menor supervivencia(107), aunque otros autores han publicado resultados contradictorios no encontrando valor pronóstico adicional al que nos dan los factores clínico patológicos (grado y estadio tumoral)(10;108).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

El síntoma más frecuente de presentación es la hematuria, que ocurre en el 85% de los pacientes y que generalmente es intermitente(109). El segundo síntoma más frecuente es la aparición de irritabilidad vesical que suele corresponderse con la existencia de un carcinoma *in situ*, localizaciones cervicales de un tumor exofítico o tumores vesicales infiltrantes(110). Otros signos y síntomas de cáncer de vejiga incluyen dolor lumbar secundario a una obstrucción ureteral, edema de miembros inferiores y la presencia de una masa ocupante en la pelvis. En muy raros casos el cáncer de vejiga se presenta con síntomas de enfermedad avanzada, como pérdida de peso y dolor abdominal y esquelético (71).

MICROHEMATURIA EN EL SEDIMENTO DE ORINA

Globalmente, la tasa de lesiones potenciales fatales asociadas a la hematuria macroscópica es de 20,7%, frente a un 3,9% en el caso de la microhematuria. Está indicada la realización de evaluación diagnóstica urológica en pacientes adultos con hematuria microscópica asintomática, con la única posible excepción de mujeres menores de 40 años, en las que deberán tenerse en cuenta otros factores de riesgo para decidir su evaluación, como si son fumadoras, abusan de analgésicos, tienen antecedente de irradiación pélvica o de uso de ciclofosfamida o una historia de exposiciones laborales que puedan significar un mayor riesgo de enfermedad urológica(111). Según recientes publicaciones sólo deberán investigarse aquellos casos en los que el estudio del volumen celular de los hematíes en la orina, demuestre una hematuria normocítica o mixta, ya que la hematuria microcítica, que aparece en el 96% de los casos de microhematuria asintomática , no se asocia al riesgo de padecer un carcinoma vesical(112).

CITOLOGÍA DE ORINA

La citología de la orina es el método más utilizado en la actualidad para la detección del carcinoma vesical en la práctica clínica diaria (71;113). Para Murphy y cols. la citología de la orina obtenida por micción es positiva sólo en el 10% de los

tumores vesicales de grado citológico G1, en el 50% de los tumores G2 y en el 90% de los G3; con respecto al CIS detecta el 80-90%(114). Tiene falsos negativos (20%) que se deben fundamentalmente a tumores alojados en divertículos, tumores calcificados, tumores irradiados, cantidad insuficiente de orina obtenida por micción, infección urinaria crónica y “menor severidad” en aplicar los criterios citológicos de malignidad celular. Los falsos positivos (1-12%) se deben a enfermedades no malignas como son las litiasis, la insuficiencia renal crónica y la infección urinaria crónica(115). La sensibilidad de la citología de orina puede incrementarse en un 20% si se obtienen múltiples especímenes o bien si estos se recogen mediante lavado vesical(116).

OTRAS PRUEBAS DE ORINA

La orina es una muestra muy adecuada para la búsqueda de marcadores tumorales en cáncer de vejiga, ya que está en contacto directo con el tumor. Algunos marcadores han sido aceptados por la Food and Drug Administration (FDA) para ciertas situaciones clínicas y siguen en fase de evaluación, mientras que en otros sólo se dispone de estudios preliminares que deberán validarse en estudios multicéntricos prospectivos (117).

BTA (BLADDER TEST ANTIGEN)

Hay dos tipos de marcadores disponibles actualmente.

El BTA STAT es un método cualitativo simple que detecta la presencia de complejos de membrana basal en la orina relacionada con el factor de complemento humano H, que se ha demostrado es muy similar en composición estructura y función con el factor de complemento H sérico(118). Ofrece una sensibilidad que oscila entre el 66-72% y una especificidad del 33 al 95%(119).

El BTA TRAK es un inmunoensayo enzimático cuantitativo que detecta una proteína humana relacionada con el factor H del complemento que producen *in Vitro* algunos tipos celulares de cáncer vesical pero no otros tipos de células epiteliales, ofreciendo una sensibilidad del 72% y una especificidad del 73% en el diagnóstico de recurrencia del cáncer vesical, superior a la mostrada por la citología urinaria(120).

INMUNOENSAYO NMP22

Determina los niveles de una proteína de matriz nuclear que forma parte de la estructura no cromatínica del núcleo(121). Tiene una sensibilidad del 69% para la detección del carcinoma vesical y una especificidad del 72% frente a la citología que es del 93%.

FDP / ACCU-DX

Detecta en la orina productos de degradación de la fibrina y el fibrinógeno. Actualmente no se comercializa dada su baja especificidad y precisión(122).

IMMUNOCYT

Combina un análisis citológico de orina con inmunofluorescencia. Utiliza tres anticuerpos monoclonales para detectar células tumorales en la orina. Para Mian y col., cuando se combina immunocyt con citología urinaria se obtiene una sensibilidad del 89,9% para detectar cáncer vesical(118).

TELOMERASA

Aunque en un principio la actividad de la telomerasa parecía estar presente en los tumores de bajo grado y estadio, en la actualidad se observa que su actividad no se relaciona ni con el estadio ni el grado del tumor(123).

ACIDO HIALURÓNICO-HIALURONIDASA

La concentración de ácido hialurónico está elevada en ciertas lesiones tumorales (cáncer de colon, tumores de Wilms y cáncer vesical)(124). Se cree que en los tejidos tumorales el ácido hialurónico está implicado en el desarrollo de metástasis y que interfiere con la respuesta inmunitaria. La hialuronidasa es una enzima que degrada el ácido hialurónico en fragmentos de pequeño tamaño, algunos de los cuales son angiogénicos in vivo y se han detectado en la orina de los pacientes con cáncer de vejiga (117). En los estudios de Pham se ha observado que el ácido hialurónico se eleva de 2,5 a 6,5 en los pacientes con cáncer de vejiga,

independientemente del grado tumoral, mientras que la hialuronidasa estaba elevada de 3 a 7 veces en la orina de los pacientes con grados 2 y 3 (125).

QUANTICYT

Se trata de un sistema automatizado de análisis cariométrico de imagen que evalúa la forma del núcleo y el contenido de DNA de las células exfoliadas en los lavados vesicales o en la orina, para detectar cáncer de vejiga o identificar individuos con riesgo de tumor(126).

CITOQUERATINAS

Son marcadores de proliferación celular cuyo patrón de expresión permite caracterizar cada epitelio concreto. UBC es un marcador que mide fragmentos de las citoqueratinas 8 y 18 en la orina(117). CYFRA 21-1 mide la citoqueratina 19 mediante un inmunoensayo que puede determinarse con marcaje enzimático(127). La determinación de la citoqueratina 20 por RT-PCR es prometedora para el diagnóstico de la enfermedad, aunque presenta problemas de especificidad(128).

BCLA-4

Cuantifica por enzimoimmunoensayo proteínas de la matriz nuclear que teóricamente sólo se expresan en los tumores vesicales y no en el urotelio normal ni en la patología urológica benigna(129;130).

En general, la sensibilidad de los marcadores es superior a la de la citología urinaria, sobre todo en los tumores de bajo grado y estadio; aunque en el caso de los tumores *in situ* y de alto grado las diferencias no son tan marcadas. Para la mayor parte de los marcadores, la especificidad es inferior a la de la citología urinaria (117).

CITOMETRÍA DE FLUJO

Determina el contenido de DNA en las células cuyos núcleos han sido teñidos con un colorante fluorescente fijador de DNA. Cuantifica la población de células aneuploides y la actividad proliferativa (porcentaje de células en fase S) en un tumor (113). La citometría de flujo realizada en la orina obtenida por micción tiene una sensibilidad general del 75% con una especificidad del 100%; también tiene una alta

sensibilidad en el diagnóstico de los tumores de grado I (70,4%) cuando se compara con la citología de orina (26%). Al tener una especificidad comparable a la citología de orina, se podría utilizar como primera técnica de diagnóstico en el *screening* del cáncer de vejiga(131). Los tumores diploides habitualmente tienen un bajo grado y estadio y un pronóstico favorable. Los tumores triploides y tetraploides presentan características patológicas desfavorables y los pacientes tienen un peor pronóstico(132).

ANÁLISIS DE MICROSATÉLITES (MA)

Test basado en la evaluación del DNA presente en la orina. Es un test de diagnóstico válido para la detección del cáncer vesical pudiendo reemplazar a la cistoscopia en el seguimiento de los pacientes aunque todavía se precisa la realización de ensayos randomizados (113). La extracción de DNA urinario y su empleo para detectar cáncer vesical es un método menos invasivo que la cistoscopia, más sensible que la citología urinaria y más específico que la tira de orina(133). A pesar de todo, no es 100% sensible ni 100% específica, y tampoco proporciona resultados inmediatos. Por todo ello, a día de hoy, no es una alternativa válida a la cistoscopia en la detección del cáncer vesical.

PRUEBAS DE IMAGEN

El objetivo fundamental que se desea alcanzar mediante los métodos de imagen es la correcta estadificación local y a distancia de los tumores, para así poder realizar una correcta planificación del tratamiento y poder determinar su pronóstico (134).

ECOGRAFÍA

ECOGRAFÍA ABDOMINAL

Tiene una sensibilidad de hasta el 98% para la detección de los tumores de vejiga, en comparación con la urografía intravenosa, que es de un 54%. La capacidad diagnóstica de la ecografía tiene una relación directa con el tamaño de la lesión, identificando el 38% de los tumores menores de 5 mm, el 82% de los de 5 a 10 mm y un 100% en los mayores de 10 mm(135). Aunque tiene limitaciones para establecer

el estadio tumoral, permite valorar el número, localización, tamaño y aspecto morfológico del tumor y de su base de implantación (113).

ECOGRAFÍA TRANSURETRAL

Permite diferenciar los estadios T2 y T3. La sensibilidad en general de la ecografía transuretral para la estadificación de los tumores de vejiga varía entre el 78% y el 93% (134).

ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL

Ofrece imágenes sumamente demostrativas en las tumoraciones de suelo pélvico .

ECOGRAFÍA TRANSRECTAL

Ofrece una seguridad del 69,2% en el diagnóstico de estadiaje del carcinoma vesical que es menor que el de la Resonancia Magnética con un dispositivo intrarrectal(136). En los tumores localizados en las caras laterales y en la cúpula, la ecografía transrectal ofrece una sensibilidad del 55,5% en el diagnóstico, 22,2% con la ecografía abdominal y 44,4% con la TAC; la especificidad con la ecografía transrectal fue del 100% para los tumores localizados en las caras laterales y 77,7% en la cúpula frente a la ecografía abdominal (75,8% y 55,5%) y la TAC (75,8% y 77,7%) respectivamente(137).

ECOGRAFÍA SUBMUCOSA

Tiene una seguridad diagnóstica en el estadiaje del tumor vesical del 70%, superior a la que ofrece la ecografía abdominal (62,5%), la TAC (44,4%) y la Resonancia Magnética Nuclear (66,7%). La mayor seguridad de esta técnica es para los tumores infiltrantes (113).

UROGRAFÍA INTRAVENOSA

La Urografía Intravenosa (UIV) está indicada en todos los pacientes con hematuria o evidencia cistoscópica de la existencia de un carcinoma vesical. Carece de sensibilidad para el diagnóstico del tumor vesical, especialmente si es de pequeño

tamaño. Los tumores de mayor tamaño aparecen como un defecto de replección en el histograma de la UIV (113).

TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

La TC es una técnica no invasiva que proporciona un excelente contraste entre la pared de la vejiga y la grasa extraperitoneal permitiendo diferenciar el estadio T3a del estadio T3b o estadios superiores T4a y T4b. La fiabilidad en la estadificación de los tumores de vejiga varía entre el 64% y el 92%, y en la evaluación de las adenopatías, entre el 75% y el 92%. En cuanto a las adenopatías, la TC tiende a infravalorar su estadio, ya que el diagnóstico de malignidad se basa en su tamaño y no se puede demostrar tumor en ganglios de tamaño normal variando su fiabilidad entre el 50% y el 97%.

Actualmente , con las reconstrucciones multiplanares de alta resolución que pueden realizar los equipos helicoidales de TC, se ha conseguido aumentar la sensibilidad para la detección de los tumores vesicales, y esta limitación frente a la RM ha dejado de ser tan trascendente (134). Desde la aparición de la TC helicoidal y posteriormente la modalidad multicorte se están realizando reconstrucciones bi y tridimensionales que permiten la detección de pequeñas lesiones en la pared vesical.

También se han conseguido buenos resultados con nuevas secuencias y aplicaciones de resonancia magnética incluyendo cistoscopia virtual. En la imagen axial y en el reformateo multiplanar se detectan el 91% de los tumores vesicales mayores de 5 mm de diámetro y se realiza una adecuada estadificación preoperatorio en el 88% de los casos, siendo del 77% en los tumores de estadios Ta-T2 (138).

El 90-95% de los carcinomas de vejiga son identificados con cistoscopia virtual. La sensibilidad de esta técnica es del 96% para los tumores polipoideos y del 89% para las lesiones sesiles. Se detectan el 50% de tumores polipoideos menores de 5 mm y de tumores planos menores de 10 mm de diámetro (138).

RESONANCIA MAGNÉTICA

La RM está adquiriendo cada vez un papel más importante en la estadificación de los tumores de vejiga por la posibilidad de realizar cortes en todos los planos del espacio y perpendiculares a la pared vesical, así como la posibilidad de demostrar el gran contraste existente entre la grasa perivesical, la propia pared y la luz de la vejiga, muy útil para la mejor diferenciación entre los estadios T1 y T2 de los estadios T3a y T3b, así como una mejor demostración de la afectación de tejidos y órganos circundantes en los estadios T4a y T4b (134).

La RM tiene sus limitaciones, incluso empleando secuencias dinámicas con gadolinio; pudiendo ser difícil diferenciar entre edema y tumor y se tiende a sobreestimar el estadio tumoral local. La fiabilidad para la detección de adenopatías metastásicas en RM varía entre el 73% y el 98%(139). En los estudios de RM se emplean como criterios de malignidad el tamaño de las adenopatías al igual que en la TC, los ganglios en pelvis se consideran patológicos cuando son superiores a 1 cm (134)

TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

La PET es lo que se ha denominado la *imagen molecular*, complemento de la información anatómica de la TC o de la RM (140). Las células del cáncer de vejiga suelen tener gran avidéz por la fluorodesoxiglucosa (FDG), independientemente del tipo histológico al que pertenezcan. No obstante, la FDG se elimina por vía renal de forma fisiológica, lo que implica que siempre se visualice actividad en todo el tracto urinario, incluida la vejiga, en la imagen PET. Por ello, la visualización de tumores primarios en estas localizaciones está muy limitada, habiendo sido su sensibilidad estimada del 67%(141).

En el momento actual, se están desarrollando nuevos radiofármacos que no se eliminen por vía renal, para intentar solventar este problema. Entre ellos, cabe destacar la L-metionina marcada con carbono-11, que es superior a la FDG para el diagnóstico del tumor primario, al ser capaz de detectar todos los T4, la mayoría de los T3 y la mitad de los T2 (sensibilidad aproximada del 78%) (140) y la (11) C-colina que en recientes estudios ha demostrado una mayor sensibilidad(142).

Diversos estudios han puesto de manifiesto la superioridad de la PET frente a los métodos diagnósticos convencionales para establecer el estadio N-M, obteniéndose para el estadiaje regional N una sensibilidad del 67%, una especificidad del 86% y una exactitud del 80%, muy superior a la TC y a la RM. La principal limitación de la PET es que no detecta enfermedad tumoral de tamaño menor de 5 mm (143;144).

En cuanto a la estadificación M, la ventaja de la PET con respecto a otras técnicas es más evidente, rondando la sensibilidad y la especificidad entre el 80% y el 100% en la detección de metástasis a distancia(143;144).

MÉTODOS ENDOSCÓPICOS

CISTOSCOPIA

La cistoscopia cumple una importante misión en el diagnóstico de las neoplasias vesicales, hasta el punto de que cuando los síntomas clínicos o estudios ecográficos son dudosos, la uretrocistoscopia los esclarecen con exactitud, confirmando o descartando la existencia de dichas neoformaciones (145).

Durante la exploración endoscópica se tienen que valorar las siguientes características de la neoplasia: la **morfología** tumoral (papilar, sólido, con calcificación...), su **localización**, que puede ser en cualquier zona de la vejiga, pudiendo tener un crecimiento único, múltiple o coexistir diferentes extirpes histológicas juntas o separadas por áreas de mucosa sana. Permite valorar la existencia de divertículos y su interior, así como los meatos ureterales.

En lo que se refiere al **número y tamaño**, las neoplasias únicas suelen tener un comportamiento biológico totalmente diferente a aquellos procesos de crecimiento múltiple y de aspecto más sólido con una superficie sangrante ulcerada o necrosada (145).

En la actualidad la instilación de ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) 2 horas antes de la cistoscopia, induce la acumulación de protoporfirina IX en el urotelio, permitiendo que el tejido patológico sea fluorescente cuando se ilumina con luz con

una longitud de onda mayor de 365 nm. Ofrece una sensibilidad del 98% en la detección de las lesiones malignas de la vejiga y un 100% en el CIS (113).

RESECCIÓN TRANSURETRAL DE VEJIGA

La resección transuretral del tumor es el test diagnóstico más importante para evaluar el grado citológico de la lesión y la profundidad de la infiltración. Se aconseja realizar biopsias múltiples de vejiga y la uretra prostática en el momento de la resección del tumor primario, ya que estas biopsias aportan información pronóstica acerca de la posibilidad de recurrencia tumoral y en alrededor del 20-25% de los pacientes revelan la presencia de displasia o de carcinoma in situ (113).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DEL CÁNCER SUPERFICIAL DE VEJIGA

El término cáncer superficial de vejiga comprende los tumores Ta (neoplasias exofíticas que no afectan a la submucosa), T1 (neoplasias que invaden la submucosa) y CIS (lesión plana intraepitelial) de cualquier grado (146)

RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU) Y SUS ALTERNATIVAS

La resección transuretral (RTU) es el tratamiento estandar de todos los pacientes con un tumor superficial de vejiga en los que se debe conseguir la exéresis completa de la lesión, incluyendo siempre muestras de músculo de la base tumoral, que permita al patólogo determinar la ausencia de infiltración de la musculares propia y también la distinción entre ésta y la musculares mucosae. La toma de biopsias múltiples aleatorias de mucosa vesical aparentemente sana no es necesaria nada más que en aquellos pacientes con una historia clínica, una citología preoperatorio y unos hallazgos sugestivos de CIS

Existen técnicas alternativas a la RTU, aunque en muchas de ellas se requiera reunir más experiencia antes de que se generalice su empleo.

La electrocoagulación a través de un cistoscopio flexible y de forma ambulatoria permite el tratamiento de pacientes que presentan recidivas muy frecuentes de tumores papilares menores de 5mm y citología negativa(147;148).

La fotocoagulación con láser puede aplicarse al tratamiento de los tumores vesicales. Tanto el láser de neodymium: Yag(149), como el láser holmium, no aportan material para el patólogo y no se han observado diferencias significativas cuando se comparó con la RTU(150).

El láser fotodinámico parece ser de utilidad en casos de CIS, como alternativa a BCG o ante el fracaso de la misma(151).

La hipertermia y la difusión eléctrica asociadas a quimioterapia son procedimientos destinados a potenciar el efecto de la quimioterapia y a conseguir una mejor penetración mediante la aplicación de hipertermia o de la utilización de

dispersión eléctrica(152;153). La piroterapia es la única alternativa a la RTU no invasiva y que se aplica de forma extracorpórea. Consiste en la necrosis tumoral con sobretemperatura por ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU) (154).

RE- RTU EN EL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL

La realización de un segundo procedimiento de RTU en el cáncer vesical T1 de alto grado intenta erradicar la enfermedad residual local y permite la toma de biopsias sistémicas de la mucosa vesical. Así, las opciones terapéuticas pueden adaptarse mejor a los resultados que presente esta segunda resección transuretral (re-RTU) (155).

QUIMIOTERAPIA INTRAVESICAL

Aproximadamente el 90% de los tumores vesicales son de tipo transicional, y tiende a suceder en diferentes momentos y lugares en el urotelio. Esta característica deja todo el urotelio en riesgo de una transformación maligna lo que se conoce como *enfermedad de cambio de campo*. De hecho, resulta frecuente el diagnóstico de nuevas neoplasias tras la resección transuretral del tumor inicial, bien debido al implante de células neoplásicas que permanecen (verdadera recurrencia), bien la transformación maligna que sucede de nuevas áreas de urotelio previamente displásico (nueva ocurrencia) (156).

Aproximadamente el 60% de todos los nuevos diagnósticos de tumor vesical son neoplasias papilares superficiales, entre bien y moderadamente diferenciados(157). La mayoría de estos pacientes desarrollará nuevos tumores después de la resección endoscópica inicial(158). Muchas de estas recurrencias serán bien diferenciadas, aunque el 16-25% de ellas serán de alto grado(158;159). El 40-45% restante de los tumores vesicales son de alto grado desde su presentación, y la mitad de ellos invaden la túnica *musculares propia*(157). Es igualmente importante enfatizar que muchos tumores de alto grado tienen elevadas probabilidades de recurrir y de progresar a enfermedad invasiva(157;160;161). Así se justifica el empleo de quimioterapia intravesical después de la resección transuretral, con intención de destruir las células viables, e incluso posibles focos de neoplasia que queden en la vejiga(162).

La quimioterapia intravesical debe reservarse para los pacientes con tumores multifocales, frecuentes recurrencias, enfermedad de alto grado, y muy especialmente T1 de alto grado, citología positiva de lavado vesical post-resección y carcinoma *in situ* (156).

Los agentes quimioterápicos más utilizados son:

TIOTEPA

Se comenzó a utilizar como primer fármaco en instilación intravesical en los años 60. Es un agente alquilante que actúa alterando uniones inter e intracatenarias de ácidos nucleicos y proteínas. Tiene una actividad moderada en carcinomas transicionales papilares, pero no es activo frente al carcinoma *in situ* (146).

Se tolera localmente bien. Hay un 14% de cistitis, pero existe un riesgo de medulodepresión en un 20% de los pacientes(163). El bajo peso molecular de la tiotepa condiciona su absorción sistémica, absorbiéndose un tercio del fármaco a través del urotelio(164).

ADRIAMICINA Y SUS ANÁLOGOS

(Epirubicina, Doxorubicina, Valrubicina)

No tienen toxicidad general, ya que el alto peso molecular impide su absorción vesical. La cistitis química se produce en alrededor del 13 al 40% de los casos, pudiendo la eirubicina producir retracciones vesicales en un 16% de los pacientes (165).

MITOMICINA C

No traspasa el urotelio, dado su peso molecular relativamente alto. En el 1% de los casos se puede producir mielosupresión. Es un antibiótico con actividad quimioterápica y actúa inhibiendo la síntesis de DNA. No hay reacciones sistémicas descritas y, en cambio, hay cistitis en cerca del 18% de los pacientes y reacciones alérgicas cutáneas en el 7 al 20%. Es el fármaco más usado actualmente, por su baja toxicidad local y sistémica (165).

ETOGLÚCIDO

Es un derivado de la podofilina cuyo mecanismo de acción es parecido al de un agente alquilante(166). Debido a su elevado peso molecular, se absorbe poco y sus efectos sistémicos son raros(167).

OTROS AGENTES

El cisplatino ha sido abandonado para uso intravesical por las reacciones alérgicas graves que provocaba (165). La mitoxantrona se ha mostrado como un fármaco útil para el tratamiento ablativo de los tumores vesicales superficiales, si bien sus elevadas tasas de efectos secundarios severos aconsejan una utilización restringida y a elevadas diluciones (165). El arabinósido de citosina parece tener un efecto beneficioso cuando se usa en combinación con Mitomicina C y adriamicina(168).

INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL CON BILIADO DE CALMETTE Y GUÉRIN (BCG)

La introducción y difusión del empleo de BCG como inmunoterapia local desde 1975-1976, puede considerarse la forma más exitosa de inmunoterapia en el hombre y el mayor paso conseguido hacia el control del carcinoma superficial de células transicionales (146). La American Urological Association (AUA) Bladder Cancer Clinical Guidelines Panel en un metaanálisis con 181 artículos seleccionados que trataban de la terapia intravesical para desarrollar recomendaciones terapéuticas, existía, después de la RTU, una probabilidad de recurrencia significativamente menor a favor de la resección más BCG frente a la resección sola o frente a la resección más alguna de las drogas quimioterápicas, con una diferencia media del 30%(169). Desde la introducción hace tres décadas de la BCG, el tratamiento inicial para el carcinoma *in situ* primario no es ya la cistectomía.

El tratamiento con BCG intravesical consigue tasas de respuesta completa en torno al 60-80% después de un ciclo de inducción de 6-12 instilaciones semanales. Sin mantenimiento, a largo plazo el porcentaje de respuestas completas baja en torno

al 50% (165). En los primeros 9 meses después del tratamiento con BCG tiene lugar un 12-22% de fracasos, y sólo un 26-50% responderán a un segundo ciclo de BCG(170).

La terapia de mantenimiento proporciona un beneficio adicional en los pacientes que alcanzan respuesta completa después del primer ciclo de inducción, según confirman los datos del estudio 8507 del SWOG(171). De esta forma, el esquema de mantenimiento de 3 semanas, cada 6 meses, durante 3 años debe recomendarse como tratamiento de elección del carcinoma *in situ*.

Para los tumores T1G3 de la vejiga, la BCG debe considerarse un tratamiento de primera línea(172). Además de ser el mejor tratamiento para prevenir recurrencia y progresión de estos tumores, también es útil en general para los tumores incluidos en el grupo de alto riesgo (multifocales, multirrecurrentes, grandes y aquellos en los que han fallado otras terapias intravesicales) (146)

CISTECTOMÍA EN EL CÁNCER VESICAL SUPERFICIAL

La cistectomía radical estaría indicada en pacientes con tumores no infiltrantes de alto grado recidivados tras aplicar tratamiento intravesical, estando especialmente expuestos los pacientes en estadio T1 que tienen asociado un CIS, así como los pacientes con un CIS rebelde al tratamiento intravesical conservador con BCG, incluida la pauta de rescate(173).

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA VESICAL INFILTRANTE

CISTECTOMÍA RADICAL

La cistectomía radical es el tratamiento primario del cáncer vesical infiltrante (T2-4NxM0) (174) ya que dejado a su libre evolución lleva a la muerte del 85% de los pacientes en el transcurso de dos años desde su diagnóstico (175). Las mejoras en la técnica quirúrgica, en el manejo anestésico, en los antibióticos y en la selección de los pacientes han reducido al 15-20% y a menos del 2%, respectivamente, las complicaciones mayores y la tasa de mortalidad asociada al procedimiento (174).

La cistectomía radical en el hombre consiste en la exéresis en bloque de la vejiga urinaria, el fondo de saco peritoneal en contacto con ella, el tejido adiposo perivesical, los uréteres terminales, la próstata, las vesículas seminales y el conducto deferente pélvico.

En la mujer además de la vejiga con su peritoneo, la grasa perivesical y los uréteres terminales también se reseca la uretra incluido el meato externo, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios y la pared vaginal anterior.

Tanto en el hombre como en la mujer se practica una linfadenectomía pelviana (ganglios ilioabdominales e ilíacos) (176). Tras la realización de la cistectomía radical debe realizarse una derivación urinaria, pudiendo dividirse en dos grandes grupos:

- Derivaciones con dispositivos externos para la recogida de la orina donde se incluyen las ureterostomías cutáneas y el uso de un segmento intestinal formando un estoma cutáneo; el segmento puede ser de íleon, yeyuno o colónico (176).
- Derivaciones diseñadas para ser continentes: reservorios. Dentro de este grupo podemos distinguir tres subgrupos, como son las derivaciones/reservorios continentes con estoma cutáneo (bolsa de Kock, bolsa de Indiana...), la derivación ortotópica o sustitución vesical empleando distintos segmentos intestinales y derivaciones entéricas como la ureterosigmoidostomía (176).

RADIOTERAPIA

La radioterapia se ha utilizado y es el tratamiento de elección curativo en pacientes no susceptibles de cirugía radical por edad o condiciones generales, así como en el tratamiento paliativo de la sintomatología pélvica de pacientes inaccesibles a ser tratados radicalmente por enfermedad muy avanzada local y/o diseminación metastásica. También es útil en la paliación de la enfermedad diseminada, fundamentalmente de las metástasis óseas (177).

El papel curativo de la radioterapia radical exclusiva ha sido cuestionado(178), aunque en el estudio poblacional de Hayter et al sobre radioterapia exclusiva en cáncer de vejiga mostraron una supervivencia causa específica a 5 años del 42,3%, supervivencia libre de cistectomía de 24,8% y supervivencia siguiendo a cistectomía de rescate del 28,1%(179).

Aunque se han empleado diversas técnicas para mejorar los resultados de la radioterapia, que incluyen fraccionamiento acelerado, hiperfraccionamiento y quimiorradio sensibilización concurrente mejorando las respuestas completas en tumores T2 y T3(180), no se han llevado estudios clínicos randomizados comparando resultados con la cistectomía radical (174).

La administración de radioterapia preoperatoria ha evidenciado que es capaz de disminuir la masa tumoral en aproximadamente el 60% de los pacientes(181;182), así como de esterilizar las micrometástasis ganglionares(183). Sin embargo, estas mejoras en el control local no se han traducido en mejoras de supervivencia a 5 años en comparación con cistectomía radical (184).

La radioterapia tras cistectomía tiene un mayor riesgo de complicaciones debido al uso de campos amplios que incluirán las suturas y anastomosis de las asas intestinales que forman los reservorios de reconstrucción. Por estos motivos, la RT postoperatoria ha sido una modalidad terapéutica, utilizada tras cistectomía parcial (177).

Para el tratamiento del cáncer de vejiga mediante braquiterapia, se emplea el sistema de carga diferida con hilos de iridio 192 (185). Se han descrito excelentes resultados con braquiterapia exclusiva o combinada con radioterapia externa en pacientes seleccionados con tumores T1-T3 solitarios o unifocales, con diámetro inferior a 5cm, tratables con implante en un solo plano, en pacientes con condiciones generales que permitan cirugía limitada. La presencia de carcinoma *in situ* y la afectación ganglionar son criterios de exclusión (185).

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

El carcinoma de vejiga urinaria es un proceso de sensibilidad intermedia a la quimioterapia, por lo que la quimioterapia sistémica se ha empleado en combinación con cistectomía o radioterapia, tanto en su vertiente neo-adyuvante como adyuvante (186).

El cisplatino ha sido y sigue siendo el pilar básico del tratamiento por vía general del cáncer urotelial avanzado desde hace 25 años(187), siendo el esquema más activo de los empleados, el desarrollado en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer*

Center (MSKCC) de Nueva York en 1983, es el M-VAC, que incluye vinblastina, doxorubicina, methotrexate y cisplatino, mostrando unos índices de respuesta del 75% y también una supervivencia más prolongada (188). M-VAC presenta unos niveles de toxicidad grado 4 considerables del 37% que incluyen mielosupresión, mucositis, nefrotoxicidad y neuropatía. Los niveles de mortalidad relacionados con su administración se sitúan entre el 2 y el 4% (177).

Drogas como la gemcitabina y paclitaxel han mostrado su actividad en cáncer de vejiga diseminado. Ambas con poder radiosensibilizante, con lo que su utilidad junto a RT, en esquemas de conservación vesical está siendo ya explorada (177). Varios quimioterápicos de nueva generación están siendo evaluados clínicamente, entre los que podemos destacar el nitrato de galio (tasa de respuesta 17%), ifosfamida (21%), trimetrexate (17%), docetaxel (31%), paclitaxel (42%), y gencitabina (27%) (189).

Según la *European Urological Association*, no se ha comprobado definitivamente el beneficio en términos de supervivencia de la quimioterapia neoadyuvante antes de la cistectomía o de la radioterapia(190). Faltan también datos acerca de la utilidad de la quimioterapia adyuvante. La decisión de emplear o no quimioterapia adyuvante debe tomarse de acuerdo al estadio patológico y a su respectiva tasa de recaída. Así para los tumores pT3 la terapia adicional podría ser de utilidad, pero para pN+ y pT4 es cuestionable(190).

Los pacientes que recidivan después de una cistectomía suelen hacerlo a nivel sistémico asociado o no a la recidiva local. Tienen un pronóstico sombrío con una expectativa de vida inferior a un año. A pesar de la demostrada actividad y altas tasas de respuesta inicial de M-VAC y CMV (cisplatino, metrotexate y vinblastina) en los pacientes con cáncer urotelial vesical avanzado (20-22% de respuestas completas y 50-60% de respuestas parciales) la gran mayoría de los enfermos siguen una evolución fatal (189).

OBJETIVOS

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de vejiga en la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cáncer de vejiga recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de vejiga mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.

SUJETOS Y MÉTODOS

DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de vejiga. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.

En todo el proceso del trabajo se han guardado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales públicos de la CAM..

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivo de historias clínicas.
2. Anatomía patológica.
3. Admisión de enfermos (CBMD).
4. Informes de alta médica.
5. Comité de Tumores.
6. Servicios de Oncología (médica y radioterápica).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria de los Hospitales donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3 (Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Tercera Edición) sea igual o superior a 2. En lo relativo a la relación que este tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Consta de 4452 pacientes diagnosticados de cáncer de vejiga en el periodo enero de 1990 y 31 de diciembre de 2004, lo que supone más de 15 años de seguimiento.

El concepto de cáncer de vejiga es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-O, de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de La Salud.

En esta clasificación el cáncer de vejiga se codifica C67. Las sublocalizaciones están detalladas en el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

VARIABLES UTILIZADAS

DE LAS VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Registro de Tumores infantil. Registro Cáncer de vejiga. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Versión 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM.) para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente. Estos datos, como ya ha sido mencionado no han sido disponibles en el desarrollo de este trabajo para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además se incluye el código de institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos sí están disponibles.

- 1. Sexo.**
- 2. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 3. Código de la institución.**
- 4. Zona Sanitaria.**
- 5. Municipio de procedencia.**

DATOS DEL DIAGNÓSTICO

6. Fecha del primer diagnóstico

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

7. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No
- 2 Diagnosticado pero no tratado
- 3 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 9 Sin información.

8. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro.

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas (rx, endoscopias).
- 3 Cirugía exploratoria.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- 5 Citología o Hematología.
- 6 Histología.
- 9 Desconocido.

9. Fecha de la primera consulta en el centro que informa

10. Fuente de la información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

11. Bases del diagnóstico del centro que informa

Se codifica igual que en la variable 6 pero añade:

- 6 Diagnosticado por histología/citología en otro centro.
- 7 Histología.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

12. Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIE-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003

Los códigos topográficos de la CIE-O tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El término SAI, es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (*sin otra especificación*), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología. Así el cáncer de vejiga se codifica C67 y sus sublocalizaciones son:

C67.0 Trígono vesical

C67.1 Cúpula vesical.

C67.2 Pared lateral de la vejiga.

C67.3 Pared anterior de la vejiga.

C67.4 Pared posterior vesical.

C67.5 Cuello vesical.

C67.6 Orificio ureteral.

C67.7 Uraco.

C67.8 Sitios contiguos de la vejiga.

C67.9 Vejiga urinaria SAI.

13. Vejiga

Recoge el número de casos de cáncer en la vejiga según las distintas localizaciones:

14. Relación con otros tumores.

Informa sobre la relación con el resto de las neoplasias del organismo.

15. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-03, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa la conducta del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-03 son iguales las histologías también lo son.

En el caso de la vejiga, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

8010/3 Carcinoma SAI.

8041/3 Carcinoma células pequeñas SAI.

8050/3 Carcinoma papilar.

8070/3 Carcinoma células escamosas SAI.

8120/3 Carcinoma células transicionales SAI.

8130/3 Carcinoma papilar células transicionales.

8140/3 Adenocarcinoma.

16. Extensión tumoral

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar del determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Independientemente del T, el N=0.
- 4 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos.

Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente SIDC. El N=1
- 6 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastáticos. Independientemente del T y del N, M=1.
- 7 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (ICPDES). The international cancer patient data Exchange system: system manual: a project of the Comité on Internacional Collaborative Activies (CICA). Guinee VF, editor. 1982. Geneva: Internacional Union Against Cancer. UICC technical report series; v. 68.

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, edición de 2002 Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Springer, 2002., para la localización “vejiga”, reflejada en la Tabla 1.

Tabla 1. Estadiaje cáncer de vejiga. Correspondencia entre T.N.M y la empleada en el estudio

Estadio	T	N	M	Estadio SIDC
0is	Tis	N0	M0	In situ
0a	Ta	N0	M0	Local
I	T1	N0	M0	Local
II	T2a	N0	M0	Local
	T2b	N0	M0	Local
III	T3a	N0	M0	Local
	T3b	N0	M0	Local
	T4a	N0	M0	Regional
IV	T4b	N0	M0	Regional
	Cualquier T	N1-N3	M0	Regional
	Cualquier T	Cualquier N	M1	Diseminado

17. Tumores primarios múltiples

La presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo. Según los criterios de la IARC: (Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sriplung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR; ENCR.)

- La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- Cáncer primario es aquel que se origina en una localización tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:
 - Igual localización pero diferente histología.
 - Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos).
 - Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No.
- 1 Sí, verdadero.
- 2 Segundo tumor clínico.
- 3 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquel con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO

18. Tratamiento en otro centro. Se recoge:

- 0 No aplicable
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + quimioterapia
- 6 Radioterapia + quimioterapia
- 7 Cirugía + radioterapia + quimioterapia
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido, sin información.

19. Fecha del primer tratamiento en otro centro

Fecha en la que se inicia el tratamiento anterior.

20. Fecha del primer tratamiento en el centro que informa

21. Tratamiento en el centro que informa

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Hormonoterapia
- 5 Inmunoterapia
- 6 Tratamiento paliativo o asintomático
- 7 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información.

22. Evolución

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo, libre de enfermedad
- 2 Vivo, con tumor
- 3 Vivo, sin otra especificación
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA

23. Fecha de la muerte.

24. Causa de muerte respecto al tumor.

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente por cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 0 Vivo, no aplicable
- 1 Progresión tumoral
- 2 Complicaciones clínicas
- 3 Toxicidad del tratamiento
- 4 No relacionada con el tumor
- 9 Sin información

25. Autopsia

La codificación se realiza:

- 0 No aplicable
- 1 No
- 2 Sí
- 9 Desconocido.

Esta variable es un indicador de la calidad de los datos del registro, pues permite estudiar la concordancia entre los datos clínicos y los hallazgos de la misma.

26. Causa de la muerte.

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena: **Codificación internacional de la CIE-9. "Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española [Vols. 1, 2 y 3].2005. Ginebra, OMS. 1992."**

En ella la causa de muerte debida al cáncer de vejiga.

27. Fecha del último contacto

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte. Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

28. Supervivencia

Es el tiempo en meses, desde la fecha del diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

29. Status

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo
- 2 Fallecido
- 3 Sin información

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad

Se ha realizado tres variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión. De esta forma obtenemos la variable “edad en quinquenios”, “edad en decenios” y “Mayores/menores de 70 años”.

“Edad en quinquenios”

La población estudiada ha sido segmentada en 17 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

“Edad en decenios”

La realiza el SEER (191), y determina 7 grupos: Menor de 25 años, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75 o más años.

“Mayores/menores de 70 años”

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

2. Histología

La variable histología que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en tres variables:

“Histología por grupos CIE-03”

Agrupamos los casos en función de los grandes grupos histológicos, según los tres primeros dígitos de su codificación CIE-03, en:

- 1 Carcinoma SAI
- 2 Carcinoma células pequeñas SAI
- 3 Carcinoma papilar
- 4 Carcinoma células escamosas SAI
- 5 Carcinoma células transicionales SAI
- 6 Carcinoma papilar células transicionales
- 7 Adenocarcinoma.

“Histología por grupos de interés”

Para evitar la dispersion de los datos se ha realizado la siguiente agrupación, basada en la clasificación histológica de la WHO, (192):

- 1 Neoplasias uroteliales.
- 2 Neoplasias de células escamosas.
- 3 Neoplasias glandulares.
- 4 Otras neoplasias.
- 5 Desconocidos.

3. Nº de diagnósticos por quinquenios

El tiempo total del estudio se dividió en tres periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-1994; 1995-1999; 2000-2004.

4. Localización anatómica e histológica

La variable localización se desglosó en dos nuevas atendiendo a criterios anatómicos e histológicos. Así pues las variables son:

- 1 Trígono, cuello vesical y orificio ureteral.
- 2 Resto.

5. TPM agrupados.

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías “Si, verdaderos” y “Si, clínicos”, se agruparon para evitar la dispersión de los datos en:

- 1 No existen TPM
- 2 Si existen TPM

6. Referentes al tratamiento.

“Tratamientos agrupados”

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el registro.

“Tratamiento único/múltiple”

Se reducen las posibilidades en orden a si el tratamiento fue multidisciplinar o no.

- 0 Sin tratamiento
- 1 Quimioterapia
- 2 Cirugía
- 3 Radioterapia
- 4 Combinado
- 5 Paliativos

“Tratamiento principal”

Realizada para analizar los esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados.

- 1 Otros
- 2 Cirugía
- 3 Cirugía + Quimioterapia
- 4 Cirugía + Radioterapia
- 5 Radioterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Cirugía + Inmunoterapia
- 8 Paliativo

7. N° fallecidos

Dado que la variable “Causa de muerte” contabiliza el número de vivos entre sus categorías, fue preciso realizar una variable nueva eliminándolos.

8. Retraso en el comienzo del tratamiento.

Es la diferencia, en meses, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.

- 1 Menos de un mes
- 2 Menos de dos meses
- 3 Entre dos y cuatro meses
- 4 Más de cuatro meses.

También se realizó una variable “Retraso mayor/menor de 40 días” agrupando, por criterios estadísticos entre :

- 1 Menos de 40 días.
- 2 40 días o más

9. Recurrencias

La presencia de “recurrencias”, *sensu estrictum*, no se puede recoger de las variables del SIDC. Para ello sería preciso revisar las historias clínicas de los pacientes. (193)

Nuestra variable “recurrencia”, es estrictamente, una “posible” recurrencia. Viene derivada del funcionamiento intrínseco del sistema de recogida de datos. En la base de datos existen una serie de variables que son las revisiones anuales desde la fecha del diagnóstico. Estas variables tienen las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No aplicable
- 1 Vivo libre de enfermedad
- 2 Vivo con tumor
- 3 Vivo (el facultativo no se atreve a decir que esté libre de enfermedad, pero si tuviera una recurrencia o metástasis diagnosticada sería un 2).
- 4 Fallecido
- 8 Sin información
- 9 Perdido

Las variables son “revisión 1”, “revisión 2”, “revisión 3”, “revisión 4”, 5, 6,7, 10, 15. Un paciente puede ir pasando por distintas posibilidades a lo largo de las diferentes revisiones.

Así pues, consideramos que existe una “posible recaída”, cuando un paciente pasa de estar “Vivo libre de enfermedad” o “Vivo” a “Vivo con tumor”. De esta forma nuestra variable “Posible recaída” tiene dos opciones:

- 1 Si existe recaída.
- 2 No existe recaída.

“Fecha de la recurrencia”

Se podría calcular la fecha de la recurrencia sumándole a la fecha de diagnóstico los años de la revisión en la que aparece el primer “Vivo con tumor”.

10. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)

Es el tiempo que transcurre entre el tratamiento y la fecha de la primera recurrencia.

Como nuestra “Recurrencia”, es una “Posible recaída”, evidentemente nuestra SLE, es una “Posible SLE”.

“Fecha de tratamiento”

Coincide con la fecha de “inicio de tratamiento en otro centro”, para aquellos que no comienzan su tratamiento en el centro que informa y con la fecha “fecha inicio Tratamiento en el centro que informa” para los que así lo hacen.

Una vez que disponemos de estos datos, la “posible SLE”, (a partir de aquí, SLE), se define como el tiempo en meses, que transcurre entre la “Fecha de Tratamiento” y “Fecha de la posible recaída”.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*, SPSS, Inc. Chicago, Illinois, USA) Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA: Inc Chicago, 2005.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson o mediante el Test exacto de Fisher cuando fue preciso.

Asimismo, se realizaron, cuando estuvieron indicados, análisis de regresión, para valorar las correlaciones. (194)

La significación se consideró a nivel de $p < 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite (195). El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo "K", sobreviva también al "K+1". El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos.

Se consideran "casos censurados", aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank. Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001.

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA:

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral.

Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Tasa de supervivencia desde la fecha del tratamiento del paciente hasta la fecha de la primera recurrencia.

En nuestro caso, consideramos como recurrencia el paso de la categoría de “vivo” o “vivo sin tumor” a la de “vivo con tumor” de las variables “revisiones”.

La fecha de la recurrencia se determinó sumando el número de la revisión a la fecha de diagnóstico. (Las revisiones son anuales respecto a la fecha de diagnóstico).

En el capítulo de discusión se revisará este concepto de “posible recurrencia”.

Los pacientes que nunca tuvieron recurrencias presentan coincidentes la supervivencia específica y la libre de enfermedad.

Las comparaciones entre las curvas de supervivencia y las de SLE se realizaron con el test de correlación.

Las variables que resulten estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, serán incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Se realizará una codificación de parámetros simples de las variables categóricas, al primer nivel.

Tanto las variables continuas como las categóricas serán transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero. (196;197)

El nivel de significación se obtiene del último escalón del análisis de regresión. Se considerará significativo valores de $p \leq 0.05$.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

La población estudiada consta de 4452 pacientes, de los cuales 3711 son hombres, 740 mujeres y 1 desconocido (se trataba de un hermafrodita verdadero), todos ellos de la Comunidad Autónoma de Madrid, diagnosticados de cáncer de vejiga en el período 1990-2004 y pertenecientes a la citada base de datos del Registro Central de Tumores. Este registro de tumores lleva en marcha desde finales de 1989, lo que supone más de 15 años de seguimiento, y es un registro hospitalario, es decir, todos los pacientes contenidos en él han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario.

La población estudiada se ha dividido en 8 grupos etarios para conseguir grupos representativos y facilitar así su estudio y poder establecer comparaciones

con series internacionales. La agrupación etaria elegida es la misma que emplea el Nacional Cáncer Data Base y determina los siguientes grupos:

Grupo 1	0 a 14 años.
Grupo 2	15 a 29 años.
Grupo 3	30 a 39 años.
Grupo 4	40 a 49 años.
Grupo 5	50 a 59 años.
Grupo 6	60 a 69 años.
Grupo 7	70 a 79 años.
Grupo 8	80 y más años.

No obstante en algunas parcelas del estudio de supervivencia se opta por la agrupación etaria que lleva a cabo el programa SEER, para permitir una mejor comparación con diversos artículos que emplean esta metodología; dicha agrupación es la siguiente:

Grupo 1	0 a 14 años.
Grupo 2	15 a 24 años.
Grupo 3	25 a 34 años.
Grupo 4	35 a 44 años.
Grupo 5	45 a 54 años.
Grupo 6	55 a 64 años.
Grupo 7	65 a 74 años.
Grupo 8	75 y más años.

En nuestra población, a la hora de abordar a un paciente diagnosticado con cáncer de vejiga, en casi todos los pacientes se emplean tratamientos secuenciales, es decir, tratamientos en los cuales se enmarcan varias actitudes terapéuticas: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia, cuidados paliativos y otras terapias. Es decir, el tratamiento curativo del proceso tumoral posee siete casillas para reflejar al menos siete posibilidades de tratamientos multidisciplinarios que se han llevado a cabo.

Así, se hablará de un *tratamiento monodisciplinar o tratamiento único* en aquellos pacientes que hayan sido sometidos a un solo gesto terapéutico, independientemente de cual sea éste. Igualmente se considerará que un paciente ha recibido un *tratamiento multidisciplinar o múltiple* cuando éste tratamiento se componga de varios gestos terapéuticos.

Para el estudio estadístico de los datos se ha empleado el paquete estadístico SPSS versión 15 para Windows.

La supervivencia se estudia en su mayor parte mediante el Método de Kaplan y Meier, también denominado "*estimación producto-límite*". Este método estima la probabilidad de supervivencia en un tiempo determinado aplicando la "*ley multiplicativa de las probabilidades*", es decir, multiplicando la probabilidad de supervivencia en el tiempo anterior ($t - 1$) por la probabilidad de que los supervivientes hasta el tiempo $t-1$ también sobrevivan en el tiempo t .

A lo largo del estudio de supervivencia, se hablará en ocasiones de "*casos censurados*", que son aquellos que presentan un "*tiempo de supervivencia censurado*", es decir, individuos que han sido observados por t unidades de tiempo (en este caso 15 años que dura el seguimiento) y en los que no se ha producido la muerte, lo que supone que su tiempo de supervivencia es superior a este tiempo de estudio. Causas de "*censura*" serían: la no producción de la muerte y el no seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de distintas variables, como la edad al diagnóstico, el grupo erario, la histología tumoral, la extensión tumoral en el momento del diagnóstico, el tratamiento empleado y los tumores primarios múltiples.

El análisis de la supervivencia mediante Kaplan y Meier en el paquete estadístico SPSS aporta la siguiente información: media y mediana (percentil 50) de la supervivencia, intervalo de confianza del 95%, supervivencia en diferentes momentos y curvas de supervivencia.

La mortalidad y la supervivencia son conceptos claramente relacionados pero que no expresan lo mismo: la mortalidad informa de un hecho puntual mientras que la supervivencia es una probabilidad, la de seguir vivo en el instante inmediatamente anterior de producirse un determinado evento. Por ello serán analizados con detenimiento por separado.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Para facilitar la lectura presento conjuntamente las características de la población estudiada con las posibles asociaciones entre las diferentes variables estudiadas.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

El total de la población estudiada son 4452 sujetos diagnosticados de cáncer de vejiga entre 1 de enero de 1990 y 31 de diciembre de 2004, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, (CAM), o Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la CAM (SIDC).

La distribución de los casos a lo largo del periodo de estudio aumentó especialmente en el quinquenio 1995-1999, disminuyendo en el siguiente. (Tabla 2)

Tabla 2. Nº de casos por quinquenio.

Quinquenios	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1990-1994	1128	25,3	25,3	25,3
1995-1999	1831	41,1	41,1	66,5
2000-2004	1493	33,5	33,5	100,0
Total	4452	100,0	100,0	

SEXO Y EDAD

SEXO

Del total de casos, 3711 eran varones, comentando que se encontró un hermafrodita verdadero, que para evitar distorsiones ulteriores lo hemos considerado como perdido por el sistema (Gráfico 6)

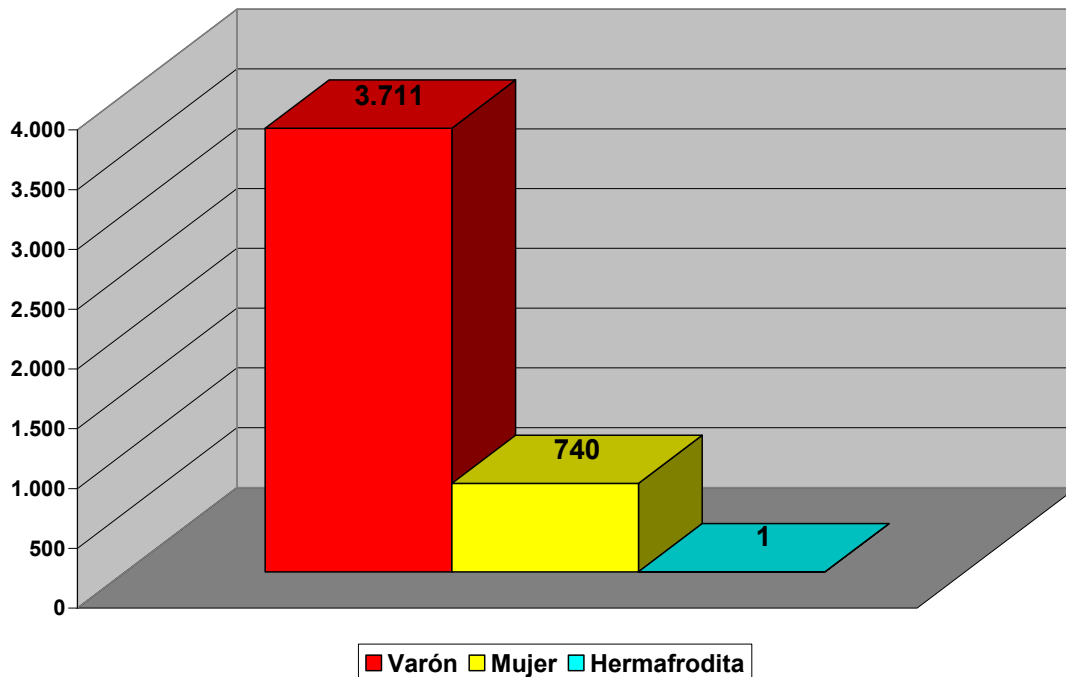


Gráfico 6. Distribución por sexo, en frecuencia

El número de casos fue sensiblemente superior entre los varones (83.4% versus 16.6%)

Lo mismo ha sucedido al relacionar el número de casos por sexos y el periodo de estudio (Tabla 3), no habiéndose presentado diferencias estadísticamente significativas para ningún sexo en los quinquenios analizados ($p > 0.05$).

Tabla 3. Distribución de los casos por sexo y periodo de estudio

sexo		Periodo estudio			Total
		1990-1994	1995-1999	2000-2004	
Varón	Recuento	956	1535	1220	3711
	% de Varones	25,8%	41,4%	32,9%	100,0%
	% de Varones	84,8%	83,8%	81,8%	83,4%
	total	21,5%	34,5%	27,4%	83,4%
Mujer	Recuento	172	296	272	740
	% de Mujeres	23,2%	40,0%	36,8%	100,0%
	% de Mujeres	15,2%	16,2%	18,2%	16,6%
	total	3,9%	6,7%	6,1%	16,6%
Total	Recuento	1128	1831	1492	4451

EDAD

La edad de nuestros pacientes estaba comprendida entre menores de un año y los 102, con una media de 68.87 (DT de 11.95) y una mediana de 69.99

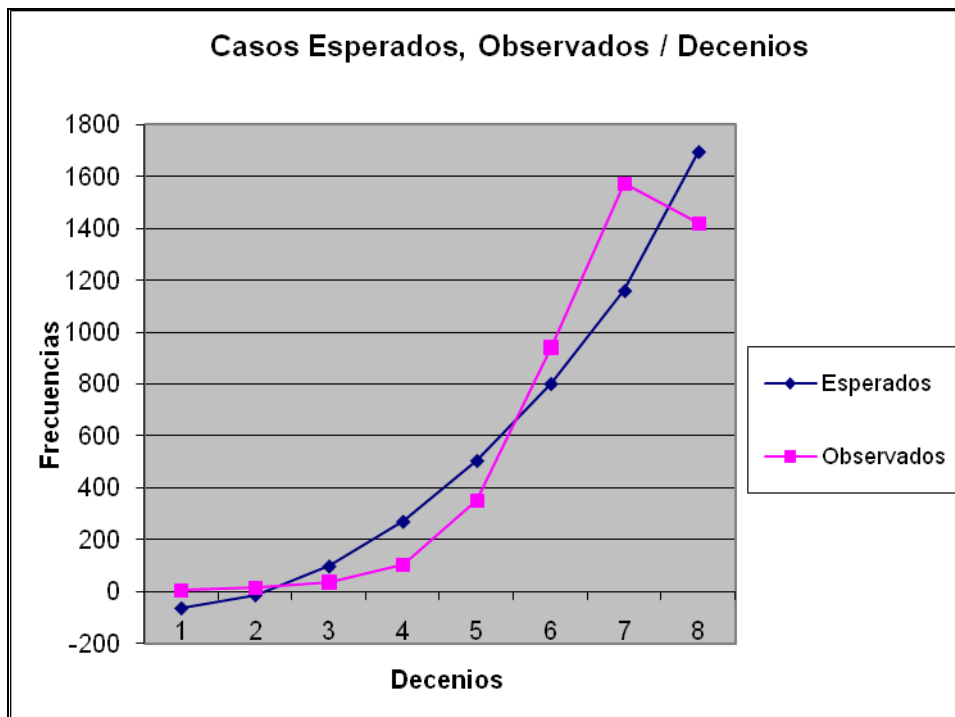
Se ha recodificado la edad atendiendo a parámetros internacionales como los grupos etarios establecidos por el SEER y por el NCDB, pudiéndose observar que la mayoría de los casos se centralizan entre los grupos de 65-74 y en ≥ 75 , de acuerdo con el SEER y en los de 60-69 y 70-79 a tenor de NCDB (Tablas IV y V)

Tabla 4. Edad recodificada según SEER

Grupos etarios	Frecuencia	Porcentaje
0-14 años	6	,1
15-24 años	15	,3
25-34 años	38	,9
35-44 años	105	2,4
45-54 años	351	7,9
55-64 años	942	21,2
65-74 años	1572	35,3
>= 75 años	1421	31,9
Perdidos Sistema	2	,0
Total	4452	100,0

Tabla 5. Edad recodificada según NCDB

Grupos etarios	Frecuencia	Porcentaje
0-14 años	6	,1
15-29 años	27	,6
30-39 años	59	1,3
40-49 años	196	4,4
50-59 años	577	13,0
60-69 años	1358	30,5
70-79 años	1491	33,5
>= 80 años	736	16,5
Perdidos Sistema	2	,0
Total	4452	100,0



$$R^2=0.893; Y=0,310*X^2+ (-4,465)*X+ (-46,464)$$

GRÁFICO 7. N° DE CASOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD, EN DECENIOS

El modelo de regresión explica el número de casos en función de la edad del paciente con una alta correlación, $R^2 = 0,893$. El modelo estadístico empleado es una regresión polinómica de segundo grado.

Se puede afirmar, a la vista de estos resultados, que el número de casos va aumentando con la edad hasta los setenta años, para luego ir disminuyendo.

Parece coherente, pues de acuerdo con los datos precedentes que trabajemos, en lo que a edad se refiere estableciendo un corte a los 70 años, quedándonos entonces con 2372 menores de 70 y 2080 de más edad.

EDAD Y SEXO

La edad media en los varones ha sido de 68,5 años (DT 11,4) y en las mujeres de 70,5 años (DT 14,2).

Por sexo y grupos de edad (<70 años y ≥ 70 años), se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) tanto entre los menores y mayores de 70 años con respecto al sexo. En los hombres el 55,1% son menores de 70 años y sin embargo en las mujeres el 55,7% son de 70 o más años. (Tabla 6)

Tabla 6. Distribución por sexo y grupos de edad (<70 años - ≥ 70 años)

Sexo		Edad		Total
		<70 años	≥70 años	
Varón	Recuento	2044	1667	3711
	%	55,1%	44,9%	100,0%
Mujer	Recuento	328	412	740
	%	44,3%	55,7%	100,0%
Total		2372	2079	4451

Al distribuir los casos por sexo y decenios se puede comprobar que las diferencias son, igualmente estadísticamente significativas ($p < 0.001$) para el sexo desde el cuarto decenio, no encontrándose diferencias en el grupo etario del noveno decenio (Gráfico 8).

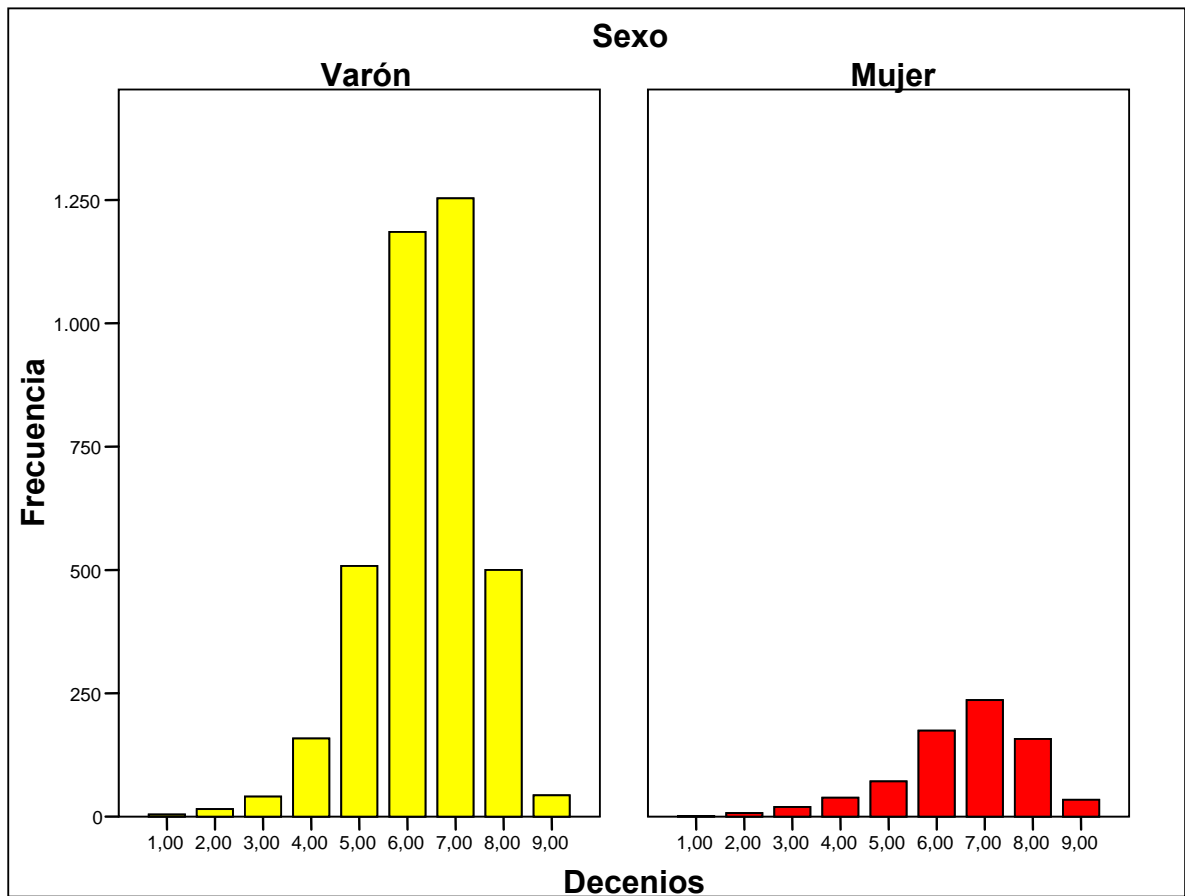


Gráfico 8. Distribución por sexo y edad en decenios

CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

HISTOLOGÍA

La histología más frecuentemente encontrada ha sido la de papilomas y carcinomas de células transicionales con un 94.3%, seguidas de neoplasias epiteliales (1,7%), neoplasias papilares y carcinomas de células escamosas (1,5%) y adenomas y adenocarcinomas (0.9%), el resto no sobrepasan el 0.8% (Tabla 7)

Tabla 7. Histología recodificada según CIE-0

Tipo Tumor	Frecuencia	Porcentaje
neoplasia SAI	21	,5
n. epiteliales	76	1,7
n. papilares y c. escamosas	68	1,5
n. basocelulares	1	,0
papilomas y carcinomas c. transicionales	4198	94,3
adenomas y adenocarcinomas	40	,9
n. quísticas mucinosas y serosas	8	,2
n. miomatosas	4	,1
n. complejas mixtas y del estroma	6	,1
tumores vasos sanguíneos	4	,1
linfomas difusos	1	,0
tumores sin confirmación microscópica	25	,6
Total	4452	100,0

Como ya se ha especificado en sujetos y métodos hemos agrupado el cáncer de vejiga en relación con la histología del tumor en: Neoplasias uroteliales, Neoplasias de células escamosas, Neoplasias glandulares, Otras neoplasias y Desconocido.

Atendiendo a esta clasificación, en nuestra población, son las Neoplasias Uroteliales las mas frecuentes con un total de 4198 casos (94,3%) (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución del cáncer de vejiga por grupos histológicos.

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Neoplasias Uroteliales	4198	94,3
	Neoplasia de células escamosas	144	3,2
	Neoplasias glandulares	40	,9
	Otros	24	,5
	Desconocido	46	1,0
	Total	4452	100,0

HISTOLOGÍA Y EDAD

En ambos grupos de edad las neoplasias uroteliales son las más frecuentes (>90% de los casos) (tabla 9). Si bien se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en la distribución de los grupos histológicos en menores y mayores de 70 años. De los 4198 casos con neoplasias uroteliales el 53,6% son sujetos con menos de 70 años y el 46,4% de 70 o más años. Destacar que en los casos en los que desconocemos la histología el 78% tiene 70 o más años. (Gráfico 9)

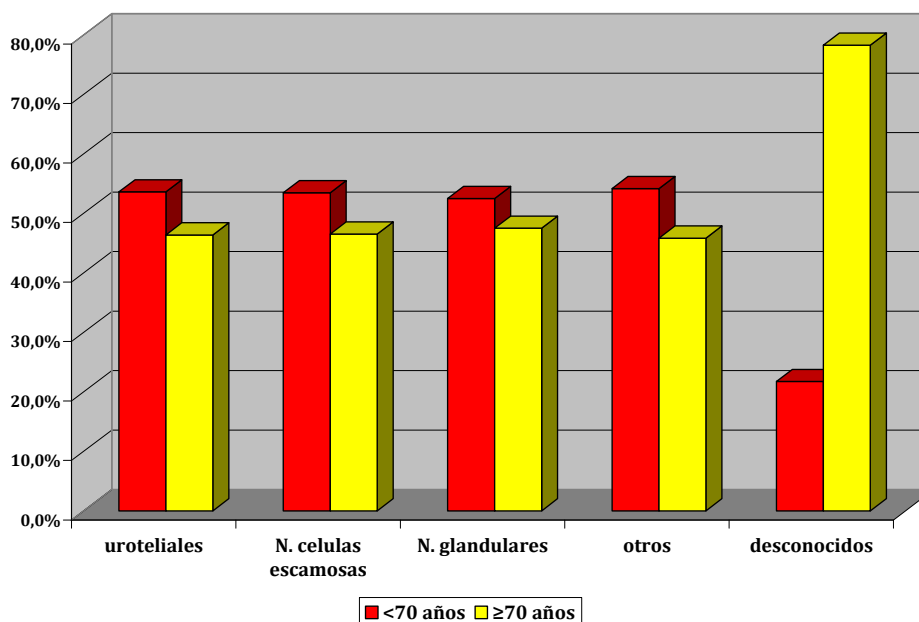


Gráfico 9. Distribución de los grupos histológicos por edad.

Tabla 9. Distribución de los grupos histológicos en < y ≥ 70 años

Tumores				Total
		<70	≥ 70	
Neoplasia Uroteliales	Recuento	2251	1947	4198
	% del tumor	53,6%	46,4%	100,0%
	% < ≥70	94,9%	93,6%	94,3%
Neoplasia de células escamosas	Recuento	77	67	144
	% del tumor	53,5%	46,5%	100,0%
	% < ≥ 70	3,2%	3,2%	3,2%
Neoplasias glandulares	Recuento	21	19	40
	% del tumor	52,5%	47,5%	100,0%
	% < ≥70	,9%	,9%	,9%
	% del total	,5%	,4%	,9%
Otros	Recuento	13	11	24
	% del tumor	54,2%	45,8%	100,0%
	% < ≥ 70	,5%	,5%	,5%
Desconocido	Recuento	10	36	46
	% del tumor	21,7%	78,3%	100,0%
	% < ≥ 70	,4%	1,7%	1,0%
Total	Recuento	2372	2080	4452

Al distribuir los tumores por décadas se comprueba como es a partir de la sexta década cuando se incrementa la frecuencia de presentación de los tumores uroteliales y las neoplasias de células escamosas, incrementándose a partir de la quinta década el conjunto de presentaciones histológicas que hemos etiquetado como “otros”, pero en cualquier caso los tumores uroteliales están presentes en todas las décadas estudiadas (Gráfico 10)

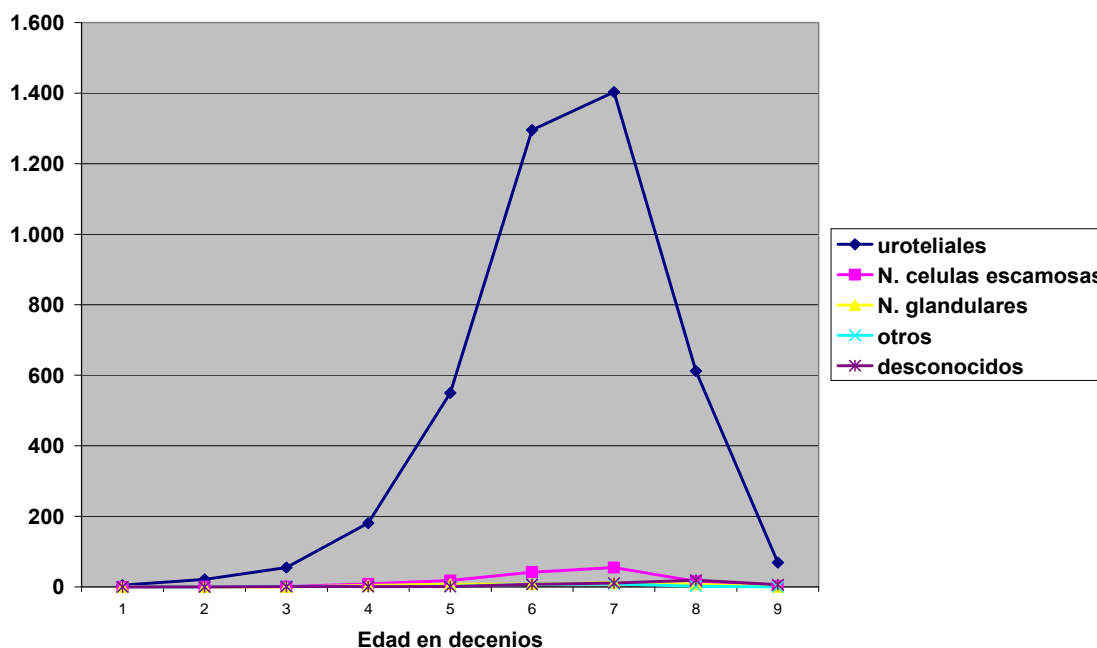


Gráfico 10. Distribución de histologías por edad en decenios.

HISTOLOGÍAS AGRUPADAS Y SEXO

Se comprueba, que en relación con el sexo, continúan dominando las neoplasias uroteliales. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.059$) en sentido estricto, pero nosotros vamos a considerar que si la ha alcanzado y lo decimos en base a separarse poquísimos de $p < 0.05$, debido probablemente a la diferencia encontrada por sexo en el grupo de histología desconocida. (tabla10).

Tabla 10. Distribución de los grupos histológicos por sexo

Tumor		sexo dicotómico		Total
		Varón	Mujer	
Neoplasias Uroteliales	Recuento	3502	695	4197
	% del tumor	83,4%	16,6%	100,0%
	% de sexo	94,4%	93,9%	94,3%
Neoplasia de células escamosas	Recuento	121	23	144
	% del tumor	84,0%	16,0%	100,0%
	% de sexo	3,3%	3,1%	3,2%
Neoplasias glandulares	Recuento	37	3	40
	% del tumor	92,5%	7,5%	100,0%
	% de sexo	1,0%	,4%	,9%
Otros	Recuento	19	5	24
	% del tumor	79,2%	20,8%	100,0%
	% de sexo	,5%	,7%	,5%
Desconocido	Recuento	32	14	46
	% del tumor	69,6%	30,4%	100,0%
	% de sexo	,9%	1,9%	1,0%
Total	Recuento	3711	740	4451

EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión más frecuentemente encontrada se ha correspondido con el tumor localizado, 83.5% y el menos habitual ha sido el “in situ”, 0.7%, por ello y dado que el gesto terapéutico es idéntico hemos unido a los tumores localizados los “in situ” (Tabla 11).

Tabla 11. Extensión tumoral

Extensión tumoral	Frecuencia	Porcentaje
in situ / localizado	3749	84,2
Regional	470	10,6
Diseminado	216	4,9
Total	4435	99,6
Perdidos Sistema	17	,4
Total	4452	100,0

EXTENSIÓN TUMORAL E HISTOLOGÍAS AGRUPADAS

En todos los grupos histológicos la extensión in situ/ localizada es la mas frecuente al diagnostico, si bien existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

En las neoplasias uroteliales el 85,7% de los casos son in situ/localizados y solo un 4,1% son diseminados; mientras que en las neoplasias de células escamosa y las neoplasias glandulares la extensión in situ/ localizada es del 61,5% y 63,2% de los casos respectivamente y en ambos aproximadamente el 18% de los casos son diseminados. (Tabla 12)

Conviene comentar que en los casos del grupo de “otros” y de desconocidos la valoración debe hacerse con cierta cautela dado el número de tumores que se han estudiado.

Tabla 12. Grupos histológicos y extensión tumoral

Tumor		Extensión			Total
		in situ / localizado	Regional	Diseminado	
Neoplasias Uroteliales	Recuento	3586	427	172	4185
	%	85,7%	10,2%	4,1%	100,0%
Neoplasia de células escamosas	Recuento	88	30	25	143
	%	61,5%	21,0%	17,5%	100,0%
Neoplasias glandulares	Recuento	24	7	7	38
	%	63,2%	18,4%	18,4%	100,0%
Otros	Recuento	17	2	5	24
	%	70,8%	8,3%	20,8%	100,0%
Desconocido	Recuento	34	4	7	45
	%	75,6%	8,9%	15,6%	100,0%
Total	Recuento	3749	470	216	4435

EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el sexo y la extensión del tumor al diagnóstico. Mientras que en las mujeres el 86,7% de los casos han sido in situ/ localizados, en los hombres han sido el 84,1%. Los tumores con extensión regional son más frecuentes en los hombres (11,1% vs 7,9%) y los diseminados en ambos sexos son el 5% aproximadamente.

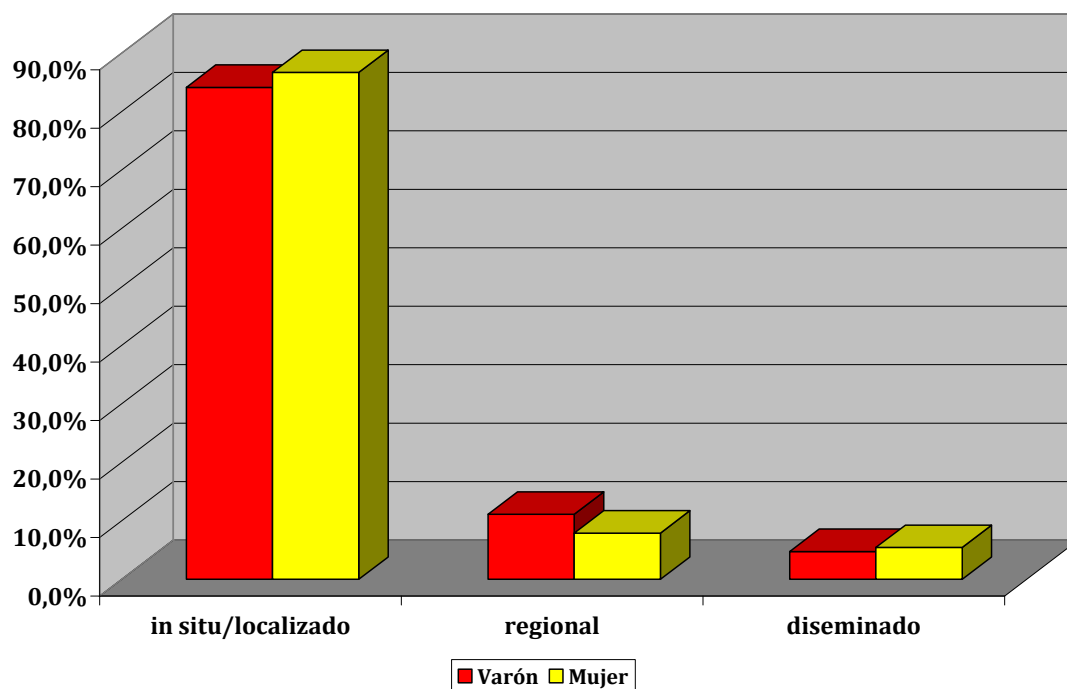


Gráfico 11. Extensión tumoral por sexo

EXTENSIÓN TUMORAL POR QUINQUENIOS ANALIZADOS

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$); durante el segundo quinquenio (1995-1999) el número total de casos diagnosticado es mayor pero el porcentaje de tumores in situ/localizado es menor que en los otros dos quinquenios. (Tabla 13).

En todos los quinquenios la extensión in situ/localizados es la más frecuente (Gráfico 12).

Tabla 13. Distribución extensión tumoral por quinquenios

	in situ/localizado	regional	diseminado	total
1990-1994	949	129	44	1.122
	84,6%	11,5%	3,9%	100,0%
1995-1999	1.519	215	93	1.827
	83,1%	11,8%	5,1%	100,0%
2000-2004	1.281	126	79	1.486
	86,2%	8,5%	5,3%	100,0%
total	3.749	470	216	4.435

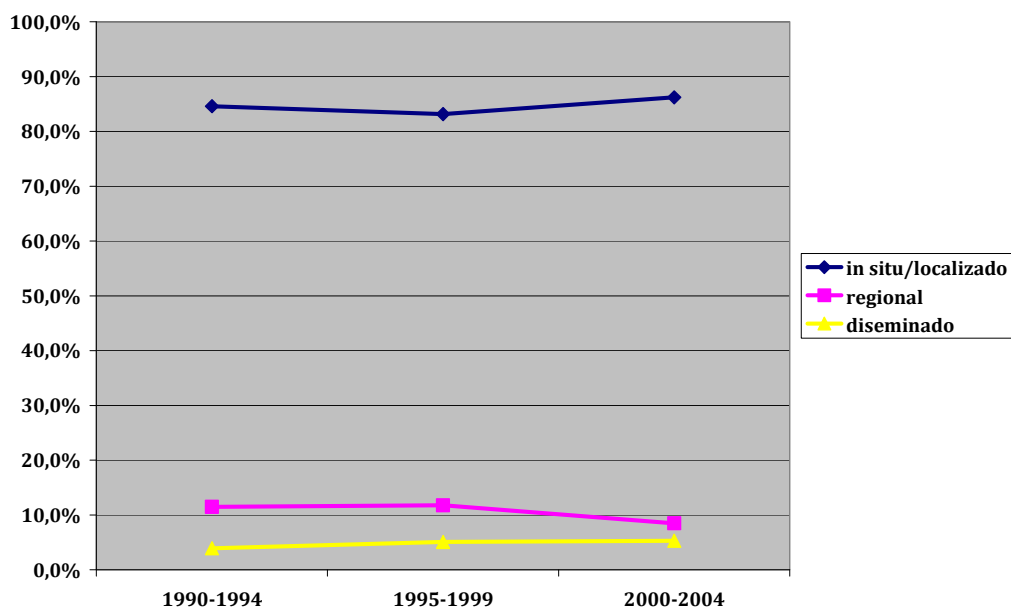


Gráfico 12. Extensión tumoral por quinquenios

LOCALIZACIÓN TUMORAL

Según la localización tumoral recogida por el SIDC el 63,3% de los casos están localizados en vejiga urinaria sin otra especificación; en el resto de los casos las localizaciones anatómicas del tumor eran muy diversas. (Tabla 14)

Tabla 14. Distribución de la localización tumoral

Localización anatómica	Frecuencia	Porcentaje
Trígono vesical	109	2,4
Cúpula vesical	65	1,5
Pared lateral de la vejiga	917	20,6
Pared anterior de la vejiga	20	,4
Pared posterior de la vejiga	85	1,9
Cuello de la vejiga	61	1,4
Orificio ureteral	47	1,1
Lesión de sitios contiguos de la vejiga	315	7,1
Vejiga urinaria, SAI	2833	63,6
Total	4452	100,0

Como ya se ha comentado en sujetos y métodos hemos agrupado la localización tumoral; observando como el 4.9% se localizan en trígono, cuello vesical y orificio ureteral y el 95.1% en el resto del órgano (gráfico 13).

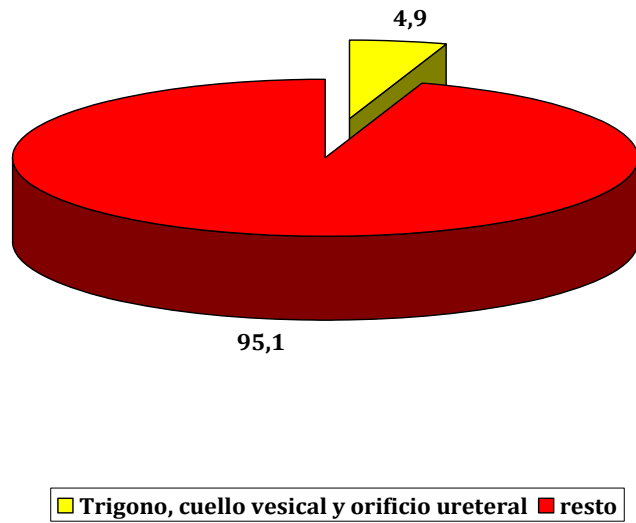


Gráfico 13. Localización tumoral agrupada

EDAD Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las localizaciones del tumor en la vejiga y la edad agrupada en menores de 70 años y 70 o más años (Gráfico 14).

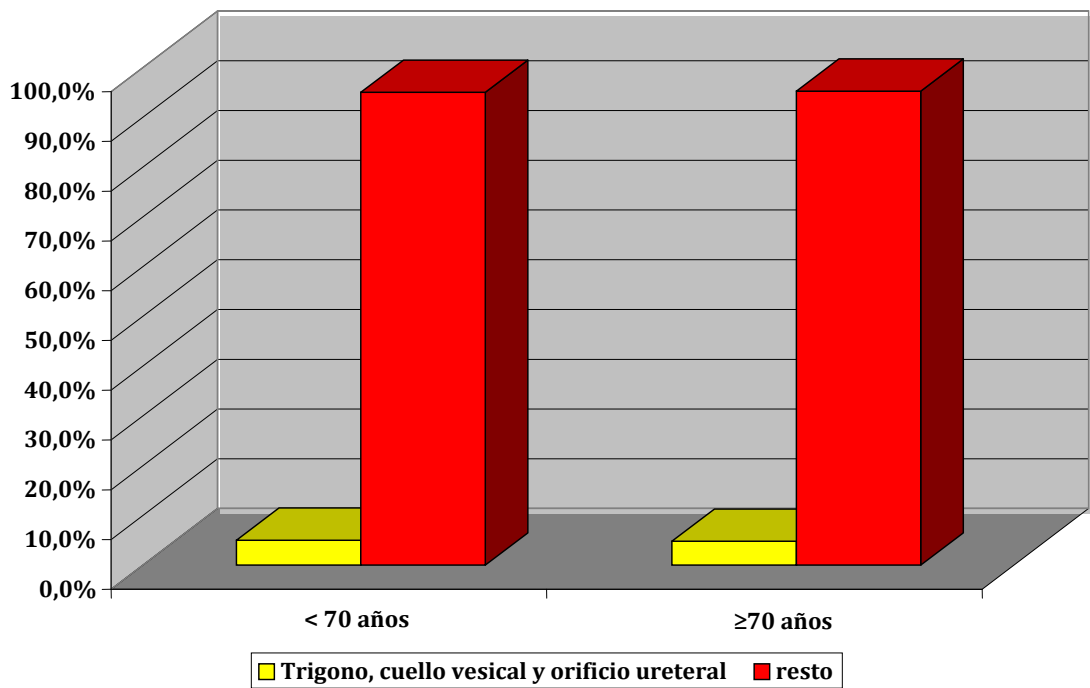


Gráfico 14. Distribución de la localización del tumor en < y ≥ de 70 años

LOCALIZACIÓN POR SEXO

Al analizar la localización por sexo es evidente el predominio entre los varones, con respecto a las mujeres y a la localización “resto”, (96% vs 92%) siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Gráfico 15).

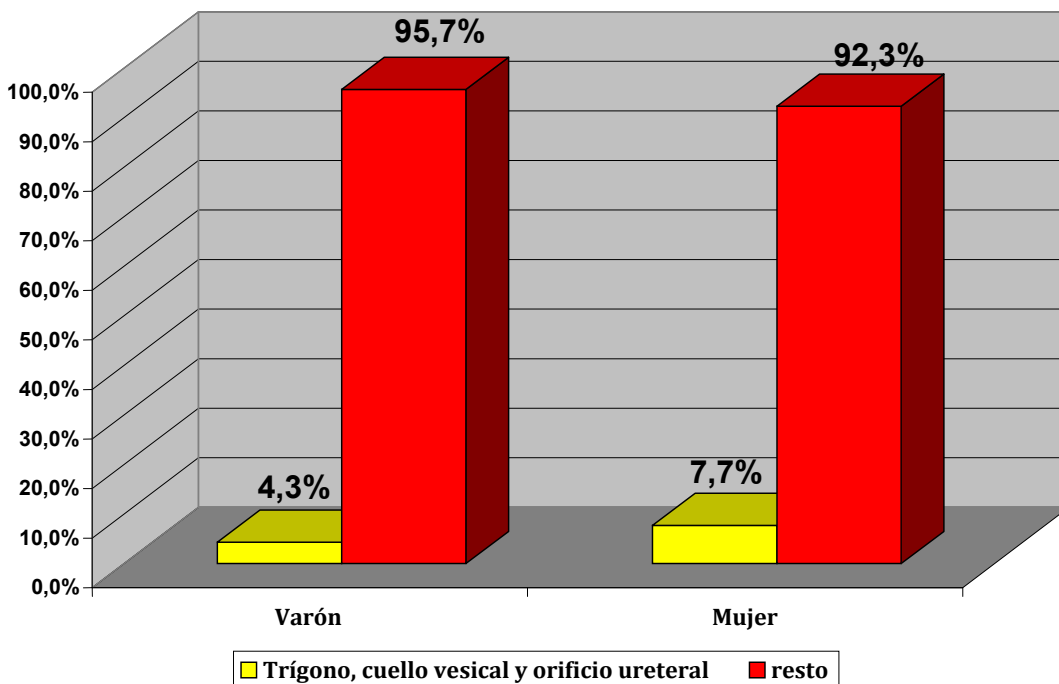


Gráfico 15. Localización por sexo

LOCALIZACIÓN E HISTOLOGÍA

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre la localización del tumor y los grupos histológicos; en todos ellos más del 95% de los casos se localizan en “localización resto”.

LOCALIZACIÓN Y EXTENSIÓN TUMORAL

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativa entre la localización del tumor y la extensión tumoral ($p > 0.05$).

Los tumores localizados en trígono, cuello vesical y orificio uretral solo llegan al 5% en los in situ/ localizado, 4% en los regionales y un 3,2% en los diseminados. (Tabla 15)

Tabla 15. Localización y extensión tumoral

Extensión tumoral	Localización		Total
	Trígono, cuello vesical y orificio ureteral	resto	
In situ /localizado	5,1%	94,9 %	100%
Regional	4,0%	96,0 %	100%
Diseminado	3,2%	96,8 %	100%

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie, de un total de 4452 pacientes se han presentado 198 tumores primarios múltiples que cumplían todos los requisitos de la IARC,

3 dudosos y 97 que fueron considerados como un segundo tumor clínico. En cuatro casos (0.1%) se desconoce si son TPM. (Tabla 16).

Tabla 16. Tumores Primarios Múltiples

Tumores Primarios Múltiples	Frecuencia	Porcentaje
No	4.150	93,2
Si, verdadero	198	4,4
Segundo tumor clínico	97	2,2
Dudoso	3	0,1
Desconocido	4	0,1
Total	4.452	100,0

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES E HISTOLOGÍAS

Los 198 tumores primarios múltiples se han repartido en las diferentes histologías del siguiente modo: Uroteliales 90.4%, Neoplasias de células escamosas 4.5%, Neoplasias glandulares 1 %, Otros 1% y un 3% de desconocidos, habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) (Tabla 17)

Tabla 17. Distribución de TPM por grupos histológicos

		Histología					Total
		Neoplasias Uroteliales	Neoplasia de células escamosas	Neoplasias glandulares	Otros	Desconocido	
TPM	Recuento	179	9	2	2	6	198
	%	90,4%	4,5%	1,0%	1,0%	3,0%	100,0%
No TPM	Recuento	4.019	135	38	22	40	4.254
	%	94,5%	3,2%	0,9%	0,5%	0,9%	100,0%
TOTAL	Recuento	4.198	144	40	24	46	4.452

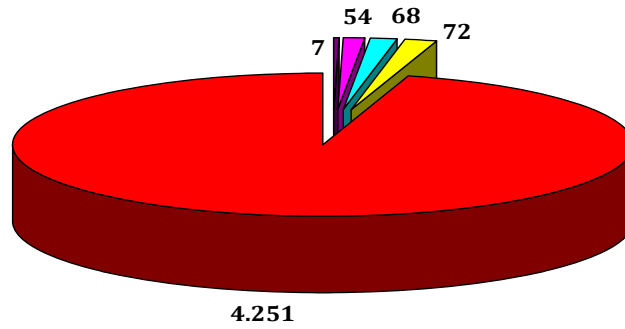
CARACTERISTICAS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

Los pacientes fueron, con respecto al hospital que informa del evento, diagnosticados y tratados en centro diferente el 0.1%, diagnosticados en otro hospital y tratados en el hospital 52.6%, diagnosticados y tratados en el mismo hospital el 42.7%, y un 4.6% fueron pacientes en los que se completó el tratamiento (Tabla 18)

Tabla 18. Diagnostico y Tratamiento en Hospital que informa

	Frecuencia	Porcentaje
Diagnosticado en hospital que informa y tratado en otro centro	3	,1
Diagnosticado en otro centro y tratado en el hospital que informa	2343	52,6
Diagnosticado y tratado en el hospital que informa	1903	42,7
Pacientes en los que se completo tratamiento en el hospital que informa	203	4,6
Total	4452	100,0

Al diagnostico se llegó del siguiente modo: Un 0.2% por la clínica, 1.2% por investigaciones clínicas, la citología aportó el 1.5%, llegaron ya diagnosticados de otro centro el 1.6% y el resto fue diagnosticado mediante el estudio anatomopatológico (Gráfico 16)



■ Clínica
 ■ Invest. clínicas
 ■ Citología
 ■ Histología en otro centro
 ■ Histología

Gráfico 16. Forma de diagnóstico, en frecuencias

DEMORA DESDE DIAGNOSTICO A TRATAMIENTO

El 53.1% de los pacientes han recibido tratamiento dentro de los 60 días desde el diagnóstico. Se ha dividido la demora estableciendo un punto de corte a los 40 días, comprobándose como el 37.6% de los casos han recibido tratamiento en los primeros 40 días (Gráfico 17)

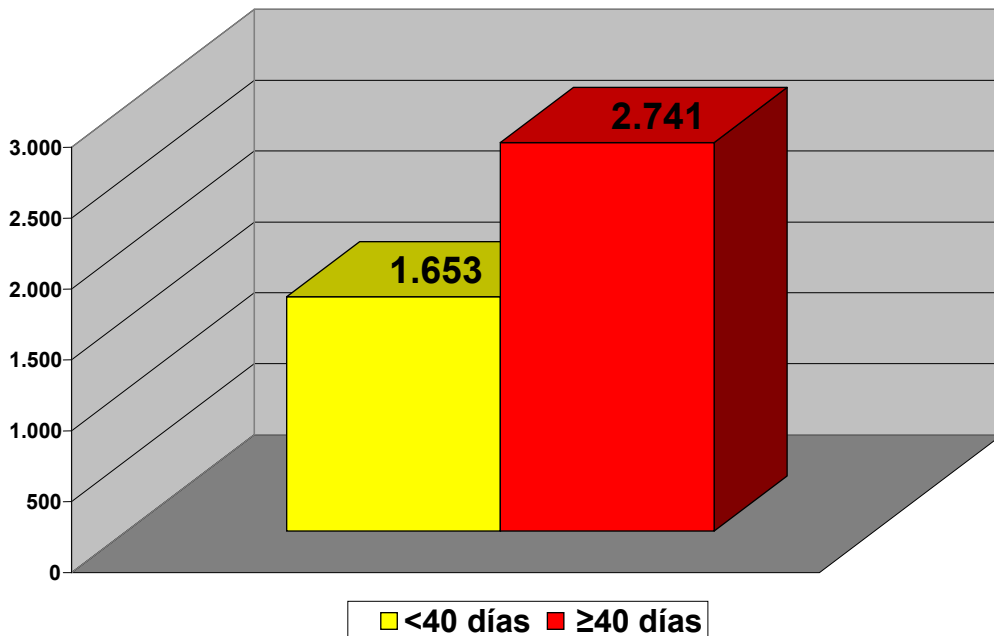


Gráfico 17. Frecuencia en la Demora de Tratamiento

DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y EXTENSION TUMORAL

De los pacientes tratados dentro de los primeros cuarenta días, el 84.1%, presentaban un extensión tumoral in situ / localizado, el 10.9% regional y el 5% diseminado. De los 2739 tratados pasados los primeros cuarenta días, se observa un patrón muy similar a lo que sucede en el grupo anterior. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) (Gráfico 18)

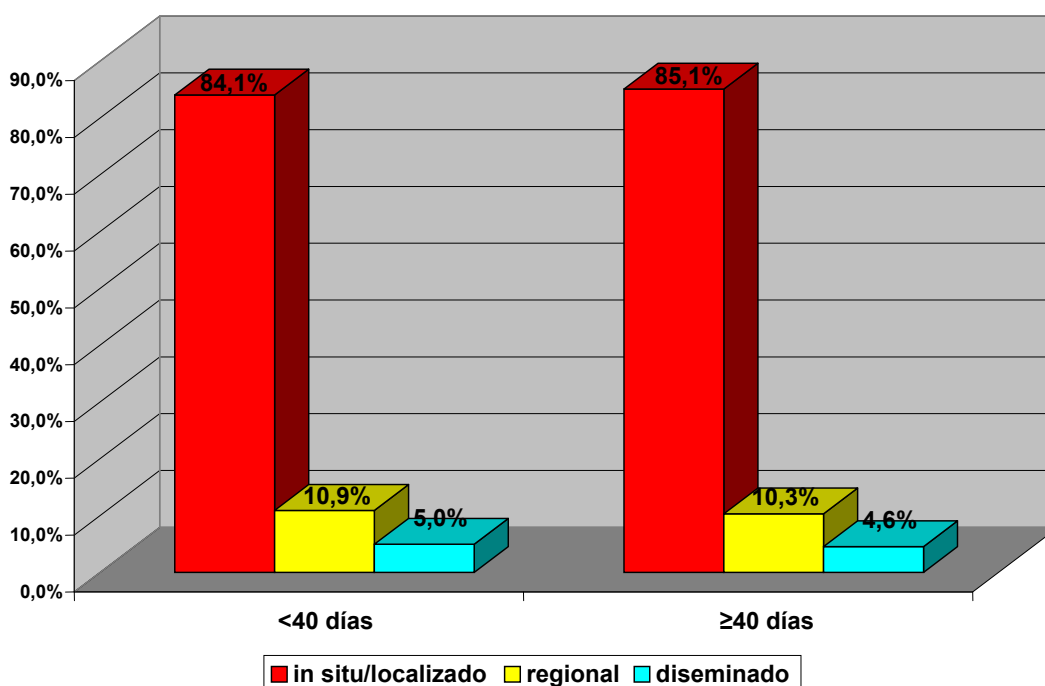


Gráfico 18. Demora en el tratamiento y extensión tumoral

DEMORA Y ACTITUD TERAPEUTICA

Se comprueba que atendiendo a la demora en el tratamiento y el tratamiento administrado existen diferencias estadísticamente significativas

($p < 0,001$).

En los pacientes que han recibido cirugía más otro tratamiento han sido tratados a partir de los 40 días desde el diagnóstico en más del 62% de los casos y los que han recibido solo cirugía en el 59% de los casos. (Gráfico 19)

Los pacientes que han recibido tratamiento paliativo la demora en el tratamiento ha sido menor de 40 días en más de la mitad de los casos.

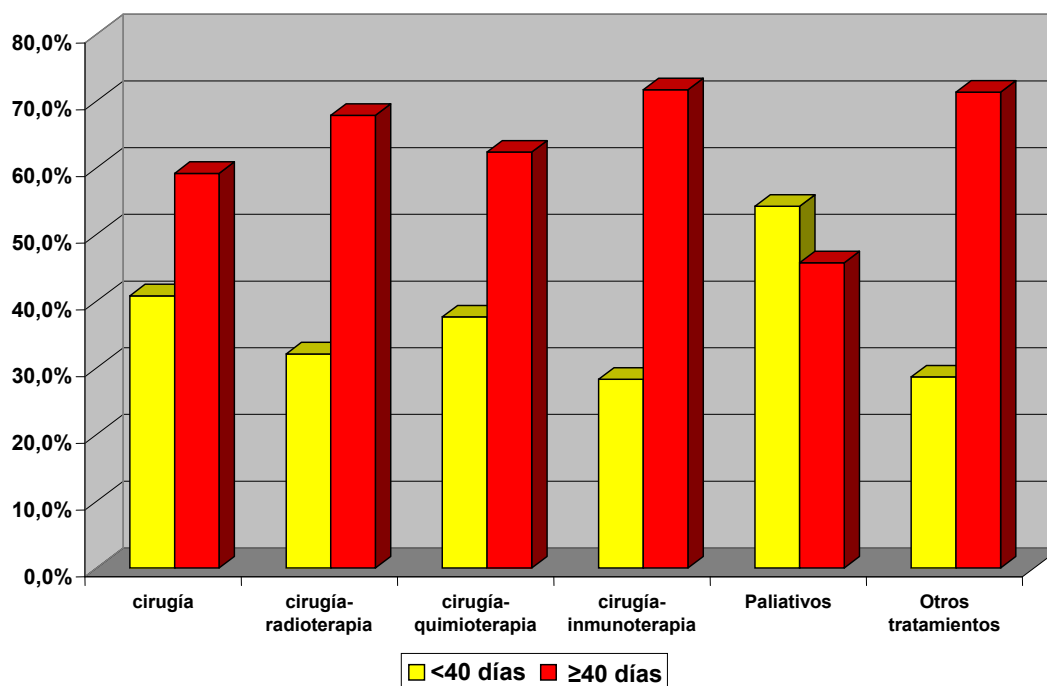


Gráfico 19. Demora y Tratamientos recibidos

TRATAMIENTOS REALIZADOS

Los tratamientos realizados, solos o asociados han sido más de 40; destacando el 37,8% a los que se le ha realizado sólo tratamiento quirúrgico y a continuación, con una cifra muy parecida a los que se les ha efectuado una cirugía y quimioterapia (38,1%), el resto de los gestos terapéuticos se distribuyen con un porcentaje sensiblemente inferior (tabla 19). El término sin tratamiento se refiere a que estos pacientes no han recibido tratamiento en el mismo centro que se realiza el diagnóstico.

Tabla 19. Tratamientos principales. (Recibidos por más del 1% de los pacientes)

	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	55	1,2
Cirugía	1684	37,8
Tratamiento paliativo	118	2,7
Cirugía -Radioterapia	275	6,2
Cirugía -Quimioterapia	1696	38,1
Cirugía -Inmunoterapia	265	6,0
Otros	349	7,8

A la vista del elevado numero de tratamientos realizados, parece mucho más coherente agrupar los tratamientos en mono y multidisciplinarios, incluyéndose los no tratados; de este modo nos encontramos que un 43.3% ha recibido un tratamiento monodisciplinar y más del 50% ha recibido un tratamiento multidisciplinar (Tabla 20)

Tabla 20. Nº de tratamientos recibidos

	Frecuencia	Porcentaje
sin tratamiento	55	1,2
un solo tratamiento	1925	43,2
dos tratamientos	2352	52,8
tres tratamientos	104	2,3
Más de tres tratamientos	6	,1
Perdidos Sistema	10	,2
Total	4452	100,0

TRATAMIENTOS Y EDAD (< 70 Y ≥ 70 AÑOS)

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos etarios ($p < 0.001$). La cirugía más radioterapia, se ha indicado con más frecuencia entre los mayores de 70 años, sucediendo lo mismo con los pacientes que han recibido tratamientos paliativos, y observándose lo contrario con el resto de actitudes terapéuticas, con respecto a la edad. (Tabla 21)

Destacar que la cirugía como único tratamiento tiene una frecuencia similar en ambos grupos de edad.

Tabla 21. Distribución de los tratamientos por grupos de edad

Tratamientos	Edad		Total
	< 70 años	≥ 70 años	
cirugía	50,4%	49,6%	100,0%
Cirugía-radioterapia	25,8%	74,2%	100,0%
Cirugía-quimioterapia	59,3%	40,7%	100,0%
Cirugía-inmunoterapia	61,1%	38,9%	100,0%
Paliativos	30,5%	69,5%	100,0%
Otros tratamientos	63,6%	36,4%	100,0%
Total	2366	2076	4442

TRATAMIENTOS Y SEXO

Las diferencias encontradas por sexo no se han debido al azar ($p < 0.001$), mientras que en las mujeres el tratamiento más frecuente es la cirugía (41,7%) en los varones es la cirugía - quimioterapia (38,6%) el gesto terapéutico más utilizado. (Gráfico 20).

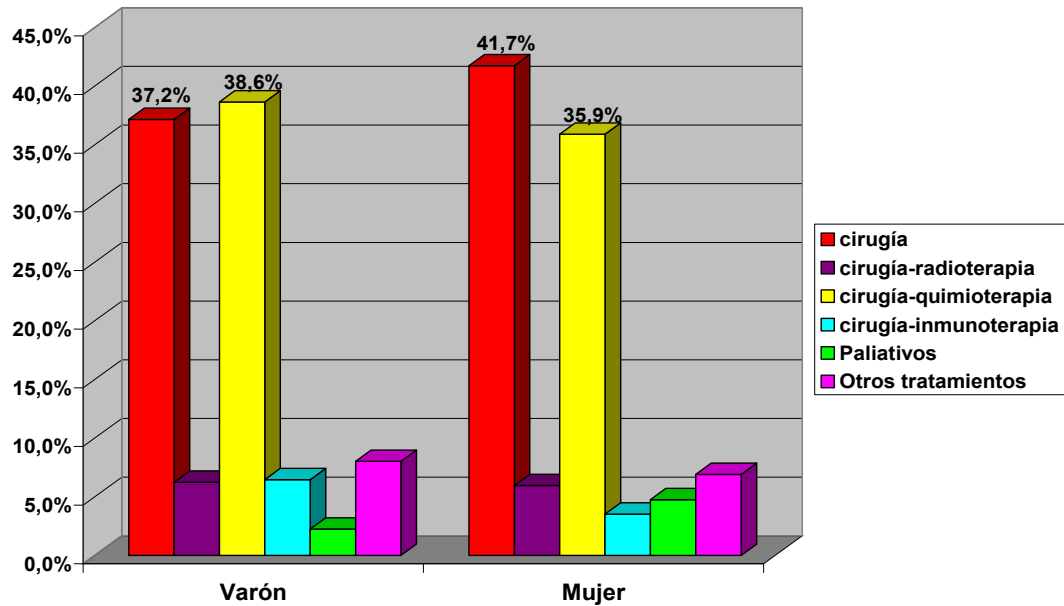


Gráfico 20. Tratamientos por sexo

TRATAMIENTOS E HISTOLOGÍAS

Al analizar las diferentes histologías comprobamos que en el caso de las neoplasias uroteliales el 37,8% han recibido sólo un tratamiento quirúrgico, un 1,9% tratamiento paliativo, un 6,2% un tratamiento multidisciplinar consistente en cirugía más radioterapia y por último la combinación de cirugía más quimioterapia se le administró en el 39,6%.

En cuanto a las neoplasias de células escamosas la pauta terapéutica fue muy similar desde un punto cuantitativo, excepto en el caso de los tratamientos paliativos que llegan al 10 %.

En el resto de presentaciones histológicas el orden de mayor a menor fue idéntico (cirugía, cirugía más quimioterapia), el resto de actuaciones terapéuticas no las hemos considerado por su escaso número. (Tabla 22)

Las diferencias encontradas han alcanzado la significación estadística con un $p < 0.001$.

Tabla 22. Distribución de los tratamientos por histologías

Tratamientos	Neoplasias Uroteliales	Neoplasia de células escamosas	Neoplasias glandulares	Otros	Desconocido
Cirugía	37,8%	44,4%	42,5%	50,0%	13,0%
Paliativo	1,9%	10,4%	,0%	4,2%	50,0%
Cirugía- radioterapia	6,2%	7,6%	,0%	12,5%	,0%
Cirugía- quimioterapia	39,6%	15,3%	22,5%	12,5%	8,7%
Cirugía- inmunoterapia	6,2%	2,1%	,0%	,0%	6,5%
Otros	7,3%	16,0%	27,5%	20,8%	6,5%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

TRATAMIENTOS Y EXTENSIÓN TUMORAL

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la actitud terapéutica y la extensión tumoral.

A los tumores in situ / localizado se les ha tratado quirúrgicamente en el 38.4% de las ocasiones, en tanto que a los tumores con extensión regional y diseminada han recibido este tratamiento en el 41.8% y 22.3% respectivamente.

El tratamientos combinados de cirugía-quimioterapia, ha sido utilizado muy frecuentemente, así se ha empleado en el 41,1%, 27,1% y 14% para las extensiones in situ/localizado, regional y diseminado respectivamente.

Los tratamientos paliativos han dominado (31,2%) para la extensión diseminada. (Gráfico 21).

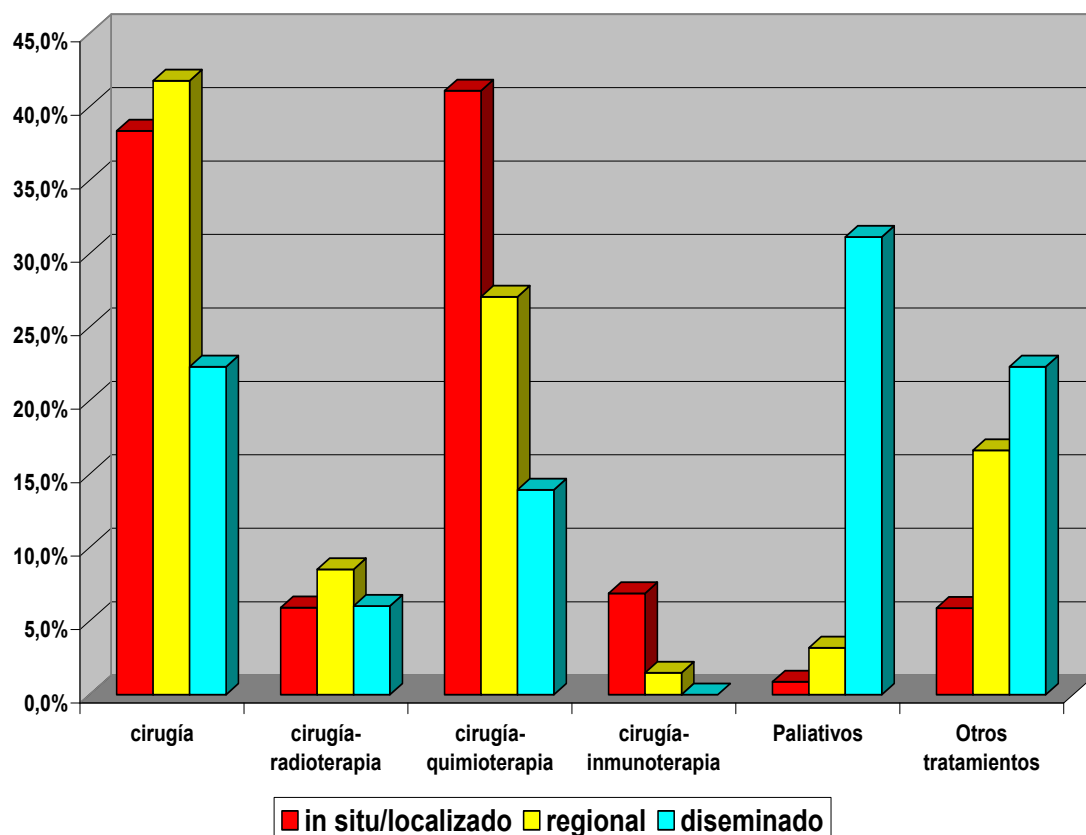


Gráfico 21. Tratamientos y Extensión tumoral

TRATAMIENTOS Y LOCALIZACIONES

Todas las actitudes terapéuticas, incluida la de no tratar, se han dirigido sobre el conjunto que hemos denominado de resto de localizaciones anatómicas, encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En este caso hay que evaluar con cautela estos resultados porque el número total de “resto” era sensiblemente superior 4225 frente a 217 de las localizaciones de trígono, cuello vesical y orificio ureteral.

Del total de tumores localizados en trígono, cuello vesical y orificio ureteral el 40,6% de los casos han recibido cirugía-quimioterapia y el 34,1% cirugía, mientras

que los de localización “otros” la cirugía sola y asociada a quimioterapia ha sido igual de frecuente (38,1%). (Gráfico 22)

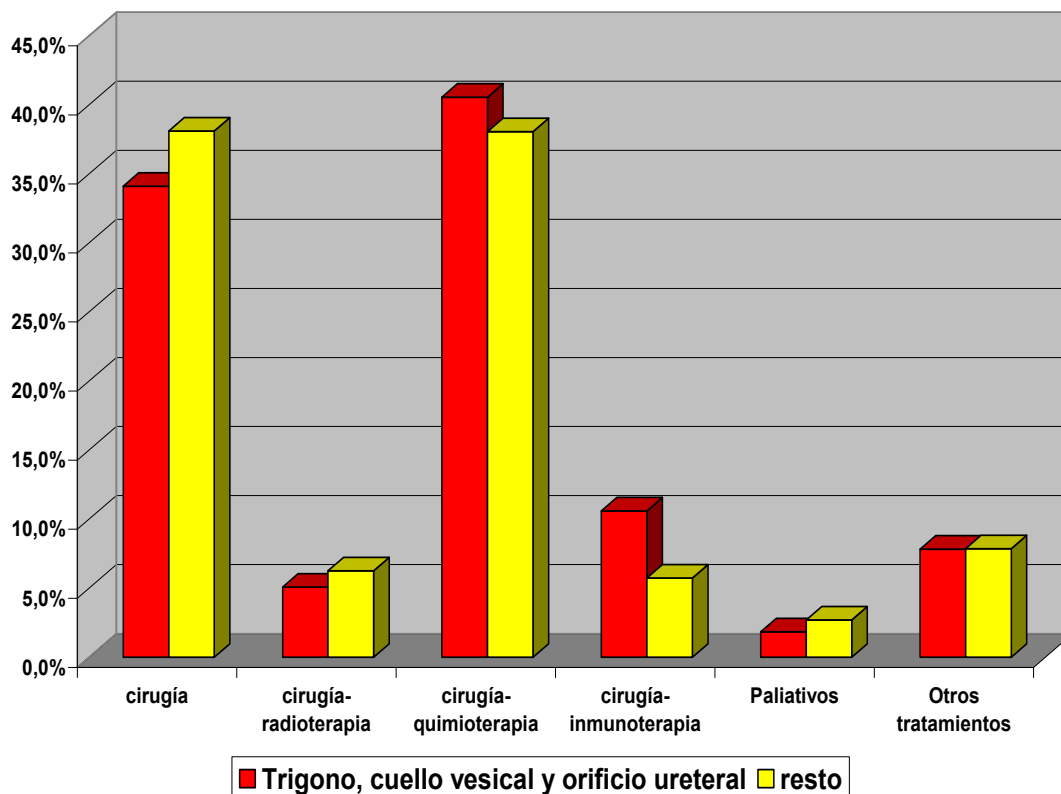


Gráfico 22. Tratamientos y localización

RECURRENCIAS ENCONTRADAS

El 80.6% de los casos no han presentado recidivas y de los que si presentan, la frecuencia va desde un 10% con una sola recurrencia a un 0,3% con seis recurrencias (tabla 23).

Tabla 23. Distribución de las Recurrencias

Nº de recurrencias		Frecuencia	Porcentaje
	0	3587	80,6
	1	459	10,3
	2	218	4,9
	3	88	2,0
	4	54	1,2
	5	33	,7
	6	13	,3
	Total	4452	100,0

Parece que a la hora de valorar esta variable, que de algún modo puede ayudar al clínico, es más fácil agruparla en cero recurrencias y en tener una o más (80.6% y 19.4% respectivamente). (Gráfico 23)

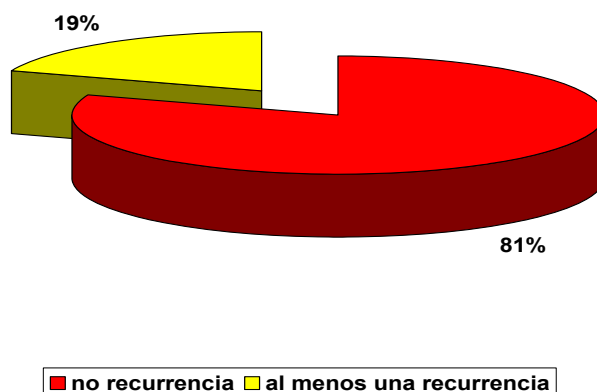


Gráfico 23. Recurrencias no/si

RECURRENCIA Y EDAD (< 70 Y ≥ 70 AÑOS)

Al analizar la existencia o no de recurrencias en relación con la edad observamos que en los sujetos < de 70 años el 22,4% tienen al menos una recurrencia mientras que en los de 70 o más solo recurren un 16,5%. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

Tabla 24. Recurrencias no/si y edad <70 y ≥ 70 años

Recurrencias			Edad 70 años		Total
			< 70	≥70	
No	Recuento	1723	1856	3579	
	% de edad	77,6%	83,5%	80,5%	
Al menos una	Recuento	497	368	865	
	% de edad	22,4%	16,5%	19,5%	
Total		Recuento	2220	2224	4444

RECURRENCIA Y SEXO

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en la aparición o no de recurrencias en relación con el sexo.

RECURRENCIA E HISTOLOGÍAS

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los grupos histológicos y la recurrencia del tumor.

RECURRENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Los tumores con extensión in situ/ localizado son los que más han recurrido (20,2%), seguido de los regionales (17,9%) y diseminados (8,8%). (Tabla 25)

Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$) pero hay que tener cautela ya que el 84,5% de los casos son tumores in situ/localizados.

Tabla 25. Recurrencia no/si y Extensión tumoral

Recurrencias			Extensión			Total
			in situ / localizado	Regional	Diseminado	
No	Recuento	2990	386	197	3573	
	%	79,8%	82,1%	91,2%	80,6%	
Si	Recuento	759	84	19	862	
	%	20,2%	17,9%	8,8%	19,4%	
Total		Recuento	3749	470	216	4435

RECURRENCIA Y LOCALIZACIÓN TUMORAL

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables.

RECURRENCIAS Y TRATAMIENTOS

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

RECURRENCIAS Y PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

No hemos encontrado asociaciones entre ambas variables ($p > 0.05$)

RECURRENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Al comparar los pacientes que han esperado menos de 40 días (1653) el 17,8 % han presentado recurrencias, en tanto que los que han tenido una demora de 40 y más días desde diagnóstico a tratamiento (2741), el 20,5% han presentado al menos una recurrencia. Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ($p < 0.05$). (Gráfico 24)

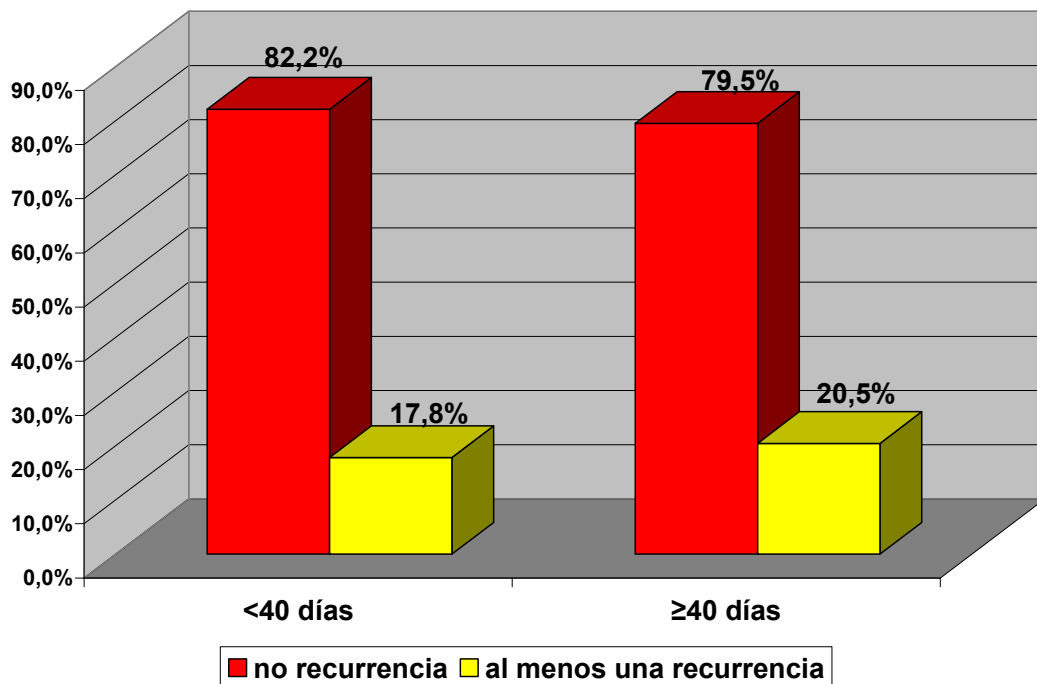


Gráfico 24. Recurrencias y demora en el tratamiento

CAUSAS DE MUERTE

Es evidente que la situación de estar vivo es el antónimo de estar muerto, pero nos ha parecido bien el tener presente esta eventualidad por el contraste que se presenta. La mortalidad encontrada a lo largo del periodo de estudio ha sido del 39,3% (Gráfico 25).

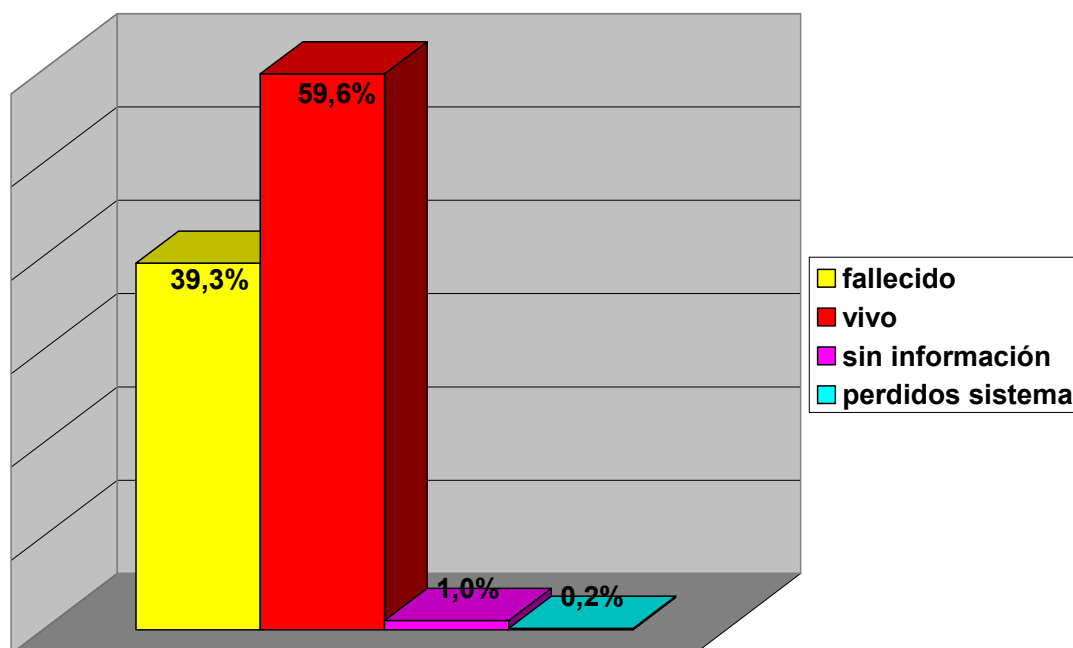


Gráfico 25. Frecuencia mortalidad, en porcentaje

Las causas de muerte principales han sido 30.5% como consecuencia de la progresión tumoral, 3.5% por complicaciones clínicas y el resto han muerto por problemas ajenos al tumor. (Tabla 26)

Evidentemente a la hora de abordar el análisis de supervivencia lo haremos sólo con las dos primeras causas de muerte.

Tabla 26. Causa de muerte

Causa muerte		Frecuencia	Porcentaje
	Vivo	2654	59,6
	progresión tumoral	1359	30,5
	complicaciones clínicas	158	3,5
	no relacionada con el tumor	225	5,1
	Sin información	49	1,1
	Perdidos Sistema	7	0,2
Total		4452	100,0

CAUSAS DE MUERTE Y SEXO

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las causas de muerte y el sexo (Tabla 27), así el 65% de las mujeres han permanecido vivas durante el periodo de estudio frente al 58,9% de los varones.

Han fallecido el 31,9% de los varones y el 26,9% de las mujeres, por progresión del tumor, siendo prácticamente igual los óbitos debidos a las complicaciones clínicas.

Tabla 27. Causas de muerte y sexo

Causas de muerte		Sexo		Total
		Varón	Mujer	
Vivo	Recuento	2144	480	2624
	% de sexo	58,9%	65,6%	60,0%
Progresión tumoral	Recuento	1161	197	1358
	% sexo	31,9%	26,9%	31,1%
Complicaciones clínicas	Recuento	131	27	158
	% de sexo	3,6%	3,7%	3,6%
no relacionada con el tumor	Recuento	197	27	224
	% de sexo	5,4%	3,7%	5,1%
Desconocido	Recuento	7	1	8
	% de sexo	,2%	,1%	,2%
Total	Recuento	3640	732	4372

CAUSAS DE MUERTE Y EDAD (<70 Y ≥ 70 AÑOS)

Se puede comprobar como el 69.1% de los menores de 70 han permanecido vivos durante el estudio, frente al 49.7% de los ≥ 70 años.

Por progresión tumoral han muerto el 25.2% y 37.7% para menores y mayores o igual 70 años respectivamente, las complicaciones clínicas han tenido menor penetración entre ambos grupos etarios (2.2% vs 5.2%). Estas diferencias no se han debido al azar ($p < 0.001$) (Tabla 28).

Tabla 28. Causa de muerte y edad (<70 y ≥70 años)

Causas de muerte		Edad		Total
		<70 años	≥ 70 años	
vivo	Recuento	1606	1018	2624
	% edad	69,1%	49,7%	60,0%
progresión tumoral	Recuento	587	772	1359
	% edad	25,2%	37,7%	31,1%
complicaciones clínicas	Recuento	52	106	158
	% edad	2,2%	5,2%	3,6%
no relacionada con el tumor	Recuento	77	147	224
	% edad	3,3%	7,2%	5,1%
Desconocido	Recuento	3	5	8
	% edad	,1%	,2%	,2%
Total	Recuento	2325	2048	4373

CAUSAS DE MUERTE Y EDAD EN DECENIOS

En el gráfico 26, se observa que al ir aumentando el número de décadas también lo hace la cantidad de sujetos que permanecen vivos, hasta llegar a la sexta, disminuyendo en la séptima y descendiendo sensiblemente desde la octava.

Igualmente la mortalidad debida a progresión del tumor es máxima en la séptima, siendo también elevada en la sexta y en la octava década, patrones muy parecidos se pueden observar en las muertes debidas a complicaciones clínicas y por causas desconocidas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

En todas las décadas la causa más frecuente de muerte ha sido la progresión del tumor.

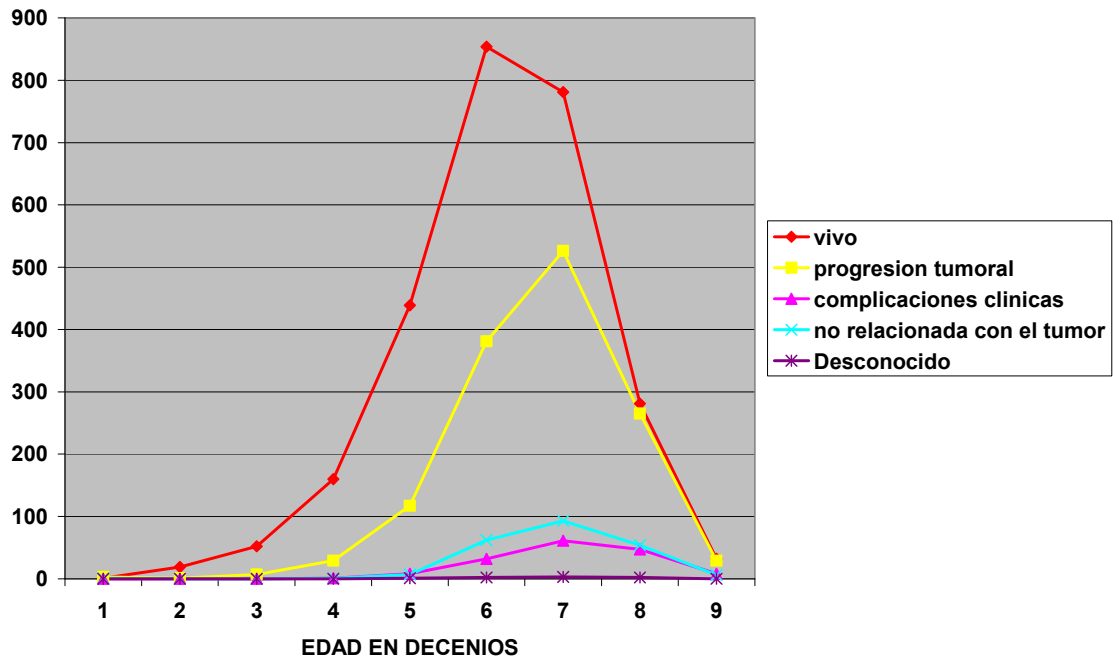


Gráfico 26. Causa de muerte y edad por decenios, en frecuencias

CAUSAS DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS

En los quinquenios 1995-1999 y 2.000-2.004 se presenta el mayor número de sujetos vivos, siendo en el quinquenio 1995-1999 el que mayor mortalidad aporta a consecuencia de progresión tumoral, sucediendo lo mismo para las complicaciones clínicas y desconocido (Gráfico 27).

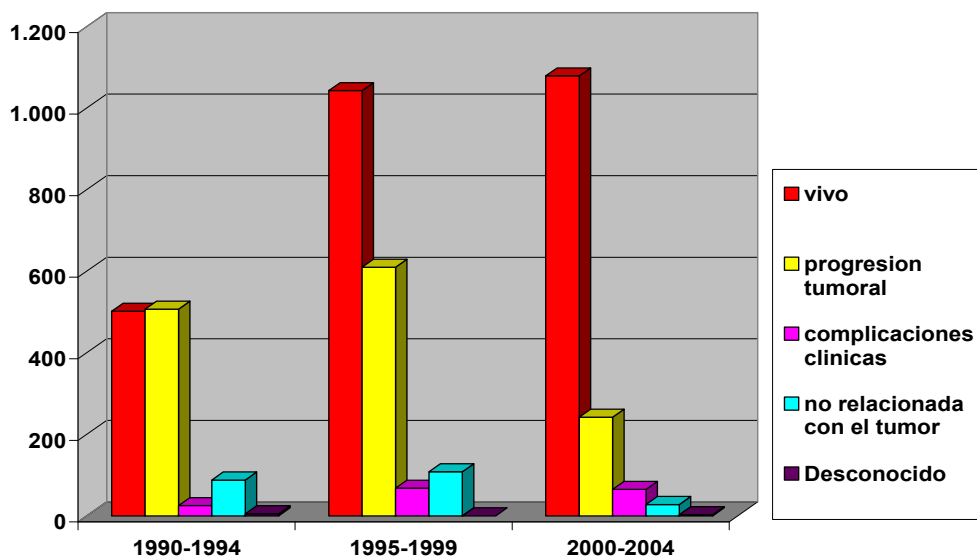


Gráfico 27. Causa de muerte por quinquenios

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0.001$). En el primer quinquenio (1990-1994) el porcentaje de vivos y fallecidos por progresión tumoral es similar (45%) pero en los dos siguientes se observa como aumenta de manera importante los casos que permanecen vivos y disminuyen los casos fallecidos por progresión tumoral (Gráfico 28).

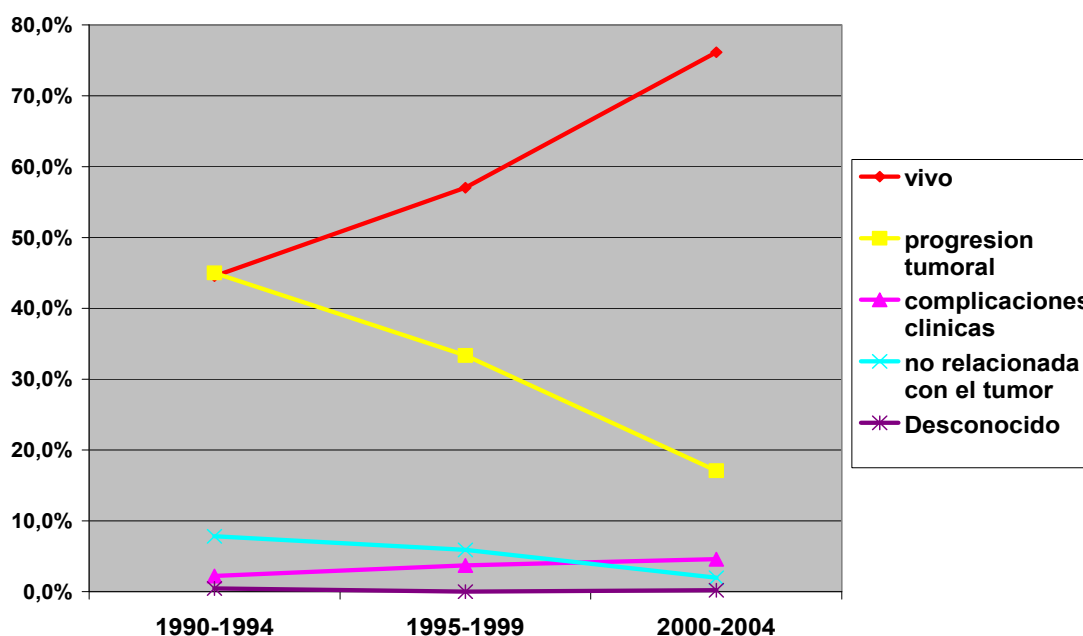


Gráfico 28. Evolución de la causa de muerte por quinquenio

CAUSAS DE MUERTE Y EXTENSIÓN TUMORAL

Al finalizar el estudio de los 3673 sujetos que presentaban un tumor in situ/ localizado permanecen vivos el 65,9% y fallecen por progresión tumoral el 24,9%, mientras que los que presentaban un extensión regional (467) y diseminada (216) permanecen vivos 35,3% y 14,8% respectivamente; falleciendo por progresión tumoral el 57,2% de los regionales y el 78,2% de los diseminados. Los óbitos debidos a complicaciones clínicas responden al mismo parámetro de las situaciones anteriores. (Tabla 29).

Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 29. Causa de muerte y extensión tumoral

		in situ / localizado	Regional	Diseminado	Total
vivo	Recuento	2422	165	32	2619
	% de Extensión	65,9%	35,3%	14,8%	60,1%
progresión tumoral	Recuento	916	267	169	1352
	% de Extensión	24,9%	57,2%	78,2%	31,0%
complicaciones clínicas	Recuento	121	20	14	155
	% de Extensión	3,3%	4,3%	6,5%	3,6%
no relacionada con el tumor	Recuento	206	15	1	222
	% de Extensión	5,6%	3,2%	,5%	5,1%
Desconocido	Recuento	8	0	0	8
	% de Extensión	,2%	,0%	,0%	,2%
Total	Recuento	3673	467	216	4356

CAUSAS DE MUERTE E HISTOLOGÍAS

De un total de 4123 neoplasias uroteliales, el 30.1% mueren por progresión del tumor, 3.5% de complicaciones clínicas y por problemas no relacionados con el tumor 5.1%.

De un total de 141 neoplasias de células escamosas el 44% mueren por progresión del tumor, 1.4% por complicaciones clínicas y por muertes no relacionadas con el tumor el 5.7%. En las histologías restantes más del 50% de los casos fallecen por progresión tumoral. (Gráfico 29)

Hemos encontrado diferencias, siendo éstas estadísticamente significativas (p<0.001)

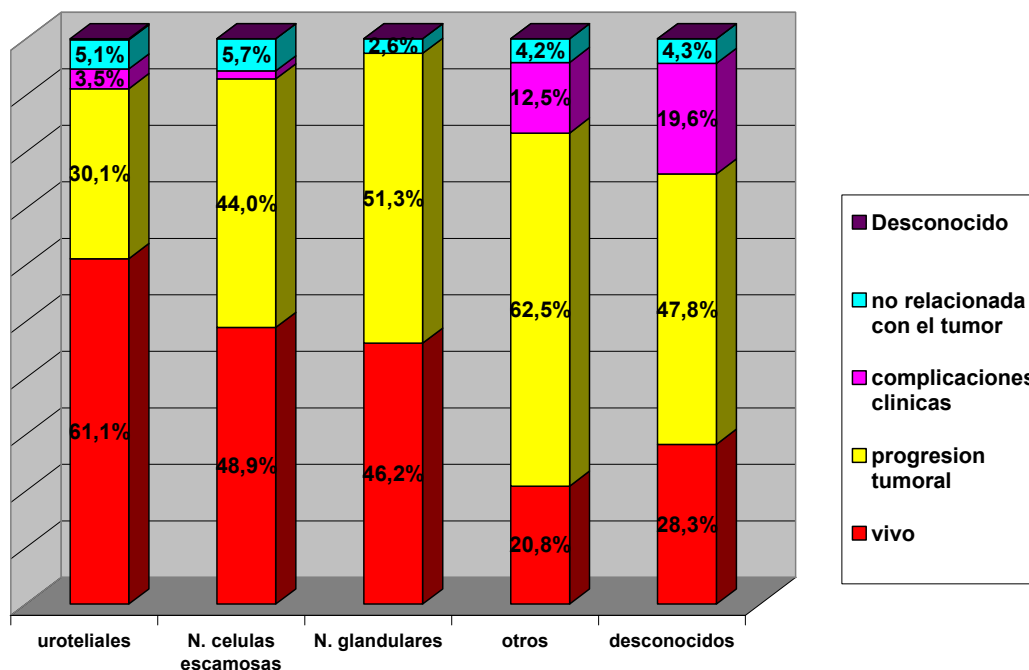


Gráfico 29. Causa de muerte por grupos histológicos

CAUSAS DE MUERTE Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

De los 198 tumores primitivos verdaderos han muerto por progresión del tumor el 48.2%, un 4.1% por complicaciones clínicas y por causas no relacionadas con el tumor el 7.7%. Es muy demostrativo comprobar cómo el porcentaje de sujetos que permanecen vivos al final del periodo de estudio es sensiblemente mayor entre los sujetos que no tenían tumores primarios múltiples verdaderos (60,9% vs 40%) (Gráfico 29).

Las diferencias halladas no se han debido al azar (p<0.001).

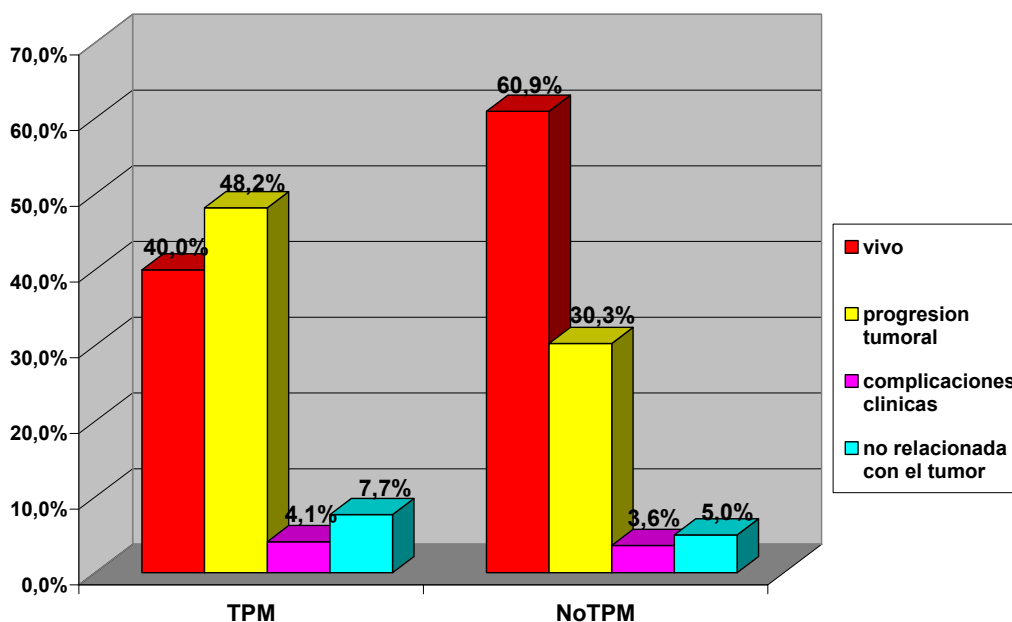


Gráfico 30. Causa de muerte y Tumores primarios múltiples

MORTALIDAD

MORTALIDAD PREMATURA

La mortalidad antes de los 30 días desde la adopción de cualquier gesto terapéutico ha sido de 2.3% y las muertes encontradas después de 30 días ha sido del 36.2%. La mortalidad dentro de los 30 primeros días de haberse indicado un tratamiento quirúrgico ha sido de 1.5% (mortalidad quirúrgica). (Gráfico 13)



Gráfico 31. Mortalidad Quirúrgica

MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Al analizar la mortalidad y la demora en el tratamiento observamos que de los casos que recibieron tratamiento antes de los 40 días fallecen el 46,2% mientras que de los casos tratados a los 40 o más días solo fallecen el 34,6%. (Tabla 30)

Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 30. Muerte si/no y demora en el tratamiento

		demora en tratamiento		
		<40	>=40	Total
vivo	Recuento	890	1793	2683
	% demora en tratamiento	53,8%	65,4%	61,1%
muerto	Recuento	763	948	1711
	% demora en tratamiento	46,2%	34,6%	38,9%
Total		1653	2741	4394

Al analizar la mortalidad encontrada atendiendo solo a los fallecidos y la demora en el tratamiento no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con ninguna de las siguientes variables: Edad < 70 y \geq 70 años, extensión tumoral y localización tumoral.

Si hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con:

SEXO: De las 245 mujeres que fallecen el 51,8% fueron tratadas antes de los 40 días desde el diagnóstico, mientras que en los varones (1465) fueron el 43,4%. ($p < 0,05$) (Tabla 31).

Tabla 31. Mortalidad y demora en el tratamiento por sexo

demora en tratamiento			sexo		Total
			Varón	Mujer	
<40 días	Recuento		636	127	763
	% de sexo		43,4%	51,8%	44,6%
≥40 días	Recuento		829	118	947
	% de sexo		56,6%	48,2%	55,4%
Total		Recuento	1465	245	1710

HISTOLOGÍA: En todos los grupos histológicos, excepto en los desconocidos, más del 56% de los fallecidos fueron tratados a partir de los 40 días desde el diagnóstico. Las diferencias encontradas ($p < 0,001$) pueden ser debidas a que el 92,2% de los fallecidos presentaban una neoplasia urotelial, por tanto hay que tener cautela al interpretar estos datos. (Tabla 32).

Tabla 32. Mortalidad y demora por histologías

Demora			Grupos histológicos				Total	
			Neoplasias uroteliales	N. células escamosas	N. glandulares	otros		desconocido
<40 días	Recuento		693	30	7	8	25	763
	% de histología		43,9%	43,5%	36,8%	42,1%	92,6%	44,6%
≥40 días	Recuento		884	39	12	11	2	948
	% de histología		56,1%	56,5%	63,2%	57,9%	7,4%	55,4%
Total		Recuento	1577	69	19	19	27	1711

TPM: De los sujetos fallecidos que presentaban un tumor primario múltiple el 53,5% tuvieron una demora en el tratamiento < de 40, frente al 44% de los que no presentaban tumores primarios múltiples. (p<0,05). (Tabla 33)

Tabla 33. Mortalidad y demora por TPM si/no

demora en tratamiento			Tumores Primarios Múltiples		Total
			Si TPM	No TPM	
<40 días	Recuento		61	702	763
	% TPM		53,5	44,0	44,6
≥40 días	Recuento		53	895	948
	% TPM		46,5%	56,0%	55,4%
Total		Recuento	114	1597	1711

TRATAMIENTO: Los sujetos que recibieron tratamiento paliativo y fallecieron, el 55,1% lo recibieron antes de los 40 días desde el diagnóstico; de los que recibieron cirugía-quimioterapia el 49,5% y de los que recibieron cirugía el 47,8%. (Tabla 34)

Tabla 34. Mortalidad y demora por tratamientos

Demora Tratamiento			Cirugía	Paliativo	Cirugía-radioterapia	Cirugía-quimioterapia	Cirugía-inmunoterapia	Otros
<40 días	Recuento		352	59	68	218	17	49
	% Tto		47,8%	55,1%	33,7%	49,5%	29,3%	29,5%
≥40 días	Recuento		384	48	134	222	41	117
	% Tto		52,2%	44,9%	66,3%	50,5%	70,7%	70,5%
Total		Recuento	736	107	202	440	58	166

SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A PROGRESIÓN TUMORAL O POR COMPLICACIONES CLÍNICAS

A partir de aquí no se tienen en cuenta las muertes que no se hayan debido a progresión del tumor o a complicaciones clínicas del mismo.

La supervivencia media de nuestra población se ha situado en 2880,424 días con una desviación típica de 51,954, siendo con una mediana de 2658 días.

El límite inferior encontrado ha sido de 2778,595 días y el superior ha sido de 2982,253 días

Al año el 86% de nuestros pacientes han permanecido vivos, a los cinco años continuaban con vida el 61% y al final del estudio, quince años, la supervivencia encontrada en nuestra serie ha sido del 21% (Tabla 35)

Tabla 35. Tabla de Supervivencia Acumulada

Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Un año	86%
Cinco años	61%
Diez años	40%
Quince años	21%

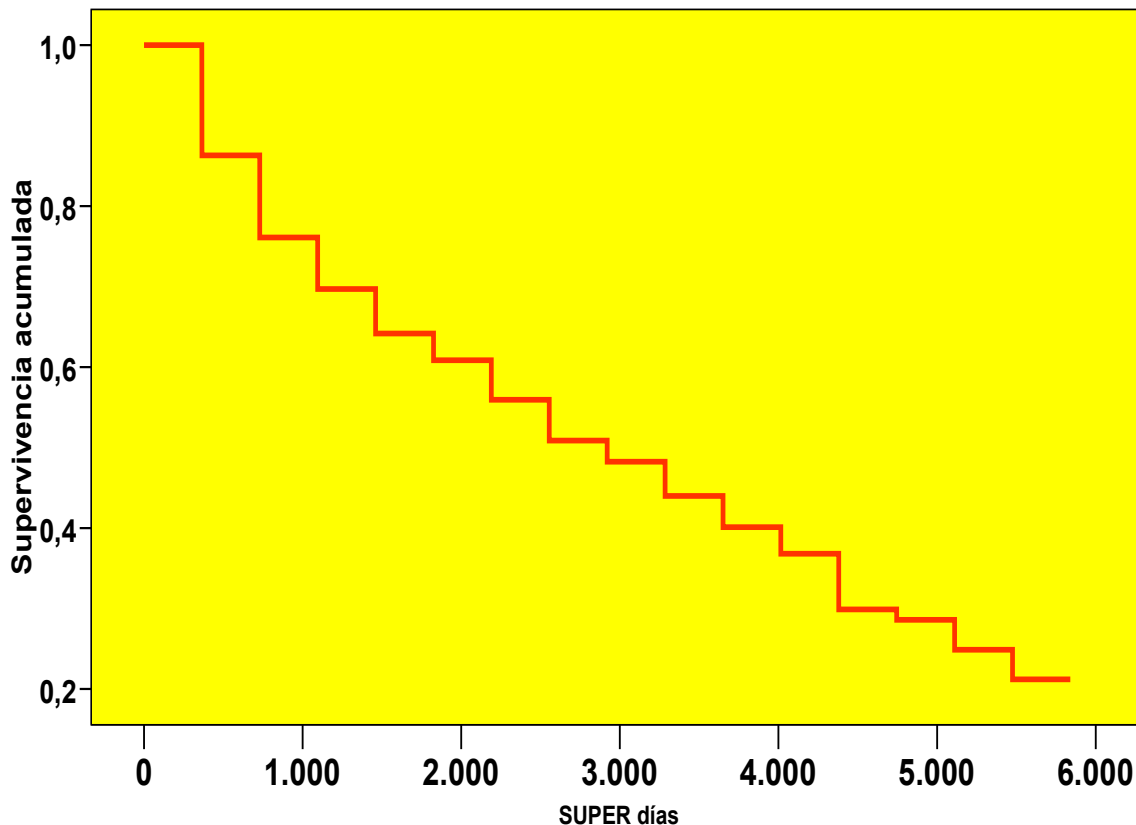


Gráfico 32. Supervivencia Específica Global

SUPERVIVENCIA POR SEXO

La expectativa de vida por sexo ha mostrado diferencias cuasi estadísticamente significativas ($p = 0.07$).

Los varones han vivido 2819.470 días frente a las mujeres que han vivido 3233,534, es decir más de un años (414 días más). La supervivencia al año es semejante en ambos sexos, pero a los cinco y diez años la supervivencia en las mujeres es mayor que en los varones (64% vs 60%, 50% vs 38%). (Tabla 36)

Las funciones de supervivencia para cada sexo se muestran en el gráfico 33.

Tabla 36. Supervivencia específica por sexo

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Varón	0	87%
	1.460	60%
	3.285	38%
Mujer	0	85%
	1.460	64%
	3.285	50%

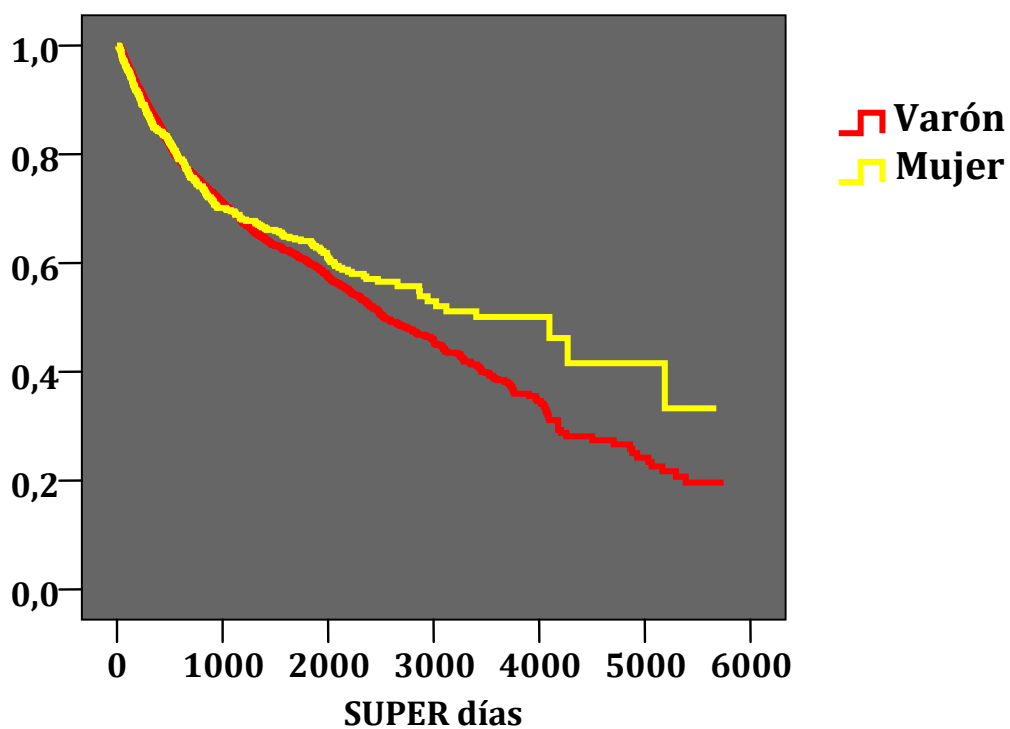


Gráfico 33. Supervivencia por sexo

SUPERVIVENCIA Y EDAD (< 70 Y ≥ 70 AÑOS)

La diferencia encontrada entre mayores y menores de 70 años es estadísticamente significativa ($p < 0.001$), los menores de 70 tienen una supervivencia de 1468 días más que los mayores de esa edad. La supervivencia al año, a los cinco y diez años es mayor en los sujetos menores de 70 años. (Tabla 37). Las funciones de supervivencia para los dos grupos de edad se muestran en el gráfico 34.

Tabla 37. Supervivencia específica por edad (< y ≥ 70 años)

EDAD	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
< 70 años	0	91%
	1.460	72%
	3.285	55%
≥ 70 años	0	82%
	1.460	48%
	3.285	23%

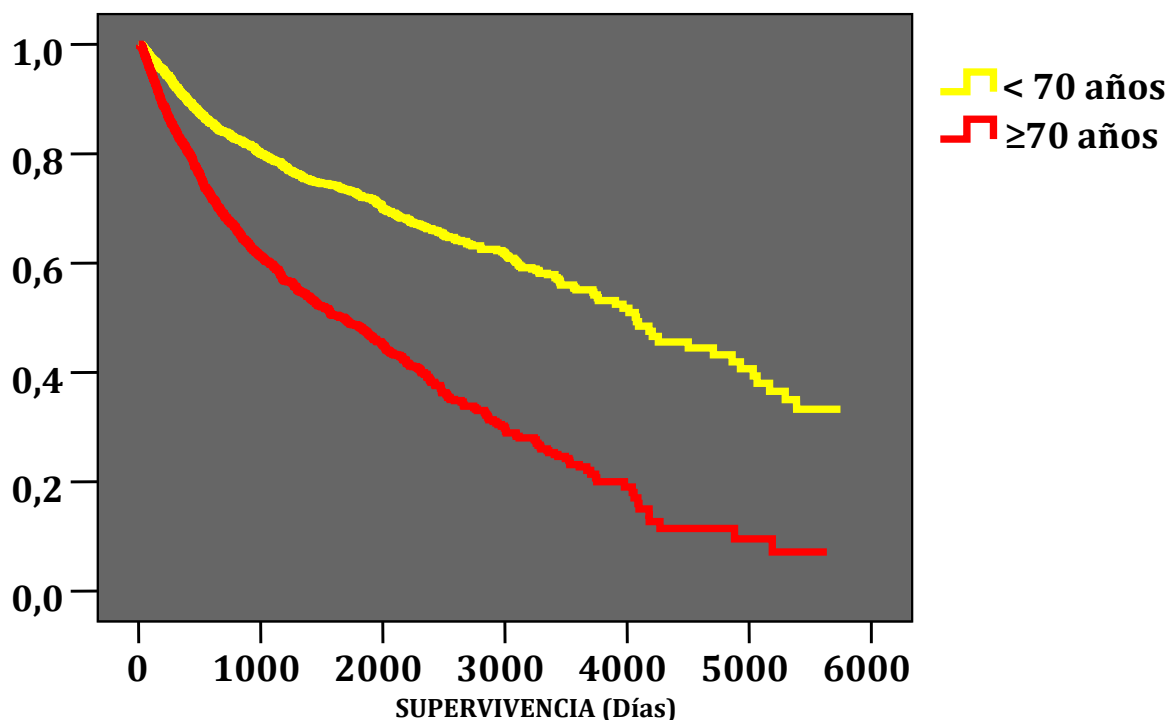


Gráfico 34. Supervivencia por edad

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS

Las neoplasias uroteliales han presentado diferencias estadísticamente significativas con el resto de las histologías. Las neoplasias de células escamosas ha presentado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) para otros y desconocidos.

Los pacientes que han sido diagnosticados de una neoplasia urotelial han tenido una supervivencia media de 2944 días, los de neoplasia de células escamosas 1958 días y aquellos con una neoplasia glandular 1875 días. Los agrupados en “otros” han tenido una supervivencia de 736 días. Las funciones de supervivencia por cada grupo histológico se muestran en el gráfico 35

Las neoplasias uroteliales son las que mejor supervivencia han tenido al año, los cinco y los diez años. Destacar que las neoplasias de células escamosas y glandulares han tenido la misma supervivencia a los cinco años (45%), aunque al año

las neoplasias glandulares han tenido una mejor supervivencia (87% vs 66%). (Tabla 38)

Tabla 38. Supervivencia específica por grupos histológicos

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Neoplasias uroteliales	0	87%
	1.460	62%
	3.285	41%
N. células escamosas	0	66%
	1.460	45%
	3.285	35%
N. glandulares	0	87%
	1.460	45%
	3.285	25%
otros	0	58%
	1.460	8%
	1.825	0%
desconocidos	0	53%
	1.460	31%
	3.285	13%

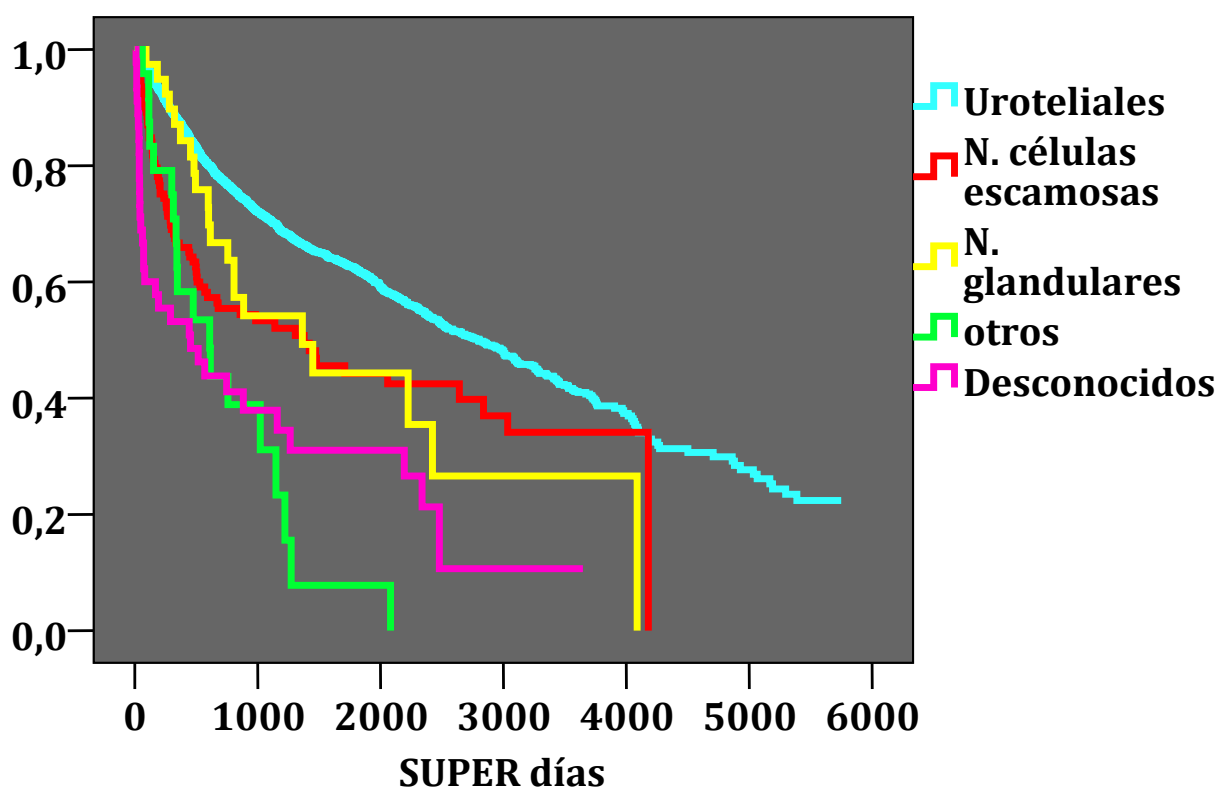


Gráfico 35. Supervivencia por histologías

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión tumoral in situ / localizado ha sido la que ha presentado más supervivencia; 3177 días, seguida de la extensión regional, con 1616 días y con 534 días la situación de diseminado. Las funciones de supervivencia por extensión tumoral se muestran en el gráfico 36.

Las diferencias han sido estadísticamente significativas ($p < 0.001$) al comparar la extensión in situ / localizado con regional y diseminado y el regional con el diseminado.

La supervivencia acumulada al año, los cinco y los diez años ha sido claramente mayor en los tumores in situ / localizados y peor en los diseminados. (Tabla 39).

Tabla 39. Supervivencia específica por extensión tumoral

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
in situ / localizado	0	91%
	1.460	67
	3.285	45
Regional	0	69%
	1.460	33%
	3.285	20%
Diseminado	0	37%
	1.460	9%
	3.285	2%

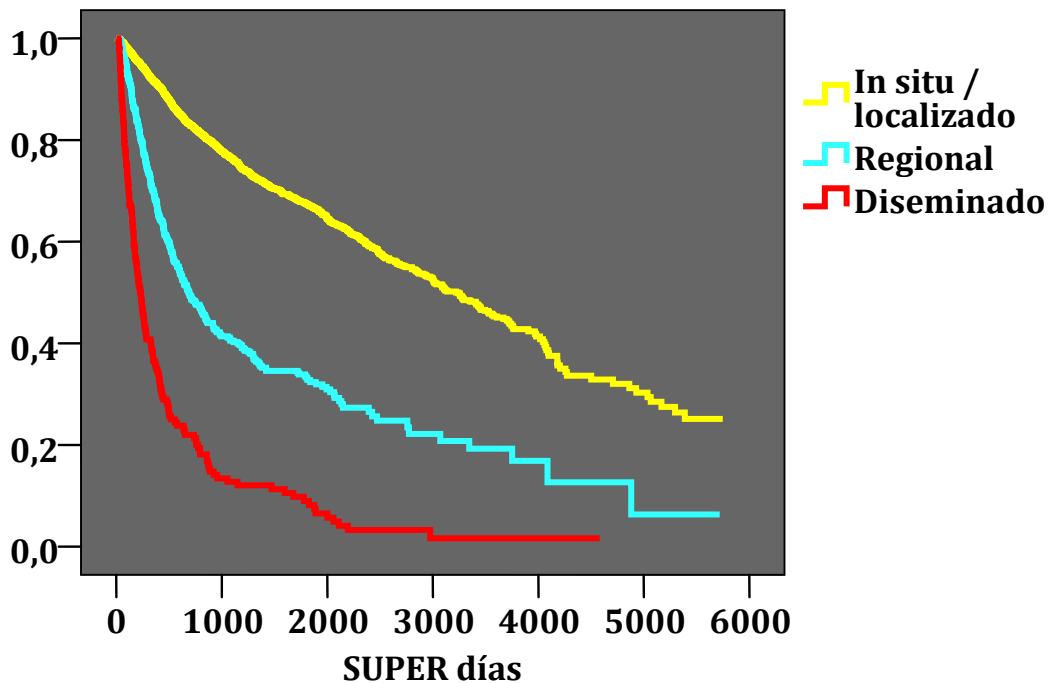


Gráfico 36. Supervivencia por extensión tumoral

SUPERVIVENCIA Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La supervivencia media encontrada en la localización trígono, cuello y orificio ureteral ha sido de 2804 días vs 2882 días en “resto” de localización, no habiéndose detectado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) La función de supervivencia se muestran en el gráfico 37. La supervivencia al año es escasamente mayor en los tumores localizados en “resto” y a los cinco años en Trígono, cuello vesical y orificio ureteral. (Tabla 40).

Tabla 40. Supervivencia específica por localización del tumor

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Trígono, cuello vesical y orificio ureteral	0	83%
	1.460	64%
	3.285	37%
resto	0	86%
	1.460	61%
	3.285	40%

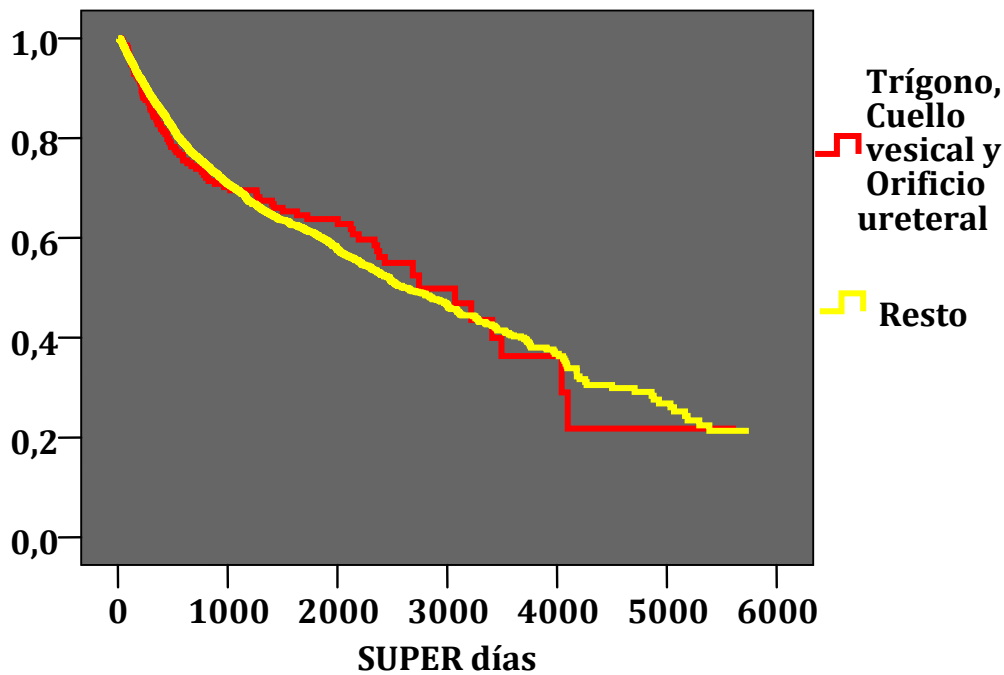


Gráfico 37. Supervivencia por localización del tumor

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Al ordenar de mayor a menor supervivencia según el gesto terapéutico seguido comprobamos que es la combinación de cirugía más quimioterapia la que mayor supervivencia ha mostrado con una media de 3353 días, y cirugía más inmunoterapia llegó a una media de 3022 días. El tratamiento quirúrgico aportó una supervivencia media a los pacientes de 2775 días. El grupo de otros tratamientos, proporcionó una expectativa de vida desde diagnóstico de 2300 días.

Los pacientes que no recibieron tratamiento vivieron de media 1497 días (más de cinco años de diferencia con el mejor de los resultados de cirugía más quimioterapia). La cirugía más radioterapia logró una supervivencia media de 1329 días. Por último los que han recibido sólo un tratamiento paliativo han vivido 438 días. En todas las situaciones arriba comentadas las diferencias han sido estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Los pacientes que han recibido cirugía-quimioterapia y cirugía-inmunoterapia son los que han presentado una mayor supervivencia al año, a los cinco años y a los diez años. Comentar que los pacientes con tratamiento paliativo a los cinco años solo sobreviven el 9% y a los ocho años no sobrevive ninguno. (Tabla 41)

Tabla 41. Supervivencia específica por tratamientos

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
cirugía	0	83%
	1.460	60%
	3.285	40%
cirugía + Radioterapia	0	79%
	1.460	23%
	3.285	8%
cirugía + Quimioterapia	0	95%
	1.460	72%
	3.285	50%
cirugía + Inmunoterapia	0	98%
	1.460	76%
	3.285	53%
Paliativos	0	29%
	1.460	9%
	2.920	0%
Otros tratamientos	0	83%
	1.460	52%
	1.825	45%
	3.285	34%
Sin tratamiento	0	62%
	1.460	33%
	3.285	14%

El gráfico 38 representa la función de supervivencia para cada una de las actitudes terapéuticas adoptadas.

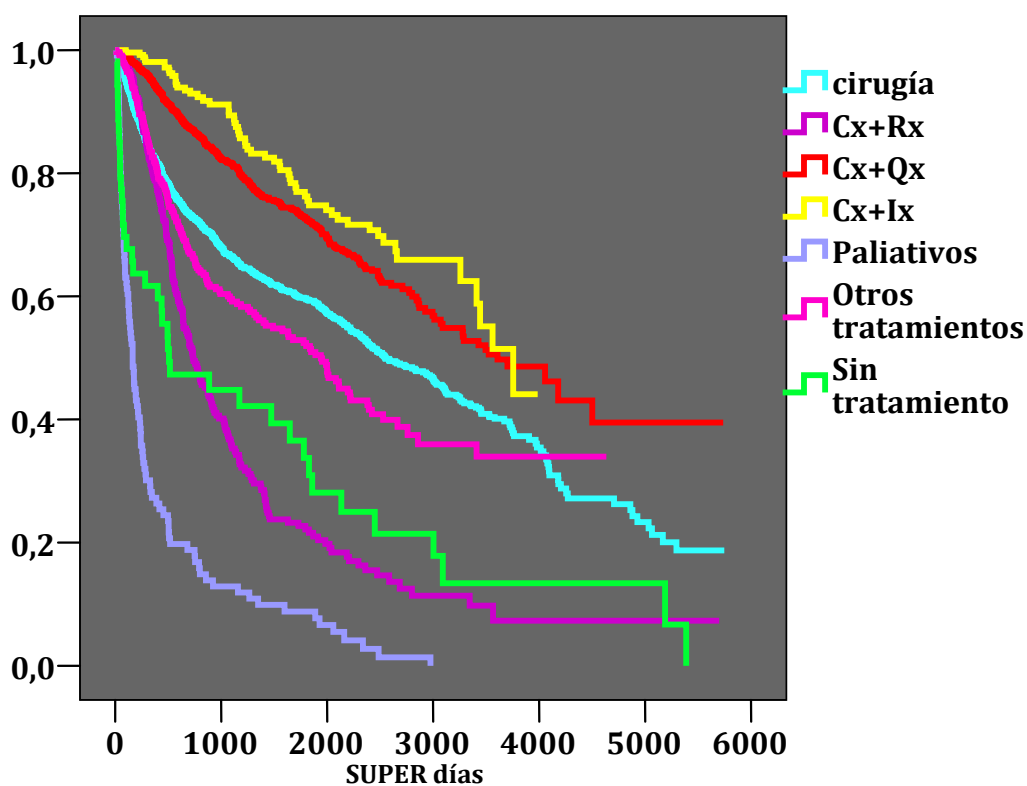


Gráfico 38. Supervivencia por tratamientos

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

Los pacientes que han tenido una demora por encima de los cuarenta días han presentado una supervivencia media mejor que los que han esperado menos para su tratamiento, 3049 vs 2861 días siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) (Gráfico 39).

La supervivencia a los cinco años de los pacientes que han recibido tratamiento a los cuarenta o más días desde diagnóstico es un 6% mayor que los que lo recibieron antes de 40 días (63% vs 57%). (Tabla 42)

Tabla 42. Supervivencia específica por demora en el tratamiento

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
<40 días	0	0,82
	1.460	0,57
	3.285	0,39
≥40 días	0	0,89
	1.460	0,63
	3.285	0,42

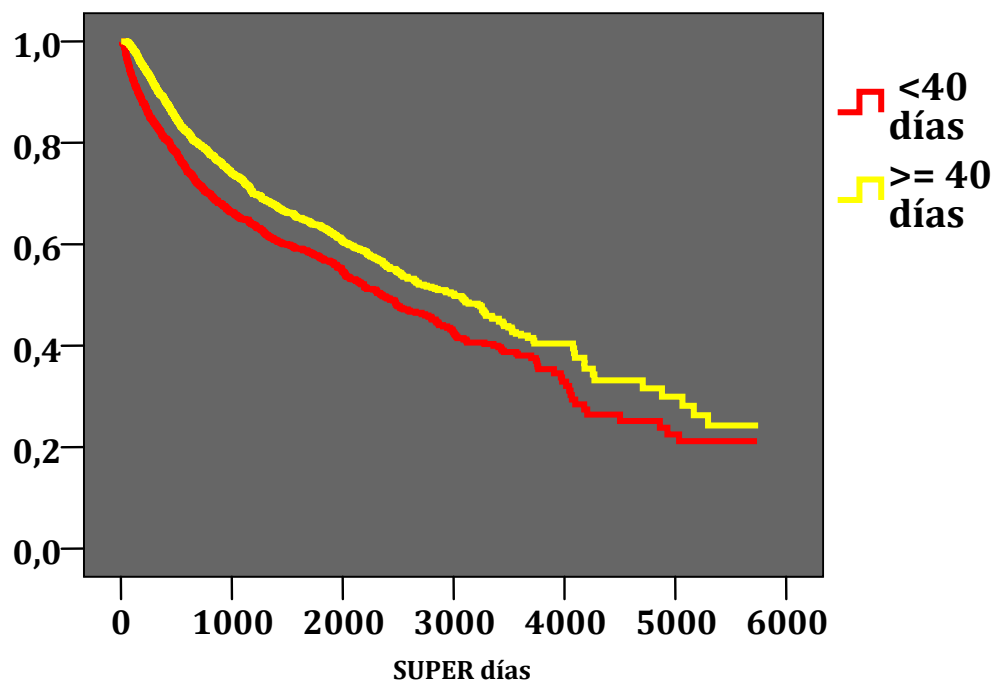


Gráfico 39. Supervivencia por demora en el tratamiento

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA POR EXTENSIÓN TUMORAL

CIRUGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia media de los pacientes sometidos a cirugía y con un tumor in situ/localizado ha sido de 3028 días, mientras que para los que presentaban un tumor regional o diseminado ha sido de 1530 y 392 días respectivamente. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). (Gráfico 40)

En los pacientes que han recibido cirugía como único tratamiento se observa que la supervivencia a los cinco años de los que presentaban una extensión del tumor in situ/ localizado es el doble de los que presentaban un tumor regional. Los pacientes con tumor diseminado y tratamiento con cirugía a los cinco años solo sobreviven el 7%. (Tabla 43).

Tabla 43. Supervivencia a los cinco años, tratamiento con cirugía por extensión tumoral

		Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
cirugía	IN SITU/LOCALIZADO	0	0,88
		1.460	0,66
	REGIONAL	0	0,60
		1.460	0,30
	DISEMINADO	0	0,27
		1.460	0,07

CIRUGÍA

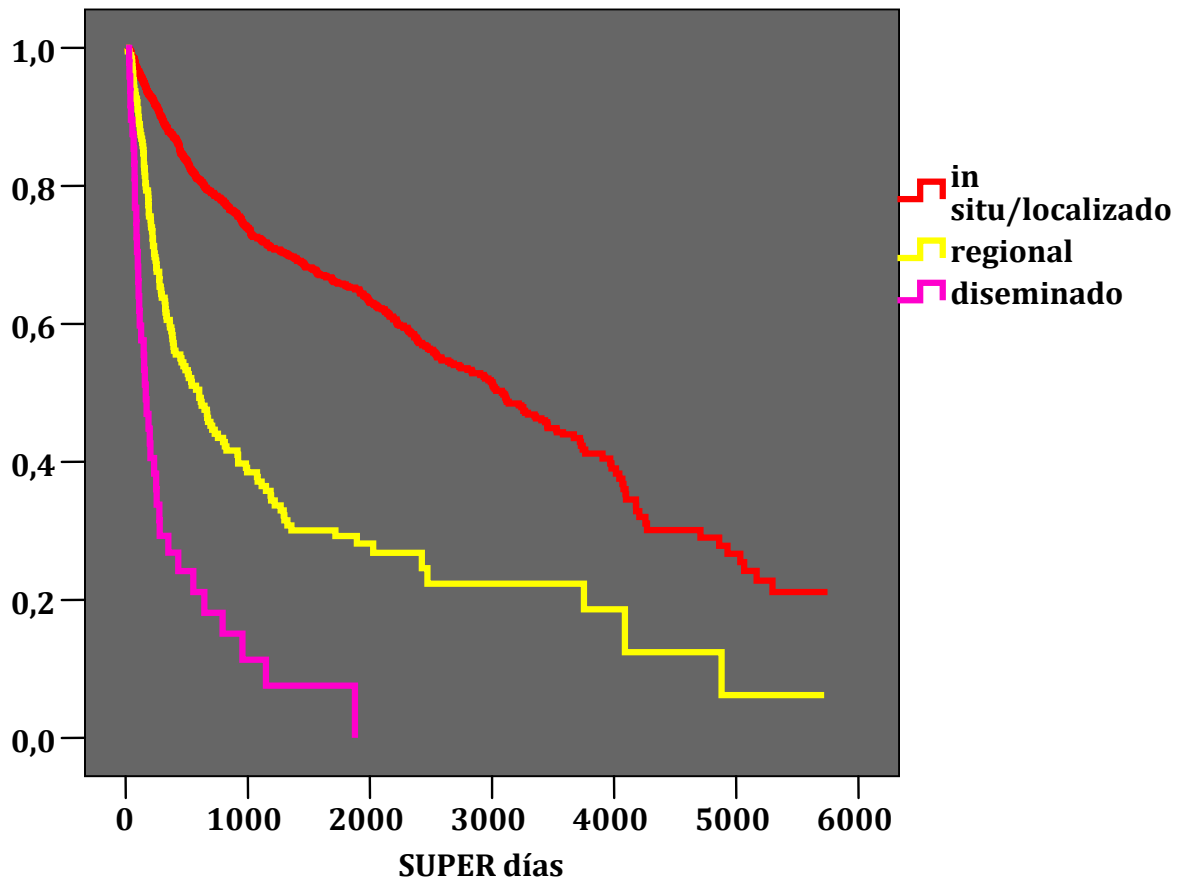


Gráfico 40. Supervivencia por tratamiento con cirugía y extensión tumoral

TRATAMIENTO PALIATIVO Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia media de los pacientes que han recibido tratamiento paliativo y presentaban un tumor in situ/localizado ha sido de 735 días, para los que presentaban un tumor regional 342 días y para los diseminado 304 días.

Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,05$).
(Gráfico 41)

La supervivencia a los cinco años de ha sido del 20% para los pacientes que presentaban al diagnóstico un tumor in situ/localizado. (Tabla 44)

Tabla 44. Supervivencia a los cinco años, tratamiento paliativo y extensión tumoral

		Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Tratamiento paliativo	IN SITU/LOCALIZADO	0	0,49
		1.460	0,20
	REGIONAL	0	0,29
		1.460	0,00
	DISEMINADO	0	0,18
		1.460	0,05

Tratamiento paliativo

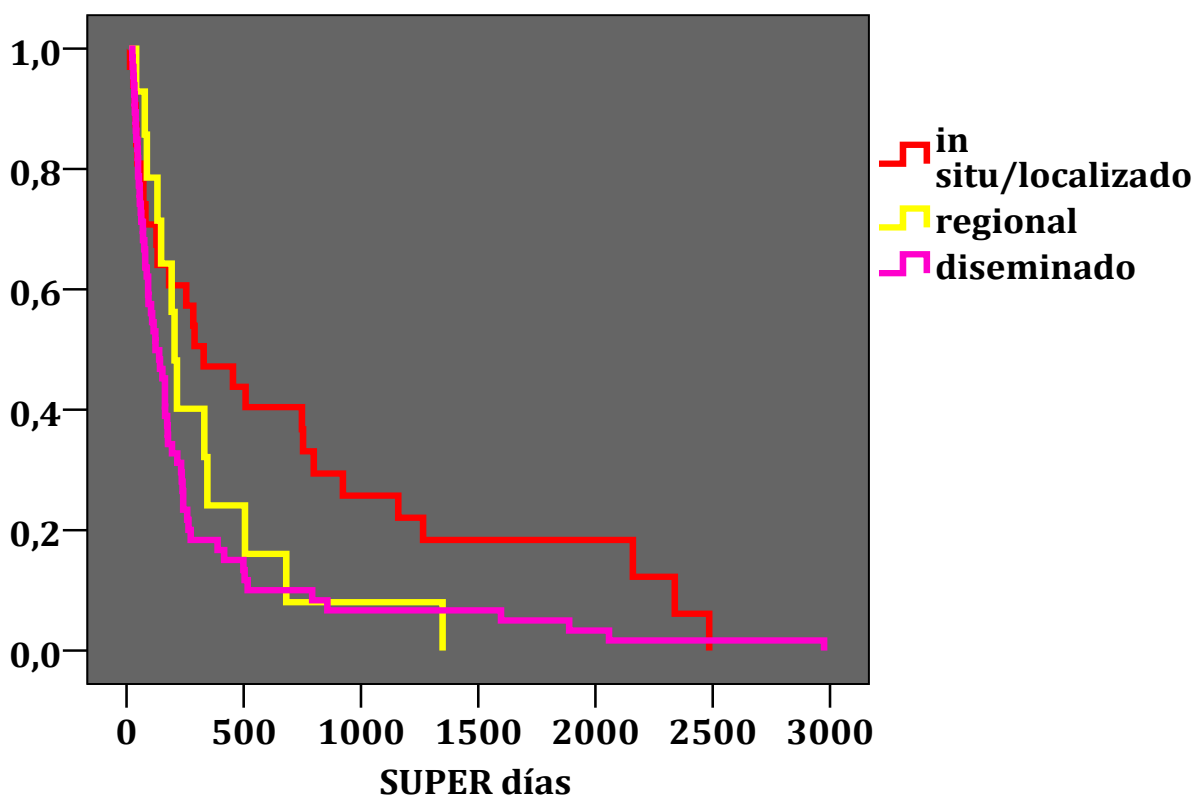


Gráfico 41. Supervivencia tratamiento paliativo y extensión tumoral

TRATAMIENTO CIRUGÍA-RADIOTERAPIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia media de los pacientes sometidos a cirugía-radioterapia y con un tumor in situ/localizado ha sido de 1437 días, mientras que para los que presentaban un tumor regional o diseminado ha sido de 1024 y 329 días respectivamente. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). (Gráfico 42).

Los pacientes que al diagnóstico presentaban un tumor in situ/localizado y recibieron tratamiento con cirugía-radioterapia, la supervivencia a los cinco años ha sido del 25%. Aquellos cuya extensión fue regional solo sobrevivieron, a los cinco años, un 15%. Destacar que los pacientes con tumor diseminado a los 2 años no sobrevivía ninguno. (Tabla 45).

Tabla 45. Supervivencia a los cinco años, tratamiento con cirugía-radioterapia y extensión tumoral

		Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Cirugía-Radioterapia	IN SITU/LOCALIZADO	0	0,83
		1.460	0,25
	REGIONAL	0	0,74
		1.460	0,15
	DISEMINADO	0	0,38
		730	0,00

CIRUGÍA-RADIOTERAPIA

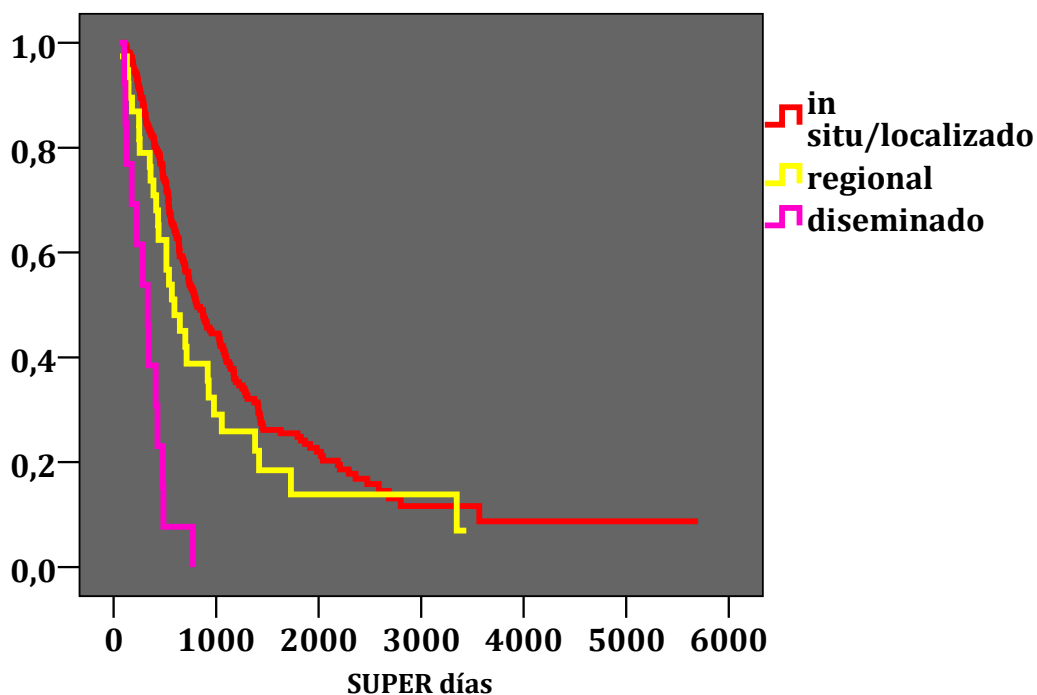


Gráfico 42. Supervivencia tratamiento cirugía-radioterapia y extensión tumoral

TRATAMIENTO CIRUGÍA-QUIMIOTERAPIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia media de los pacientes sometidos a cirugía-quimioterapia y con un tumor in situ/localizado ha sido de 3709 días, mientras que para los que presentaban un tumor regional o diseminado ha sido de 1734 y 766 días respectivamente. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). (Gráfico 43).

Los pacientes que al diagnóstico presentaban un tumor in situ/localizado y recibieron tratamiento con cirugía-quimioterapia, la supervivencia a los cinco años ha sido del 75%, aquellos cuya extensión fue regional el 40% y para los pacientes con tumor diseminado el 20%. (Tabla 46).

Tabla 46. Supervivencia a los cinco años, tratamiento con cirugía-quimioterapia y extensión tumoral

		Momento inicio de intervalo	de del	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
Cirugía-Quimioterapia	IN SITU/LOCALIZADO	0		0,96
		1.460		0,76
	REGIONAL	0		0,80
		1.460		0,40
	DISEMINADO	0		0,64
		1.460		0,20

CIRUGÍA-QUIMIOTERAPIA

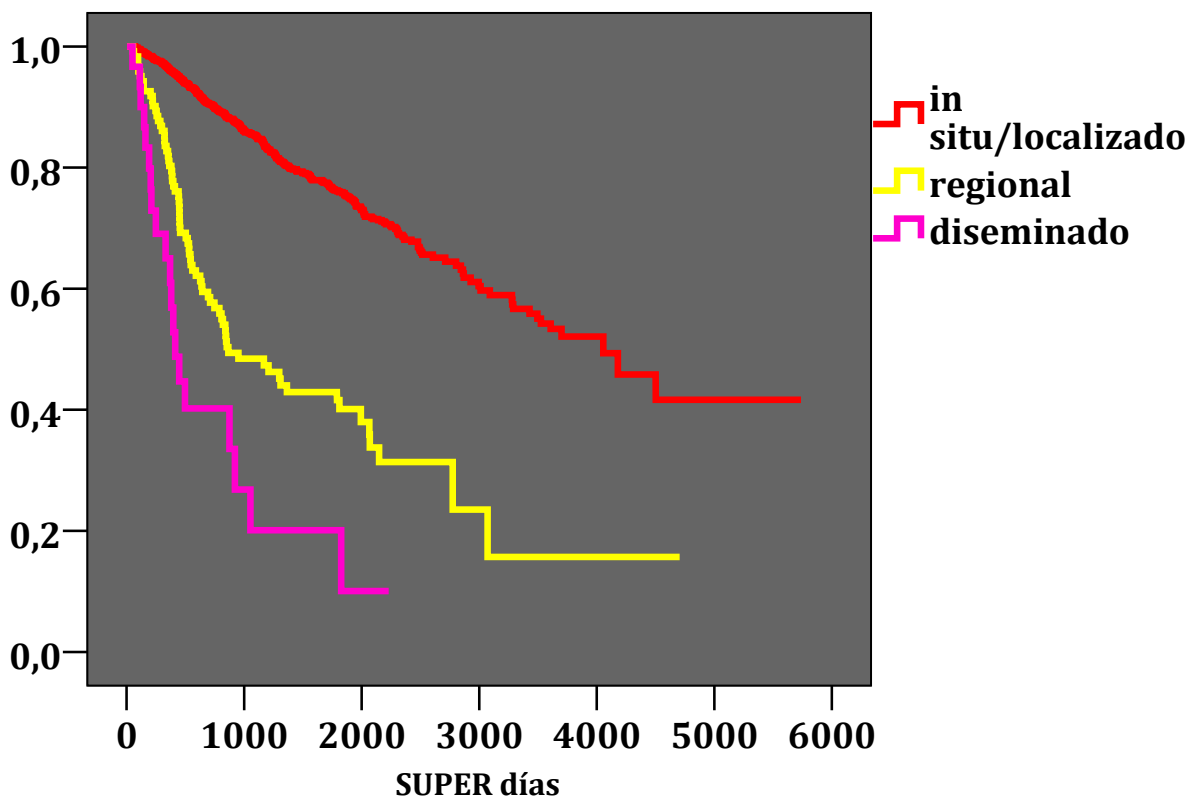


Gráfico 43. Supervivencia tratamiento cirugía-quimioterapia y extensión tumoral

TRATAMIENTO CIRUGÍA-INMUNOTERAPIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Tan solo 265 pacientes han recibido cirugía- inmunoterapia, de ellos 258 presentaban un tumor in situ/localizado y 7 un tumor regional. La supervivencia a los cinco años de los in situ/localizado ha sido del 76%. Los siete pacientes con tumor regional aún permanecen vivos al finalizar el estudio. (Gráfico 44)

Aunque las diferencias en la media de días de supervivencia son estadísticamente significativas no podemos tenerlo en cuenta por el escaso número de pacientes con tumor regional.

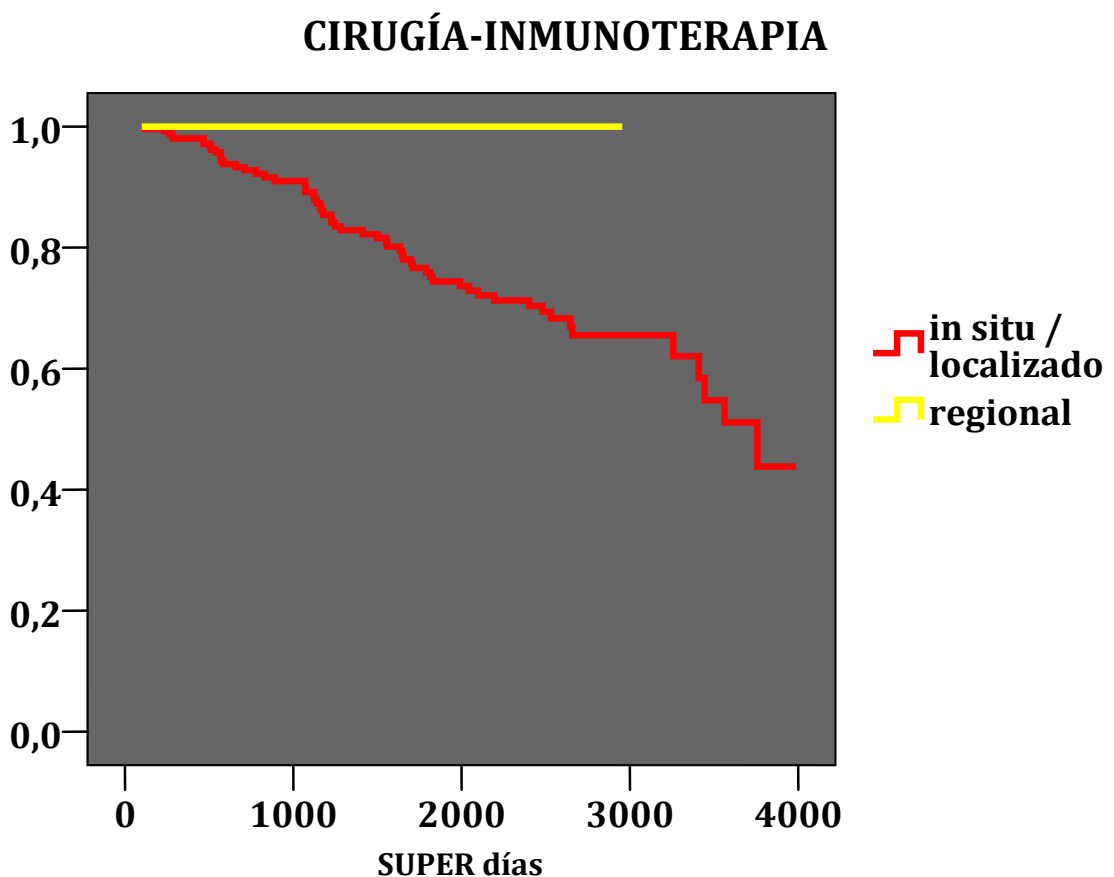


Gráfico 44. Supervivencia tratamiento cirugía-inmunoterapia y extensión tumoral

OTROS TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia media de los pacientes con “otros tratamientos” ha sido de 2811 días para los que tenían un tumor in situ/localizado, 1462 días para los que presentaban un tumor regional y 928 días para los que tenían un tumor diseminado. Las diferencias encontradas han sido estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). (Gráfico 45).

Los pacientes que recibieron “otros tratamientos” y al diagnóstico presentaban un tumor in situ/localizado, la supervivencia a los cinco años ha sido del 65%, aquellos cuya extensión fue regional el 39% y los pacientes con tumor diseminado el 17%. (Tabla 47).

Tabla 47. Supervivencia “otros tratamientos” y extensión tumoral

		Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
“Otros tratamientos”	IN SITU/LOCALIZADO	0	0,91
		1.460	0,65
	REGIONAL	0	0,73
		1.460	0,39
	DISEMINADO	0	0,60
		1.460	0,17

OTROS TRATAMIENTOS

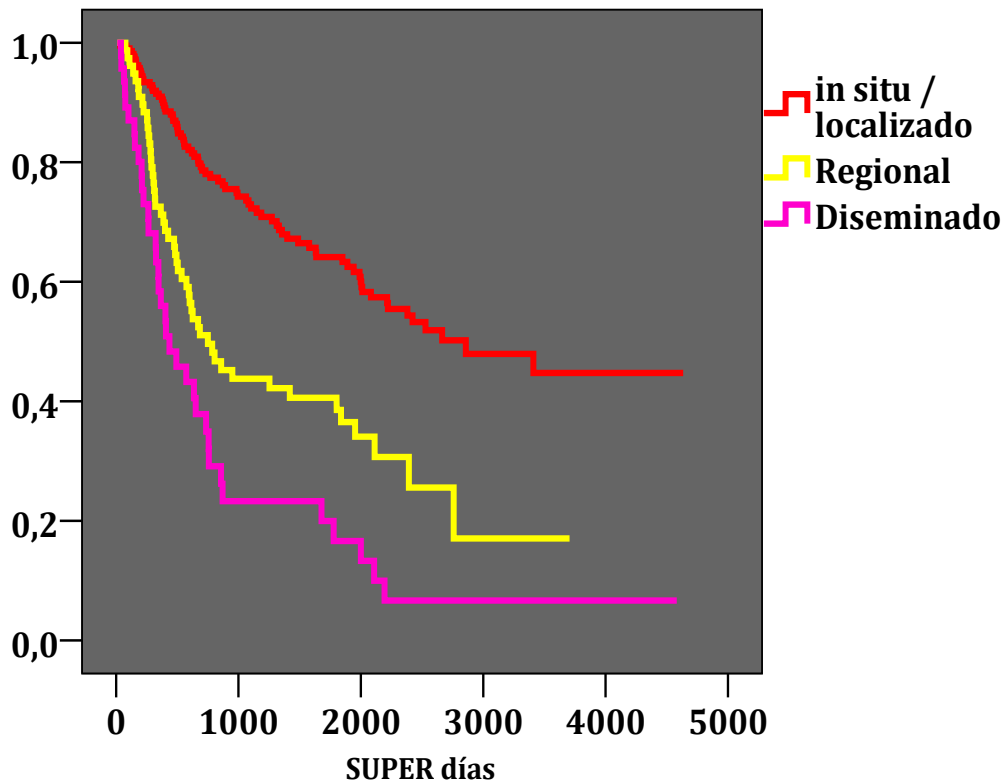


Gráfico 45. Supervivencia "otros tratamientos" y extensión tumoral

SIN TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL

Solo 55 pacientes han sido registrados como sin tratamiento y de ellos 33 presentaban una extensión del tumor in situ/localizado. La supervivencia a los cinco años de estos pacientes ha sido del 43%.

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El hecho de padecer tumores múltiples con respecto a no padecerlo conlleva una diferencia en la media de supervivencia, de 976 días (1945 vs 2921), significando que las mismas no se han debido al azar ($p < 0.001$).

Los pacientes que no han presentado tumores primarios múltiples tienen una supervivencia mucho mayor que aquellos que si presentan; al año la supervivencia de los primeros es del 87% mientras que en los segundos es del 77%,

estas diferencias aumentan a los cinco y diez años. (Tabla 48). La función de supervivencia se ha representado en el gráfico 46

Tabla 48. Supervivencia especifica por TPM si/no

	Momento de inicio del intervalo	Proporción acumulada que sobrevive al final del intervalo
TPM	0	0,77
	1.460	0,43
	3.285	0,26
NoTPM	0	0,87
	1.460	0,62
	3.285	0,41

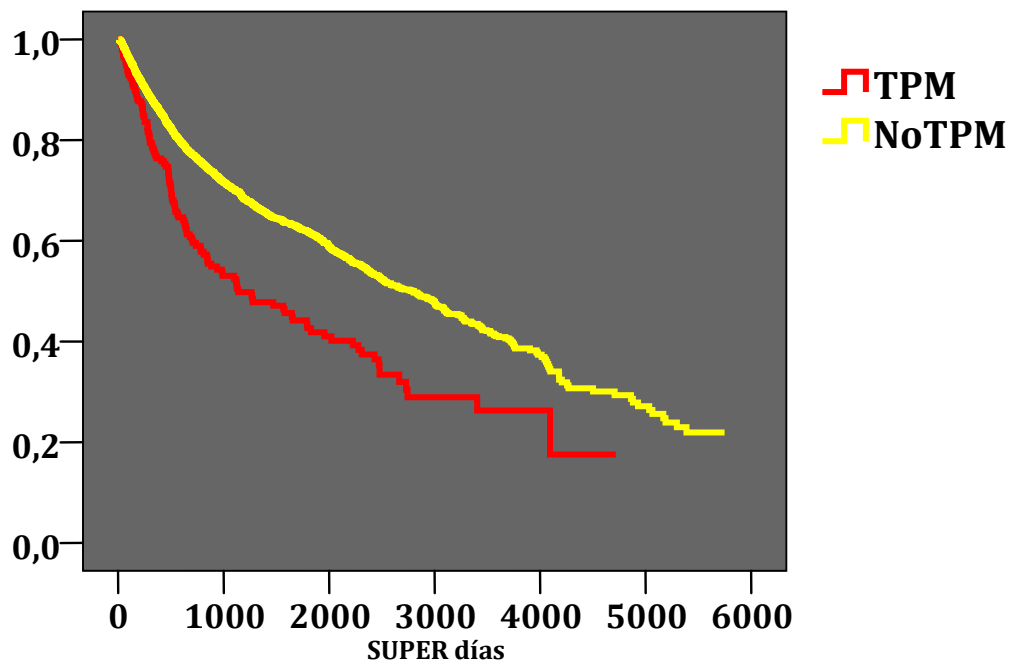


Gráfico 46. Supervivencia por TPM

Llegados a este punto es el modelo de Cox quien nos orienta sobre que variables, que han resultado significativas en el análisis de Kaplan-Meier, actúan como factores pronósticos independientes (positivos y/o negativos).

El sexo femenino se ha comportado como un claro factor pronostico positivo es decir ser mujer con respecto a ser varón tiene una supervivencia mayor.

La extensión tumoral regional y diseminada, con respecto a la primera variable, en este caso in situ y localizado, tiene dos veces y media y seis veces y media más probabilidades de tener una expectativa de vida menor las extensiones regionales y diseminadas respectivamente con respecto a la primera variable.

En cuanto a la supervivencia atendiendo a la anatomía patológica no se ha encontrado relación con la expectativa de vida, excepto en el caso del epígrafe de “otros” que se ha comportado como un claro factor pronóstico negativo.

Ello puede obedecer al pool de histologías que forman parte de “otros”, que pueden tener una mayor agresividad. Algo parecido sucede con los desconocidos y nuestra reflexión es idéntica.

La no coexistencia de tumores primarios múltiples es un claro factor pronóstico positivo, evidentemente con respecto a la primera variable (coexistencia con otros tumores primarios).

El hecho de ser mayor de 70 años conlleva una probabilidad doble de acortar su expectativa de vida con respecto a los menores de esa edad.

Un aporte importante para el clínico puede ser el comportamiento de las diferentes actitudes terapéuticas frente a esta enfermedad y referido a los pacientes de nuestra Comunidad. Tomando como referencia la cirugía se puede comprobar como nuestros pacientes se benefician cuando se les aplica Cirugía más quimioterapia y Cirugía más inmunoterapia, es muy cuestionable que otros tratamientos se comporte como un factor pronóstico positivo, ya que el límite superior del intervalo

de confianza supera a la unidad (1.111) y el OR también está muy próximo a la unidad (0.931). No sucede lo mismo en los casos de Cirugía más radioterapia, tratamientos paliativos y sin tratamiento, que presentan OR de 1.84, 2.07 y 1.6.

Sin embargo es conveniente comentar el peso que presenta el hecho de no recibir tratamiento en el centro que diagnostica, ya que epidemiológicamente se ha comportado como un factor pronóstico negativo y son los datos que han proporcionado 55 sujetos.

No se ha introducido en el modelo la demora en el tratamiento por el sesgo que se detectó.

Tabla 49. Modelo de Cox

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi-cuadrado
25.607,077	1.881,507	16	0,000	1.173,534	16	0,000	1.173,534	16	0,000
Variables en la ecuación									
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)		
							Inferior	Superior	
sexo femenino	-0,193	0,070	7,709	1	0,005	0,824	0,719	0,945	
extensión in situ / localizado			474,569	2	0,000				
Extensión regional	0,979	0,066	216,863	1	0,000	2,662	2,336	3,032	
Extensión diseminado	1,873	0,099	356,460	1	0,000	6,506	5,356	7,902	

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
Neoplasias uroteliales			30,850	4	0,000			
N células escamosas	-0,004	0,125	0,001	1	0,976	0,996	0,779	1,274
N glandulares	-0,074	0,224	0,110	1	0,740	0,928	0,598	1,441
Otros	0,954	0,234	16,577	1	0,000	2,596	1,640	4,109
Desconocidos	0,708	0,190	13,860	1	0,000	2,030	1,398	2,947
localización	-0,125	0,113	1,219	1	0,269	0,883	0,708	1,101
No TPM	-0,432	0,098	19,597	1	0,000	0,649	0,536	0,786
años > 70	0,736	0,051	207,784	1	0,000	2,087	1,889	2,307
Cirugía			205,827	6	0,000			
Tratamiento paliativo	0,727	0,129	31,855	1	0,000	2,070	1,608	2,665
Cirugía- radioterapia	0,612	0,081	57,119	1	0,000	1,845	1,574	2,162
Cirugía- quimioterapia	-0,436	0,061	50,706	1	0,000	0,646	0,573	0,729
Cirugía- Inmunoterapia	-0,612	0,137	19,848	1	0,000	0,542	0,414	0,710
Otros	-0,072	0,090	0,627	1	0,428	0,931	0,780	1,111
Sin tratamiento	0,473	0,179	6,946	1	0,008	1,605	1,129	2,282

DISCUSIÓN

DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.

Las vías para detener la cascada de muertes producidas por el cáncer son dos: intentar reducir el número de casos nuevos cada año, prevención primaria, e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer, diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento. La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora del control del cáncer, junto con la incidencia y la mortalidad.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. Sin embargo, este tipo de investigaciones, seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos. Si los resultados son buenos, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar hasta 1995, en Europa (198).

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles (199).

Como curiosidad, destacar que el primer registro de cáncer en los EE.UU. fue hospitalario (*Yale-New Haven Hospital Cancer Registry*).

En nuestro caso, como se ha visto en SUJETOS y métodos los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores. Types of Registries. SEER's Training Web Site. 2005. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias, existe el sesgo de selección de los pacientes, pero obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio con lo cual los resultados no son extrapolables a la población.

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo, en nuestro caso, consumo de alcohol, tabaco y ocupación profesional, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.

Cada uno de los tipos de registros presenta sus ventajas y sus inconvenientes, pero creemos firmemente que la calidad en el diagnóstico en el caso de los hospitalarios es sensiblemente superior a la de los poblacionales; a mayor

abundamiento el registro de nuestra Comunidad sufre controles periódicos de calidad (200).

Sin embargo dada la estructura del registro no es posible determinar el tiempo libre de enfermedad y sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

En el mismo sentido no contamos con datos referentes a las variables de persona, sólo conocemos la edad, por lo que no podemos tener en cuenta son los diferentes factores de riesgo que la literatura apunta que intervienen en el cáncer de vejiga; pero no es menos cierto que en ningún momento nos hemos planteado abordar un diseño epidemiológico observacional.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

EDAD Y SEXO

La edad media de nuestra serie coincide prácticamente con Megwalu 69 años vs 71 años, y en nuestro medio coincide plenamente con la edad encontrada por Serrano (68 años). (201;202)

La distribución por edades se ha agrupado entre la sexta y séptima década, coincidiendo parcialmente con la serie del NCDB para el grupo etario de 70 y más años (33.5% vs 31.6%). (Tabla 50)

No hemos observado un pico importante en la octava década, especialmente a los 85 años, como se publica en una serie de California, que analizando 92.159 casos detectan un incremento importante en el grupo etario de 85, lo autores no encuentran una explicación lógica para este hallazgo (203) y encontramos una practica coincidencia con la serie del SEER. (204;205)

Entre los menores de 75 años el riesgo de desarrollar una neoplasia de vejiga es del 2%, de este porcentaje el 4% se refiere a los varones y el 0.5% a mujeres. (206)

Tabla 50. Comparación distribución por edades

	0-14	15-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80
Nuestra serie	0.1	0.6	1.3	4.4	13.0	30.50	33.50	16.5
NCDB		0.22	0.83	3.99	12.54	23.09	31.62	27.00

La distribución por sexos encontrada en nuestra serie ha sido mayor entre los varones, un 83,4% vs 16,6% en mujeres, lo que coincide en líneas generales con el NCDB (74.2% para varones vs. 25.28% en mujeres).

En cuanto a la razón de sexo de nuestro estudio ha sido sensiblemente superior a la publicada por la OMS, (3:1 vs 5:1) (207), siendo mayor en Murcia, (8:1), Granada (8:1), Gerona (6:1), Cuenca (6:1), y Canarias (7:1). (208)

Estas diferencias podrían obedecer al diferente arraigo del hábito tabáquico entre sexos en nuestro País (209)

HISTOLOGÍA

Antes de nada merece la pena que comentemos algo sobre el carcinoma “in situ”; conceptualmente están constituido por células con todas las características de las neoplasias infiltrantes, sólo que aún no han invadido membrana basal, por lo que está restringido al compartimento mucoso sin capacidad de diseminación. (210)

Es cierto que no se debe considerar en sentido estricto como un cáncer y así se comenta para las diferentes localizaciones anatómicas, sin embargo, la IARC hace dos excepciones a la regla, de una parte para los carcinomas in situ de la vejiga y otra para lo que se ubican en la mama. (211)

La agrupación realizada por nosotros incluye dentro de las neoplasias uroteliales a los carcinomas de células transicionales y a los papilomas de células transicionales, hecho este comentario podemos compararnos con el NCDB.

Las histologías más frecuentemente detectadas en el cancer de vejiga han sido los papilomas y carcinomas de células transicionales (94.3%), no discrepando en este punto con lo publicado por NCDB. (Tabla 51)

Tabla 51. Histología de nuestra serie y la del NCDB

	TUMORES	CASOS	%
Nuestra serie	Neoplasias Uroteliales	4198	94.30
	N. células escamosas	144	3.20
	N. células glandulares	40	0.90
	Otros	24	0.50
	Desconocidos	46	1.00
NCDB	C. de células transicionales	11492	28.28
	C. papilar	26412	65.01
	Otros	2726	6.71

Si sumamos los carcinomas papilares y los de células transicionales (37904 casos), comprobaremos que las diferencias encontradas con respecto a nuestra serie es mínima (93.2% vs 94.3%)

Curiosamente la serie americana presenta una frecuencia mayor en el epígrafe de “otros” que el encontrado por nosotros. (203)

HISTOLOGÍA Y EDAD

La distribución de la neoplasia encontrada, se corresponde, entre los mayores de 70 años con las histologías consideradas más agresivas, lo que coincide con otros autores (205;212)

HISTOLOGÍA Y SEXO

Nuestra serie ha presentado resultados muy similares a los del NCDB, referidos a las neoplasias uroteliales y su distribución por sexo. Como se observa en la tabla la frecuencia de presentación en hombres es la misma que la del NCDB y algo superior en nuestra serie para las mujeres. (Tabla 52) (203)

Tabla 52. Neoplasias uroteliales por sexo. Comparación nuestro estudio con NCDB

	NCDB	NUESTRO ESTUDIO
VARÓN	94,10%	94,4%
MUJER	90,8%	93,9%

EXTENSIÓN TUMORAL

Llegados a este punto, hubiera sido deseable haber podido comentar los grados de diferenciación y el estadiaje de nuestros pacientes, pero no ha sido posible por no estar recogido en el registro de la Comunidad.

Es cierto por otra parte que en las publicaciones del National Cancer Institute se puede observar la misma clasificación realizada en la extensión tumoral que hemos empleado nosotros.

Igualmente en publicaciones recientes se emplea la misma clasificación que nosotros (213;214)

En la serie correspondiente al SEER (17 areas) para el periodo 2000-2005 podemos comprobar que el tumor in situ/localizado es un 10% menos frecuente que en nuestra serie, los tumores con extensión regional un 8% más frecuentes que nosotros y los diseminados 1% menos frecuente. (Tabla 53) (215).

Tabla 53. Comparación extensión tumoral

Extensión tumoral	SEER	NUESTRO ESTUDIO
in situ / localizado	74,1%	84,2%
Regional	18,7%	10,6%
Diseminado	3,7%	4,9%

EXTENSIÓN TUMORAL Y SEXO

En la serie correspondiente a 17 áreas de EEUU publicadas por el SEER encontramos diferencias en relación con la extensión tumoral en ambos sexos similares a las encontradas en la extensión tumoral para ambos. En nuestra serie los tumores in situ/ localizado son más frecuentes en mujeres mientras que en los datos del SEER es al contrario y lo mismo ocurre con los regionales. Los tumores diseminados en ambas series son muy similares. (Tabla 54) (215)

Tabla 54. Comparación, extensión tumoral por sexo, en nuestro estudio y el SEER

		in situ/localizado	regional	diseminado
Nuestro estudio	Varón	84,1%	11,1%	4,8%
	Mujer	86,7%	7,9%	5,4%
SEER	Varón	75,4%	18,1%	3,2%
	Mujer	70,3%	20,6%	5,0%

EXTENSIÓN TUMORAL E HISTOLOGÍAS AGRUPADAS

El hecho de que la extensión tumoral in situ y localizada se asocie de un modo importante con los tumores uroteliales es lógico y coherente; la extensión es la más dominante en nuestra serie, siendo igualmente muy frecuente las neoplasias uroteliales

En el caso del carcinoma de células transicionales (neoplasias uroteliales) se ha comprobado que entre el 15 y el 30% van a proseguir a extensiones más peligrosas para el paciente. (210)

TRATAMIENTOS

Observamos una discrepancia importante con la serie del NCDB, en cuanto a la cirugía se refiere, en la serie americana un tratamiento sólo quirúrgico se les ha indicado al 72.90% vs un 37.9 %, sin embargo la resección transuretral no se especifica si ha sido o no asociada a quimioterapia intravesical; en nuestra serie, si ahora unimos cirugía con quimioterapia, se alcanza el 76%, dentro de este porcentaje se ha contemplado no sólo la cirugía como acto quirúrgico aislado sino la asociación con la quimioterapia, local o sistémica.

En el caso de la unión de la cirugía con la quimioterapia la indicación en nuestros pacientes ha sido sensiblemente mayor que la publicada en USA (38.1% vs 9.08%), esta discrepancia pudiera obedecer a que no han hecho referencia nada más que a la quimioterapia sistémica. (<http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov>)

Prácticamente coincidimos con la combinación de cirugía e inmunoterapia (6% en nuestra serie vs. 7.24%) y en otras terapias (7.8% vs 6.64%) (203)

DEMORA Y ACTITUD TERAPEUTICA

Una demora superior a la encontrada por nosotros, 49 días, no ha presentado repercusión sobre la expectativa de vida de los pacientes. (216)

No se describe una relación lineal entre la demora desde diagnóstico al tratamiento, pero se insiste en la existencia de una “ventana” de 12 semanas, que pueden ser críticas si se superasen, pero no es nuestro caso, puesto que hemos considerado un punto de corte en los 40 días. (217)

TRATAMIENTOS Y EDAD (< 70 Y ≥ 70 AÑOS)

El tratamiento quirúrgico bien sólo o en combinación con otros es el gesto terapéutico que se indica en más del 90% de los casos, según publica la Sociedad americana del cáncer. (218)

Si tenemos en cuenta ahora que el 55% de nuestra población es menor de setenta años es este grupo etario el que más se beneficia del tratamiento menos agresivo; sin embargo en otros estudios, tomando una población de mayores y menores de 75 años con carcinoma vesical infiltrante, se cuestionan si la cistectomía radical más la linfadenectomía estaba o no justificada. (219)

Los pacientes mayores de 70 años suelen padecer procesos más agresivos y con mayor porcentaje de progresión, por ello no es de extrañar que los gestos terapéuticos sean más agresivos. En nuestro caso sucede algo parecido, los de 70 y más años han recibido más tratamientos paliativos, lo que se justifica por una mayor agresividad del tumor.

Igualmente son estos pacientes los que han recibido con más frecuencia cirugía más radioterapia. (202)

Al compararnos con los datos publicados por el NCDB, podemos comprobar como existe una virtual coincidencia en lo referente al tratamiento sólo quirúrgico, apreciándose un decalaje de un 10% en solo cirugía y en la combinación de Cirugía más quimioterapia (tabla 55), discrepando para el resto de las situaciones terapéuticas. En cualquier caso hay que comentar que en nuestra serie si se recoge la posibilidad de tratamiento paliativo, no figurando esta posibilidad en la serie americana. (203)

Tabla 55. Tratamiento en < 70 años y ≥ 70 años, comparación de nuestro estudio con el NCDB

	NCDB		NUESTRA SERIE	
	<70 años	≥70 años	<70 años	≥70 años
Sólo cirugía	40%	60%	50%	50%
Cirugía- Quimioterapia	50%	50%	59%	41%

TRATAMIENTOS Y SEXO

Nuestra serie coincide, en líneas generales, con la combinación de cirugía más inmunoterapia, (por ser éste un gesto terapéutico universalizado) discrepando en el resto de las actitudes terapéuticas. De nuevo comentamos que la serie americana no contempla los tratamientos paliativos y además desagrega los casos que no han recibido como primer tratamiento la radioterapia. (Tabla 56) (203)

Tabla 56. Tratamiento por sexo, comparación de nuestro estudio con el NCDB

	Cirugía (%)	Cirugía- Quimioterapia (%)	Cirugía- Inmunoterapia (%)
NCDB (V/M)	73 / 72	9 / 9.4	7.67 / 5.94
NUESTRA SERIE (V/M)	37 / 41	38 / 36	6,5 / 3,5

TRATAMIENTOS E HISTOLOGÍAS

Asumiendo las diferencias ya detectadas en cuanto a los tratamientos y a la clasificación histológica, al sumar los tratamientos sólo de cirugía dirigidos a los carcinomas de células transicionales y papilar transicional, nuestros resultados son muy similares a los suyos (74% y nosotros 77.4%).

En cualquier caso el 90% de los tratamientos en el cáncer localizado consiste en: cirugía sola o combinada con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia. (203)

TRATAMIENTOS Y EXTENSIÓN TUMORAL

Resulta muy dificultoso discutir la asociación entre el tratamiento y la extensión del tumor, dado que los carcinomas en situación de localizados reciben un tratamiento diferente, desde una resección transuretral sola o asociada con quimioterapia / inmunoterapia hasta llegar una cistectomía radical sola o asociada a radioterapia y/o quimioterapia sistémica.

En el caso de los regionales se emplea un tratamiento standard consistente en la cistectomía radical precedida o no de radio o quimioterapia. (tratamiento neoadyuvante)

CAUSAS DE MUERTE

La mortalidad encontrada a lo largo del periodo de estudio ha sido del 39,3% , sensiblemente mayor que la publicada por la American Cancer Society, que la sitúa en el 22 %; si bien al ceñirnos sólo a la muerte debida a la progresión del tumor, ya la mortalidad encontrada por nosotros se acerca más a la publicada en la serie americana; conviene aclarar que en dicha publicación no se hace referencia a los sujetos que fallecen como consecuencia de complicaciones. (218)

CAUSAS DE MUERTE POR SEXOS

Las diferencias encontradas en nuestra población presenta un decalaje importante por sexo; la mortalidad masculina llega al 32% vs 27% en mujeres. En las publicaciones de la IARC, si bien se refieren a 100.000 habitantes, las tasas presentan igualmente una diferencia sustantiva, 10 / 100.000 en varones vs 2 / 100.000 para mujeres. (220)

La edad media de muerte por cáncer de vejiga, según la serie del SEER se corresponde con 77 años para los varones y 80 años en las mujeres; cuando se desagrega por etnias, en el caso de los varones, la edad media se mantiene pero las mujeres negras con cáncer de vejiga fallecen 3 años antes. (<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005>)

CAUSAS DE MUERTE POR EDAD (< 70 Y ≥ 70AÑOS)

Los datos del SEER, sin especificar los óbitos debidos a complicaciones del tumor, publican una mortalidad para menores de 65 años del 16% y del 84% para los mayores de esa edad; en nuestro caso, y refiriéndonos sólo a los fallecidos por progresión del tumor; hemos encontrado mayor mortalidad para los menores, pero sensiblemente menor para los mayores de 70 años. (<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005>)

CAUSAS DE MUERTE POR DECENIOS

Se puede comprobar como al ir aumentando la edad lo hace también la mortalidad y esto sucede en nuestra serie y en la del SEER, sin embargo la mortalidad entre los de 80 y más años de nuestros pacientes ha sido mayor (40% vs 25%), nos podríamos preguntar si la comorbilidad es más frecuente y si la patología asociada es más grave. (<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005>)

CAUSAS DE MUERTE POR QUINQUENIOS ESTUDIADOS

Durante el periodo 2.001 a 2.004 la mortalidad se ha mantenido constante en la serie americana (23% , siendo en el 2.005 del 20% y continua en esta cifra para los datos estimados para 2.007 y 2.008), en tanto que en nuestra serie se puede apreciar una disminución realmente importante, coincidiendo con el quinquenio 2.000-2.004, llegándose a una mortalidad del 16%. (218)

RECURRENCIAS ENCONTRADAS

En este epígrafe queremos comentar, como ya se apuntaba en Sujetos y Métodos, que se trata sólo de una aproximación a la realidad dado el método de cálculo que hemos empleado.

Shi et al encuentra un mayor numero de recidivas, con diferencias estadísticamente significativas entre los de 60 y más años (34.2%) con respecto a los menores de 40 años. Conviene comentar que la serie estaba formada por 576 pacientes y el periodo de seguimiento fue de 12 meses, en nuestro caso la serie analizada es bastante mayor (4452 pacientes) y el periodo de seguimiento, es igualmente mayor (15 años), obteniendo unos resultados diferentes , en el sentido de a menor edad mayor recurrencia. (212)

Por último no discutimos el resto del análisis bivalente realizado, por la razón apuntada más arriba y además porque no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, excepto en el caso de la extensión tumoral, lo cual resulta lógico dado el numero de pacientes con el tumor en situación de localizado.

SUPERVIVENCIA

SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA O DEBIDA A PROGRESIÓN TUMORAL O POR COMPLICACIONES CLÍNICAS

El estudio Eurocare clasifica atendiendo a la supervivencia a los cinco años a los distintos cánceres en supervivencia superior al 80%, entre 60 y 79 %, entre el 40 y el 59% e inferior al 20%; en nuestra serie y referida igualmente a los cinco años el 61% de nuestros pacientes estaban vivos, por ello estaríamos en el segundo grupo que establece la serie europea. (221)

En la serie americana y referido al periodo 1950-1954, la supervivencia detectada fue del 53% y para el periodo 1996-2004 del 81.6%, evidentemente es superior a la encontrada por nosotros, pero ya hemos discutido como la mortalidad ha sido más elevada durante los años estudiados por nosotros, excepto en los últimos donde la mortalidad cae de un modo importante. (<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2005>)

SUPERVIVENCIA POR SEXO

Se observa que en líneas generales coincidimos con lo publicado por el SEER, en el sentido de no presentarse grandes diferencias por género, más de 3.600 días para ambos sexos en la serie americana, en tanto que en nuestra serie hemos encontrado 2.820 y 3.234 días para varones y mujeres respectivamente, aunque en nuestro caso la expectativa de vida ha sido mayor entre las mujeres.

Considerando el porcentaje que sobrevive a los cinco años, en nuestro caso el 64% de las mujeres viven vs el 60% de los varones, porcentaje menor que el de la serie americana (Tabla 57) (215)

Tabla 57. Comparacion de la supervivencia a los cinco años por sexo

	NUESTRA SERIE	SEER
Varones	60%	81,2%
Mujeres	64%	75,8%

SUPERVIVENCIA Y EDAD (< Y ≥ DE 70 AÑOS)

La diferencia de cuatro años en la supervivencia, en detrimento de los mayores de 70 años, podría justificarse por tres razones fundamentales, primero por el tiempo de consumo de tabaco por parte de los mayores; en USA se inicia la disminución de consumo de tabaco en 1965, entre nosotros se inicia en 1999, pero en aquel país fuman 45 millones de habitantes, en el nuestro la tercera parte de la población es fumadora; se observa como disminuye el consumo con la edad y se comprueba como fuman más los varones, (209;218) segundo por la comorbilidad, habiéndose demostrado, en una serie de 675 pacientes, en la que 446 presentaban además otros procesos, (el 66%) que la misma se comportaba como un factor predictivo independiente, y tercero porque se han descrito mayor numero de complicaciones pulmonares posquirúrgicas en estos pacientes (201;222;223).

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍAS

Al compararnos con la serie SEER, debemos hacer una reflexión previa y es que en esta serie los datos vienen referidos a los mayores de 20 años y que establecen unas histologías que no coinciden exactamente con la analizada por nosotros, pero en cualquier caso podemos afirmar que para los tumores uroteliales (Carcinoma papilar de células transicionales), encuentran una media de días de supervivencia de 3.600 días y en nuestra serie encontramos 2944 días; sin embargo la expectativa de vida de los pacientes americanos que padecen carcinoma de células escamosas es sensiblemente menor que la encontrada por nosotros, presentando escasas diferencias entre los tumores englobados en la rúbrica de “otros”, 1.035 días vs 736

días (decalaje de 299 días). La supervivencia a los cinco años de los pacientes con neoplasias uroteliales en nuestra serie es menor que la del SEER (62% vs 71,8%); sin embargo para las neoplasias de células escamosas y glandulares en nuestra serie esta supervivencia es superior (tabla 58).

Tabla 58. Comparacion de la supervivencia a los cinco años por histologías

Histologías	NUESTRA SERIE	SEER (215)
Neoplasias Uroteliales	62%	71.8%
Neoplasia de células escamosas	45%	23.7%
Neoplasias glandulares	45%	34.5%
Otros	8%	21.8%
Desconocido	31%	

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

La supervivencia a los cinco años encontrada por nosotros para extensión tumoral in situ / localizada, regional y diseminada ha sido del 67%, 33% y 9% respectivamente, que son inferiores a las publicadas por el SEER para in situ/localizado y regional (92.5% y 44,7% respectivamente) y superior para la extensión diseminada 6,1%. (224)

En ambas series se toman a los pacientes de 20 y más años y además, ya hemos comentado que la mortalidad ha sido bastante menor en nuestra serie en los últimos años.

En el caso de las publicaciones de la American Cancer Society nos sucede lo mismo que al compararnos con el SEER. (218). (Tabla 59).

Tabla 59. Comparacion de la supervivencia a los cinco años por extensión tumoral

EXTENSIÓN TUMORAL	NUESTRA SERIE	AMERICAN CÁNCER SOCIETY	SEER
in situ / localizado	67%	94%	92.5%
Regional	33%	46%	44.7%
Diseminado	9.0%	6.0%	6.1%

<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPEUTICA

A la hora de discutir estos resultados hay que aclarar el concepto de pacientes sin tratamiento; se refiere a pacientes que se han diagnosticado en un centro determinado y por razones diversas, generalmente de residencia, se han tratado en otro centro; sin embargo los datos de mortalidad se conocen, ya que el Registro de la Comunidad mantiene el desenlace de los pacientes al día; en cualquier caso llama la atención que la supervivencia sea del 33%, quizás nos deberíamos preguntar por el centro de tratamiento o si por el contrario se trataba de pacientes en estadios muy avanzados.

Los resultados obtenidos han de valorarse con muchísima cautela dado que el número de pacientes no tratados es muy pequeño, sólo 55 sujetos.

No hemos encontrado en la bibliografía el desenlace en cuanto a supervivencia se refiere, de los pacientes que han recibido tratamientos paliativos, por lo que no podemos establecer comparaciones.

La supervivencia de los carcinomas superficiales tratados con resección transuretral tienen una supervivencia muy prolongada, tanto si se han tratado como si no con quimioterapia intravesical.

La curación es dificultosa para la mayoría de los pacientes con tumores que invaden en profundidad y para muchos pacientes con tumoración regional y con metástasis. El tratamiento de elección en pacientes con carcinomas invasivos es la cistectomía radical y derivación urinaria.

Otro tratamiento consiste en la resección transuretral o cistectomía parcial con o sin radioterapia, asociada o no a quimioterapia y si fracasa recurrir a la cistectomía radical.

En los ensayos clínicos se incluyen estudios de quimioprevención en la enfermedad superficial, quimioterapia adyuvante para la enfermedad regional y avanzada, conservación de la vejiga urinaria con quimioterapia y radioterapia.

<http://meh.uni.-bonn.de/cancer.gov>

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPÉUTICA POR EXTENSIÓN TUMORAL

SOLO CIRUGÍA EN TUMORES IN SITU/LOCALIZADOS

Nuestros datos, presentan una supervivencia menor a los 5 y a los 10 años que los de Dalbagni et al que encuentran tasas del 80% a los 10 años, sin embargo comentan que puede ser menor, llegando al 50%

En nuestra serie no hemos podido diferenciar si la neoplasia invadía o no la capa muscular, por lo que podemos pensar que este decalaje se deba a este hecho.

Por otra parte nuestros protocolos no contemplan la realización de una cistectomía sistemática en el carcinoma vesical superficial. (225)

Curiosamente la supervivencia encontrada por nosotros es superior que la que se refiere en la tabla 60, posiblemente porque nuestros datos en el epígrafe de tratamiento "cirugía" se engloben no solo a la cistectomía sino también otras actitudes quirúrgicas.

Tabla 60. Datos de supervivencia del estudio de Stein JP, et al (225;226)

			Supervivencia	
	Nº pacientes	Autor	Cinco años	Diez años
Cistectomía	633	Stein	48%	32%
Cistectomía	181	Dalbagni	36%	27%

Debemos comentar que la cistectomía, que sin duda se les ha practicado a nuestros pacientes, no viene desagregado el gesto quirúrgico en la base de datos y sólo se recoge tratamiento con cirugía sola o en unión con otros tratamientos.

CIRUGÍA-RADIOTERAPIA EN TUMORES IN SITU/LOCALIZADOS

En este apartado conviene comentar que sólo 222 pacientes cumplían la doble condición: tener un tumor localizado y haber recibido el tratamiento, dicho esto nos compararemos con las series que cita Cabeza Rodríguez, que estiman la supervivencia entre el 52 y el 83%, evidentemente nuestros resultados son bastante peores, que los que recoge Cabeza, 25% a los cinco años, pero no es menos cierto que en todos los casos han recibido además un tratamiento previo con quimioterapia. (227)

CIRUGÍA-QUIMIOTERAPIA EN TUMORES IN SITU/LOCALIZADOS

Los resultados obtenidos pueden obedecer, en parte, a que los pacientes tuvieran un tumor superficial o infiltrante; en cualquier caso estos datos no discriminan si la cirugía ha sido una resección transuretral o una cistectomía, ni tampoco si la quimioterapia ha sido local, sistémica o adyuvante.

En el caso de invasión de la muscular, el tratamiento de elección es la cistectomía radical, preferiblemente con quimioterapia neoadyuvante, ya que es capaz de mejorar las condiciones quirúrgicas posteriores, la resección es más cómoda y además se disminuye el riesgo de metástasis.

Un estudio compara los resultados de dar tres ciclos con cisplatino, metotrexate, vinblastina y doxorubicina, administrados antes de la cistectomía con pacientes a los que no se les da la terapia neoadyuvante encontrándose a los 5 años una supervivencia de 57% vs 43%

Los resultados de nuestra serie, aunque con limitaciones, se pueden considerar algo mejores; queremos insistir en que los datos pudieran no ser totalmente comparables. (228)

CIRUGÍA-INMUNOTERAPIA EN TUMORES IN SITU/LOCALIZADOS

En un ensayo clínico se ha estudiado el tratamiento con BCG intravesical más subcutáneo comparado con sólo resección transuretral, el BCG consiguió retrasar la progresión del tumor y disminuyó el riesgo de muerte; si bien el empleo del BCG parenteral no está muy difundido en nuestro medio. (229;230)

En estudio randomizados comparando el BCG con mitomicina C, a los cinco años no se encontraron diferencias en cuanto a supervivencia. (231)

Queremos reseñar que estos resultados son muy semejantes a los encontrados entre pacientes que han recibido cirugía más quimioterapia, es decir que existía una cierta homogeneidad en el tipo de tumor de los enfermos.

La quimioterapia intravesical o inmunoterapia es muy usual en pacientes con tumores múltiples o con tumores recurrentes o como medida preventiva para pacientes de alto riesgo tras haberseles realizado resección transuretral.

Un estudio compara los resultados de dar tres ciclos con cisplatino, metotrexate, vinblastina y doxorubicina, administrados antes de la cistectomía con pacientes a los que no se les da la terapia neoadyuvante encontrándose a los 5 años una supervivencia de 57% vs 43%. (228)

ACTITUD TERAPEUTICA EN TUMORES CON EXTENSIÓN REGIONAL

Evidentemente no vamos a discutir la opción de inmunoterapia porque en esta extensión tumoral no se suele indicar.

La bibliografía nos presenta resultados de un tratamiento multidisciplinar, es decir; tratamiento quirúrgico más radioterápico con o sin quimioterapia, en cualquier caso la supervivencia de nuestros pacientes que sólo han recibido cirugía (30% a los cinco años), aún siendo menor no lo es tanto si la comparamos con lo publicado por Rödel que obtiene un 40%, pero el tratamiento que implementa a sus pacientes es quirúrgico más radioterapia. (232)

La supervivencia en el caso de cirugía más radioterapia es verdaderamente pobre, si la comparamos con series internacionales, sin embargo en las series extranjeras no se contemplan estos dos gestos aisladamente, sino en combinación, como hemos dicho más arriba con quimioterapia.

Sin embargo en la combinación de cirugía más quimioterapia, nuestros datos no se desvían tanto de las series internacionales, máxime, si pensamos que en la mayoría de las ocasiones estas combinan cirugía, radioterapia y quimioterapia.

Rödel obtiene un 40%, Rotman un 54%, Russel un 64%, Fellin 55%, pero en este caso los datos provienen de un ensayo clínico en fase II, realizado en 1997, sobre 56 pacientes, Zapatero 84%, sin embargo su estudio está referido a cuatro y no a cinco años, Arias 48%, Hussain un 36%, Dunst 45% y Cobo 72%. (233-240)

Si ahora recurrimos a datos de otros autores nos encontramos con lo siguiente: (tabla 61) (228;241;242)

Tabla 61. Datos de supervivencia de otros estudios

Tratamiento	Nº pacientes	Autor	Supervivencia a los cinco años	Supervivencia a los diez años
Cistectomía-tratamiento neoadyuvante	307	Grossman	50%	34%
Cirugía-radioterapia-quimioterapia	190	Shipley	54%	36%
Radioterapia-quimioterapia	123	Kaufman	54%	36%

Los pacientes a los que no se les ha realizado una cistectomía radical, la radioterapia es una opción, que produce una supervivencia de un 30% a los 5 años.

La quimioterapia sistémica y la radioterapia se han utilizado en pacientes con enfermedad avanzada.

ACTITUD TERAPEUTICA EN TUMORES CON EXTENSIÓN DISEMINADA

El éxito terapéutico en los tumores diseminados es escaso. En la mayoría de los casos se les realiza cistectomía más linfadenectomía; si bien esta última está cuestionada. La radioterapia con o sin quimioterapia concurrente, parece ser que puede conseguir una potencial curación en pacientes con metástasis ganglionares.

La supervivencia tras cistectomía está relacionada con la presencia o ausencia de ganglios afectados, hay quien habla de menos de 4 a 8 ganglios afectados como un factor favorable. (243)

Lo que si queda claro es que la existencia de ganglios positivos perivesicales tiene un pronóstico mejor que cuando aparecen en las cadenas iliacas o para-aórticas. (244)

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La diferencia de 188 días en la supervivencia a favor de los que han dilatado desde el diagnóstico 40 o más días con los que han recibido tratamiento antes, no es muy elevada, además en otras publicaciones, utilizando como punto de corte 49 días y no 40 no han encontrado repercusiones. (216). Por otra parte este resultado nos resultó kafkiano por lo que tomando aleatoriamente 31 de los casos, recurrimos a las historias clínicas y comprobamos que los pacientes con una espera menor de 40 días se correspondía en un 60% a pacientes que ingresan por urgencias; además la inmensa mayoría de ellos recibieron un tratamiento paliativo.

Sin embargo, y con la misma filosofía que nosotros, es decir que al disminuir la demora desde diagnóstico a tratamiento la supervivencia es menor le sucede a Fahmy et al, analizando a 1633 pacientes, justificando estos hallazgos por la selección de los casos que realizaban, lo que podría coincidir con nuestros pacientes que han sido sometido a tratamientos paliativos. (245)

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La posibilidad de padecer otra tumoración, no suele ser muy frecuente, en nuestro caso un 4%, y habitualmente se diagnostican durante el preoperatorio o durante el seguimiento. (246)

La diferencia encontrada es importante, y ello podría justificarse por la coincidencia con otros tumores malignos. En Japón sobre 487 pacientes encuentran un 7.6% de otros tumores, además lo diagnostican entorno a los 70 años y la mayoría de ellos eran del tracto digestivo y de pulmón (247). Vainrib ha encontrado segundos tumores primarios a nivel pulmonar en pacientes con cáncer de vejiga y pacientes con un segundo tumor primario en vejiga en pacientes con cáncer de pulmón, sugiriendo incluso hacer una búsqueda de estos tumores cuando se diagnostica en pulmón o en vejiga, (248) en nuestra serie la edad media de los pacientes ha sido de 68.87 (Dt de 11.95) y una mediana de 69.99, lo que nos hace coincidir en la probabilidad de concurrencia con otras patologías malignas.

No debemos perder de vista la edad media de los pacientes y en la localización digestiva y pulmonar que ya de por sí conllevan una expectativa de vida corta.

MODELO DE COX

Este modelo pretende, al igual que hacen otros modelos de análisis multivariantes y multivariantes, “pesar” aquellos factores que pueden actuar como factores pronósticos con respecto a la variable de salida, en nuestro caso la expectativa de vida.

El modelo deriva de métodos muy parecidos, uno el modelo de Cox para variables tiempo dependiente, el de riesgo proporcional denominado modelo de Cox o regresión de Cox y por último la regresión logística múltiple.

El más parecido a la regresión de Cox, utilizado por nosotros, es el análisis multivariante, uno de los cuales es la regresión logística múltiple.

En la regresión logística la variable dependiente ha de ser binaria, es decir, presencia o ausencia, sin embargo en nuestro caso, el objetivo es ver como actúa o interactúa las distintas variables, que al menos en un plano teórico, pueda intervenir en la expectativa de vida que tienen los sujetos desde el diagnóstico y tras seguir un determinado gesto terapéutico.

En ningún momento se pueden marginar las variables políticas del sujeto ni a las inherentes a la neoplasia que se aborda y a la actitud terapéutica seguida.

En el modelo seguido se ha empleado la técnica de forward.

El modelo, al tener en cuenta todas las variables, consigue darle un peso a cada una de ellas, lo cual nos lleva a considerar como no relevantes a las que en los análisis bivariantes pudieron ser estadísticamente significativas.

Este método es muy preciso, pero muy tedioso, toda vez que la estabilidad del modelo se puede afectar por diferencias muy pequeñas (un límite inferior del intervalo de confianza rondando la unidad en el que hemos construido con respecto al anterior). Ante estas situaciones ha de prevalecer la plausibilidad biológica del evento.(249)

Esta metodología se emplea con bastante frecuencia a la hora de abordar la problemática de la supervivencia desde hace relativamente poco tiempo (250)

CONCLUSIONES

1ª La edad media de los pacientes de nuestra población ha sido de 68.87 años (DT 11.95), siendo la media en los varones de 68,5 años (DT 11,4) y en las mujeres de 70,5 años (DT 14,2)

2ª Por sexos el cáncer de vejiga ha sido mas frecuente en varones con un ratio 5:1

3ª Las características que más frecuentemente hemos encontrado en el tumor han sido: Un papiloma y carcinoma de células transicionales localizado en vejiga SAI, de extensión localizada y fundamentalmente entre los varones.

El estereotipo del cáncer de vejiga en los Hospitales Públicos de la CAM respondería a estas variables.

4ª El gesto terapéutico más frecuente ha sido la combinación de cirugía más quimioterapia (38,1%) seguido muy de cerca de cirugía sola (37,8%).

5ª La mortalidad encontrada a lo largo del estudio ha sido del 39,3% tras un seguimiento de quince años.

6ª La supervivencia ha sido al primer año del 86%, a los cinco años del 61%, y a los quince años del 21%.

La extensión tumoral in situ/localizado ha sido la que ha presentado mejor supervivencia.

El gesto terapéutico con mayor supervivencia se ha correspondido con la combinación de cirugía más quimioterapia, con escasas diferencias de la combinación cirugía más inmunoterapia.

7ª Se han mostrado factores pronósticos positivos:

- Ser mujer.
- Extensión tumoral in situ-localizada.

- La no coexistencia con otros tumores primarios.
- Ser menor de 70 años.
- Tratamiento de cirugía más quimioterapia o cirugía con inmunoterapia, con respecto a cirugía más radioterapia o tratamiento paliativo.

8ª Se han mostrado factores pronósticos negativos:

- Ser varón.
- Extensión tumoral regional y diseminada.
- Tumores bajo el epígrafe de “Otros” (distintos a papilomas y carcinomas uroteliales, carcinomas de células escamosas y neoplasias glandulares).
- La coexistencia con otros tumores primarios.
- Tener 70 o más años.
- Cirugía más radioterapia, tratamientos paliativos o no realizar tratamiento, con respecto a cirugía sola o cirugía asociada a quimioterapia o inmunoterapia.

9ª La demora en el tratamiento ha influido en la supervivencia. Los pacientes que han recibido tratamiento después de los cuarenta días desde el diagnóstico presentan una mayor supervivencia. El análisis de esta variable es necesaria pero hay que valorarla siempre con muchísima cautela por la posibilidad de presentar sesgos, como ha sucedido en este caso.

Bibliografia

- (1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 Mar;55(2):74-108.
- (2) Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000 Jan;50(1):7-33.
- (3) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001 Oct 15;94(2):153-6.
- (4) Berrino F, Gatta G, Chessa E, Valente F, Capocaccia R. The EUROCORE II study. *Eur J Cancer* 1998 Dec 1;34(14):2139-53.
- (5) Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, et al. Survival of cancer patients in Europa: the EUROCORE-2 study. In: IARC Scientific Publication N0.151 IL, editor. 1999.
- (6) Ferlay J, Bray.F, Sankila.R, Parkin.DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union. 1998.
- (7) Lopez-Abente G, Pollan M., Aragonese N., et al. Area de Epidemiología Ambiental y Cancer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. State of Cancer in Spain: incidence. 2002.
- (8) Schatte E, Gruenenfel der J, Fradet Y, Miles BJ. Epidemiology of bladder cancer en: *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*. Second Edition. Vogelzang HJ, Shipley W.U, Scardino P.T, Coffey D. S.Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2000; 16: 282-288.
- (9) Schechter AL, Stern DF, Vaidyanathan L, Decker SJ, Drebin JA, Greene MI, et al. The neu oncogene: an erb-B-related gene encoding a 185,000-Mr tumour antigen. *Nature* 1984 Dec 6;312(5994):513-6.
- (10) Underwood M, Bartlett J, Reeves J, Gardiner DS, Scott R, Cooke T. C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res* 1995 Jun 1;55(11):2422-30.
- (11) Neal DE, Marsh C, Bennett MK, Abel PD, Hall RR, Sainsbury JR, et al. Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet* 1985 Feb 16;1(8425):366-8.
- (12) Czerniak B, Cohen GL, Etkind P, Deitch D, Simmons H, Herz F, et al. Concurrent mutations of coding and regulatory sequences of the Ha-ras gene in urinary bladder carcinomas. *Hum Pathol* 1992 Nov;23(11):1199-204.
- (13) Kelly K, Siebenlist U. The role of c-myc in the proliferation of normal and neoplastic cells. *J Clin Immunol* 1985 Mar;5(2):65-77.
- (14) Berns EM, Klijn JG, van S, I, Portengen H, Noordegraaf E, Foekens JA. Prevalence of amplification of the oncogenes c-myc, HER2/neu, and int-2 in

- one thousand human breast tumours: correlation with steroid receptors. *Eur J Cancer* 1992;28(2-3):697-700.
- (15) Lianes P, Orlow I, Zhang ZF, Oliva MR, Sarkis AS, Reuter VE, et al. Altered patterns of MDM2 and TP53 expression in human bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994 Sep 7;86(17):1325-30.
- (16) Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: II. Role in bladder, prostate, renal and testicular cancer. *BJU Int* 2000 Jan;85(2):211-7.
- (17) Fujimoto K, Yamada Y, Okajima E, Kakizoe T, Sasaki H, Sugimura T, et al. Frequent association of p53 gene mutation in invasive bladder cancer. *Cancer Res* 1992 Mar 15;52(6):1393-8.
- (18) Sinik Z, Alkibay T, Ataoglu O, Biri H, Sozen S, Deniz N, et al. Nuclear p53 overexpression in bladder, prostate, and renal carcinomas. *Int J Urol* 1997 Nov;4(6):546-51.
- (19) Quilty PM, Kerr GR. Bladder cancer following low or high dose pelvic irradiation. *Clin Radiol* 1987 Nov;38(6):583-5.
- (20) Ye DW, Zheng JF, Qian SX, Ma YJ. Expression of p53 product in Chinese human bladder carcinoma. *Urol Res* 1993 May;21(3):223-6.
- (21) Kamel D, Soini Y, Nuorva K, Khalifa A, Mangoud A, Vahakangas K, et al. p53 and c-erbB-2 expression in schistosomal urinary bladder carcinomas and schistosomal cystitis with premalignant lesions. *Virchows Arch* 1994;424(4):349-55.
- (22) Moreno SJ, Lopez Garcia Asenjo JA, Redondo GE, Fernandez PC, Maestro de las Casas ML, Blanco JE, et al. [Usefulness of p53 oncoprotein immunohistochemistry in the follow-up of bladder carcinoma: a 5-year study]. *Arch Esp Urol* 1999 Oct;52(8):840-8.
- (23) El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, et al. WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 1993 Nov 19;75(4):817-25.
- (24) Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Linnenbach AJ, Cangiano TA, Maruta Y, McGarvey TW. Novel p21WAF1/CIP1 mutations in superficial and invasive transitional cell carcinomas. *Oncogene* 1996 Nov 7;13(9):1831-7.
- (25) Wolff JM, Stephenson RN, Jakse G, Habib FK. Retinoblastoma and p53 genes as prognostic indicators in urological oncology. *Urol Int* 1994;53(1):1-5.
- (26) Grossman HB, Liebert M, Antelo M, Dinney CP, Hu SX, Palmer JL, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998 Apr;4(4):829-34.

- (27) Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, Stein JP, Shi SR, Tran QC, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998 Mar 15;58(6):1090-4.
- (28) Burch JD, Rohan TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R, et al. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *Int J Cancer* 1989 Oct 15;44(4):622-8.
- (29) Castela JE, Yuan JM, Skipper PL, Tannenbaum SR, Gago-Dominguez M, Crowder JS, et al. Gender- and smoking-related bladder cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2001 Apr 4;93(7):538-45.
- (30) Negri E, La VC. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001 Feb;10(1):7-14.
- (31) Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000 Apr 15;86(2):289-94.
- (32) Hartge P, Silverman D, Hoover R, Schairer C, Altman R, Austin D, et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987 Jun;78(6):1119-25.
- (33) Winn DM. Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Adv Dent Res* 1997 Sep;11(3):313-21.
- (34) Hoffman D, Masuda Y, Wynder EL. Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969 Jan 18;221(5177):255-6.
- (35) El-Gabry EA, Strip SE, Gomilla LG. El cáncer superficial de vejiga: epidemiología, diagnóstico e historia natural (I). *AEU Update Series. Ed. Española*. 2001: 85-108.
- (36) Spruck CH, III, Rideout WM, III, Olumi AF, Ohneseit PF, Yang AS, Tsai YC, et al. Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: relationship to tobacco usage. *Cancer Res* 1993 Mar 1;53(5):1162-6.
- (37) Thompson RA, Jr., Campbell EW, Jr., Kramer HC, Jacobs SC, Naslund MJ. Late invasive recurrence despite long-term surveillance for superficial bladder cancer. *J Urol* 1993 May;149(5):1010-1.
- (38) Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1999 Dec 1;86(11):2337-45.
- (39) Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF, Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984 Apr;119(4):510-5.

- (40) Locke JR, Hill DE, Walzer Y. Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol* 1985 Jun;133(6):1034-5.
- (41) Tricker AR, Mostafa MH, Spiegelhalter B, Preussmann R. Urinary excretion of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds in Schistosomiasis and bilharzia bladder cancer patients. *Carcinogenesis* 1989 Mar;10(3):547-52.
- (42) Higgy NA, Verma AK, Erturk E, Bryan GT. Augmentation of N-butyl-N_(4-hidroxybutyl) nitrosamine (BHBN) bladder carcinogenicity in Fischer 344 female rats by urinary infection. In: *Proc Annu Meet AMER Assoc Cancer Res*, editor. 1985. p. 26-118.
- (43) Jones PA., Spruck CH III., Gonzalez-Zulueta M., et al. Molecular genetics of bladder cancer. Stanford. CA: Society for Basic Urologic Research. 1994.
- (44) Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995 Sep 27;63(1):1-6.
- (45) Quilty PM, Kerr GR. Bladder cancer following low or high dose pelvic irradiation. *Clin Radiol* 1987 Nov;38(6):583-5.
- (46) Vlaovic P, Jewett MA. Cyclophosphamide-induced bladder cancer. *Can J Urol* 1999 Apr;6(2):745-8.
- (47) Cohen SM, Garland EM, St JM, Okamura T, Smith RA. Acrolein initiates rat urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 1992 Jul 1;52(13):3577-81.
- (48) Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, Sorensen BL, Christoffersen K, Hou-Jensen K, et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988 Apr 21;318(16):1028-32.
- (49) Habs MR, Schmahl D. Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamide-treated rats by additional medication with the uroprotectors sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) and disodium 2,2'-dithio-bis-ethane sulfonate (dimesna). *Cancer* 1983 Feb 15;51(4):606-9.
- (50) Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992 Feb;6(1):1-30.
- (51) Tavani A, La VC. Coffee and cancer: a review of epidemiological studies, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2000 Aug;9(4):241-56.
- (52) Hartge P, Hoover R, West DW, Lyon JL. Coffee drinking and risk of bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983 Jun;70(6):1021-6.
- (53) Steffens J, Nagel R. Tumours of the renal pelvis and ureter. Observations in 170 patients. *Br J Urol* 1988 Apr;61(4):277-83.

- (54) Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000 Apr 1;151(7):693-702.
- (55) Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br J Cancer* 2002 Oct 21;87(9):960-5.
- (56) Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000 Dec 15;152(12):1145-53.
- (57) Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, Connell CJ, McCullough ML, Jonas CR, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002 Dec 1;156(11):1002-10.
- (58) Rehn L. Ueber Blasentumoren bei fuchsarbeitern. *Arch Kina Chir* 1895;50-588.
- (59) Fleshner N., Fair WR. Impact of environment on urologic cancer. *AUA Update Series* 1996. 1996.
- (60) Ismail MT., Lattime EC., Gomilla IG. Current management of superficial bladder cancer: BCG and beyond. *Monographs in Urol.* 1998; 19: 33-55.
- (61) Ward EM, Burnett CA, Ruder A, vis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 May;8(3):356-70.
- (62) Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tuchsén F. Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 1998 Sep;55(9):594-8.
- (63) Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998 Jan;9(1):21-8.
- (64) Swaminathan S, Reznicoff CA. Biochemical and molecular bladder cancer carcinogenesis. In: *Comprehensive Text book of Genitourinary Oncology*. Second Edition. Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT, Coffey DS, Lippincott Wilians & Wilkins. Philadelphia 2000; 17: 289-297.
- (65) Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997 May;157(5):1649-51.
- (66) Hemminki K, Li X. Familial liver and gall bladder cancer: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Gut* 2003 Apr;52(4):592-6.
- (67) R.Sarrat. Anatomía del aparato urogenital. In: J.R.Prous Editores. *Tratado de Urología*. J.F.Jiménez Cruz y L.A.Rioja Sanz. Barcelona. 1993: 17-40.

- (68) James D. Brooks. Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos. In: Campbell: Urología. Patrik C. Walsh, MD. Et al. 8ª ed. Tomo1- Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2004:43-83.
- (69) Blanco Jiménez E, Bocardo Fajardo G, Mohamed Mohamed Z. Etiología, historia natural y clínica de los tumores vesicales malignos. In: Tratado de oncología urológica. Tomo I. Resel Estevez, L. Moreno Sierra, J. 2003: 495-504.
- (70) Reuter VE, Epstein JI, Amin MB, Mostofi FK. The "WHO/ISUP Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms": continued discussion. Hum Pathol 1999 Jul;30(7):879-80.
- (71) Edward M Messing. Tumores Uroteliales del tracto urinario. In: Campbell: Urología. Patrik C. Walsh, MD. Et al. 8ª ed. Tomo4- Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2004: 2981-3043.
- (72) Lamm DL, Griffith G, Pettit LL, Nseyo UO. Current perspectives on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Urology 1992 Apr;39(4):301-8.
- (73) Cheng L, Scheithauer BW, Leibovich BC, Ramnani DM, Cheville JC, Bostwick DG. Neurofibroma of the urinary bladder. Cancer 1999 Aug 1;86(3):505-13.
- (74) Engel JD, Kuzel TM, Moceanu MC, Oefelein MG, Schaeffer AJ. Angiosarcoma of the bladder: a review. Urology 1998 Nov;52(5):778-84.
- (75) Lopez Ferrandis J, Sánchez Zalabardo D, Rioja Zuazo J, Berían Polo J.M. Estadificación y pronóstico de los tumores vesicales. In: Tratado de oncología urológica. Tomo I. Resel Estevez, L. Moreno Sierra, J. 2003:515-525.
- (76) Silvestre R, Van der Meijden APM. La experiencia de la EORTC en el tratamiento endovesical profiláctico de los tumores superficiales. In: Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. Javier Angulo, Antonio Berenguer. Luzán 5, S.A. de Ediciones. Madrid, 2004: 293-302.
- (77) Torti FM, Lum BL, Aston D, MacKenzie N, Faysel M, Shortliffe LD, et al. Superficial bladder cancer: the primacy of grade in the development of invasive disease. J Clin Oncol 1987 Jan;5(1):125-30.
- (78) Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodriguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol 2000 Sep;164(3 Pt 1):680-4.
- (79) Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000 Jan;163(1):73-8.
- (80) Rosenkilde OP, Wolf H, Schroeder T, Fischer A, Hojgaard K. Urothelial atypia and survival rate of 500 unselected patients with primary transitional-cell tumour of the urinary bladder. Scand J Urol Nephrol 1988;22(4):257-63.

- (81) Johansson S.L., Cohen S.M. The pathology of bladder cancer. Biology. Diagnosis and Management. In: Editores KN Syrigos DSEOUPO, editor. Bladder Cancer. 1999. p. 97-123.
- (82) Llopis J, Alcaraz A, Ribal MJ, Sole M, Ventura PJ, Barranco MA, et al. p53 expression predicts progression and poor survival in T1 bladder tumours. *Eur Urol* 2000 Jun;37(6):644-53.
- (83) Jahnsen S, Karlsson MG. Predictive value of p53 and pRb immunostaining in locally advanced bladder cancer treated with cystectomy. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1291-6.
- (84) Gardiner RA, Walsh MD, Allen V, Rahman S, Samarasinghe ML, Seymour GJ, et al. Immunohistological expression of p53 in primary pT1 transitional cell bladder cancer in relation to tumour progression. *Br J Urol* 1994 May;73(5):526-32.
- (85) Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1995 Jun;13(6):1384-90.
- (86) Ishikawa J, Xu HJ, Hu SX, Yandell DW, Maeda S, Kamidono S, et al. Inactivation of the retinoblastoma gene in human bladder and renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1991 Oct 15;51(20):5736-43.
- (87) Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, Dalbagni G, Fair WR, Fuks Z, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992 Aug 19;84(16):1251-6.
- (88) Lopez-Beltran A, Luque RJ, varez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Carrasco JC, et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol* 2004 May;45(5):606-12.
- (89) Michieli P, Chedid M, Lin D, Pierce JH, Mercer WE, Givol D. Induction of WAF1/CIP1 by a p53-independent pathway. *Cancer Res* 1994 Jul 1;54(13):3391-5.
- (90) Lopez-Beltran A, Luque RJ, varez-Kindelan J, Quintero A, Merlo F, Requena MJ, et al. Prognostic factors in survival of patients with stage Ta and T1 bladder urothelial tumors: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27Kip1, cyclin D1, and cyclin D3), proliferation index, and clinicopathologic parameters. *Am J Clin Pathol* 2004 Sep;122(3):444-52.
- (91) Rosell CD, Zudaire JJ, Robles JE, Berian Polo JM. [Molecular biology of bladder cancer]. *Arch Esp Urol* 1999 Jul;52(6):693-705.
- (92) Fontana D, Bellina M, Gubetta L, Fasolis G, Rolle L, Scoffone C, et al. Monoclonal antibody Ki-67 in the study of the proliferative activity of bladder carcinoma. *J Urol* 1992 Oct;148(4):1149-51.

- (93) King ED, Matteson J, Jacobs SC, Kyprianou N. Incidence of apoptosis, cell proliferation and bcl-2 expression in transitional cell carcinoma of the bladder: association with tumor progression. *J Urol* 1996 Jan;155(1):316-20.
- (94) Cohen MB, Waldman FM, Carroll PR, Kerschmann R, Chew K, Mayall BH. Comparison of five histopathologic methods to assess cellular proliferation in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 1993 Jul;24(7):772-8.
- (95) Cohen MB, Griebeling TL, Ahaghotu CA, Rokhlin OW, Ross JS. Cellular adhesion molecules in urologic malignancies. *Am J Clin Pathol* 1997 Jan;107(1):56-63.
- (96) Bringuier PP, Umbas R, Schaafsma HE, Karthaus HF, Debruyne FM, Schalken JA. Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 1993 Jul 15;53(14):3241-5.
- (97) Shimazui T, Schalken JA, Girolodi LA, Jansen CF, Akaza H, Koiso K, et al. Prognostic value of cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120cas) in bladder tumors. *Cancer Res* 1996 Sep 15;56(18):4154-8.
- (98) Liebert M. Growth factors in bladder cancer. *World J Urol* 1995;13(6):349-55.
- (99) Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer* 1994 Jun;69(6):1120-5.
- (100) Fuse H, Mizuno I, Kazama T, Katayama T, Kurimoto F. [Clinical study of epidermal growth factor in the urine of the patients with urological malignant tumor]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1991 Apr;82(4):600-6.
- (101) Eder IE, Stenzl A, Hobisch A, Cronauer MV, Bartsch G, Klocker H. Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 in serum and urine from patients with bladder carcinoma. *J Urol* 1996 Sep;156(3):953-7.
- (102) Crew JP, O'Brien T, Bicknell R, Fuggle S, Cranston D, Harris AL. Urinary vascular endothelial growth factor and its correlation with bladder cancer recurrence rates. *J Urol* 1999 Mar;161(3):799-804.
- (103) Moriyama N, Umeda T, Akaza H, Taniguchi J, Kitamura T, Murakami T, et al. Expression of ras p21 oncogene product on human bladder tumors. *Urol Int* 1989;44(5):260-3.
- (104) Kroft SH, Oyasu R. Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Lab Invest* 1994 Aug;71(2):158-74.
- (105) Fontana D, Bellina M, Scoffone C, Cagnazzi E, Cappia S, Cavallo F, et al. Evaluation of c-ras oncogene product (p21) in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1996;29(4):470-6.

- (106) Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, Shiku H, Nakayama E. Detection of the c-myc gene product in urinary bladder cancer. *Jpn J Cancer Res* 1990 Dec;81(12):1198-201.
- (107) Moriyama M, Akiyama T, Yamamoto T, Kawamoto T, Kato T, Sato K, et al. Expression of c-erbB-2 gene product in urinary bladder cancer. *J Urol* 1991 Feb;145(2):423-7.
- (108) Mellon JK, Lunec J, Wright C, Horne CH, Kelly P, Neal DE. C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996 Jan;155(1):321-6.
- (109) Cummings KB, Barone JG, Ward WS. Diagnosis and staging of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992 Aug;19(3):455-65.
- (110) Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 1):564-72.
- (111) Sutton JM. Evaluation of hematuria in adults. *JAMA* 1990 May 9;263(18):2475-80.
- (112) Wakui M, Shiigai T. Urinary tract cancer screening through analysis of urinary red blood cell volume distribution. *Int J Urol* 2000 Jul;7(7):248-53.
- (113) Fernández González I, Moreno Santurino A, Llanes González L, Berenguer Sánchez A. Métodos diagnósticos en el cáncer vesical . In: Tratado de oncología urológica. Tomo I. Resel Estevez, L. Moreno Sierra, J. 2003:505-514.
- (114) Murphy WM, Emerson LD, Chandler RW, Moinuddin SM, Soloway MS. Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *J Urol* 1986 Oct;136(4):815-9.
- (115) Raica M, Minciu R, Miclea F, Botoca M, Dragan P, Ioiart I. Cytologic diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Comparison with endoscopical and pathological findings on 538 cases. *Rom J Morphol Embryol* 1997 Jul;43(3-4):155-61.
- (116) Badalament RA, Hermansen DK, Kimmel M, Gay H, Herr HW, Fair WR, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987 Oct 1;60(7):1423-7.
- (117) Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Soria F. Initial evaluation of the new urinary bladder cancer rapid test in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1999 Oct;54(4):656-61.
- (118) Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 1999 May;161(5):1486-9.

- (119) Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere WR, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. *Urology* 1997 Sep;50(3):349-53.
- (120) Ellis WJ, Blumenstein BA, Ishak LM, Enfield DL. Clinical evaluation of the BTA TRAK assay and comparison to voided urine cytology and the Bard BTA test in patients with recurrent bladder tumors. The Multi Center Study Group. *Urology* 1997 Dec;50(6):882-7.
- (121) Ponsky LE, Sharma S, Pandrangi L, Kedia S, Nelson D, Agarwal A, et al. Screening and monitoring for bladder cancer: refining the use of NMP22. *J Urol* 2001 Jul;166(1):75-8.
- (122) Topsakal M, Karadeniz T, Anac M, Donmezer S, Besisik A. Assessment of fibrin-fibrinogen degradation products (Accu-Dx) test in bladder cancer patients. *Eur Urol* 2001 Mar;39(3):287-91.
- (123) Gelmini S, Crisci A, Salvadori B, Pazzagli M, Selli C, Orlando C. Comparison of telomerase activity in bladder carcinoma and exfoliated cells collected in urine and bladder washings, using a quantitative assay. *Clin Cancer Res* 2000 Jul;6(7):2771-6.
- (124) Lokeshwar VB, Obek C, Pham HT, Wei D, Young MJ, Duncan RC, et al. Urinary hyaluronic acid and hyaluronidase: markers for bladder cancer detection and evaluation of grade. *J Urol* 2000 Jan;163(1):348-56.
- (125) Pham HT, Block NL, Lokeshwar VB. Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. *Cancer Res* 1997 Feb 15;57(4):778-83.
- (126) van der Poel HG, Witjes JA, van SP, Boon ME, Debruyne FM, Schalken JA. Quanticyt: karyometric analysis of bladder washing for patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1996 Sep;48(3):357-64.
- (127) Pariente JL, Bordenave L, Jacob F, Gobinet A, Leger F, Ferriere JM, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1116-9.
- (128) Buchumensky V, Klein A, Zemer R, Kessler OJ, Zimlichman S, Nissenkorn I. Cytokeratin 20: a new marker for early detection of bladder cell carcinoma? *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):1971-4.
- (129) Konety BR, Nguyen TS, Brenes G, Sholder A, Lewis N, Bastacky S, et al. Clinical usefulness of the novel marker BLCA-4 for the detection of bladder cancer. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):634-9.
- (130) Konety BR, Nguyen TS, Dhir R, Day RS, Becich MJ, Stadler WM, et al. Detection of bladder cancer using a novel nuclear matrix protein, BLCA-4. *Clin Cancer Res* 2000 Jul;6(7):2618-25.

- (131) Planz B, Synek C, Robben J, Bocking A, Marberger M. Diagnostic accuracy of DNA image cytometry and urinary cytology with cells from voided urine in the detection of bladder cancer. *Urology* 2000 Nov 1;56(5):782-6.
- (132) Wijkstrom H, Tribukait B. Deoxyribonucleic acid flow cytometry in predicting response to radical radiotherapy of bladder cancer. *J Urol* 1990 Sep;144(3):646-50.
- (133) Little B, Hughes A, Young MR, O'Brien A. Use of polymerase chain reaction analysis of urinary DNA to detect bladder carcinoma. *Urol Oncol* 2005 Mar;23(2):102-7.
- (134) Oleaga L. Los métodos de imagen en la estadificación del cáncer vesical. In: Javier Angulo Antonio Berenguer, Luzán 5 S.A. de Ediciones Madrid.. *Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica.* 2004. p. 51-8.
- (135) Malone PR. Transabdominal ultrasound surveillance for bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1989 Nov;16(4):823-7.
- (136) Arima K, Hayashi N, Yanagawa M, Kawamura J, Kobayashi S, Takeda K, et al. [The progress in diagnostic imaging for staging of bladder and prostate cancer: endorectal magnetic resonance imaging and magnetization transfer contrast]. *Hinyokika Kiyo* 1999 Aug;45(8):553-7.
- (137) Caskurlu T, Tasci AL, Sevin G, Cek M, Carbone A, Gezeroglu H. [The role of trans-rectal echography (TRE) in the evaluation and staging of bladder tumors: comparison with suprapubic echography and computerized axial tomography (CAT)]. *Arch Ital Urol Androl* 1998 Feb;70(1):1-6.
- (138) Cruz María A., Fraile E. La cistoscopia virtual en el diagnóstico de neoplasia vesical. In: Javier Angulo, Antonio Berenguer Luzán 5. S.A.deEditores Madrid. *Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica.* 2004. p. 83-8.
- (139) MacVicar AD. Bladder cancer staging. *BJU Int* 2000 Jul;86 Suppl 1:111-22.
- (140) Maldonado A, Suárez JP. La tomografía por emisión de positrones en el cáncer vesical. In: Javier Angulo, Antonio Berenguer Luzán 5, S.A.de Ediciones Madrid. *Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica.* 2004. p. 89-95.
- (141) Kosuda S, Kison PV, Greenough R, Grossman HB, Wahl RL. Preliminary assessment of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with bladder cancer. *Eur J Nucl Med* 1997 Jun;24(6):615-20.
- (142) de J, I, Pruij J, Elsinga PH, Jongen MM, Mensink HJ, Vaalburg W. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Oct;29(10):1283-8.
- (143) Bachor R, Kocher F, Gropengiesser F, Reske SN, Hautmann RE. [Positron emission tomography. Introduction of a new procedure in diagnosis of urologic tumors and initial clinical results]. *Urologe A* 1995 Mar;34(2):138-42.

- (144) Bachor R, Kotzerke J, Reske SN, Hautmann R. [Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography]. *Urologe A* 1999 Jan;38(1):46-50.
- (145) Silmi Moyano.A., Moreno Sierra.J., Blázquez Izquierdo.J., Fuentes Marquez.I. Diagnóstico endoscópico de las neoplasias de vejiga. In: Resel Estevez. L, Moreno Sierra.J.Sanida y Ediciones S.L, editor. Tratado de oncología urológica. Tomo I. 2003. p. 159-62.
- (146) Martínez-Piñero.L, Martínez-Piñero.J.A. Tratamiento del carcinoma vesical superficial. Quimioterapia local e inmunoterapia. Tratamiento del carcinoma in situ. Tratado de oncología urológica. Tomo I. 2003. p. 549-72.
- (147) Kawakami M, Ishikawa M, Furihata M, Kontani K, Kobayashi S, Iijima K, et al. Experience with flexible video cystoscope equipped with built-in high-frequency cauterizing element for transurethral resection of the bladder. *Int J Urol* 2003 Jun;10(6):356-8.
- (148) Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW. Efficacy of office fulguration for recurrent low grade papillary bladder tumors less than 0.5 cm. *J Urol* 2004 Feb;171(2 Pt 1):636-9.
- (149) Smith JA, Jr. Endoscopic applications of laser energy. *Urol Clin North Am* 1986 Aug;13(3):405-19.
- (150) Beisland HO, Seland P. A prospective randomized study on neodymium-YAG laser irradiation versus TUR in the treatment of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20(3):209-12.
- (151) Berger AP, Steiner H, Stenzl A, Akkad T, Bartsch G, Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* 2003 Feb;61(2):338-41.
- (152) Colombo R, Da Pozzo LF, Lev A, Freschi M, Gallus G, Rigatti P. Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1227-32.
- (153) Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, Rigatti P, Parma A, Mazza G, et al. Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology* 1998 Mar;51(3):506-9.
- (154) Chéchile.G.E., Martinez.P. La resección transuretral en el cáncer vesical. In: Javier Angulo, Antonio Berenguer.Luzán 5. S.A.de Ediciones Madrid, editor. Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. 2004. p. 261-73.
- (155) Gerhard Jakse, Andreas Brauers. La re- RTU en el cáncer vesical superficial. In: Javier Angulo, Antonio Berenguer. Luzán 5.S.A. deEdiciones Madrid, editor. Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. 2004. p. 274-8.

- (156) Anil Vahadilla, Mark Soloway. La quimioterapia intravesical: agentes pautas y eficacia. In: Javier Angulo, Antonio Berenguer. Luzán 5.S.A.deEdiciones Madrid, editor. Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. 2004. p. 285-92.
- (157) Messing EM, Young TB, Hunt VB, Gilchrist KW, Newton MA, Bram LL, et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology* 1995 Mar;45(3):387-96.
- (158) Prout GR, Jr., Barton BA, Griffin PP, Friedell GH. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. *J Urol* 1992 Nov;148(5):1413-9.
- (159) Gilbert HA, Logan JL, Kagan AR, Friedman HA, Cove JK, Fox M, et al. The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol* 1978 Apr;119(4):488-92.
- (160) Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995 Sep 1;76(5):833-9.
- (161) Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1992 Sep;148(3):797-801.
- (162) Soloway MS. Rationale for intensive intravesical chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1980 Apr;123(4):461-6.
- (163) Soloway MS, Ford KS. Thiotepa-induced myelosuppression: review of 670 bladder instillations. *J Urol* 1983 Nov;130(5):889-91.
- (164) JONES HC. The topical use of drugs for bladder cancer. *Proc R Soc Med* 1963 Aug;56:751-2.
- (165) Martínez-Piñeiro.L., Martínez-Piñeiro.J.A. Tratamiento del carcinoma vesical superficial. Quimioterapia local e inmunoterapia. Tratamiento del carcinoma in situ. In: Tratado de oncología urológica. Tomo I. Resel Estevez, L. Moreno Sierra, J. 2003.
- (166) Badalament RA, Farah RN. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1997 Sep;13(5):335-41.
- (167) Duque JL, Loughlin KR. An overview of the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 2000 Feb;27(1):125-35, x.
- (168) Togashi M, Shinohara N, Toyota K, Koyanagi T, Maru A, Fujieda J, et al. Prophylactic chemotherapy for primary and recurrent superficial bladder

- cancer: preliminary results. The Hokkaido University Bladder Cancer Collaborating Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30 Suppl:S21-S25.
- (169) Smith JA, Jr., Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and T1S). The American Urological Association. *J Urol* 1999 Nov;162(5):1697-701.
- (170) Merz VW, Marth D, Kraft R, Ackermann DK, Zingg EJ, Studer UE. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995 Feb;75(2):180-4.
- (171) Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1124-9.
- (172) Morales A, Nickel JC, Wilson JW. Dose-response of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. *J Urol* 1992 May;147(5):1256-8.
- (173) Joudi FN, O'donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacille Calmette-Guerin (BCG) failures. *Curr Opin Urol* 2004 Sep;14(5):271-5.
- (174) Fernando J.Bianco Jr., Harry W.Herr. Cáncer vesical infiltrante: manejo basado en evidencia clínica. In: Javier Angulo editor. Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. 2004. p. 345-56.
- (175) Meter E.Clark, John P S, Donald G.Skinner. La cistectomía radical en el cáncer vesical infiltrante. In: Javier Angulo editor. Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica. 2004. p. 357-68.
- (176) J.A.Lorente Garin, O.Bielsa Gali, R.Cortadellas Angel, A.Gelabert Mas. Tratamiento quirúrgico del carcinoma vesical. In: Resel Estevez L, Moreno Sierra J.Sanidad y Ediciones S.L, editor. Tratado de oncología urológica. Tomo II. 2003. p. 573-95.
- (177) J.Romero Fernández, A.de la Torre Tomás. Tratamiento no quirúrgico del cáncer infiltrante de vejiga. In: Resel Estevez L, Moreno Sierra J.Sanidad y Ediciones S.L, editor. Tratado de oncología urológica. Tomo II. 2003. p. 633-49.
- (178) Wajsman Z. Is there a role for radiation therapy in the treatment of invasive bladder cancer? *J Urol* 1997 May;157(5):1647-8.
- (179) Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, Schulze K, Math M, Mackillop WJ. A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 Dec 1;45(5):1239-45.

- (180) Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 15;37(2):259-67.
- (181) Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jan 1;37(1):41-9.
- (182) Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982 Apr;54(2):136-51.
- (183) Parsons JT, Million RR. Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 Apr;14(4):797-810.
- (184) Smith JA, Jr., Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997 Mar;157(3):805-7.
- (185) Almudena Zapatero, Elías López, Alfonso Cruz-Conde, Carmen Martín de Vidales. Impacto del tratamiento radioterápico en el cáncer de vejiga. In: *Cáncer de vejiga. Historia Natural. Biología. Terapéutica*. Javier Angulo, Antonio Berenguer. Luzán 5, S.A. de Ediciones. Madrid, 2004: 421-432.
- (186) Per-Uno Malmström. Quimioterapia sistémica añadida a la cistectomía en el cáncer vesical infiltrante. In: *Cáncer de vejiga. Historia natural. Biología. Terapéutica*. Javier Angulo, Antonio Berenguer. Luzán 5, S.A. de Ediciones Madrid, 2004: 416-420.
- (187) Aparicio AM, Elkhouiery AB, Quinn DI. The current and future application of adjuvant systemic chemotherapy in patients with bladder cancer following cystectomy. *Urol Clin North Am* 2005 May;32(2):217-30, vii.
- (188) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988 Mar;139(3):461-9.
- (189) C.Vera Donoso, J.F.Jiménez Cruz. Manejo de la recidiva local y generalizada después de la cistectomía radical. In: Resel Estevez, L. Moreno Sierra, J. Sanidad y Ediciones, S.L. Tratado de oncología urológica. Tomo II. 2003. p. 623-32.
- (190) Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002 Feb;41(2):105-12.
- (191) Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Altekruse SF, Lewis DR, Clegg L, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2005.

- (192) WHO histological classification of tumours of the urinary tract Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Edited by John. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabell A. Sesterhenn. IARC Press. Lyon, 2004. 10-10-2004.
- (193) Domínguez Gordillo, Adelaida África. Tesis Doctoral "Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia". Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Odontología. Departamento de Medicina y Cirugía Bucifacial. Madrid, 2006.
- (194) Matthews DE, Farewel VT. Estadística Médica. Segunda ed. Barcelona: Salvat Editores, 1990. 1990.
- (195) Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958 Oct 10;53:457-81.
- (196) Kleinbaum DC., Kupper LL., Muller k. Dummy variables in regression. In applied regression analysis and other multivariable methods. Kent Publishing Co. Boston 1988: 260-96. 1988.
- (197) Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. Am J Epidemiol 1987 Feb;125(2):319-23.
- (198) Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol 2003;14 Suppl 5:v128-v149.
- (199) Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Sep;124(9):951-62.
- (200) González Navarro A. El control de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid, 2003.
- (201) Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan M, Piccirillo JF, Kibel AS. Prognostic impact of comorbidity in patients with bladder cancer. Eur Urol 2008 Mar;53(3):581-9.
- (202) Serrano FP, Gil MP, Gil Sanz MJ, Felipe F, Allue LM, Rioja Sanz LA. [Are there any differences between the characteristics and the behavior of bladder cancer according to the age of presentation? Our experience]. Actas Urol Esp 2007 Sep;31(8):825-30.
- (203) NCDB Patterns of diagnosis and treatment for selected cancers diagnosis 1998-2005.
- (204) Lag R. et al SEER cancer statistics review, 1974-2004, National cancer Institute.

- (205) Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR. Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1302-5.
- (206) Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005 Dec;66(6 Suppl 1):4-34.
- (207) WORLD CANCER REPORT Edited by Bernard W. Stewart Paul Kleihues IARC Press Lyon 2003.
- (208) Parkin DW WSF Jeale. Cancer incidente Lyon, France: IARC 1997.2008: 423-43.
- (209) Infante C.,Rubio-Colavida JM. La prevalencia del consumo de tabaco en España. *Adicciones* 2.004 vol 16. supl.2 59-73. 2004.
- (210) Ferrán Algaba El carcinoma in situ de la vejiga urinaria en Cáncer de vejiga. Historia natural. Biología. Terapéutica. Luzán S.A.Madrid 2.004 pág 177-82. 2004.
- (211) Whelan S.L. Classification and coding in Cáncer incidence in five Continents Vol VIII International Agency for Research on Cáncer. Lyon 2.002 pág 36. 2002.
- (212) Shi B, Zhang K, Zhang J, Chen J, Zhang N, Xu Z. Relationship between patient age and superficial transitional cell carcinoma characteristics. *Urology* 2008 Jun;71(6):1186-90.
- (213) Young JL Jr, Roffers SD, Ries LAG, Fritz AG, Hurlbut AA (eds). SEER Summary Staging Manual - 2000: Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 01-4969, Bethesda, MD, 2001.
- (214) Nieder AM, Mackinnon JA, Huang Y, Fleming LE, Koniaris LG, Lee DJ. Florida bladder cancer trends 1981 to 2004: minimal progress in decreasing advanced disease. *J Urol* 2008 Feb;179(2):491-5.
- (215) Ries Lag. Bounq Jl, Charles F., Lynch, Jessica A., Davila and Charles E. Platz in Leisner MP., Lin YD., Horner (Editors). SEER Survival monograph: Cáncer survival among adults: U.S. SEER program, 1988-2.001. Patient and tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER program, NIH. Pub n° 07-6215, Cáncer of the bladder cancer Betseda MD.2.007 pág 181-92.
- (216) Liedberg F, Anderson H, Mansson W. Treatment delay and prognosis in invasive bladder cancer. *J Urol* 2005 Nov;174(5):1777-81.
- (217) Fahmy , S . Mahmud , A . Aprikian Delay in the Surgical Treatment of Bladder Cancer and Survival: Systematic Review of the Literature *European Urology*. 2.006; 50 (6): 1176 - 1182. 2006.
- (218) American Cancer Society. Cancer Facts & figures, 2.001 al 2.008, pag 18, 16, 19, 20, 19 y 20. 2001.

- (219) Collado Serra A, Solsona Narbón E., Rubio Briones J., Casanova Ramón-Borja J., IborraJuan I., Ricós Torrent JV. ¿Está justificada la cistectomía radical en pacientes mayores de 75 años? *Actas Urol Esp* 2.008; 32(3): 288-96.
- (220) Stewart B. W. and Kleihues P. *Bladder cancer* (Eds): World Cancer Report. IARC Press. Lyon 2003. pág 228-31. 2003.
- (221) Berrino F, Gatta G, Chessa E, Valente F, Capocaccia R. The EURO CARE II study. *Eur J Cancer* 1998 Dec 1;34(14):2139-53.
- (222) Francis J. Perioperative management of the older patient. In: Hazzard WR, Andres R, Bierman EL, et al, editors. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, ed. 4. New York: McGraw-Hill; 1999.
- (223) Kroenke K, Lawrence VA, Theroux JF, Tuley MR, Hilsenbeck S. Postoperative complications after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. *Chest* 1993 Nov;104(5):1445-51.
- (224) SEER Survival monograph: Cáncer survival among adults: U.S. SEER program, 1988-2.001. Patients and tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER program, NIH. Pub n° 07-6215, Cáncer of the bladder cancer Bethesda MD.2.007 pág 1-6.
- (225) Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001 Apr;165(4):1111-6.
- (226) Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001 Feb 1;19(3):666-75.
- (227) Cabeza Rodríguez A., Caballero Guerra P., Prados Losa RM. Tratamiento conservador del cáncer de vejiga *Urol Integr Invest* 2.007; 12(2):135-44.
- (228) Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003 Aug 28;349(9):859-66.
- (229) Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, Sogani PC, Fair WR, Whitmore WF, Jr., et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995 Jun;13(6):1404-8.
- (230) Herr HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol* 1999 Jul;162(1):74-6.
- (231) Malmstrom PU, Wijkstrom H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma.

Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. J Urol 1999 Apr;161(4):1124-7.

- (232) Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R, Papadopoulos T, Dunst J, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002 Jul 15;20(14):3061-71.
- (233) Rotman M, Macchia R, Silverstein M, Aziz H, Choi K, Rosenthal J, et al. Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant 5-fluorouracil infusion. Cancer 1987 Feb 15;59(4):710-4.
- (234) Russell KJ, Boileau MA, Higano C, Collins C, Russell AH, Koh W, et al. Combined 5-fluorouracil and irradiation for transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990 Sep;19(3):693-9.
- (235) Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L. Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. Br J Urol 1997 Jul;80(1):44-9.
- (236) Zapatero A, Martin d, V, Marin A, Cerezo L, Arellano R, Rabadan M, et al. Invasive bladder cancer: a single-institution experience with bladder-sparing approach. Int J Cancer 2000 Oct 20;90(5):287-94.
- (237) Arias F, Dominguez MA, Martinez E, Illarramendi JJ, Miquelez S, Pascual I, et al. Chemoradiotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 May 1;47(2):373-8.
- (238) Hussain SA, Stocken DD, Peake DR, Glaholm JG, Zarkar A, Wallace DM, et al. Long-term results of a phase II study of synchronous chemoradiotherapy in advanced muscle invasive bladder cancer. Br J Cancer 2004 Jun 1;90(11):2106-11.
- (239) Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, tendorf-Hofmann A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: a 10-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994 Sep 30;30(2):261-6.
- (240) Cobo M, Delgado R, Gil S, Herruzo I, Baena V, Carabante F, et al. Conservative treatment with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy followed by radiochemotherapy in stage T2-3 transitional bladder cancer. Clin Transl Oncol 2006 Dec;8(12):903-11.
- (241) Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 2003 Apr 15;97(8 Suppl):2115-9.
- (242) Kaufman D, Winter K, Shipley W, et al. Muscle-invasive bladder cancer, RTOG Protocol 99-06: Initial report of a phase I/II trial of selective bladder-conservation employing TURBT, accelerated irradiation sensitized with

cisplatin and paclitaxel followed by adjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2005.

- (243) Gschwend JE, Dahm P, Fair WR. Disease specific survival as endpoint of outcome for bladder cancer patients following radical cystectomy. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):440-8.
- (244) Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol* 2003 Jul;170(1):35-41.
- (245) Fahmy N, Kassouf W, Jeyaganth S, Amin M, Mahmud S, Steinberg J, et al. An analysis of preoperative delays prior to radical cystectomy for bladder cancer in Quebec. *Can Urol Assoc J* 2008 Apr;2(2):102-8.
- (246) Mydlo JH, Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: analysis of a sample and review of the literature. *Urology* 2001 Dec;58(6):864-9.
- (247) Fukui I, Yokokawa M, Ohwada F, Wakui M, Washizuka M, Igarashi S, et al. [Primary multiple malignant tumors associated with bladder cancer]. *Gan No Rinsho* 1983 Jun;29(7):823-31.
- (248) Vainrib M, Leibovitch I. Urological implications of concurrent bladder and lung cancer. *Isr Med Assoc J* 2007 Oct;9(10):732-5.
- (249) Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sreplung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR.
- (250) Chapman JA, Lickley HL, Trudeau ME, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, et al. Ascertaining prognosis for breast cancer in node-negative patients with innovative survival analysis. *Breast J* 2006 Jan;12(1):37-47.