TESI DOCTORAL

VARIABILITAT EN EL MANEIG DIAGNÒSTIC, TERAPÈUTIC I PRONÒSTIC DEL CÀNCER DE BUFETA URINÀRIA A L'ESTAT ESPANYOL. ANÀLISI DE CINC ÀREES GEOGRÀFIQUES I PER CATEGORIA D'HOSPITAL

2006

Lluís Cecchini i Rosell

Directors: Núria Malats i Riera
Antoni Gelabert i Mas

Departament de Cirurgia
Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

A l'Anna per compartir tantes coses amb mi;

Als meus fills, l'Aina, el Jan i el Martí, per ser com són;

Als meus pares, germans i tota la meva família;

Als serveis d'Urologia i als companys que m'han vist créixer: Can Ruti, la Clínica Plató i la Vall d'Hebron;

A la Núria Malats, amb qui he compartit moltes hores i discussions, i a l'Antoni Gelabert, amb qui he pogut comptar sempre;

A la Diana Puente i a l'Àlex Amorós i a tota la gent de l'IMIM que ha treballat per tirar endavant aquest treball, especialment i sense oblidar al Manolis Kogevinas;

A tots els membres i col·laboradors de la xarxa Epicuro per la seva contribució;

Al pacient anònim que ha cedit la seva història per avançar una mica més en el coneixement del càncer vesical;

I a tothom que m'hagi pogut oblidar d'esmentar, perdoneu la meva poca loquacitat.

Abreviacions:

AINE: antiinflamatori no esteroidal
BCG: bacil de Calmette-Guérin
BTA: "bladder tumor antigen", antígen del tumor vesical
CIS: carcinoma *in situ*
FISH: "fluorescence *in situ* hybridization", hibridació *in situ* per fluorescència
HGC: hibridació genòmica comparativa
IDC: imprés de recollida de dades clíniques
IHQ: immunohistoquímica
IMIM: Institut Municipal d'Investigació Mèdica
ISP: imprès de recollida de dades de seguiment
NUPBPM: neoplàsia urotelial papil·lar de baix potencial maligne
RTU: resecció transuretral
TIM: tumor invasor de la capa muscular (T2 a T4)
TNIM: tumor vesical no infiltrant de la capa muscular (Ta, T1 i Tis)

Índex

Resum 9
1. Introducció
1.1. Magnitud del problema de salut del càncer de bufeta 11
1.2. Característiques anatòmiques i histològiques de la via urinària normal 15
1.3. Característiques morfològiques, histopatològiques i moleculars del tumor vesical 18
1.3.1. Descripció macroscòpica 18
1.3.2. Classificació TNM 18
1.3.3. Tipus cel·lulars 22
1.3.4. Grau de diferenciació 23
1.3.5. Característiques moleculars 25
1.4. Factors de risc del càncer de bufeta 31
1.5. Evolució i factors pronòstics del càncer de bufeta 39
1.6. Maneig del càncer de bufeta: diagnòstic, tractament i seguiment
1.6.1. Procés diagnòstic 41
1.6.1.1. Proves d'imatge 42
1.6.1.2. Cistoscòpia diagnòstica 43
1.6.1.3. Altres proves 43
1.6.2. Procés terapèutic 45
1.6.2.1. Tractament del tumor no infiltrant de la capa muscular (TNIM) 47
1.6.2.2. Tractament del tumor infiltrant de la capa muscular (TIM) 49
1.6.3. Pautes de seguiment 53
1.7. Variabilitat geogràfica en el maneig del càncer de bufeta 54
1.8. *Estudio Español sobre los Factores Genéticos, Medioambientales y Clínicos implicados en el Cáncer de Vejiga Urinaria (*Estudi *Epicuro)* 55
2. Justificació 59
3. Objectius i hipòtesi 63
4. Material i mètodes
4.1. Disseny de l'estudi 65
4.2. Àmbit 65
4.3. Característiques dels hospitals participants 69
4.4. Població 72
4.5. Informació
4.5.1. Epidemiològica 73
4.5.2. Clínica 74
4.5.3. Anatomopatològica 75
4.5.4. Immunohistoquímica de p53 76

4.5.5. Seguiment 76
4.6. Anàlisi de les dades i poder estadístic 77
5. Resultats
5.1. Per àrees geogràfiques
5.1.1. Característiques sociodemogràfiques 81
5.1.2. Característiques tumorals
5.1.2.1. Característiques morfològiques 83
5.1.2.2. Estadi tumoral 85
5.1.2.3. Característiques histològiques 89
5.1.2.4. Característiques moleculars 92
5.1.3. Procés diagnòstic
5.1.3.1. Procés diagnòstic per la imatge 93
5.1.3.1.1. TNIM 95
5.1.3.1.2. TIM 97
5.1.4. Procés terapèutic
5.1.4.1. TNIM 100
5.1.4.2. TIM 105
5.1.5. Evolució
5.1.5.1. TNIM
5.1.5.1.1. Recidiva 110
5.1.5.1.2. Progressió a TIM 118
5.1.5.1.3. Mortalitat 124
5.1.5.2. TIM
5.1.5.2.1. Mortalitat 130
5.2. Per tipus d'hospital
5.2.1. Característiques sociodemogràfiques 139
5.2.2. Característiques tumorals 140
5.2.2.1. Característiques morfològiques 140
5.2.2.2. Estadi tumoral 142
5.2.2.3. Característiques histològiques 146
5.2.2.4. Característiques moleculars 148
5.2.3. Procés diagnòstic
5.2.3.1. Procés diagnòstic per la imatge 149
5.2.3.1.1. TNIM 150
5.2.3.1.2. TIM 151
5.2.4. Procés terapèutic
5.2.4.1. TNIM 153
5.2.4.2. TIM 158

5.2.5. Evolució
5.2.5.1. TNIM
5.2.5.1.1. Recidiva 163
5.2.5.1.2. Progressió a TIM 165
5.2.5.1.3. Mortalitat 166
5.2.5.2. TIM
5.2.5.2.1. Mortalitat 168
6. Discussió
6.1. Característiques sociodemogràfiques
6.1.1. Per àrees 171
6.1.2. Per categoria d'hospital 172
6.2. Característiques tumorals
6.2.1. Per àrees 172
6.2.2. Per categoria d'hospital 178
6.3. Procés diagnòstic
6.3.1. Per àrees 179
6.3.2. Per categoria d'hospital 181
6.4. Procés terapèutic
6.4.1. Per àrees
6.4.1.1. TNIM 182
6.4.1.2. TIM 184
6.4.2. Per categoria d'hospital
6.4.2.1. TNIM 186
6.4.2.2. TIM 187
6.5. Evolució
6.5.1. Per àrees
6.5.1.1. TNIM (recidiva, progressió a TIM, supervivència) 188
6.5.1.2. TIM (supervivència) 193
6.5.2. Per categoria d'hospital
6.5.2.1. TNIM (recidiva, progressió a TIM, supervivència) 195
6.5.2.2. TIM (supervivència) 196
6.6. Limitacions de l'estudi 197
6.7. Avantatges de l'estudi 197
6.8. Repercussions dels resultats i aplicabilitat 198
7. Conclusions 201
8. Bibliografia 205
9. Annexes 223

Introducció: El càncer de bufeta urinària és una patologia amb una alta incidència en el nostre país i que, en una gran part dels casos, esdevé una malaltia crònica, amb la càrrega que això suposa pels pacients i pel sistema sanitari. Existeix un gran variabilitat en el maneig clínic, tan en l'aproximació diagnòstica com terapèutica, que pot condicionar el pronòstic de la malaltia. En el nostre medi es disposa de pocs estudis representatius del què és la malaltia i que descriguin i analitzin l'abast d'aquest problema de salut des de la perspectiva clinicoepidemiològica.

Objectius i hipòtesi: La variabilitat existent en la pràctica mèdica pot fer que, un cop descartades les diferents proporcions entre tumors, el mètode diagnòstic, el tractament i el pronòstic presentin resultats distints en funció de l'àrea geogràfica o la categoria de l'hospital. Estudiar la magnitud d'aquesta variabilitat, les seves causes i conseqüències és l'objectiu principal d'aquest treball.

Material i mètode: En el marc de l'estudi *Epicuro*, de base epidemiològica, es va recollir informació sobre 1354 pacients amb diagnòstic *de novo* de tumor vesical provinents de 18 centres hospitalaris de cinc àrees d'Espanya. S'han analitzat les característiques sociodemogràfiques, tumorals, diagnòstiques, i terapèutiques segons l'àrea geogràfica d'origen del cas i el tipus d'hospital mitjançant proves d'associació uni- i multivariables i hem estudiat l'evolució en el temps d'aquests pacients aplicant corbes de Kaplan-Meier i regressió de Cox.

Resultats: La proporció home: dona fou de 7:1 i l'edat mitjana de 65,9 anys. El 82% dels casos eren o havien estat fumadors. Dels casos inclosos, 1278 (94,4%) eren carcinomes transicionals, 995 (78%) tumors no infiltrants de la capa muscular (TNIM) i 283 (22%) tumors infiltrants (TIM). Pel que fa als TNIM, un 70% eren Ta, un 24% T1 i un 5% neoplàsies de baix potencial maligne (NUBPM). La distribució de les característiques tumorals per àrees i categoria d'hospital van mostrar algunes diferències significatives, sobretot pel grau de diferenciació. No obstant, les diferències més rellevants es van observar en el mètode diagnòstic i en les pautes terapèutiques. L'ús de l'ecografia, de la urografia i de la TC presentaven una gran variabilitat entre àrees geogràfiques, sense que modifiques la capacitat diagnòstica. Hi havia una gran dispersió pel que fa a la indicació dels tractaments adjuvants a la RTU en el TNIM, i a l'ús de la cistectomia i la radioteràpia en els TIM per àrees, amb una variabilitat molt menor entre categories d'hospital. El temps de seguiment ha estat de 50,8 mesos de mitjana pels TNIM i de 44,4 mesos pels TIM. En aquest període de temps, la taxa de recidiva pels TNIM va ser del 35%, la de progressió a

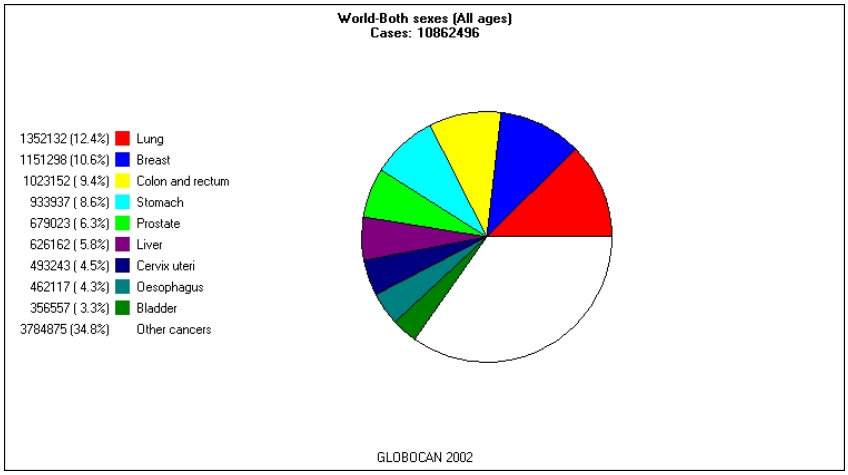
TIM del 5% i la de mort per causa del càncer de bufeta del 4%. En el grup dels TIM, la taxa de mortalitat va ser del 41,3%. L'evolució posterior dels casos va demostrar que les pautes terapèutiques aplicades modificaven el pronòstic. Tan la BCG com la QT endovesical reduïen el risc de recidiva pels TNIM, tot i que no canviaven el risc de progressió. L'àrea geogràfica o la categoria d'hospital no van ser factors independents del pronòstic, exceptuant una major mortalitat pels centres d'alta tecnologia. Pel que fa als TIM, l'ús de la cistectomia era un factor pronòstic favorable pel que fa a supervivència. L'àrea geogràfica o la categoria d'hospital no eren un factor independent del pronòstic en aquest grup.

Conclusions: Hi ha una important variabilitat en el maneig diagnòstic i terapèutic del tumor de bufeta al nostre país. Aquesta diversitat és més manifesta entre les distintes àrees geogràfiques que no pas entre les diferents categories d'hospital. Aquesta heterogeneïtat des del punt de vista terapèutic es tradueix en una variabilitat pronòstica que alhora ens permet observar un efecte beneficiós de la BCG en els TNIM en la reducció de la recidiva i de la cistectomia en disminuir la mortalitat del càncer de bufeta en el TIM, tot i que l'efecte final de les àrees i de les categories d'hospital es dilueixen. Homogeneïtzar mitjançant protocols consensuats, el diagnòstic i tractament dels pacients amb càncer de bufeta en el nostre país hauria de ser un dels objectius de les administracions sanitàries, tenint en compte la magnitud del problema de salut que representa aquesta malaltia en el nostre entorn.

1.1. Magnitud del problema de salut del càncer de bufeta

El càncer de bufeta és la novena neoplàsia, per incidència, més freqüent a nivell mundial, representant el 3,3% de tots els càncers amb 356.557 casos al 2002 (gràfic 1.1), la setena en homes amb 273.858 casos i la dissetena en dones amb 82.699 casos. És molt més freqüent en homes, essent la proporció per sexes de 3:1 a nivell mundial. La distribució per sexes al sud d'Europa és de 5:1 i a Espanya de 7:1(Ferlay et al. 2004).

Gràfic 1.1. Distribució dels diferents tipus de càncer



La incidència és més alta en països desenvolupats i, dins dels països en vies de desenvolupament, en les àrees on la infecció per *Schistosoma haematobium* és endèmica. Per àrees, la taxa ajustada pels països desenvolupats és de 19,5 casos/100.000 persones/any en homes i de 4,1/100.000 en dones. Pel sexe masculí, aquesta taxa és de 24,1 casos/100.000 persones/any a Amèrica del Nord, de 27,1 al sud d'Europa i de 33 a Espanya. Les mateixes xifres en dones corresponen a 10,9, 4,1 i 3,5. Les àrees més baixes en homes són 1,8 a Melanèsia o 1,9 al centre d'Àfrica i en dones, 0 a la Polinèsia i 0,4 a la Micronèsia. Per tant, la proporció entre l'àrea d'incidència més alta i la més baixa, independentment del sexe, és superior a 10. Aquesta diferència tan gran suggereix que factors lligats a l'àrea d'estudi, com poden ser factors ambientals i hàbits de vida, influeixen de gran manera en la presentació d'aquesta malaltia (taula 1.1.a).

Taula 1.1.a. Incidència i mortalitat del tumor vesical.

Any 2002	Incidència				Mortalitat			
	Nombre		Taxa ajust edat		Nombre		Taxa ajust edat	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Món	273858	82699	10,1	2,5	108310	36699	4,0	1,1
Països més desenvolupats	174681	50561	19,5	4,1	52133	18774	5,6	1,4
Països menys desenvolupats	98911	32060	5,3	1,6	56051	17894	3,1	0,9
Amèrica del Nord	52410	17596	24,1	10,9	9519	4341	4,2	1,4
E. Nord	13376	5071	16,9	4,9	5146	2394	6,2	2,1
E. Sud	32955	6475	27,1	4,1	9813	2482	7,4	1,3
Espanya	10705	1510	33,0	3,5	3353	723	9,1	1,4
Catalunya	1779	220	-	-	492	116	8,6	1,2
Tarragona (96-97)	164	25	33,1	4,0	-	-	-	-
Girona (94-98)	124	23	25,4	3,4	-	-	-	-

Dades de (Borràs et al. 2001; Ferlay et al. 2004)

Pel que fa a mortalitat (taula 1.1.a), 108.310 homes i 36.699 dones van morir el 2002 al món per càncer vesical. La taxa de mortalitat més alta estandarditzada per edat és al nord d'Àfrica amb 18,7 morts/100.000 habitants/any. Al sud d'Europa és de 7,4 i la mitjana dels països desenvolupats de 5,6. Pel que fa al sexe femení les mateixes dades corresponen a 3,3, 1,3 i 1,4. En general, pel que fa a la resta de països, les diferències no són tan acusades com les que s'observen en la incidència (Ferlay et al. 2004).

És degut a l'alta incidència i a la relativa baixa mortalitat que la malaltia té tendència a cronificar-se i la prevalença és més alta que la incidència. Pel que fa a prevalença, el càncer de bufeta és el quart en els països desenvolupats, amb una prevalença acumulada de 1 a 5 anys de 101 casos per 100.000 (Pisani et al. 2002). Així, s'observa primer un descens en el nombre de casos prevalents a un any mentre que a 5 anys, aquests es multipliquen per un factor de 3 i a Catalunya gairebé de 10 (taula 1.1.b).

Taula 1.1.b. Prevalença del tumor vesical.

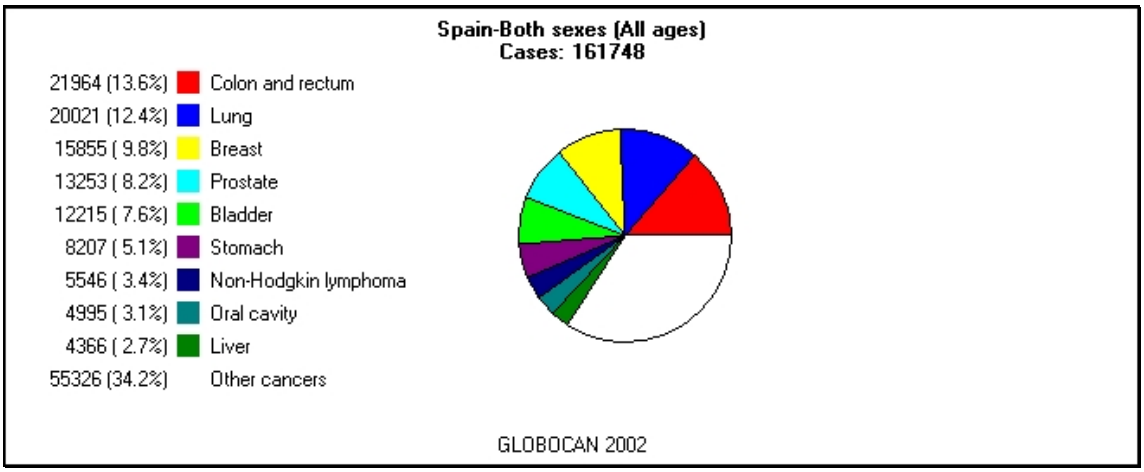
Any 2002	Casos		Prevalença			
			A 1 any		A 5 anys	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Món	273858	82699	224742	64673	860299	249966
Països més desenvolupats	174681	50561	156692	42863	622755	173352
Països menys desenvolupats	98911	32060	68050	21810	237544	76614
Amèrica del Nord	52410	17596	49759	15949	205529	66386
Europa Nord	13376	5071	11761	4028	45442	15572
Europa Sud	32955	6475	29668	5511	118513	22291
Espanya	10705	1510	9798	1300	40546	5367
Catalunya	1779	220	-	-	17274	1622

Dades de (Borràs et al. 2001; Ferlay et al. 2004)

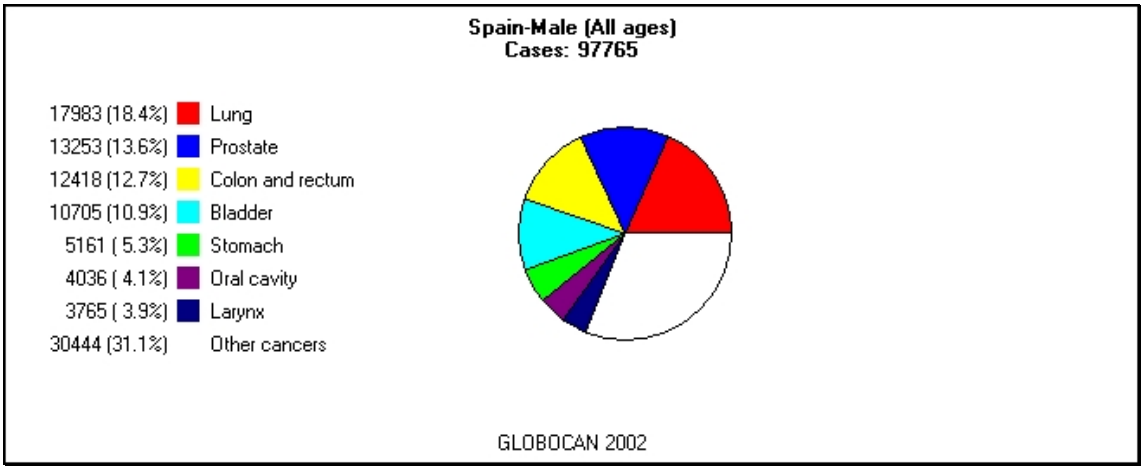
A Espanya, el tumor de bufeta és la cinquena neoplàsia en freqüència amb 12.215 casos, corresponents al 7,6% de tots els càncers (gràfic 1.1.b). És la quarta neoplàsia en homes amb 10.705 casos diagnosticats de nou d'aquest càncer l'any 2002 i una taxa d'incidència ajustada per edat de 33 casos per 100.000 habitants/any (gràfic 1.1.c). En dones, ocupa el tretzè lloc en freqüència amb 1.510 casos l'any 2002 i una taxa ajustada per edat de 3,5.

El nombre de morts en el sexe masculí va ser de 3.353 persones, essent el cinquè en freqüència amb una taxa de mortalitat ajustada per edat del 9,1. En dones hi va haver 723 morts amb una taxa ajustada per edat de 1,4. La prevalença en homes a un any és de 9.798 pacients i als 5 anys de 40.546 per 100.000 habitants (taula 1.1.b). En el Registre del Càncer de Tarragona s'aprecia un increment de la incidència entre el 1980 i 1997 del 3,2% anual en homes (Borràs et al. 2001).

Gràfic 1.1.b. Distribució de neoplàsies en ambdós sexes a Espanya



Gràfic 1.1.c. Distribució de neoplàsies en el sexe masculí a Espanya



La mortalitat per càncer està augmentant a Espanya i a l'any 1994 ja va ser la primera causa de mort en homes per sobre de les malalties cardíaques i les cerebrovasculars. Les taxes de mortalitat en homes de gairebé tots els càncers han pujat espectacularment a expenses dels tumors relacionats amb el tabac i el de bufeta, en concret, ha crescut un 121% des del període 1960-1964 (Fernández et al. 2000). Tot i això, la informació dels darrers anys mostra un lleuger descens de la mortalitat (-1,4% en homes i -1% en dones) (Borràs et al. 2001). A Espanya aquest càncer representa el 5,2% de la mortalitat per càncer, ocupant el sisè lloc.

A Astúries, àrea amb un índex elevat de consum de tabac negre i una taxa elevada de persones dedicades a ocupacions que es podrien considerar de risc, s'ha detectat un clar augment de la incidència de 11'03 a 15'10 casos /100.000 habitants/any en el període 1982-1993 (Tardón et al. 1999).

La distribució d'edats al diagnòstic (taula 1.1.c) varia segons l'àrea on s'avaluï, tot i que predomina en les edats avançades. Al nostre país, destaca la incidència en el grup d'edat més alt (62,8%).

Taula 1.1.c. Incidència per edats a nivell mundial

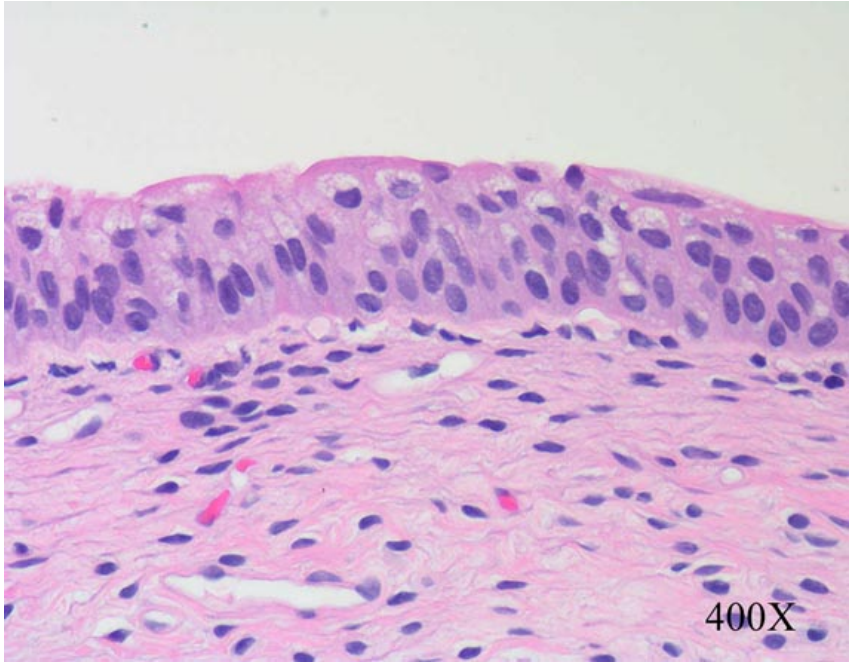
Homes (%)	**Món**	**Amèrica del Nord**	**Europa sud**	**Espanya**
< 45 anys	5,3	3	3,0	4,7
45-54 a	10,9	9,6	8,0	8,5
55-64 a	21,7	17,9	21,0	24,0
65+	62,0	69,5	68,0	62,8
Dones (%)				
< 45 anys	7,5	4,9	3,8	5,8
45-54 a	10,7	7,8	5,5	4,4
55-64 a	17,6	13,8	13,9	13,6
65+	64,3	73,6	76,8	76,2

De (Ferlay et al. 2004)

1.2. Característiques anatòmiques i histològiques de la via urinària normal

L'uroteli normal està preparat per aïllar l'orina de l'organisme i fer-lo impermeable als productes tòxics que conté. Per això està format per un epiteli de cèl·lules transicionals poliestratificat. Aquest tipus cel·lular recobreix tota la via urinària: des dels calzes renals, la pelvis, l'urèter, la bufeta, fins a la uretra. Malgrat la transformació tumoral d'aquest epiteli pot succeir de la mateixa manera a tot el tram urinari, la freqüència d'aparició de tumoracions és molt diferent, apareixent el 90% dels tumors urotelials a la bufeta.

A nivell de la bufeta és on aquest epiteli presenta la disposició més ben definida. Sobre la membrana basal s'hi disposen les cèl·lules basals, per sobre d'aquestes una sèrie de cèl·lules intermèdies disposades perpendicularment a la membrana basal i, les més superficials, unes cèl·lules paraigua que s'estenen de forma paral·lela a la membrana basal per la superfície en contacte amb l'orina. Agrupades formen un gruix de tres a set capes cel·lulars variable en funció de la localització i del grau de distensió vesical. La bufeta buida presenta múltiples plecs i la disposició de capes és més nombrosa. A mesura que s'omple, les cèl·lules es van estenent i disminueix el nombre de capes.

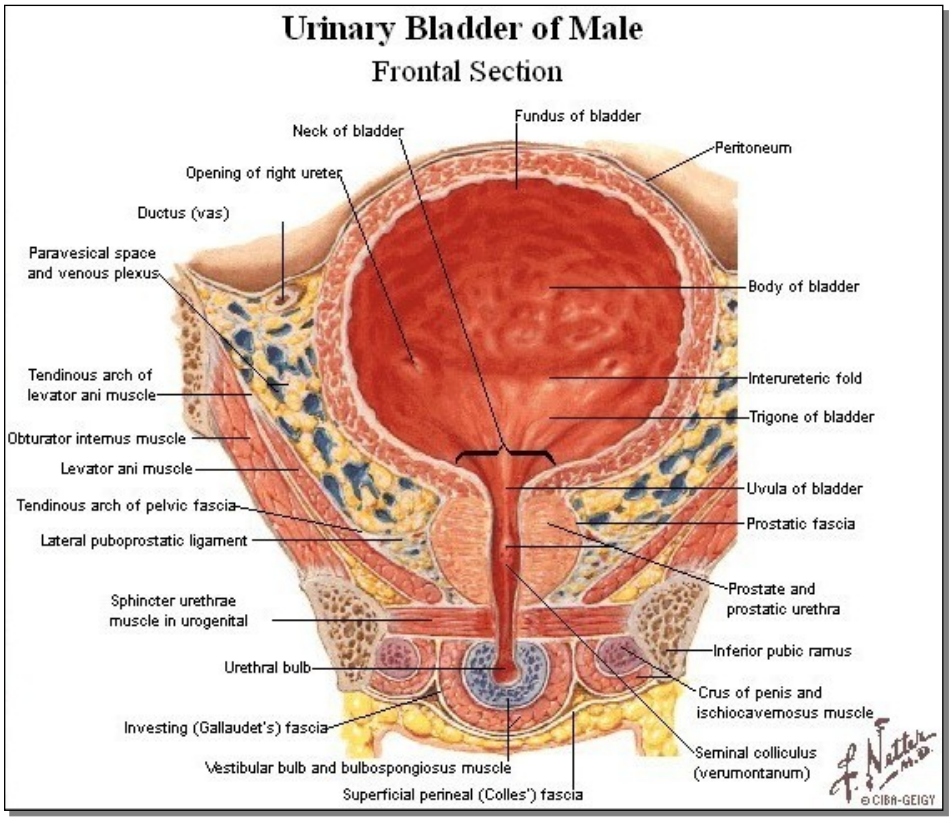


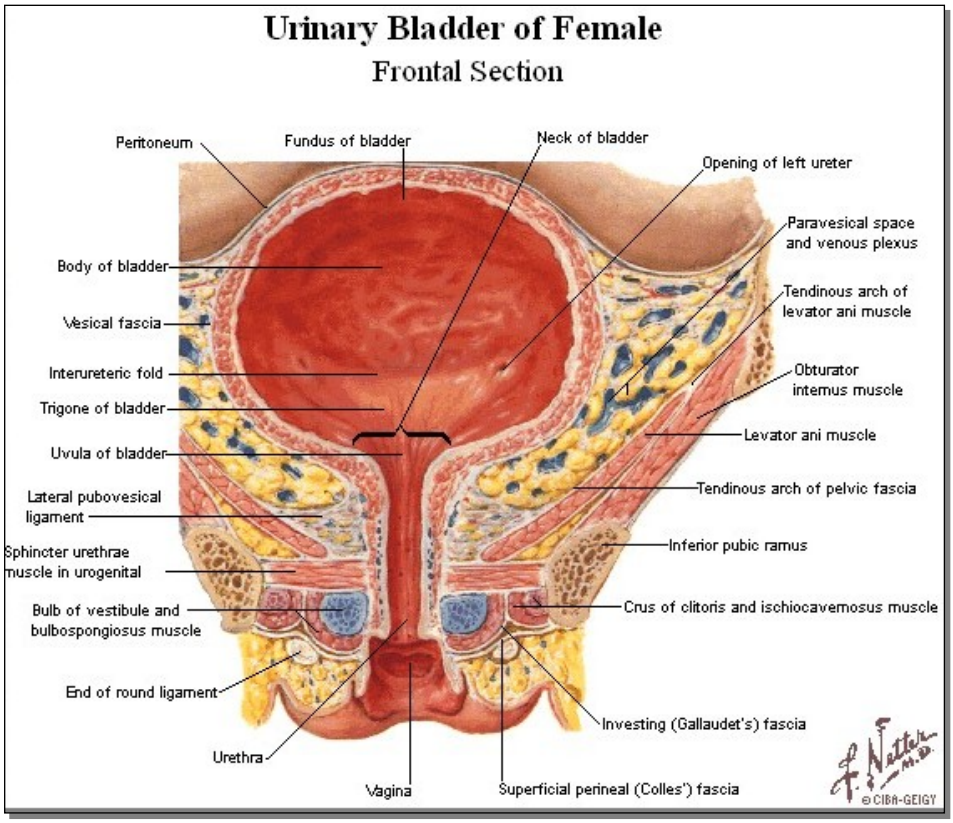
La membrana basal és la barrera funcional de l'epiteli. Per sota hi ha la làmina pròpia, la *muscularis mucosae* i la submucosa, per on circulen els vasos que la nodreixen.

Recobrint aquestes parts hi ha el detrussor o *muscularis propria*, que és el múscul encarregat de buidar la bufeta en la micció. Està format per múscul llis disposat en tres capes, la més interna amb les fibres orientades de forma longitudinal, la mitja circular i la més externa altra vegada longitudinal. D'aquestes capes, fàcilment diferenciables a nivell de coll vesical, només s'identifiquen amb claredat una interna i una externa a la resta de la bufeta.

Externament la bufeta està recoberta per teixit connectiu i adipós per on entren els vasos, limfàtics i nervis propis de l'òrgan.

Anatòmicament està en contacte per davant amb les branques òssies pubianes i la paret abdominal i per darrera amb el recte en l'home i amb la vagina i la matriu en la dona. La seva base contacta amb la pròstata en l'home. La seva cúpula està en contacte directe amb el peritoneu parietal.


Urinary Bladder of Male
Frontal Section
Fundus of bladder
Neck of bladder
Peritoneum
Opening of right ureter
Ductus (vas)
Paravesical space
and venous plexus
Body of bladder
Tendinous arch of
levator ani muscle
Interureteric fold
Trigone of bladder
Obturator internus muscle
Levator ani muscle
Uvula of bladder
Tendinous arch of pelvic fascia
Prostatic fascia
Lateral puboprostatic ligament
Prostate and
prostatic urethra
Sphincter urethrae
muscle in urogenital
Inferior pubic ramus
Urethral bulb
Crus of penis and
ischiocavernosus muscle
Investing (Gallaudet's) fascia
Seminal colliculus
(verumontanum)
Vestibular bulb and bulbospongiosus muscle
Superficial perineal (Colles') fascia
F. Netter M.D.
© CIBA-GEIGY


Urinary Bladder of Female
Frontal Section
Peritoneum
Fundus of bladder
Neck of bladder
Opening of left ureter
Paravesical space
and venous plexus
Body of bladder
Tendinous arch of
levator ani muscle
Vesical fascia
Interureteric fold
Obturator
internus muscle
Trigone of bladder
Levator ani muscle
Uvula of bladder
Tendinous arch of pelvic fascia
Lateral pubovesical
ligament
Inferior pubic ramus
Sphincter urethrae
muscle in urogenital
Bulb of vestibule and
bulbospongiosus muscle
Crus of clitoris and ischiocavernosus muscle
End of round ligament
Investing (Gallaudet's) fascia
Urethra
Vagina
Superficial perineal (Colles') fascia
F. Netter M.D.
© CIBA-GEIGY

1.3. Característiques morfològiques, histopatològiques i moleculars del tumor vesical

La descripció del tumor vesical es pot fer en tres dimensions: macroscòpica, microscòpica i molecular.

1.3.1. Descripció macroscòpica

Aquesta descripció es defineix habitualment a partir de la imatge copsada per la endoscòpia (cistoscòpia). La descripció habitual dels tumors vesicals comprèn diverses característiques. Les més comunes són l'aspecte, la forma de la base, la mida i el nombre de tumoracions. L'**aspecte** pot ser papil·lar, habitual dels TNIM, enfront de sòlid, més comú en els TIM. La seva **base** en relació amb la paret vesical pot ser pediculada o estreta enfront de sèssil o de base àmplia. La **mida** tumoral és moltes vegades poc objectiva, ja que es basa en la proporció aparent dins de la bufeta mitjançant una lent de gran amplitud. Finalment s'ha de fer constar el **nombre** o multiplicitat de les lesions en cas que n'hi hagi més d'una. Aquests paràmetres tenen valor pronòstic (Oosterlinck et al. 2001).

Altres paràmetres poden ser la vascularització, normal o anòmala, o l'aspecte de la mucosa sana.

1.3.2. Classificació TNM

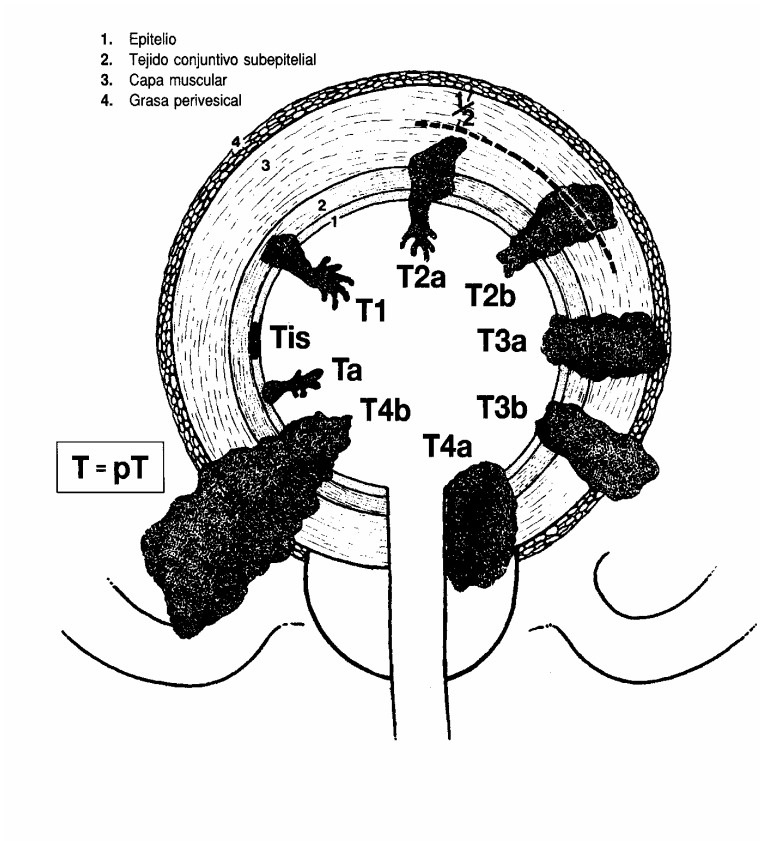
La classificació dels tumors TNM de la Unió Internacional Contra el Càncer (UICC) és un sistema internacional per la classificació del tumors malignes que descriu de forma exacta els estadis tumorals i permet la seva comparació. Des de la seva aparició al 1978 ha anat variant per adaptar-se a les necessitats de les diverses especialitats que treballen en el camp de la Oncologia. Es basa en la descripció de la extensió del tumor amb el prefix T, l'absència o presència de disseminació ganglionar amb el prefix N i l'absència o presència de metàstasis a distància amb el prefix M, tots ells seguits per un número afegit (T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3; M0, M1). Els sufixos x s'utilitzen per descriure quan no es pot determinar o no s'ha investigat la situació o l'estadi del tumor (Tx) o dels ganglis (Nx) o de les metàstasis (Mx). Actualment és el sistema de classificació més utilitzat arreu del món i permet la comparació entre sèries.

Les categories T es descriuen a la taula 1.3.2.a i en el gràfic acompanyant. Les tumoracions que no arriben a la capa muscular (Ta, T1 i Tis) s'engloben en els tumors no infiltrants de la capa muscular (TNIM) mentre que la resta formen els tumors infiltrants de la capa muscular (TIM). La categoria Tx es dóna quan manca la biòpsia o quan aquesta no és de suficient qualitat.

Taula 1.3.2.a. Descripció de les categories T.

Tx		no es pot avaluar el tumor primari
T0		no existeixen signes de tumor primari
Ta		carcinoma papil·lar no invasiu
Tis		carcinoma in situ
T1		tumor que envaeix el teixit conjuntiu subepitelial
T2		tumor que envaeix el múscul detrussor
	T2a	tumor que envaeix la capa muscular superficial (meitat interna)
	T2b	tumor que envaeix la capa muscular profunda (meitat externa)
T3		tumor que envaeix el teixit perivesical
	T3a	microscòpicament
	T3b	macroscòpicament (greix perivesical)
T4		tumor que envaeix alguna de les següents estructures: pròstata, úter, vagina, paret pèlvica o paret abdominal
	T4a	tumor que envaeix pròstata, úter o vagina
	T4b	tumor que envaeix les parets pèlvica o abdominal

Gràfic 1.3.2. Descripció de les categories T.



De *Atlas TNM* (Hermanek et al. 1997).

La descripció dels ganglis limfàtics regionals segueix les mateixes regles. Serà Nx quan no es coneix la situació ganglionar, N0 quan se sap que són negatius i N1- N3 en funció de la mida i nombre de ganglis afectats (taula 1.3.2.b).

Taula 1.3.2.b. Descripció de la categoria N

Nx	no es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals
N0	no es demostren metàstasis ganglionars regionals
N1	metàstasi en un sol gangli limfàtic de diàmetre màxim menor o igual a 2cm
N2	metàstasi en un sol gangli limfàtic de diàmetre màxim major de 2cm però menor o igual a 5cm; o en varis ganglis limfàtics cap d'ells major de 5 cm de diàmetre màxim
N3	metàstasi en un gangli limfàtic de diàmetre màxim major de 5cm

La valoració de les metàstasis es fa en tres categories: Mx quan es desconeix, M0 quan no hi ha evidència de metàstasis i M1 quan s'ha demostrat alguna metàstasi (taula 1.3.2.c).

Taula 1.3.2.c. Descripció de la categoria M

Mx	no es poden avaluar les metàstasis
M0	no hi ha metàstasis
M1	existeix disseminació metastàssica

Aquestes categories poden ser determinades de forma clínica, per l'exploració física i per imatge, o bé per demostració anatomopatològica. Quan es fa mitjançant informació anatomopatològica s'afegeix el prefix *p* davant del indicador determinat. Així, la categorització pot comprendre la combinació d'ambdós, per exemple, pT2 pN0 M0, que descriu un tumor amb confirmació patològica de T2 i d'absència d'afectació ganglionar anatomopatològica (pN0) i amb evidència clínica d'absència de metàstasis (M0).

A partir de la combinació dels tres índexs (T/N/M) es descriuen els estadis clínics de la malaltia (*American Joint Committee on Cancer (AJCC*)) (taula 1.3.2.d), que engloben grups de manifestació de la malaltia amb evolució similar i que determinen estratègies terapèutiques comunes.

L'abordatge inicial d'aquests tumors es basa en l'extirpació total o parcial per via transuretral (resecció transuretral o RTU). Les biòpsies obtingudes mitjançant la RTU obtenen material histològic fragmentat. La interpretació de l'estadificació a partir d'aquestes biòpsies té la dificultat de la falta d'orientació dels teixits, el que fa que hi hagi una possibilitat d'error en la diferenciació de categories, especialment dels Ta i els T1. Es recomana, per evitar-ho, d'utilitzar per fer l'estadificació només les papil·les tallades de

forma perpendicular a la membrana basal i que no tinguin artefactes de coagulació o fibrosi (Algaba et al. 2000).

Taula 1.3.2.d. Estadis clínics

Estadi 0a	Ta, N0, M0
Estadi 0is	Tis, N0, M0
Estadi I	T1, N0, M0
Estadi II	T2a, N0, M0
	T2b, N0, M0
Estadi III	T3a, N0, M0
	T3b, N0, M0
	T4a, N0, M0
Estadi IV	T4b, N0, M0
	Qualsevol T, N1, M0
	Qualsevol T, N2, M0
	Qualsevol T, N3, M0
	Qualsevol T, qualsevol N, M1

Cal analitzar la presència de múscul detrussor en la mostra biòpsica i descriure en l'informe anatomopatològic la seva indemnitat o no. En cas que això no sigui possible, el tumor s'ha de considerar un Tx. Quan aquesta informació no existeix pot ser degut a dues circumstàncies: una mostra inadequada o bé una descripció histopatològica insuficient. La transcendència d'aquest paràmetre hauria de fer més exigents als patòlegs respecte a la mostra obtinguda i als uròlegs respecte al informe rebut per tal de reduir al mínim l'error de mala classificació de l'estaditatge.

S'han publicat sèries comparant l'estadi per RTU versus la peça de cistectomia descobrint, en aquest subgrup de tumors de mal pronòstic que precisen de cistectomia, un infraestadiatge molt elevat (43/55 T1 per RTU eren, en realitat, ≥ T2), que s'atenuava si es valorava el grau com a factor independent del pronòstic (Cheng et al. 2000).

Hi ha controvèrsia pel que fa a la categoria T4a per afectació prostàtica degut al seu suposat mal pronòstic. Tant l'afectació superficial de la mucosa com l'afectació de l'estroma prostàtic, superficial o profund, comparteixen categoria tot i que comporten una evolució diferent de la malaltia. Aquests dos subgrups, que estarien inclosos en la categoria T4a, tenen una supervivència clarament diferenciada entre ells i també amb els pacients amb tumors, també T4, amb extensió extravesical. S'ha proposat una subclassificació diferenciada per definir l'afectació prostàtica basant-se en la ruta d'invasió, sigui per extensió directa a través de la paret vesical o bé quan el tumor és originat intrauretralment i

s'estén pels ductes cap a l'estroma que podria ser incorporada en la nova revisió del TNM (Esrig et al. 1996; Pagano et al. 1996).

1.3.3. Tipus cel·lulars

La totalitat dels teixits constituents de la bufeta poden malignitzar-se i generar neoplàsia, tot i que els tumors vesicals més freqüents són els originats a la mucosa. Dins d'aquests, i degut a la presència de diferents tipus cel·lulars, transicional (majoritari), escamós (present a l'àrea trigonal en un 40% en dones i 7% en homes), i cuboidal (en un 20% de les bufetes), poden aparèixer diversos tipus de tumors vesicals (Algaba et al. 1996).

La neoplàsia de **cèl·lules transicionals** és la més comuna, representant un 93,6% del total. És una tumoració poc freqüent per sota dels 40 anys amb una edat mitjana de presentació de 69 anys en homes i 71 en dones. La proporció home:dona és aproximadament de 4:1 en la literatura mundial, encara que en el nostre medi és més elevada. La supervivència a cinc anys, agrupant tots els tipus de tumors, s'aproxima al 80% (Lynch et al. 1995).

Les tumoracions de cèl·lules transicionals es diferencien del uroteli normal en que hi ha un augment del nombre de capes cel·lulars, apareixent estructures papil·lars sobre un eix connectiu amb pèrdua de la polaritat cel·lular. Poden tenir creixement papil·lar, sòlid o mixt. Existeix també una forma de creixement pla, anomenada carcinoma *in situ* que pot coexistir amb tumors exofítics. Sobre aquestes tumoracions poden aparèixer elements metaplàssics de tipus escamós o glandular, que es consideren variants del carcinoma de cèl·lules transicionals.

Una altra varietat és el **carcinoma escamós**, d'incidència molt variable segons les àrees geogràfiques (entre un 1 i un 7%). Segons el registre dels Estats Units (*Surveillance Epidemiology and End Results-SEER)* constitueix un 2,1%. L'edat mitjana de presentació és de 71,5 en homes i de 72 anys en dones. La proporció home:dona és de 2:1. La supervivència als cinc anys està al voltant del 35% (Lynch et al. 1995). Té relació amb la inflamació crònica vesical per cistitis cròniques, sondes permanents o litiasis. Acostuma a ser diagnosticat en estadis avançats de la malaltia i, degut a això, el pronòstic és dolent. A les àrees endèmiques de *Schistosoma haematobium*, aquesta neoplàsia és molt més freqüent, comprenent el 80% dels tumors vesicals en aquelles zones. S'associa igualment a l'ús del tabac, habitualment negre. Estudis recents atribueixen a l'esquistosomiasi el 17% dels tumors vesicals en homes, al tabac el 73% i a la combinació d'ambdós el 90% (Bedwani et al. 1998). El carcinoma escamós secundari a la infecció crònica per *S. haematobium* presenta unes característiques diferencials respecte al carcinoma escamós diagnosticat al

món occidental ja que aquell apareix en persones més joves, el grau d'anaplàsia és menor i l'agressivitat també és inferior que en el carcinoma escamós associat a altres factors de risc.

La varietat menys freqüent de tumor vesical és l'**adenocarcinoma,** amb un 1,4%. La mitjana d'edat és de 67 pels homes i 68 per les dones. La supervivència als cinc anys està al voltant del 50% (Lynch et al. 1995). Acostuma a aparèixer a la base vesical o a la cúpula de la bufeta, àrees on hi pot existir epiteli glandular o remanents de l'urac. Coexisteix, a vegades, amb *cistitis glandularis*. S'associa també a l'extròfia vesical. Solen ser poc diferenciats i de mal pronòstic en el moment del diagnòstic. S'ha de descartar sempre l'origen metastàssic de tub digestiu o de pròstata.

Existeixen altres neoplàsies vesicals menys freqüents com el carcinoma microcític o de cèl·lula petita (oat-cell), de gran capacitat metastàssica; el sarcoma, el carcinosarcoma i les metàstasis d'altres tumors a la bufeta.

1.3.4. Grau de diferenciació

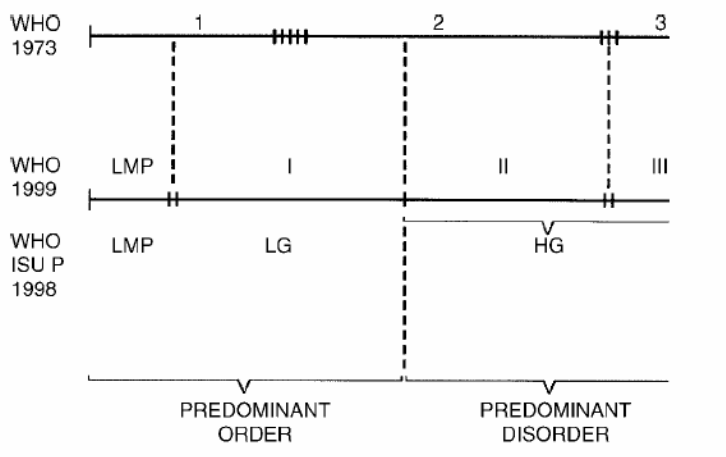
El grau de diferenciació expressa la semblança de la cèl·lula tumoral respecte la originària normal. Els canvis que presenta la cèl·lula són una expressió de l'acúmul d'alteracions genètiques que ha sofert el seu ADN. Aquestes alteracions es manifesten en una alteració de la mida nuclear, de la relació nucli/citoplasma, la forma nuclear i la pèrdua de polaritat de la cèl·lula (Algaba et al. 2000). El carcinoma de cèl·lules transicionals (CCT) pot presentar una variabilitat en el grau d'anaplàsia molt ampli, des de canvis només en el nombre de capes fins a una anaplàsia marcada. Al 1940 es va proposar una classificació (Ash 1940) en quatre graus que ha estat vigent durant molts anys. La OMS va proposar una classificació en tres graus el 1973 (World.Health.Organization 1973). Fins fa poc temps es va mantenir sense canvis la mateixa classificació histològica que es va actualitzar el 1998 (Epstein et al. 1998) i el 1999 (Mostofi et al. 1999). Bàsicament els canvis volien agrupar els diagnòstics, fent-los més adequats al comportament clínic i als coneixements moleculars, pel que van dividir-los en un grup de **neoplàsies papil·lars** i un grup de **carcinomes invasius**. L'altra novetat va ser introduir una nova variant dins de les neoplàsies papil·lars anomenada **neoplàsia urotelial papil·lar de baix potencial maligne** (NUPBPM), que agruparia aquelles lesions papil·lars que poden recidivar però no progressaran.

La classificació de consens OMS/ISUP (Epstein et al. 1998) agrupa les neoplàsies papil·lars en dos grups, de baix i d'alt grau mentre que la posterior (Mostofi et al. 1999) manté la diferenciació de tres graus d'atípia (I,II i III) aclarint, però, que el grau II pertany al grup d'alt grau d'indiferenciació. La reproducibilitat d'aquestes classificacions per sobre de la del 1973 s'ha posat en dubte en diversos treballs per la moderada concordança entre

diferents patòlegs (Yorukoglu et al. 2003; Campbell et al. 2004), preferint-ne com a més reproduïble la limitació de dos grups (baix i alt grau)(Murphy et al. 2002).

Estudis clínics certifiquen les diferències biològiques entre la categoria NUPBPM i el carcinoma de baix grau, amb menor activitat de proliferació cel·lular (MIB-1), menor positivitat per p53, menor índex mitòtic i un índex de recidiva inferior (interval lliure de malaltia de 76 enfront de 15 mesos) (Pich et al. 2001). Al mateix temps, el seu comportament seria millor, amb un 25% de recidives als 10 anys i cap progressió enfront d'un 75% de recidives i un 4% de progressió pels carcinomes de baix grau (Campbell et al. 2004).

Gràfic 1.3.4. Correspondència entre diferents classificacions de grau histològic (Busch et al. 2002).



La definició dels tumors urotelials com a **papil·lar** (neoplàsia d'uroteli en forma de papil·les) i **infiltrant** (tumor urotelial que envaeix més enllà de la membrana basal) ha estat més aviat confusor des del punt de vista urològic, ja que els tumors de la mucosa (pTa) i els que afectaven la submucosa (pT1) s'havien englobat tradicionalment per similitud de tractament, en els anomenats tumors vesicals 'superficials', terme desaconsellat pels patòlegs a partir d'aquestes revisions. Així, el T1 es considera un tumor 'infiltrant' ja que travessa la membrana basal, que és el límit anatòmic d'invasivitat dels tumors epitelials.

S'han cercat característiques que puguin diferenciar els tipus de tumors d'alt risc de progressar (p. ex. T1G3), per detectar els que tindran comportament més o menys agressiu. Un d'ells ha estat la profunditat de la invasió de la submucosa. Aquest **subestadiatge del T1G3** va ser descrit per Younes (Younes et al. 1990) revisant els seus casos, arrel de la descripció de l'existència de la *muscularis mucosae* en la bufeta urinària en una revista d'anatomia humana el 1983. Aquest autor va proposar la següent classificació anatomopatològica pels tumors T1: T1a (invasió de la làmina pròpia); T1b (invasió de la

muscularis mucosae); T1c (invasió més enllà de la *muscularis mucosae*) i la va relacionar amb la supervivència dels casos a 5 anys, que era del 75% pel T1a i T1b i del 11% per T1c. Posteriorment, a Espanya es va fer un estudi similar (Angulo et al. 1995) on també es comparava retrospectivament la supervivència en aquests grups i es proposava una nova classificació: T1a (T1a + T1b de Younes) i T1b (T1c de Younes). La supervivència als 5 anys pels tumors T1a va ser del 86% i pels T1b del 52%. Aquests resultats s'han confirmat recentment en un altre treball en el nostre medi, on es recomana demanar als patòlegs la subclassificació per poder subdividir els tumors d'alt risc i ajustar millor els tractaments (Orsola et al. 2005).

1.3.5. Característiques moleculars

Les anormalitats en la proliferació cel·lular impliquen l'activació d'oncogèns o la inactivació de gens supressors tumorals. Els oncògens actuen de manera dominant en l'aparició d'un fenotipus maligne. Diversos oncogèns semblen estar implicats en el desenvolupament del carcinoma de cèl·lules transicionals, entre ells el H-*ras*, l'*erb*- B2, el CCND1 (11q13) o el *myc*, encara que cap d'ells no té gran traducció clínica en el tumor vesical. El FGFR3 estaria implicat en els primers passos de la tumorogènesi de forma molt freqüent en els TNIM.

Els gens supressors tumorals tenen la funció de protegir la cèl·lula d'alteracions genòmiques. Molts d'ells actuen com a punt de control del cicle cel·lular de manera que, si detecten lesió de l'ADN, l'interrompen, evitant la possible mutagènesi. La seva doble inactivació (són gens recessius) pot produir la proliferació incontrolada cel·lular. Diversos gens supressors tumorals han estat descrits en el càncer vesical. Destaquen el gen del retinoblastoma (Rb), la p53, la p21, la INK4A/ARF i PTEN.

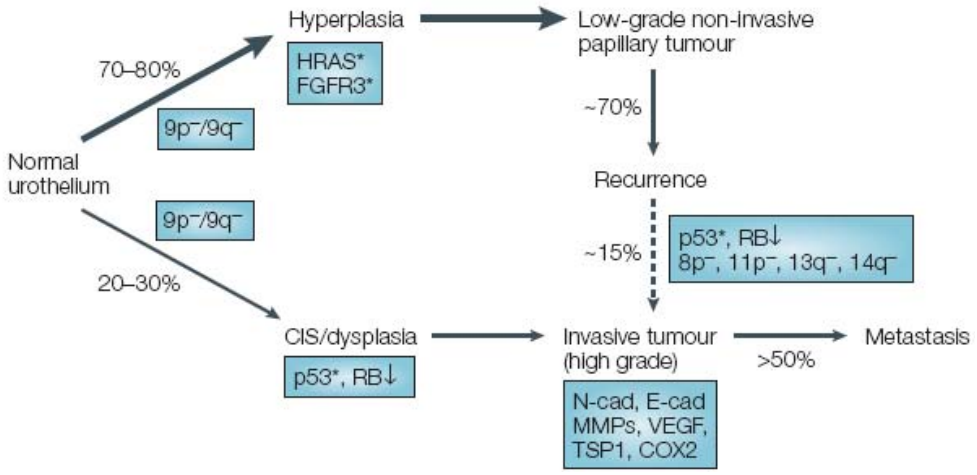
Existeixen dues rutes autoregulades pel control del cicle cel·lular, la del Rb i la de la p53. En el centre d'aquests mecanismes de control s'hi troben les proteïnes codificades pel INK4A/ARF, la p16 i la p14ARF. Aquestes vies estan relacionades entre elles i es troben alterades en molts tipus tumorals.

Diverses regions del genoma que presenten pèrdues d'heterogenicitat no aleatòries i que han estat confirmades per HGC, contenen potencials gens supressors tumorals que encara estan per identificar. Les delecions del cromosoma **9q** són comunes, associades a altres alteracions en alguns T1 i en molts T2, o com a única alteració en els carcinomes Ta de grau 1. És molt probable que aquesta regió contingui gens que puguin explicar la patogènesi de la malaltia, com els mencionats INK4A/ARF i possiblement altres que estan per definir. Estudis realitzats en el nostre àmbit mitjançant HGC confirmen la pèrdua del 9q en 50% dels casos (Rigola et al. 2001). La mateixa situació en una fase una mica més

prematura d'investigació es troba en el **8p**, present en més del 53% dels CCT invasors de la muscular, i el **4p**, alterat en el 22% de tots els CCT (Knowles 1999). Delecions del cromosoma 9 apareixen en més de la meitat dels càncers vesicals i en el 9p es troben els loci **INK4A/ARF** (p14 i p16) i **INK4B** (p15). Aquestes tres proteïnes són reguladores restrictives del cicle cel·lular i la seva transfecció *in vitro* en línies cel·lulars tumorals transicionals defectuoses del INK4A demostren pèrdua del creixement i de la tumorogenicitat (Wu et al. 1996). Les implicacions pronòstiques d'aquestes alteracions no s'han estudiat en detall.

De la mateixa manera que hi ha dues entitats clíniques dins del càncer vesical, el tumor Ta/T1, que habitualment recidiva, i el tumor que envaeix la capa muscular, amb ràpida progressió, també hi ha dues vies d'alteracions genètiques. Actualment es proposen al menys dues vies genètiques de desenvolupament i progressió pel càncer de bufeta (fig. 1.3.5).

Fig. 1.3.5. Vies genètiques pel desenvolupament del càncer vesical



De (Wu 2005)

Així el model genètic (fig. 1.3.5) per l'aparició de tumors transicionals superficials (Ta) seria mitjançant la pèrdua d'heterozigositat del cromosoma 9, molt comuna en ells (entre un 34% (Spruck et al. 1994) a >50% (Knowles 1999), a través de la via d'**hiperplàsia urotelial → carcinoma transicional papil·lar**. En canvi, els tumors que debuten de forma invasiva, que sovint s'associen a CIS, contenen gran quantitat d'alteracions genètiques. Entre elles cal destacar la mutació de la p53 i la pèrdua d'heterozigositat de 3p, 6q, 8p, 13q i 17p. El model genètic de progressió tumoral d'aquestes lesions seria **atípia urotelial → displàsia / CIS → carcinoma transicional invasor** (Knowles 1998; Bernués et al. 1999). La pèrdua d'heterozigositat del 17p i la mutació de l'al·lel remanent de p53 en el grup dels Ta apareix només en un 3%, mentre que en l'atípia severa o CIS es troba en un 65% i en el TIM en un 51% . El T1 es manté en

una posició intermèdia, un 32% (Spruck et al. 1994). Mitjançant HGC s'ha vist que el grup de tumors mínimament invasius (T1) ja presenta moltes més alteracions que els no invasius (Ta) (Richter et al. 1997). En la mateixa línia, en material tumoral del nostre medi, s'ha trobat associació entre estadis i grau i diverses alteracions genètiques. Això permet agrupar diversos grups de desordres suggerint que alguns canvis cromosòmics són acumulatius al créixer l'estadi i d'altres són propis dels tumors invasius (Prat et al. 2001).

Així el desenvolupament d'una neoplàsia des del seu inici fins a la constitució d'un fenotipus amb capacitat metastàssica és degut a l'acúmul de seqüències d'alteracions genètiques (Spruck et al. 1994).

L'alteració del gen de la **p53**, situat al cromosoma 17 (17p13.1), precisa la pèrdua d'heterozigositat al 17p i la mutació del restant al·lel de la p53. Aquesta inactivació és una de les alteracions genòmiques més freqüents en el càncer en general i en el vesical en particular. S'ha descrit en una gran proporció dels tumors invasors de la capa muscular i en una freqüència inferior en els superficials. La proteïna alterada producte d'aquest gen s'acumula en el citoplasma i esdevé detectable per immunohistoquímica (IHQ), que en una cèl·lula normal no ho seria (Cordon-Cardo et al. 1994). La tinció nuclear de la p53 per IHQ està fortament associada amb les alteracions de la seqüència de bases del gen p53 (Esrig et al. 1993; Cordon-Cardo et al. 1994). Existeixen diverses tècniques i reactius (antisèrums, mAb1801, mAbDO1 i mAbDO7) per la seva determinació. La possibilitat d'obtenir l'estat d'inactivació del p53 de manera senzilla per IHQ ha estimulat la investigació en aquest camp. Els resultats i conclusions dels múltiples treballs presenten divergències considerables, específicament pel que fa al procés de tinció, a l'obtenció de l'antigen, els anticossos a usar i els valors de tall òptims (Schmitz-Drager et al. 2000). Alguns autors donen habitualment com a valor significatiu la tinció de més del 20% de les cèl·lules tumorals (Cordon-Cardo et al. 1994) encara que hi ha una gran variabilitat en la literatura, entre 0 i 40% (Schmitz-Drager et al. 2000). Altres autors tendeixen a fer constar qualsevol grau de tinció en una escala de categories: -: no reactivitat nuclear; +/-: àrees focals de positivitat (1-10%); +: reactivitat nuclear heterogènia (10-50%); ++: reactivitat nuclear intensa i homogènia (50-100%) (Esrig et al. 1993). Malgrat tot l'esforç, temps i recursos invertits en els darrers anys per múltiples grups de recerca per confirmar les primeres troballes d'Esrig (Esrig et al. 1993) pel que fa al valor predictiu de progressió d'aquest marcador, les evidències no apunten a que la sobreexpressió nuclear de p53 sigui un factor pronòstic independent en el càncer de bufeta (Malats et al. 2005) com tampoc ho és en altres neoplàsies (Kyzas et al. 2005; Munro et al. 2005). Un estudi sobre 243 pacients a qui se'ls hi va practicar una cistectomia va mostrar diferències significatives pel que fa a tinció de p53, donant-li valor pronòstic de recidiva i de supervivència independent de l'estadi i el

grau (Esrig et al. 1994), no obstant, els resultats no han pogut ser replicats de forma consistent.

Des del punt de vista terapèutic, semblaria que els tumors amb una p53 funcional puguin entrar en apoptosi més fàcilment i respondre millor a la quimioteràpia o radioteràpia però pacients amb alteracions de p53 responen millor a les teràpies amb cisplatí (Cote et al. 1998). Aquestes suggerències sobre la seva potencial aplicació en la clínica han propiciat el disseny d'estudis basats en les característiques de la p53 per associar quimioteràpia al tractament radical amb cistectomia, que estan pendents d'avaluar els seus resultats (Mitra et al. 2005).

La **MDM2** és una oncoproteïna que participa en la degradació del p53. Un 30% dels carcinomes urotelials sobreexpressen MDM2. Aquesta sobreexpressió podria fer inefectiva l'acció de la p53 sense precisar de cap alteració en la seva estructura.

El **p21** és un efector en la cadena posterior al p53. La p21 es considera alterada quan menys del 10% de cèl·lules es tenyeixen per IHQ. Els pacients amb alteracions de la p53 que també presenten alteracions de la p21 tenen pitjor pronòstic que els que mantenen els nivells d'expressió. Fins i tot el manteniment de l'expressió de p21 podria reduir els efectes nocius de l'alteració de la p53 pel que fa a progressió (Stein et al. 1998).

Les alteracions del **Rb** són més freqüents en els tumors d'alt grau i estadi. La presència d'aquesta proteïna també és detectable per IHQ. El patró de tinció de la cèl·lula normal és heterogeni, mentre que s'interpreten com a patològiques, per la seva correspondència amb un pitjor pronòstic, tan l'absència de tinció (0%) com la tinció homogènia (>50%) (Cote et al. 1998; Grossman et al. 1998).

Es dedueix de l'esquema de funcionament d'aquestes proteïnes que una alteració complerta de les vies precisaria de la inactivació del Rb o l'INK4A i de la p14/ARF o la p53. L'alteració solitària de la p53 o de la pRb durà a una certa pèrdua de control del creixement però el fenotipus serà menys agressiu que quan estan alterades les dues vies. Diversos estudis ja han demostrat que les alteracions de la p53 i la pRb tenen un efecte cooperatiu negatiu sobre la progressió i la supervivència en TNIM (Cordon-Cardo et al. 1997; Grossman et al. 1998) i en TIM (Cote et al. 1998). S'ha detectat un increment lineal pel que fa al risc de progressió i de recidiva dins dels TNIM entre tres grups fenotípics: els que presenten una expressió normal de les dues proteïnes, els que tenen alterada una de les dues proteïnes i un tercer grup amb alteració de les dues proteïnes de forma conjunta (Cordon-Cardo et al. 1997). S'ha estudiat la relació de l'alteració d'aquestes dues proteïnes en el T1 amb la intenció d'estratificar aquest tipus de tumor, detectant taxes de progressió significativament més altes en els que presentaven expressió anormal en una o les dues proteïnes i sense

trobar cap cas de progressió en els pacients sense alteracions en la p53 i la pRb (Grossman et al. 1998). La valoració d'aquests dos marcadors, realitzat sobre tumors que van precisar de cistectomia, confirma la relació negativa pel que fa a pronòstic de l'alteració associada de la p53 i la pRb i apareixen taxes intermèdies pels que n'expressen només una de les dues (Cote et al. 1998).

La combinació dels efectes de l'expressió de p53, p21 i pRb en la progressió semblen ser sinèrgics. Aquesta expressió utilitzada com a determinant de categories (cap afectat, 1, dos, tres o quatre afectats) van mostrar una escala creixent pel que fa a recidiva (de 23% a 93%) i a supervivència (de 68% a 8%). Aquesta predicció és molt bona pels tumors amb alteracions dels tres gens però segueix essent difícil predir els resultats dels pacients amb tumors amb poques alteracions (Chatterjee et al. 2004).

És evident que no detectar una inactivació del p53 no exclou que aquesta via estigui alterada en passos successius de la ruta efectora (p. ex. p21, mdm2, etc.). Possiblement el mètode del futur residiria en la utilització de bateries de proves que analitzessin les rutes, els seus reguladors i les seves interconnexions. L'alteració d'un sol pas és improbable que doni una resposta suficient per guiar als clínics (Zlotta et al. 2000).

La identificació de marcadors genètics poden ser molt útils pel diagnòstic i el seguiment d'aquests pacients (Knowles 1999). Tenint en compte les característiques moleculars del tumor vesical, descrites prèviament, alteracions genètiques diferents poden actuar sobre el mateix punt de control i facilitar l'aparició de tumors amb igual fenotipus. Als estudis basats en un únic gen com a marcador pronòstic els hi manca poder predictiu per poder ser aplicats a casos individuals. Per això caldrà examinar l'alteració de diversos gens en els estudis de CCT, incloent-hi els probables oncogèns i gens supressors tumorals encara pendents d'identificar. La situació es simplificarà quan coneguem completament els canvis que apareixen i es pugui usar com a marcador l'efector final d'una ruta. En aquesta situació ideal, l'anàlisi d'un sol marcador ja ens determinaria un fenotipus concret. Un exemple d'això és la citoqueratina 20 (CK20). Aquesta proteïna s'expressa normalment només en les cèl·lules superficials de l'uroteli i algunes intermèdies i és fàcilment detectable per IHQ. L'alteració de la diferenciació normal de l'uroteli s'acompanya d'una pèrdua de restricció d'aquesta proteïna, apareixent en totes les capes. L'estudi de la distribució de CK20 permet diferenciar de forma objectiva dos grups en els tumors que afecten només la mucosa (papil·loma, NUBPM i Ta), un grup que no recidivarà, i un altre que precisarà més controls clínics per detectar precoçment la probable recurrència (Harnden et al. 1999).

Actualment els avenços tecnològics han permès la creació dels microxips de teixit i els de DNA o d'expressió. Els microxips de teixit permeten fer una tinció IHQ en múltiples tumors alhora, fent-se la lectura de forma informatitzada, el que agilitza el procés. Els

microxips d'expressió permeten analitzar l'expressió de múltiples gens d'un tumor i comparar-la amb teixit no tumoral. Els resultats es contrasten amb l'evolució clínica per poder obtenir el perfil genòmic concret predictor del comportament de la malaltia. Aquest mètode permet una classificació objectiva i reproduïble que complementa l'estadificació anatomopatològica indicant el risc de progressió de la malaltia i la identificació de dianes moleculars específiques tributàries de teràpies específiques. Això permetrà eventualment tractaments ajustats individualment al perfil molecular de cada pacient, disminuint la morbilitat (Mitra et al. 2005).

Ja s'han realitzat estudis per classificar tumors vesicals mitjançant l'anàlisi de molts gens en paral·lel (primer 1767 gens diferenciats entre cel·lularitat normal i neoplàsica, acotats als 88 més diferenciats relacionats amb càncer fins assolir un model amb 32 gens), aconseguint diferents agrupacions de gens que corresponien una a tots els Ta GIII, una altra que agrupava Ta GIII d'alta recurrència i T2+, una agrupació associada als tumors amb diferenciació escamosa i una darrera relacionada amb factors d'angiogènesi sobrexpressats en els T2+ i alguns Ta GIII amb CIS. Aquesta informació addicional permetria en alguns casos detectar l'alta agressivitat del tumor, no previsible pels mètodes convencionals i, fins i tot, seleccionar els casos susceptibles de rebre tractaments amb fàrmacs dirigits a dianes moleculars (Dyrskjot et al. 2003).

Pel que fa a l'origen clonal o multifocal del càncer vesical, els estudis genètics semblen indicar que la teoria de l'origen clonal, a partir d'una cèl·lula alterada que es dissemina localment, és la més corrent. S'ha determinat que l'inactivació del cromosoma X en els distints tumors múltiples de peces de cistectomia en dones és comuna entre ells, el que va a favor d'un origen clonal. Encara més, l'alteració del cromosoma 9q és en el mateix al·lel en els diferents tumors mentre que l'al·lel mutat en els cromosomes 17p i 18q, fet tardà en la progressió tumoral, no és comú en diferents lesions de la mateixa pacient. Això fa pensar en un origen únic de la tumoració que després s'estén i incorpora nous canvis genètics (Sidransky et al. 1992). L'aparició de tumoracions de diferent origen clonal també ha estat descrita però en una freqüència inferior al 20% dels casos (Spruck et al. 1994; Takahashi et al. 1998). La variació del grau de la reducció del senyal per pèrdues d'al·lels en les mateixes mostres de ADN no és infreqüent, el que pot indicar presència d'heterogeneïtat intratumoral (Bernués et al. 1999). Part de la discrepància d'aquests estudis pot explicar-se per la diferència d'estadis/grau dels tumors analitzats ja que l'acumulació d'errors genètics que es produeix en els càncers infiltrants durant la seva evolució, que pot fer que existeixi variabilitat de l'ADN intratumoral, no es presenta en els de baix grau. S'ha observat una concordança superior al 90% entre línies cel·lulars separades de l'hoste als 6 i als 11 mesos, pel que es dedueix que la majoria de canvis genètics en les cèl·lules metastàssiques ja han succeït en la fase preclínica (Tsao et al. 2000).

1.4. Factors de risc del càncer de bufeta

Diverses exposicions ambientals s'han associat a l'aparició de càncer vesical. Més del 50% dels tumors vesicals en homes i el 30% en dones poden atribuir-se al consum de tabac, apuntant a la participació d'amines aromàtiques i, possiblement, d'hidrocarburs policíclics aromàtics en la seva carcinogènesi. Existeix igualment una relació clara de certes ocupacions en les quals s'utilitzen o hi ha exposició a productes carcinògens, com les amines aromàtiques, en els processos de fabricació. Sembla que factors dietètics també tinguin a veure amb el risc d'aparició d'aquest tumor, intervenint-hi el volum de líquid ingerit diàriament, l'aigua clorada, l'hàbit de prendre cafè o begudes amb alcohol, les vitamines o alguns fàrmacs. A continuació es descriuen les evidències actuals sobre els factors de risc del càncer de bufeta (Silverman et al. 1996; Kogevinas et al. 2002).

Tabac

L'associació de tumor de bufeta amb el tabaquisme és coneguda des de fa dècades havent-se demostrat de forma consistent en diversos estudis cas-control i de cohorts (Brennan et al. 2000; Zeegers et al. 2002). A part de les amines aromàtiques, de conegut poder carcinògen, especialment la 4-aminobifenil i la 2-naftilamina, hi ha altres components, com els hidrocarburs policíclics aromàtics, que també poden tenir una activitat mutàgena. Pel que fa a la dosi efectiva, hi ha un clar augment en el nivell de risc a partir de les deu cigarretes per dia que s'estabilitza fins que no se superen les 40-60 cigarretes per dia. El risc de càncer vesical en els fumadors és tres vegades més alt que en els no fumadors i augmenta amb el nombre de cigarretes i la durada de l'hàbit de fumar (Zeegers et al. 2002). El risc és més alt en individus que fumen tabac negre (Vineis et al. 1988; Momas et al. 1994), cigarretes sense filtre i d'alt contingut en nicotina (Lopez-Abente et al. 1991). El risc pels exfumadors és el doble dels no fumadors i no s'ha pogut demostrar un augment de risc de càncer de bufeta relacionat amb l'exposició a fum del tabac ambiental (Zeegers et al. 2002) .

L'edat d'inici precoç en l'hàbit sembla tenir relació amb un risc més elevat en alguns estudis (Vineis et al. 1988; Kunze et al. 1991; Momas et al. 1994) mentre que en altres no (Lopez-Abente et al. 1991; Zeegers et al. 2002). La inhalació profunda del fum es relaciona clarament amb la malaltia, especialment en el grup de fumadors de tabac negre (Lopez-Abente et al. 1991).

El benefici de deixar de fumar és immediat i es redueix el risc pels exfumadors d'un 30 a un 60% en comparació amb els fumadors tot i que segueix essent superior al dels que no han fumat mai. No està clar que el risc pugui disminuir mai a nivells de no fumadors, doncs fins a deu anys després d'abandonar l'hàbit tabàquic es detecta un risc més alt en els

exfumadors. Fins als 20-30 anys no es normalitzaria el risc, suggerint que el tabac pugui estar implicat en els estadis inicials i tardans de la carcinogènesi i que aquests canvis es mantenen en l'uroteli durant molt temps. L'efecte nociu del tabac sembla ser el mateix pels homes i per les dones (Puente et al. 2006). L'augment de l'hàbit tabàquic en les dones s'ha traduït en un augment paral·lel de la incidència de tumor vesical en la dona.

S'ha calculat el risc de recidiva en els pacients que no deixen de fumar en una HR de 1,4 (IC 95% 1,03-1,91) (Fleshner et al. 1999). No s'ha trobat relació entre tumors no infiltrants o infiltrants o el grau d'anaplàsia amb l'hàbit tabàquic (Jensen et al. 1987).

El risc pels fumadors de pipa o de cigars seria més alt que pels no fumadors (OR 1,9, IC 95% 1,2-3,1) i 2,3 (IC 95% 1,6-3,5) respectivament, tot i que és més baix que en fumadors de cigarretes (OR 3,5, IC 95% 2,9-4,2), fet que es pot relacionar amb diferents formes de fumar, inhalant menys fum o usant menor quantitat de tabac (Pitard et al. 2001).

El risc del tabac, lògicament, pot estar modificat per factors exògens (ingesta d'antioxidants) i endògens (capacitat individual d'activar/desactivar carcinògens).

Exposicions ocupacionals

Hi ha diverses ocupacions i exposicions ocupacionals a productes químics relacionades amb un risc augmentat de càncer de bufeta. S'ha detectat relació amb la fabricació de tints i colorants, fabricació de cautxú, cuir, pintura i en els conductors de camions. Sembla que la causa són les amines aromàtiques (especialment la 2-naftilamina i la bencidina) que participen en la manufactura de tints i colorants. L'acció de la 2-naftilamina és òrgan-específica i produeix càncer vesical en totes les espècies animals provades (Hicks 1982).

En un estudi de cohort a Itàlia amb 664 treballadors de la indústria de colorants exposats a aquests carcinògens, es va detectar una mortalitat per càncer de bufeta 46 vegades superior a l'esperada. Es van estudiar i comprovar diversos factors temporals, com que els que treballaven directament en la producció d'amines aromàtiques tenien un risc més elevat que els que hi intervenien de forma intermitent o que el risc més alt era pels treballadors exposats als carcinògens a edats més precoces (Decarli et al. 1985; Piolatto et al. 1991).

No està clar que el risc dels treballadors d'aquestes indústries que han estat exposats a carcinògens, malgrat s'hagin variat els processos de fabricació i ja no hi estiguin en contacte, pugui disminuir als basals de la mateixa manera que succeeix en els exfumadors. És per això que aquests treballadors són tributaris de seguiment per identificar nous casos incidents a llarg termini.

Hi ha altres professions com els conductors de camions o els vigilants que presenten un risc més elevat. Podria estar en relació amb la inhalació de fums de la combustió del gas-oil però també comparteixen l'hàbit d'evitar miccions freqüents, sense descartar un efecte confusor residual del tabac.

Els estudis en dones són més escassos degut a la menor incidència de la malaltia en aquest sexe. Per altra banda, moltes de les ocupacions més relacionades amb la malaltia són més prevalents en homes (p. ex. camioners). En un estudi combinat d'onze estudis cas-control europeus s'han detectat risc ocupacional en algunes ocupacions com treballadores del metall, fabricants d'eines, treballadores del tabac, agricultores, sastres i costureres, venedores i classificadores de correu. Estimen els autors que un 8% dels càncers vesicals en dones poden atribuir-se a l'ocupació (Mannetje et al. 1999).

Consum d'aigua i freqüència miccional

Hi ha dues teories que pretenen explicar la relació de la ingesta d'aigua i la freqüència miccional amb l'efecte mutagen de l'orina. Per una banda, evitar una micció freqüent fa que l'epiteli de la bufeta estigui més temps en contacte amb els carcinògens urinaris. Per l'altra, la distensió vesical disminueix el gruix de l'epiteli transicional fent que la orina entri en contacte amb les cèl·lules basals, que són més sensibles als mutàgens, amb el mateix efecte final. És per això que sembla lògic que la ingesta abundant d'aigua estigui relacionada amb un risc més baix de tumor vesical ja que dilueix els mutàgens i força l'augment de freqüència miccional mentre que un hàbit de miccions poc freqüents pugui tenir un efecte contrari.

Malgrat aquests raonaments, els resultats dels treballs són contradictoris. Els estudis inicials que havien abordat aquest efecte (Jensen et al. 1986; Kunze et al. 1992) obtenien riscs relatius elevats pel càncer vesical en persones amb una ingesta elevada de líquids. En canvi, les dades del *Health Professionals Follow-up Study* (Michaud et al. 1999), realitzat a Estats Units seguint una cohort de 49.909 persones durant un període de deu anys, mostraven un factor protector de la ingesta abundant de líquids. Aquest factor protector era lleugerament superior per la ingesta d'aigua (RR 0,51; IC 95% 0,32-0,80) comparat amb altres líquids (RR 0,63; IC 95% 0,39-0,99), tot i que seguia essent un factor de protecció. Els resultats i la grandària mostral semblarien donar més força a aquest darrer treball. Els estudis anteriors eren metodològicament correctes però podrien contenir algun biaix. Una explicació de la controvèrsia seria que els estudis previs s'havien realitzat en àrees (Dinamarca i Alemanya) amb una elevada ingesta de cervesa. La composició de les cerveses de diferents àrees són molt variades i poden contenir nitrosamines en grau variable. En l'estudi alemany el consum elevat de cervesa (més de 600ml per dia) augmentaria el risc (OR 2,5) i el de més de 5 tasses de cafè també (OR 2). Podria ser que tan la cervesa com el

cafè participessin en la mutagenicitat de l'orina però també que la ingesta elevada de líquids estaria predominantment determinada pel consum de cervesa i cafè. En l'estudi americà s'analitzaren separadament els diferents líquids i no hi havia cap beguda, ni els sucs de fruita ni tampoc la cervesa consumida als EUA, que tingués una associació estadísticament significativa amb el càncer vesical i sí que la tenia, com a factor de protecció, el volum total de líquids ingerit.

La valoració d'aquest factor protector de la ingesta líquida abundant es fa més complexa quan altres estudis van trobar un risc elevat associat a la ingesta d'aigua clorada, especialment en homes que haguessin fumat (Cantor et al. 1998). La cloració de l'aigua pública genera uns subproductes clorats similars als que s'usen en el rentat en sec (trihalometans) i que tenen potencial carcinogen. En l'estudi dels *Health Professionals* es va afegir aquest ítem en els qüestionaris dels anys 1993 i 1994, determinant que un 78% dels enquestats bevien aigua de l'aixeta però, malgrat això, l'associació inversa entre l'ingesta d'aigua i el risc de càncer vesical es mantenia a totes les regions dels Estats Units. En l'anàlisi de diversos estudis que analitzaven l'efecte dels productes derivats de la cloració de l'aigua, sembla que el risc global estimat en una metanàlisi seria del 1,2 (IC 95% 1,1-1,4) (Goebell et al. 2004). Per tant, és molt difícil de diferenciar la influència de la cloració de l'aigua com a factor de risc quan l'augment de líquids és un factor protector i aquest efecte nociu pot manifestar-se a molt llarg termini (Michaud et al. 1999). El factor protector es manté tant si s'analitza el grup de fumadors com el de no fumadors i, si tenim en compte que la carcinogènesi augmenta amb el temps de contacte de l'orina i els seus metabòlits amb la mucosa vesical, els que es beneficiaran més d'una ingesta de líquids elevada serien els fumadors.

L'arsènic a baixes dosis sembla ser un clar carcinògen de diversos òrgans, entre ells la bufeta. Les àrees on beuen aigua de pous amb traces d'aquest mineral presenten un risc de càncer vesical deu cops més elevat (Chen et al. 1992). L'orina és la via principal d'eliminació de l'arsènic de l'organisme.

Pel que fa a l'efecte que pugui tenir l'ingesta elevada de líquids com a factor protector de la recidiva tumoral, no sembla que existeixi un factor de protecció en els pacients ja diagnosticats de càncer vesical, fet que pot estar relacionat amb la persistència de les lesions epitelials i la seva irreversibilitat en el temps (Donat et al. 2003).

Cafè

Malgrat algun treball havia relacionat la ingesta de cafè amb un risc elevat de càncer de bufeta, això no s'ha confirmat en múltiples estudis dissenyats específicament per analitzar aquest factor. Es va avaluar la recerca existent de casos-control (Viscoli et al.

1993) recopilant 35 treballs. Analitzant els 8 estudis que complien els requisits que determinaven els autors per poder-los comparar, es concloïa que no hi havia un risc augmentat en les persones que prenien cafè habitualment (OR 1,07 en homes; IC 95% 1,00-1,14 i OR 0,91 en dones; IC 95% 0,81-1,03). Reconeixien l'existència d'un biaix de publicació que es manifestava en els treballs que no havien trobat una relació positiva causa-efecte. Aquests eren els que patien de més defectes metodològics quan s'analitzaven detingudament ja que els seus resultats eren 'negatius' i es publicaven de forma més descriptiva i incompleta. Tot i això, el grup de Viscoli va repetir l'anàlisi de totes les dades en global sense apreciar que variessin gaire els resultats.

Hi ha una associació d'hàbit entre el consum de cafè i de tabac que podria fer que, fins i tot intentant d'ajustar per aquest factor, pogués persistir un cert grau de confusió residual. És per això que s'han fet estudis per avaluar el consum de cafè en no fumadors trobant una lleugera elevació del risc de càncer en els grans consumidors (més de 10 tasses al dia) però sense risc per consums inferiors, que seria l'hàbit més corrent (Sala et al. 2000).

Per altra banda i, igual que en la cervesa, la composició i les formes de preparació del cafè varien amplíssimament entre àrees, fet que podria confondre i explicar les diferències de resultats.

Tipus de dieta, vitamines i micronutrients

S'han fet molts estudis per analitzar l'efecte de la dieta en el càncer en general i en el vesical en particular. Això s'ha basat en la disparitat en la incidència de tumors en àrees geogràfiques diferents, que fa suposar que factors ambientals o culturals, com és la dieta, puguin tenir un efecte important. És evident que la dieta influeix en la ingesta tant de carcinògens com d'antioxidants, que s'excreten molts d'ells per via urinària i que poden afectar a la gènesi del tumor vesical. La teoria de que les vitamines amb efectes antioxidants (vitamina A i vitamina E) poguessin tenir efecte en la prevenció del càncer és suggerent. Es va fer un estudi a doble cec a Finlàndia on es donaven suplements de vitamina E (α-tocoferol) o de β-carotè (precursor de vitamina A) a homes fumadors durant un període entre 5 i 8 anys, sense trobar diferències en la disminució d'aparició de neoplàsies pulmonars i, en canvi, en el grup de l'α-tocoferol van augmentar el nombre d'accidents vasculars cerebrals (Alpha-Tocopherol 1994). Altres havien valorat l'efecte beneficiós dels beta-carotens mitjançant el consum de vegetals amb alt contingut en aquest compost però sense tenir en compte el possible efecte protector d'altres substàncies igualment presents en fruites i vegetals. Semblaria que la combinació de substàncies quimioprotectores en la fruita i els vegetals tindria una associació protectora més consistent que els beta-carotens sols (Steinmaus et al. 2000).

Existeixen altres candidats quimioprotectors, entre ells la vitamina C, els folats, etc. En un estudi de la cohort prospectiva del *Health Professionals Follow-Up Study* (Michaud et al. 2000) no es va trobar relació entre l'aparició de tumor vesical i la ingesta total de calories, greixos, proteïnes i carbohidrats. Tampoc es va trobar relació amb la ingesta de sodi, potassi, calci o magnesi. El mateix estudi trobava que ni folats ni vitamina A tenien efecte protector, però sí la vitamina E i C, especialment els que havien pres suplements durant anys. En aquest grup de la cohort es va evidenciar una associació inversa estadísticament significativa amb el càncer vesical en les persones que prenien suplements de vitamina E (α-tocoferol) i una suggestiva associació inversa amb els suplements de vitamina C.

En una revisió de 38 articles, principalment del tipus cas-control, i efectuant una metanàlisi, es va determinar un risc relatiu elevat pel càncer vesical amb una dieta rica en greixos (RR=1,37; IC 95% 1,16-1,62), pobra en vegetals (RR 1,16; IC 95% 1,01-1,34) i pobra en fruita (RR=1,40 IC 95% 1,20-1,64). Això recolzaria la hipòtesi alternativa que una dieta rica en fruita i vegetals i pobra en greixos reduiria el risc de càncer vesical (Steinmaus et al. 2000).

Un altre candidat a disminuir el risc de càncer vesical són les isoflavones, presents en les dietes amb soja i que s'excreten per via urinària. S'han fet estudis experimentals *in vitro* (en cèl·lules tumorals) i *in vivo* (en rates immunodeprimides) amb una disminució del creixement tumoral, que sembla ser associada a la inducció a l'apoptosi (Su et al. 2000). Manquen estudis en humans que ho certifiquin.

L'all estimula el sistema immunitari i té activitat antitumoral, a part de reduir el colesterol, inhibir l'agregació plaquetar i presentar activitat antiviral. S'han fet estudis en animals on s'ha evidenciat l'activitat antitumoral però també una toxicitat elevada quan la via d'exposició és la subcutània. En canvi, l'ús per via oral va presentar reduccions dosi-depenents en la incidència tumoral sense efectes secundaris apreciables, fet que incitaria a administrar-lo pel tractament adjuvant del tumor vesical (Riggs et al. 1997).

El seleni, un mineral essencial, té propietats antioxidants. En un estudi de cohort es van detectar nivells de seleni més baixos en els casos amb un increment lineal del risc amb la disminució dels nivells en sèrum. En l'anàlisi per tercilles, el risc era doble (OR 2,06) entre la tercilla inferior i la superior dels nivells d'aquest mineral (Helzlsouer et al. 1989).

Alcohol

Pel que fa a l'ingesta d'alcohol, les dades són contradictòries i mentre un metanàlisi fet amb estudis del tipus cas-control mostrava un lleuger increment en el risc (OR 1,2; IC 95% 0,9-1,7) (Zeegers et al. 1999), en el posterior estudi d'una cohort holandesa dut a

terme pels mateixos autors (Zeegers et al. 2001) no es va trobar una associació significativa.

Edulcorants

El **ciclamat**, un edulcorant artificial, va demostrar ser carcinògen vesical en ratolins. Es va realitzar un gran estudi cas-control als EUA (Hoover et al. 1980) amb la intenció d'esbrinar si el risc persistia en humans però ni aquest ni cap dels molts estudis posteriors han aconseguit demostrar-ho (Silverman et al. 1996). En les revisions realitzades per la IARC, tant pel ciclamat com per la sacarina, es conclou que, malgrat aquests compostos siguin carcinògens per les rates, les diferents composicions de l'orina fan que aquest efecte no es traslladi als humans (IARC 1999).

Fàrmacs

L'abús de **fenacetina** s'ha associat amb una alta incidència de tumors de vies urinàries, especialment en la pelvis renal i de la bufeta en menor grau. Possiblement algun dels metabòlits eliminats per l'orina sigui cancerigen però s'inactivi ràpidament en la orina i no afecti tant a les vies més baixes. La molècula del **paracetamol** és un metabòlit de la fenacetina i teòricament podria tenir un efecte similar encara que amb una latència superior. Diversos estudis cas-control van estudiar l'efecte com a factor de risc independent de càncer vesical del paracetamol sense trobar associació (McCredie et al. 1988; Castelao et al. 2000) encara que altres sí que en descrivien (Steineck et al. 1995).

Diversos **antiinflamatoris no esteroidals** (AINE) com l'aspirina, el ketoprofè o el sulindac tindrien un efecte protector, en grau divers, de la carcinogènesi vesicals (Rao et al. 1996). Els diferents grups d'AINE presentarien efectes diferents, essent el més protector els derivats de l'àcid acètic seguit pels àcids propiònics. Els salicilats presentarien un efecte menor i les pirazolones semblarien augmentar el risc. Sembla que aquesta acció podria estar mediada per la inhibició de la cicloxigenassa (COX) resultant en una disminució de la producció de prostaglandines que influencien el creixement tumoral mitjançant l'estimulació de la proliferació cel·lular i alterant la regulació immunològica (Castelao et al. 2000). Sembla ser que l'isoenzima COX-2 seria la responsable d'aquests canvis carcinogènics. Estudis experimentals amb inhibidors específics de la COX-2 com el celecoxib (Grubbs et al. 2000) van mostrar un efecte protector, encara que amb importants efectes secundaris. És per això que fàrmacs similars es postularien com a candidats a teràpia adjuvant contra la recidiva dels tumors vesicals en humans, tot i que s'haurien de valorar possibles efectes indesitjables.

La **ciclofosfamida**, usada en el tractament de neoplàsies hematològiques, és tòxica per la mucosa vesical (acroleïna) i el risc augmenta amb la dosi subministrada. En els

tractaments en els que s'utilitza aquest quimioteràpic, s'ha de forçar la diüresi per protegir la mucosa vesical d'aquest efecte tòxic, que produeix cistitis hemorràgica i l'aparició de neoplàsies vesicals en un període de latència d'entre 6-13 anys.

Radioteràpia pèlvica

La irradiació pèlvica total a altes dosis ha estat utilitzada durant molts anys pel tractament de neoplàsies ginecològiques (cèrvix principalment) o, fins i tot, urològiques (neoplàsies testiculars). Aplicada com a tractament per neoplàsies ginecològiques (cèrvix o ovari), augmenta el risc de neoplàsia vesical, que acostuma a ser d'alt grau i infiltrant (Kaldor et al. 1995).

Antecedents patològics urològics

S'ha suggerit que la infecció vesical crònica, les sondes urinàries permanents i les litiasis predisposen al càncer de bufeta i principalment al carcinoma de cèl·lules escamoses, encara que els resultats dels estudis que ho han analitzat no són concloents. A l'Orient Mitjà, on la infecció per *Schistosoma haematobium* és endèmica, el carcinoma escamós vesical és la neoplàsia més freqüent. Sembla que la infecció crònica per les lesions inflamatòries del microorganisme i la producció de N-nitrosamines endògenes poden promoure mutacions que facilitin la carcinogènesi vesical (Bedwani et al. 1998).

En el nostre medi, en un estudi cas-control amb 497 casos, no es va trobar relació entre infeccions o litiasis en els 5 anys previs al diagnòstic de càncer vesical i sí en els quatre anys o menys d'evolució, pel que suggeriria una possible relació de conseqüència més que no causal (Gonzalez et al. 1991).

Factors hereditaris

S'han publicat alguns casos d'agrupació familiar de càncer vesical però no s'ha identificat cap gen d'alta penetrància que expliqui aquesta agregació. Exposicions ambientals compartides en els famílies, com el tabac, el tipus d'aigua consumida o la ocupació, podrien explicar part de la incidència del càncer vesical familiar. De totes formes, l'aparició de càncer en grups familiars i en edats molt precoces va a favor de que existeixi una entitat nosològica de carcinoma transicional familiar. El patró que segueix és el d'una herència autosòmica dominant d'algun gen predisponent al càncer amb una penetrància disminuïda (Kiemeney et al. 1996).

Altres factors de susceptibilitat genètica, com els polimorfismes en gens de baixa penetrància que participen en diferents processos cel·lulars han demostrat tenir un paper en l'etiologia d'aquest càncer (Garcia-Closas et al. 2005). Encara que l'efecte induït per aquests

factors és baix, la seva alta prevalença en la població fa que sigui un problema de salut pública. La detoxificació de les amines aromàtiques depèn bàsicament de l'enzim **N-acetil transferassa** (NAT), que presenta dues isoenzimes, la NAT-1 i la NAT-2. Varis polimorfismes genètics de la NAT-2 determinen la rapidesa de metabolització per la via acetiladora i classifica als individus en acetiladors ràpids i acetiladors lents. La N-acetilació és una de les vies de detoxificació de les amines aromàtiques presents en el tabac i en els carcinògens ocupacionals. Els acetiladors lents tenen nivells més alts d'adductes de DNA a l'orina de potencial carcinogènesi. Una gran proporció d'homes de raça blanca presenten el fenotip NAT-2 lent. En el nostre medi, un 53% de la població té el genotipus lent d'acetilador (Agundez et al. 1994). Algun genotipus concret entre les diferents formes genètiques de NAT-2 sembla relacionar-se amb tumors més agressius (Filiadis et al. 1999). Els gens codificadors d'aquests enzims es localitzen a la banda cromosòmica 8p22 però no s'ha trobat relació entre aquesta pèrdua genòmica i el grau i estadi tumoral en estudis amb FISH (Stacey et al. 1999). També s'ha vist que predominen els acetiladors lents en cohorts de malalts amb tumor vesical associat a tabaquisme i exposicions ocupacionals (Risch et al. 1995; Vineis et al. 2001).

L'acció nociva dels carcinògens pot augmentar si hi ha una incapacitat per a detoxificar els hidrocarburs aromàtics policíclics per part de la **glutation transferasa M1** (GSTM1), enzim sense activitat en un 50% dels caucàsics i s'ha calculat que un 17% dels tumors vesicals podrien ser deguts a aquesta deficiència (Brockmöller et al. 1994).

En un treball publicat sobre la sèrie de pacients de l'estudi *Epicuro*, que s'ha ampliat amb una metanàlisi d'altres grups, es demostrà que els acetiladors NAT-2 lents tenien un 40% més de risc de càncer vesical, al mateix temps que individus amb una doble deleció de la GSTM1 tenien un risc un 70% més elevat que els que presentaven els dos al·lels. L'associació d'ambdós defectes es donava en el 28% de la població de l'estudi i semblava tenir una discreta interacció conjunta. Es va estimar que un 31% dels casos de tumor vesical podrien ser deguts a aquests polimorfismes (Garcia-Closas et al. 2005).

1.5. Evolució i factors pronòstics del càncer de bufeta

S'han dedicat molts esforços per intentar catalogar els diferents TNIM en funció de la seva agressivitat ja que és molt clar que no tots tenen el mateix comportament. L'estadi i el grau de diferenciació són els factors més demostrats que determinen del pronòstic però el component de subjectivitat en la seva mesura ha estimulat la recerca cap a factors més objectius. Un grup de la *European Organization for Research of Cancer-GenitoUrinary (EORTC-GU)* va revisar diversos assaigs en els que constaven l'avaluació local i del centre

coordinador per avaluar les discrepàncies que apareixien i quan aquestes tenien transcendència. Van poder comparar 1400 dictàmens anatomopatològics. El 90% dels tumors classificats com a Ta van ser confirmats com a tals pel patòleg revisor mentre que només ho van ser el 43% dels T1. El 53% dels T1 van ser reestadificats a Ta i només un 3% van ser catalogats a estadis superiors. Pel que fa al grau només el 53% dels grau I van ser confirmats i un 42% van ser reclassificats com a grau II. Hi havia acord en 60% dels grau II però un 39% dels grau III van ser disminuïts de grau. La transcendència d'això sobre el pronòstic real dels pacients no va experimentar cap variació important després de vuit anys de seguiment pel que, malgrat semblaria imprescindible fer revisar per un patòleg central totes les mostres d'un estudi multicèntric, els resultats pel que fa a pronòstic no semblen afectar-se (van der Meijden et al. 2000). Altres investigadors han trobat més diferències pel que fa a pronòstic però tots estan d'acord en que convé revisar per dos patòlegs aquelles biòpsies de pitjor pronòstic (Ta/T1 g. III) i que el mateix uròleg s'impliqui en la valoració abans d'indicar tractaments agressius (Tosoni et al. 2000).

Els TNIM tenen dos cursos evolutius, un amb recidives i un altre amb progressió, que es poden repetir o succeir. La probabilitat de presentar progressió a infiltració muscular seria de la meitat per un Ta (9%) que per un T1 (18%). El grau seria millor predictor encara, progressant un 30% els grau 3 enfront un 6% pels grau 1 (Chopin et al. 2002). Després de 20 anys de seguiment, el risc de progressió variava del 14% pels pTaG1 a un 45% pels pT1G3 mentre que la probabilitat de recidiva a 20 anys era aproximadament d'un 50% independentment del tipus de tumor (Herr 1997).

Per aquest grup fronterer amb els tumors infiltrants, els TNIM d'alt grau, s'ha demostrat un índex de recidiva més alt, amb progressió i mortalitat càncer específica. En un estudi realitzat per la Fundació Puigvert sobre una revisió retrospectiva de 1529 pacients, es va determinar pel grup de TNIM d'alt risc, una recidiva del 50% als dos anys i del 61% als 5 anys. Aquestes xifres per progressió a TIM eren, respectivament, del 13% i del 19%. Existia mortalitat específica per càncer vesical d'un 4% als 2 anys i un 10% als 5 anys. En l'anàlisi multivariant, prenent com a referència el grup de baix risc, la probabilitat (*hazard ratio*) de recidiva en aquest grup era 1,87 cops més alta, la de progressió, 25 vegades superior i la mortalitat 15 vegades més gran (Millán-Rodríguez et al. 2000).

Actualment el mètode utilitzat per valorar el pronòstic del TNIM és la combinació de les característiques macroscòpiques i les de la biòpsia per catalogar els tumors en tres grups: baix risc de recidiva i progressió, que inclou els tumors Ta de baix grau únics i de menys de 3 cm, els d'alt risc, que engloba els T1 d'alt grau o qualsevol tumoració papil·lar amb CIS associat, i el grup de risc intermig, que englobaria la resta de tumoracions (múltiples, de més de 3cm, etc). La presentació recidivant de la tumoració en els tumors

que no són inicials pot fer variar el grup de risc a la categoria superior (Oosterlinck et al. 1999; Millán-Rodríguez et al. 2000).

El CIS està present en el 25% dels TNIM d'alt risc. En l'associació a altres tumors, aquesta presència multiplica el risc (*hazard ratio*) de recidiva un 1,6 (IC 95% 1,2-2,2), el de progressió, un 2,1 (IC 95% 1,1-4), i el de mortalitat un 3 (IC 95% 1,4-6,6) (Millán-Rodríguez et al. 2000).

Els TIM presenten un curs més agressiu. La pràctica de la cistectomia sembla ser el millor tractament per control local de la malaltia, per la correcta estadificació patològica i per aconseguir el millor resultat de supervivència. Malgrat aquests avantatges, suposa una cirurgia amb una mortalitat del 1-4% i amb complicacions postoperatòries d'un 10-30% (Stein et al. 2001). La supervivència deixat a lliure evolució és d'un 15% als 2 anys i en les sèries modernes, amb els millors paràmetres de tractament, d'un 68% a 5 anys (Stein et al. 2001). Aquesta mortalitat elevada s'explicaria per la presència de metàstasis microscòpiques en el moment de realitzar la cistectomia, que podria arribar al 50% dels casos. Aquest fet fa que, actualment, s'estigui ampliant els límits de la limfadenectomia en el moment de la cistectomia ja que es relaciona amb una millor supervivència (Herr et al. 2002; Stein et al. 2005).

1.6. Maneig del càncer de bufeta: diagnòstic, tractament i seguiment

1.6.1. Procés diagnòstic

El símptoma *prínceps* del tumor vesical és la hematúria. Aproximadament un 85% dels pacients debuten així. El grau de l'hematúria no s'acostuma a correspondre amb el grau de malaltia i solen sagnar més els tumors papil·lars que no els sòlids. Qualsevol hematúria macroscòpica ha de ser estudiada i necessita incloure el càncer vesical en el diagnòstic diferencial, especialment si el pacient s'inclou en els grups de risc: sexe masculí, més de 50 anys, fumador o treballador d'indústries de risc. Un 25% dels homes adults amb hematúria es diagnosticaran de càncer vesical. En la dona, en la que el tumor vesical és molt menys freqüent, cal descartar prèviament processos infecciosos concomitants i iniciar l'estudi urològic si aquest símptoma persisteix malgrat l'esterilització de la orina.

La segona forma de presentació més freqüent és la síndrome miccional, amb urgència miccional, pol·laciúria i disúria. Aquesta és més característica dels tumors infiltrants i del carcinoma *in situ*. Gairebé sempre s'associa amb microhematúria.

1.6.1.1 Proves d'imatge

L'estudi diagnòstic en el nostre medi comprèn una **ecografia** de vies urinàries que sovint serveix per confirmar la sospita diagnòstica. És una prova poc acurada però barata i molt accessible i que permet alhora valorar l'afectació secundària del tram urinari superior. Té mancances en el diagnòstic de lesions de mida petita o situades a la cara anterior vesical.

L'**urografia** era l'exploració més important en la era preecografia i segueix essent la prova essencial pel diagnòstic de les tumoracions de vies urinàries altes. De totes formes, així com entre un 30 i un 40% dels tumors de vies altes desenvolupen un tumor vesical, la incidència de tumors de vies altes en pacients diagnosticats d'un tumor vesical oscil·la al voltant d'un 1%, pel que no sembla necessari incloure aquesta prova dins de l'estudi de rutina del tumor vesical *de novo* (Goessl et al. 1997). Es reserva pels tumors de característiques recidivants, en els tumors en pacients que presenten reflux vesicoureteral o en casos amb citologies positives en bufeta sana.

La **tomografia computeritzada** (TC) és útil per l'estudi dels tumors que sobrepassen la capa muscular i permet fer l'estadificació clínica. S'ha de practicar amb contrast oral i endovenós per obtenir la màxima informació. És capaç de valorar l'engruiximent de la paret vesical, la presència de masses endovesicals, l'afectació del greix perivesical, la presència d'adenopaties pèlviques o retroperitonials i de metàstasis hepàtiques (Macvicar 2000). Alhora permet comparar pacients en el mateix estadi i valorar l'efectivitat de tractaments adjuvants. Cal tenir en compte que una tomografia realitzada poc després d'una RTU pot mostrar engruiximent de la paret vesical per edema i inflamació. Hi ha autors que desaconsellen el seu ús de forma rutinària ja que en una revisió retrospectiva de 82 casos només va afegir informació en un 10% i va alterar el plantejament terapèutic en un 4% dels casos (Paik et al. 2000).

Menys d'un 5% de casos de TNIM de baix risc o intermedi i al voltant d'un 20% dels d'alt risc desenvoluparan extensió extravesical limfàtica o vascular, encara que gairebé tots ells han progressat a TIM abans o en el moment del seu diagnòstic. La gran majoria de casos de TNIM que han desenvolupat metàstasis han resultat ser casos amb infraestadificació de la lesió vesical i que en realitat eren TIM, pel que no es considera imprescindible la TC per l'estudi del TNIM (Freeman et al. 1995).

La **ressonància magnètica** (RM) és més versàtil que la TC i permet valorar diferents plànols, suprimir senyals d'estructures perifèriques a la lesió, com el greix, i amb l'ús de contrast endovenós, un acurat estadificació de lesions de menor grandària que la TC.

S'han fet estudis que mostren la capacitat de la RM amb gadolini de diferenciar els tumors superficials dels infiltrants (Scattoni et al. 1996) però la seva utilitat clínica és poc rellevant.

L'afectació metastàssica del fetge, pulmó, ossos o cervell és poc freqüent en el diagnòstic inicial i només s'han d'estudiar si hi ha clínica que ho suggereixi. La **gammagrafia òssia** és una prova poc rentable en els pacients que no presenten dolors ossis. En una sèrie de 221 tumors infiltrants la incidència va ser del 12% (Davey et al. 1985).

1.6.1.2. Cistoscòpia diagnòstica

La prova principal per l'avaluació de l'hematúria és la **cistoscòpia**. Actualment, el cistoscop flexible forma part de l'armament de la majoria dels serveis d'Urologia del nostre medi i és una prova diagnòstica ràpida i que es pot fer ambulatòriament. Pot no descobrir la causa de l'hematúria en alguns casos però haurà exclòs el tumor vesical i orientarà l'estudi cap a altres possibilitats. De la mateixa manera, en cas de tumor vesical, permet classificar clínicament els tumors per aspecte, grandària, localització i multiplicitat. Malgrat això, no deixa de ser una prova cara i invasiva, amb un risc d'infecció urinària posterior d'un 10% i que pot retardar el tractament, pel que es pot obviar quan hi ha una prova d'imatge clarament diagnòstica.

El diagnòstic i estadificació clínica en els tumors infiltrants precisa de la palpació pèlvica bimanual, més fàcil sota anestèsia, encara que es tracta d'una valoració on hi entra la subjectivitat i la inexactitud és freqüent.

1.6.1.3. Altres proves

La **citologia** d'orina és el marcador no invasiu específic tumoral estàndard. És un mètode d'estudi tant pel diagnòstic com pel seguiment. S'usa sovint com a prova de cribratge, tot i que és poc sensible pel que fa al diagnòstic inicial en els tumors de baix grau. Està indicada especialment en el seguiment dels tumors d'alt grau o carcinoma *in situ* (CIS), en els que té una sensibilitat i una especificitat molt alta. S'usa abastament malgrat la seva baixa sensibilitat pels tumors de baix grau. Alguns professionals prefereixen valorar la citologia per rentat vesical doncs obté un major índex de cel·lularitat, però cal tenir en compte, a l'hora de fer-ne la lectura, de preveure els artefactes de la instrumentació. Aquest procediment, realitzat d'aquesta forma, deixa de ser no-invasiu. Per altra banda, la variabilitat intra- i inter-patòleg és igualment significant i calen tècnics especialitzats per fer una correcta interpretació de les preparacions. Totes aquestes raons han fet créixer el interès per desenvolupar altres mètodes de seguiment.

La **morfometria** consisteix en l'anàlisi de la mitjana i la desviació estàndard de la grandària nuclear en seccions histològiques i s'ha relacionat amb la progressió tumoral i un pitjor pronòstic (Schapers et al. 1995). La **citometria de flux** mesura el contingut d'ADN nuclear i valora l'aneuploidia, el que és un indicador de mal pronòstic (Friedlander et al. 1984). El seu valor és limitat pels tumors de baix grau, deguda a la poca variació d'ADN que presenten (Zhang et al. 1997). La proporció d'aneuploidia cromosòmica en els tumors de baix grau oscil·la entre un 0 i un 29% mentre que pels d'alt grau ho fa entre un 70 i un 90% (Planz et al. 2001).

La **hibridació per fluorescència *in situ*** (FISH) detecta anormalitats citogenètiques en cèl·lules en repòs, tant en teixit parafinat com en orina. L'aparició al mercat de diverses sondes específiques permet reconèixer cèl·lules amb alteracions cromosòmiques concretes. La selecció de les sondes, o el que és el mateix, de les alteracions cromosòmiques que cal detectar, determinarà el valor de la prova des del punt de vista pronòstic. Les més habituals són les sondes centromèriques pels cromosomes 1, 7, 8, 9, 17 i Y (Zhang et al. 1997). Estudis sobre el valor clínic d'aquesta prova la consideren complementària de la citologia, tot i que la FISH obté informació addicional sobre la ploidia i patró genòmic. Existeixen falsos negatius en els estudis en orina en els casos en que el tumor no desprèn prou cel·lularitat o bé no té exposició a dins de la cavitat vesical (Zhang et al. 1997). Estudis en el nostre medi demostren que la FISH millora la sensibilitat de la citologia en tots els tipus cel·lulars mantenint la mateixa especificitat (Placer et al. 2002).

Com que moltes molècules associades o derivades del tumor són potencialment presents a l'orina que contacta amb el tumor, moltes proves no invasives s'han dissenyat basant-se en antígens presents en la orina. El marcador tumoral ideal hauria de ser ràpid i tècnicament fàcil de realitzar i interpretar. La variabilitat intra- i interassaig hauria de ser baixa i, el més important, hauria de tenir una alta sensibilitat i especificitat.

Els tests detectors d'antígens tumorals vesicals (*Bladder Tumour Antigen*- **BTA®**) amb les seves variants **BTA-stat®** i **BTA-trak®**, es basen en l'ús de dos anticossos monoclonals contra una proteïna relacionada amb el factor H del complement, present en diversos cultius cel·lulars de càncer vesical. La primera prova consisteix en una cromatografia d'un sol pas i és de lectura immediata. El **BTA-trak®** és un assaig quantitatiu més complex que precisa d'un laboratori de referència. La sensibilitat de les dues proves és superior que la citologia però l'especificitat és menor.

El **Quanticyt®** dóna informació quantitativa de les característiques citològiques de rentats vesicals mitjançant la combinació de la ploidia de l'ADN amb l'anàlisi de la morfologia nuclear. És un mètode objectiu i reproduïble però precisa d'orina de rentat vesical (necessita

com a mínim 500 cèl·lules) i la valoració per un laboratori de referència. Té baixa sensibilitat per les lesions de baix grau.

L'**ImmunoCyt®** detecta marcadors cel·lulars bastant específics de càncer vesical mitjançant tres anticossos fluorescents. L'estudi inicial (Fradet et al. 1997) era molt prometedor amb una alta sensibilitat (93% per pTa i 96% per pT1) i una raonable especificitat (77%) però els resultats no han estat reproduïts en altres grups de malalts.

El test de **nmp22** detecta quantitativament formes complexes i fragmentades d'aquesta proteïna que participa en la mitosi. El valor de referència no queda clar entre els diferents autors però és un test senzill, barat i de lectura immediata a la consulta.

La **telomerassa** és un enzim que repara els telòmers, part distal del cromosoma que quan s'escurça engega el procés de mort cel·lular i està inactivada en la majoria de cèl·lules tumorals. El 85% de cèl·lules neoplàsiques tenen la telomerassa activa. S'han provat diversos test basats en PCR per la detecció de telomerassa en orina però amb resultats molt dispars. Sembla ser que la baixa estabilitat de la telomerassa en orina afecta la sensibilitat de la prova.

En general cap d'aquestes proves pot reemplaçar la cistoscòpia degut a la seva baixa especificitat i cap és prou fiable per substituir la citologia. Un bon test diagnòstic seria aquell que tingués una sensibilitat i una especificitat que permetés substituir la cistoscòpia, que segueix essent la prova *prínceps* en el diagnòstic de tumor vesical (Lokeshwar et al. 2001). Sembla que el futur serà combinar biomarcadors (dos com a mínim) per poder detectar les diferents subpoblacions de tumor vesical, ja que cap d'ells de forma individualitzada té una especificitat superior al 90%. Aquesta especificitat limitada fa que aquests marcadors citoimmunològics no puguin ser usats com a prova de cribratge per la població general ja que en aquest context trobaríem massa falsos positius i s'han de limitar pel seguiment, on els falsos positius són acceptables, ja que el nombre de casos on s'usen és menor i la recidiva és elevada (Planz et al. 2001).

1.6.2. Procés terapèutic

Un cop fet el diagnòstic, la **resecció transuretral** (RTU), sota anestèsia, és el procediment imprescindible que permet l'obtenció de teixit per a biòpsia i, en molts casos, l'extirpació complerta de les lesions. La tècnica quirúrgica consisteix en practicar una cistoscòpia reglada, per la correcta descripció del tumor i, seguidament, l'obtenció de fragments o làmines de teixit per via endoscòpica a través de la uretra. Permet obtenir mostres tissulars de la capa mucosa, submucosa i muscular pròpia. Encara que és possible, no és aconsellable profunditzar més enllà pel risc de perforació vesical. Així doncs, s'entén que, en els tumors limitats a la submucosa, la RTU pot ser un tractament suficient. Existeix

la possibilitat de que la mostra no englobi teixit muscular del detrussor, fet que es correspon habitualment amb tumors que no l'arriben a afectar però que impossibilita una estadificació certa (pTx).

Després de la RTU, un 50-70% dels tumors limitats a la submucosa presentaran alguna recidiva. Hi ha diverses causes d'aquestes recidives:

- tumor residual: la RTU pot ser incompleta per dificultat d'accés tècnica degut a la localització de la tumoració, per sagnat i mala visualització, per perforació vesical que obligui a suspendre el procediment o per no veure alguna tumoració;

- implantació de cèl·lules tumorals: s'ha demostrat en models experimentals la implantació de cèl·lules tumorals sobre la mucosa vesical traumatitzada (Soloway et al. 1980);

- tumor present però no visible: poden existir tumoracions incipients als marges del tumor ressecat o en altres localitzacions que es faran aparents en els controls;

- agressivitat tumoral: la capacitat de recidivar d'una tumoració vesical s'expressa per la multiplicitat, la mida tumoral i l'índex de recidiva (Kurth et al. 1995)

Per això una correcta realització de la RTU permetria reduir aquesta variabilitat entre centres. La millora de la RTU podria tenir un impacte més gran en la prevenció de la recidiva/progressió que l'administració de qualsevol teràpia intravesical (Brausi et al. 2002).

La correcta realització de la RTU determina el pronòstic de la malaltia. En l'anàlisi realitzat sobre set estudis de la EORTC-GU (Brausi et al. 2002) existia una àmplia variabilitat en les taxes de primera recidiva en diferents hospitals, tots ells universitaris. Variaven entre un 3,4% i 20,6% en els tumors únics sense adjuvància, entre un 0-15,4% en els únics que havien rebut adjuvància i entre 7,4% i 45,8% en els tumors múltiples, tots ells tractats amb adjuvància. Aquestes diferències no es podien explicar només per les característiques tumorals.

A partir d'aquí el tractament del tumor vesical s'engloba, donades les característiques tumorals, en dues grans vessants. Per una part hi ha els tumors que es limiten a la mucosa i submucosa i en els quals la resecció transuretral pot eliminar completament la lesió. Aquest grup de terapèutica similar s'anomenaven clàssicament tumors vesicals superficials (TVS). Els tumors que afecten la capa muscular de la bufeta

s'agrupen en els tumors infiltrants (T2+). Aquest concepte entra en contradicció amb el denominatiu de tumor 'infiltrant' que donen els patòlegs als tumors que afecten la submucosa (T1) des de la darrera revisió de la histopatologia del tumor vesical (veure apartat anatomia patològica). Emprarem la denominació de **tumors no invasors de la capa muscular** (TNIM) per evitar confusions. El pronòstic dins del grup dels TNIM és variat però tots ells necessitaran un tractament i un seguiment similar, per uns més intensiu que pels altres. Tant els Ta com els T1 tenen tendència a recidivar encara que uns ho poden fer en el mateix tipus de tumor i els altres en un estadi superior.

Pel que fa al carcinoma *in situ* (CIS), aquesta és una neoplàsia limitada a la mucosa però amb una capacitat invasiva molt gran, similar a la dels tumors infiltrants. El carcinoma *in situ* es defineix per un carcinoma pla d'alt grau no invasiu. Té una taxa de progressió a 5 anys dels 50% i una recurrència encara més alta. El diagnòstic per citologia té una molt alta sensibilitat (>90%) degut a la baixa adhesivitat cel·lular del CIS. La detecció per cistoscòpia és difícil, amb índex de detecció del 58% en bones mans. Això pot millorar-se amb la cistoscòpia fluorescent amb àcid levulinàtic (ALA) fins al 97% (Zaak et al. 2002).

1.6.2.1. Tractament del tumor no invasor de la capa muscular (TNIM)

És imprescindible una correcta realització de la RTU com a primer pas. En aquest grup de tumors, el tractament pretén evitar la recidiva i la possible progressió. Aquests riscs són parcialment previsibles en funció de dades clíniques i patològiques que coneixem del tumor. Aquests **factors pronòstics** del TNIM han estat identificats a partir de diversos estudis clínics (Kurth et al. 1995), alguns d'ells en el nostre àmbit (Millán-Rodríguez et al. 2000; Millán-Rodríguez et al. 2000). Entre les característiques relacionades amb la **recidiva** cal tenir en compte la multiplicitat (HR=2, IC 95% 1,6-2,4), la grandària major de 3 cm (HR=1,65; IC 95% 1,3-2) i la presència de CIS (HR=1,6; IC 95% 1,2-2,2). El risc de **progressió** depèn de la presència de malaltia de grau 3 (HR= 19,9, IC 95% 2,6-150), la multiplicitat (HR=1,9, IC 95% 1,1-3,2), la grandària superior a 3 cm (HR=1,7; IC 95% 1-3) i la presència de CIS (HR=2,1, IC 95% 1,1-4). El risc de **mortalitat** càncer-específica depèn de la malaltia de grau 3 (HR=14, IC 95% 1,8-109) i la presència de CIS (HR=3; IC 95% 1,4-6,6) (Millán-Rodríguez et al. 2000). En funció d'aquests factors s'han definit tres grups de risc (veure 1.5. Evolució i factors pronòstics). Així pel grup de baix risc, la probabilitat de recidiva als 2 anys és d'un 25% i als 5 anys del 45%, sense trobar casos de progressió o mortalitat càncer-específica. Pel grup intermedi, la probabilitat de recidiva als 2 anys és del 39% i als 5 anys del 53%, mentre que tenen un risc de progressió del 2'6% als 5 anys i de mortalitat del 1% als 5 anys. En canvi, pel grup d'alt risc, la probabilitat de recidiva als 2 anys ja és del 50%, la de progressió d'un 13% i la de mortalitat d'un 4%, essent als 5 anys de 61%, 19% i 10%, respectivament (Millán-Rodríguez et al. 2000)(taula 1.6.2.1). Aquestes

xifres condicionen la terapèutica aplicada i les pautes de seguiment proposades en cada cas, evitant tractaments innecessaris i optimitzen l'ús de les facilitats de seguiment.

Taula 1.6.2.1. Freqüències de l'evolució per grups de risc

	Recidiva		Progressió		Mortalitat	
	a 2 anys	a 5 anys	a 2 anys	a 5 anys	a 2 anys	a 5 anys
Baix risc	25%	45%	0%	-	0%	-
Risc intermedi	39%	53%	2,6%	-	1%	-
Alt risc	50%	61%	13%	19%	4%	10%

De (Millán-Rodríguez et al. 2000)

Per millorar els resultats de la RTU com a únic acte terapèutic, el tractament del TNIM s'ha basat en les teràpies locals mitjançant instil·lacions de quimioteràpics i d'immunomoduladors. S'apliquen prèvia col·locació d'una sonda uretral i en un volum de 50ml d'aigua destil·lada o sèrum fisiològic, que els pacients han de retenir per un període d'una hora.

Pels tumors de baix risc, a la vista dels resultats, no seria necessari fer cap tipus de tractament adjuvant. La instil·lació única d'un quimioteràpic immediatament després de la RTU s'ha demostrat útil en la reducció de la recidiva fins a un 50% en tots els grups de risc amb molt pocs efectes indesitjables i per això es recomana la seva aplicació de forma habitual (Oosterlinck et al. 1993). Les pautes de manteniment amb quimioteràpics es recomanen en els tumors amb risc de recidiva o progressió però sembla que, utilitzant aquesta dosi precoç, el seu ús més enllà dels 6 mesos no afegiria cap benefici (Bouffioux et al. 1995).

Un dels fàrmacs usats més antics és la **tiotepa**, amb bons resultats però amb l'efecte indesitjat d'aplàsia medul·lar secundària a l'absorció indeterminada del medicament donat el seu baix pes molecular, raó per la que es va deixar d'utilitzar. Els més usats actualment són la **doxorubicina** (50mg), la **epirubicina** (50mg) i la **mitomicina C** (40mg), sense haver-ne pogut demostrar cap superioritat d'un envers els altres. Els efectes secundaris d'aquests fàrmacs es redueixen a cistitis química de tipus irritadís que remet al suspendre el tractament. S'ha descrit algun cas extrem de retracció vesical.

El tractament amb instil·lacions del **bacil de Calmette-Guérin** (BCG) ha demostrat la seva eficàcia per prevenir de forma clara la recidiva (Lamm et al. 2000; Shelley et al. 2001; Bohle et al. 2003; Shelley et al. 2003) i possiblement la progressió del TNIM, especialment en els d'alt risc (Sylvester et al. 2002). El BCG és una forma atenuada del bacil de la tuberculosi que havia estat usat com a vacuna contra aquesta malaltia en la primera

meitat del segle XX. Es va utilitzar per primera vegada com a estimulant immunitari amb intenció antitumoral en el càncer vesical al 1976, després de diversos estudis de la seva utilitat en altres neoplàsies com el melanoma o l'adenocarcinoma renal (Morales et al. 1976). El pas dels anys ha demostrat la seva utilitat pràctica, tot i que no s'ha aconseguit aïllar l'agent concret o la part del bacil més immunoestimulant. Provoca una cistitis 'subaguda' i és mitjançant l'estimulació immunològica cel·lular i la secreció d'interleucines i altres mediadors que actua sobre la mucosa transicional. És necessària l'aplicació d'una pauta inicial d'inducció de sis dosis setmanals per crear la sensibilització vesical. Sembla que els efectes immunològics disminueixen gradualment amb el pas de les setmanes arribant a mínims a partir dels sis mesos. És per això que s'han proposat pautes de manteniment. La pauta de manteniment amb millors resultats és la instil·lació de tres dosis setmanals cada tres mesos la primera i semestralment a partir d'aleshores fins als 24 mesos (Lamm et al. 2000). Cal tenir en compte que els efectes beneficiosos aconseguits amb aquesta pauta s'han de compensar amb els efectes indesitjables apareguts, que acostumen a anar lligats a la dosi de BCG utilitzada. Estudis realitzats en el nostre medi han demostrat l'efectivitat del BCG a dosis inferiors a les habituals en tumors de risc intermedi. Les pautes més intenses es podrien reservarien pel casos de tumors d'alt risc (Martinez-Pineiro et al. 2002).

Els efectes secundaris del BCG més freqüents són la irritació local vesical i la síndrome pseudogripal. En alguns casos s'han produït orquitis o prostatitis i excepcionalment hepatitis, poliartritis i septicèmies per BCG, amb quadres similars a una tuberculosi mil·liar. Per evitar aquestes possibles greus complicacions no es recomana el seu ús abans de les dues o tres setmanes després de la RTU, per permetre la cicatrització complerta de la ferida quirúrgica. La presència d'hematúria també contraindica la seva aplicació. Igualment es desaconsella el seu ús en tumors de baix risc pel baix benefici terapèutic enfront les possibles complicacions.

La **cistectomia** està indicada en els TNIM en diverses situacions. Aquest seria el cas de tumoracions papil·lars no controlables per RTU per la seva mida o pel seu ritme elevat de recidiva. Igualment, els casos de tumoracions d'alt risc (G3 o bé CIS) que recidiven o no responen al tractament amb BCG poden ser tributaris d'una cirurgia radical. Cal tenir en compte, especialment en aquests casos, els riscos d'una cirurgia radical i les possibilitats de derivació urinària amb els seus inconvenients.

1.6.2.2. Tractament del tumor invasor de la capa muscular (TIM)

La **cistectomia radical** està indicada pels T2a-T4a, N0-Nx, M0. Aquesta cirurgia també s'utilitza pel tractament del TNIM no controlable per RTU i en alguns casos de T1 G3

i/o CIS que no responen a teràpies conservadores. La indicació de la cistectomia en els TNIM d'alt risc s'ha justificat per la seva reconeguda capacitat de progressió.

La tècnica consisteix en l'extirpació complerta de la bufeta, incloent l'urac, les vesícules seminals i la pròstata en l'home, i l'úter, ovaris i annexes en la dona. L'extirpació de la uretra, remanent d'epiteli transicional, no es practica de forma rutinària a no ser que hi hagi constatació d'afectació tumoral. La implementació de tècniques de reconstrucció ortotòpiques vesicals fa que la conservació de la uretra sigui molts cops útil. La uretrectomia en l'home es pot fer sense problemes en un futur segon temps si hi hagués recidiva tumoral. En la dona, l'extirpació de la uretra és més accessible per la via abdominal i en molts casos es practica la uretrectomia en el mateix acte de la cistectomia acompanyada d'una part de la paret vaginal anterior.

La correcta realització de la tècnica quirúrgica influencia clarament l'evolució independentment de factors patològics i de l'ús de quimioteràpia neoadjuvant. Els factors quirúrgics predictors independents de mortalitat serien els marges quirúrgics afectats (HR=2,7; IC 95% 1,5-4,9) i una limfadenectomia amb menys de 10 ganglis (HR=2; IC 95% 1,4-2,8) (Herr et al. 2004).

La **limfadenectomia** regional s'inclou en el procés quirúrgic de la cistectomia radical. Es pot indicar com a certificació de l'estadi N, essent només necessària una mostra, o bé com a terapèutica, practicant-la de forma extensa. Els ganglis limfàtics obturadors, ilíacs interns i externs, i ilíacs comuns són el primer territori en la disseminació limfàtica de la malaltia. L'afectació ganglionar descrita en una sèrie de 1026 cistectomies, és inferior al 8% en estadis pT1-pT2, del 18% en el pT3a, del 42% en el pT3b i del 35% en el pT4 (Ghoneim et al. 1997). Hi ha escoles que practiquen l'examen peroperatori dels ganglis locoregionals i si es demostra la seva afectació, desestimen la cistectomia radical o bé practiquen una derivació urinària més simple. Hi ha, però, estudis que certifiquen una millora pronòstica pels pacients amb tumor limitat a la bufeta a qui se'ls hi practica la limfadenectomia extensa fins a la bifurcació aòrtica (Poulsen et al. 1998). Recentment s'ha demostrat una milloria del pronòstic vinculada al nombre de ganglis extirpats en l'acte quirúrgic de forma independent a l'estadi patològic de la peça de cistectomia (Herr et al. 2002).

La morbimortalitat de la cistectomia radical no és desestimable. La mortalitat en el postoperatori immediat varia entre autors essent del 2% (Pagano et al. 1991), el 4% (Ghoneim et al. 1997) i el 6% (Soloway et al. 1994). Ha experimentat una gran milloria gràcies al perfeccionament de les preparacions de nutrició parenteral total (NPT).

L'acte de la cistectomia radical s'acompanya d'una **derivació urinària** a l'exterior, ja que la bufeta com a reservori urinari deixa d'existir. Les possibilitats són diverses, tenint diferents avantatges i inconvenients. La més senzilla és la ureterostomia cutània, la connexió directa de l'urèter a la pell, poc utilitzada ja que comporta un risc d'estenosi ureteral exponencial amb el pas dels mesos. La derivació més usada i patró or en molts llocs del món segueix essent la ureteroileostomia cutània. Aquesta derivació, descrita per Bricker el 1950 (Bricker 2002), consisteix en la interposició d'una nansa de budell prim, habitualment ili terminal, entre els urèters i la pell. Aquests mètodes de derivació impliquen l'emissió contínua d'orina, el que obliga a dur dispositius col·lectors a nivell extern. Per corregir aquest inconvenient i gràcies als avenços en tècnica quirúrgica, s'han dissenyat diversos mètodes de reconstrucció vesical ortotòpics, els més corrents amb intestí prim (*Vesica Ileale Padovana* (Pagano et al. 1990), bossa de Studer (Studer et al. 1991), etc). Aquestes derivacions continents solen estar a l'abast de la majoria de centres que practiquen cistectomies i en alguns centres s'han convertit en la derivació per defecte. Les derivacions ortotòpiques utilitzen la uretra i l'esfínter propis pel control de les miccions. El seu principal desavantatge és la freqüent incontinència nocturna. No poden aplicar-se a tots el casos, especialment en aquells amb tumoracions localment avançades o amb afectació uretral. En el cas d'afectació real o probable del territori pèlvic pel tumor, es pot practicar un reservori continent heterotòpic. Aquests solen connectar-se a la pell a la fossa ilíaca o bé al melic per facilitar l'autosondatge periòdic (Saladie Roig et al. 1996). La proporció d'utilització de la ureteroileostomia cutània en la sèrie del SWOG era d'un 71%, essent el 29% restant substitucions vesicals ortotòpiques. El tipus d'hospital feia variar la proporció, amb un 60% d'ileostomies als centres acadèmics, un 90% als centres de la comunitat i un 72% als hospitals de veterans (Herr et al. 2004).

Existeixen també les derivacions al còlon, les més antigues, de tipus ureterosigmoidostomia, i les modificades amb sigma destubulitzat (tipus Mainz II (Fisch et al. 1993), neobufeta canària (Rapariz Gonzalez et al. 1997)). Les derivacions al budell gros ocasionen reabsorció d'amoníac i com resultant, la pèrdua de bicarbonat de forma crònica, que cal reposar amb suplements. També cal fer esment de la carcinogènesi de la orina sobre la mucosa colònica, que obliga a un seguiment específic pels malalts portadors d'aquesta derivació.

Hi ha treballs que suggereixen que la RTU pot ser curativa en casos concrets de TIM. De fet un 10% de les cistectomies realitzades per TIM no tenen tumor residual (són pT0 en la peça de cistectomia). El protocol habitual d'aquests estudis consisteix en la selecció dels pacients amb tumoracions limitades a la capa muscular superficial, en la realització d'una segona RTU per confirmar l'absència de tumor, la realització de cistectomia de rescat en els casos de reaparició dels tumors i un seguiment de per vida mitjançant

cistoscòpies. Malgrat aquest estricte plantejament, existeix un risc entre un 8 i un 16% de reaparició del TIM amb possibilitat de mort per aquesta causa (Solsona et al. 1998; Herr 2001). S'han afegit pautes de QT i de radioteràpia combinades amb RTU per la conservació de la bufeta urinària amb un índex de preservació vesical del 56% a 5 anys en aquests grups seleccionats (George et al. 2004).

La supervivència es correlaciona amb els estadis de malaltia com a factor pronòstic independent. La supervivència mitjana als 5 anys se situa al voltant del 50% (48'1% (Ghoneim et al. 1997), 53% (Soloway et al. 1994), 54'5% (Pagano et al. 1991)) o 54% (Herr et al. 2004). Els estadis pT1 i pT2 tenen una supervivència similar, del 65% a cinc anys, entre 31-43% pels pT3b-pT3a i del 9% pels pT4. La varietat histològica no condiciona el pronòstic. El grau tumoral també és un factor predictor independent de mort, essent la supervivència a 5 anys del 58% els GI, del 49% pels GII i del 26% pels GIII (Ghoneim et al. 1997). L'afectació ganglionar redueix clarament la supervivència. En una sèrie aquesta es redueix a la meitat, del 53% pels negatius (N0) al 23% pels afectats (N+) (Ghoneim et al. 1997) però aquesta diferència és molt més gran en altres sèries, del 60% pels negatius (N0) contra el 4% pels positius (N+) (Pagano et al. 1991) o del 60% al 18% (Soloway et al. 1994) o de 60% al 22% (Herr et al. 2004).

La recidiva de la malaltia apareix en gairebé un 50% dels pacients tractats amb cistectomia radical i limfadenectomia. Pot ser deguda a recidiva local en un 60%, metàstasis a distància en un 32% i ambdues en un 8% (Ghoneim et al. 1997). Treballs actuals demostren que hi ha una gran variabilitat en l'execució de la cistectomia i que una millora en la tècnica quirúrgica (menys marges positius i limfadenectomia més extensa) pot suposar un benefici en la supervivència tan o més important que prometedors règims quimioteràpics (Herr et al. 2004).

La **radioteràpia** preoperatòria no ha demostrat millorar els resultats de la cistectomia sola. Obté millors resultats en el tractament dels tumors escamosos, fet que s'explica per la història natural dels dos tumors, amb major tendència a la disseminació a distància pel CCT contra la tendència a la recidiva local en l'escamós (Ghoneim et al. 1985). El tractament de radioteràpia amb intenció radical publicat en diverses sèries expressen resultats molt pobres (Holmang et al. 1997).

El tractament amb combinacions de **quimioteràpia** (QT), incloent cisplatí, ha demostrat obtenir remissions complertes en un subgrup de pacients. Això ha estimulat la realització de múltiples assaigs clínics per demostrar la seva utilitat. Actualment no es recomana en estadis II (T2 N0) i alguns estudis han demostrat que pot ésser beneficiós en estadis III. El valor de la QT en estadis IV o en recidives després d'un tractament de QT és pobre (Millikan et al. 2001).

No hi ha evidència concloent de que l'ús de tractament adjuvant o neoadjuvant millori la supervivència. L'ús de quimioteràpics de forma neoadjuvant permet que l'administració d'aquests fàrmacs s'asseguri ja que, en un estudi aleatoritzat, el 97% dels pacients del grup de neoadjuvància van rebre com a mínim dos cicles de QT mentre que en el grup d'adjuvància, només el 77% van rebre com a mínim dos cicles (Millikan et al. 2001). Un estudi multicèntric aleatoritzat que analitzava el tractament amb QT neoadjuvant i cistectomia envers cistectomia sola va concloure que l'ús de QT neoadjuvant (metotrexate, vinblastina, doxorubicina i cisplatí- MVAC) augmentava la probabilitat d'eliminar el tumor residual a la peça quirúrgica i aquests malalts mostraven una supervivència superior (85% als 5 anys). La supervivència mitjana amb cirurgia sola era de 46 mesos mentre que la dels pacients amb tractament combinat era de 77 mesos (p=0,06) i en l'anàlisi multivariant apareixia un HR de 1,33 (IC 95% 1,0-1,76) (Grossman et al. 2003).

S'han descrit noves pautes de QT, en concret la gemcitabina+cisplatí, que presenten efectes similars en supervivència respecte les pautes de MVAC amb un perfil de toxicitat lleugerament inferior, raó per la qual ha passat a ser la pauta preferida en molts centres avui en dia (von der Maase et al. 2000).

1.6.3. Pautes de seguiment

El seguiment ofert als pacients amb tumor vesical difereix si es tracta d'un TNIM o bé d'un TIM. S'ha determinat com a factor pronòstic en els TNIM la presència o no de tumor en la cistoscòpia als tres mesos (Kurth et al. 1995). Sembla clar, doncs, la necessitat de practicar la primera cistoscòpia en aquest moment, com a control de qualitat universal. El seguiment posterior acostuma a realitzar-se mitjançant cistoscòpies periòdiques cada sis mesos en els primers dos anys i anuals del tercer any en endavant. En les NUPBPM es recomana, després de la cistoscòpia als tres mesos, passar directament a controls anuals. No està clar si es poden suspendre mai aquests controls ja que la probabilitat de recidiva es manté en els anys. El 88% dels uròlegs deixen de fer cistoscòpies després de cinc anys sense recidiva o en pacients d'edat avançada (Wright et al. 2000).

També l'aparició del cistoscop flexible, que fa aquesta prova més còmoda pel pacient, ha facilitat el manteniment a més llarg termini del seguiment actiu. Per altra banda, al Regne Unit, tot i que al 70% dels pacients se'ls hi realitzava cistoscòpia flexible i considerant que aquesta és igual d'eficaç que la rígida, només el 25% de les flexibles eren positives contra el 53% de les rígides, el que fa pensar que s'indiquen amb més facilitat les cistoscòpies flexibles i moltes es podrien estalviar (Wright et al. 2000).

La citologia urinària té gran valor en el seguiment dels TNIM d'alt risc, ja que la seva sensibilitat és molt alta en aquests casos. El seu valor en els altres grups de TNIM és escàs. El valor d'altres mètodes no invasius de diagnòstic està en estudi.

Pel que fa al seguiment dels TIM, aquest es sol basar en la realització de TC pel control de la malaltia, tan si s'ha realitzat una cistectomia com en els casos en que es conserva la bufeta urinària. En casos de conservació vesical, cal afegir-hi cistoscòpies periòdiques pel risc de recidives de tipus TNIM.

1.7. Variabilitat geogràfica en el maneig del càncer de bufeta

El tumor vesical en ell mateix representa un ventall de malalties amb diferents manifestacions clíniques i evolucions. Aquesta heterogeneitat dificulta la ordenació de la realitat de la malaltia i dels seus tractaments. Si a la diferència entre les guies de pràctica clínica acceptades i l'aplicació real dels tractaments hi afegim la variabilitat geogràfica amb els condicionants culturals o d'escoles de cada lloc, els factors distorsionadors es multipliquen. Hi ha poca literatura que analitzi aquesta variabilitat d'aplicació dels diversos tractaments.

En un estudi poblacional de 538 pacients realitzat a Suècia durant cinc anys es demostrà la realitat del tractament en aquell àmbit. Un 86% dels TNIM van ser tractats solament amb RTU. La incidència de recidives al primer control (cistoscòpia als tres mesos) era del 56% (Larsson et al. 2003). Pel que feia al tractament dels TNIM al Regne Unit, només un 36-56% dels Ta/T1 rebien un quimioteràpic en les primeres 24h malgrat la seva utilitat demostrada (Wright et al. 2000).

Pel que fa als TIM, el tractament més acceptat és la cistectomia però la variabilitat d'indicació d'aquesta en funció de l'àrea geogràfica és manifesta en la literatura. La morbilitat i l'afectació de la qualitat de vida dels pacients sotmesos a cistectomia fa que en alguns països, com el Regne Unit (Dickinson et al. 1996; Bower et al. 1998; Wright et al. 2000) o Suècia (Holmang et al. 1997), afavoreixin el tractament conservador vesical. A Suècia, només un 37% dels TIM van ser tractats amb cistectomia radical, tot i ser el tractament recomanat per les guies de tractament de la societat urològica d'aquell país. La mortalitat a cinc anys dels TIM va ser al voltant del 70% (Larsson et al. 2003). En altres països, en canvi, com als EUA (Stein et al. 2001), la tendència és a indicar la cistectomia de forma més precoç, fins i tot pel tractament dels TNIM d'alt risc de progressió (casos de Tis o bé de T1). Aquestes apreciacions però presenten moltes divergències en funció de la font d'origen. La majoria de sèries publicades a la literatura mundial corresponen a pacients agrupats pel tractament rebut en centres de referència, molts d'ells en assaigs clínics, i hi ha

poques sèries que facin un estudi detallat basat en població no seleccionada fora dels grans centres 'publicadors'/formadors d'opinió. La variació del tractament indicat en els TIM en una sèrie extreta del registre de tumors a Noruega mostra que el 46% d'aquests van rebre solament RTU mentre que només a un 16% se'ls hi va practicar cistectomia. Només la meitat dels tumors infiltrants van ser remesos a l'uròleg de referència (Fossa et al. 1992). En un altre estudi recopilatori d'una àrea de l'oest de Suècia, més del 60% dels pacients no van ser considerats tributaris de tractament quirúrgic radical, malgrat haver-ho pogut ser segons el protocol de tractament aprovat en aquella zona. Se'ls hi va indicar, com a tractament alternatiu, radioteràpia (amb intenció radical o pal·liativa) o bé RTU pal·liativa. Els resultats són molt pobres i només un 13% dels pacients amb malaltia clínicament localitzada eren vius als 5 anys. En el grup de pacients que se'ls hi va practicar cistectomia, la supervivència a cinc anys va ser del 33%, una taxa baixa respecte altres sèries publicades però que seguia essent la millor de tots els grups de tractament. Aquest mal resultat comparat amb altres sèries s'atribuïa a la poca experiència en aquesta cirurgia, ja que les 36 cistectomies en aquesta sèrie van ser realitzades per 15 cirurgians diferents (Holmang et al. 1997). En una altra revisió, a la regió sud-oest del Regne Unit, un 46% dels pacients no van rebre tractament després del diagnòstic de tumor infiltrant i només el 23% dels pacients que van rebre tractament definitiu se'ls hi va fer una cistectomia (Dickinson et al. 1996). Als EUA, en una sèrie de pacients de Medicare (majors de 65 anys) només es va realitzar una cistectomia radical en el 39% dels pacients en els sis primers mesos i en el 43% en qualsevol moment. En la mateixa revisió es demostrava el clar impacte en la supervivència que tenia el tractament quirúrgic radical, reduint la mortalitat un 42%. Era remarcable que el segon tractament més habitual després de la cirurgia radical era el maneig no dirigit al càncer (no cistectomia, no quimioteràpia, no radioteràpia) (Schrag et al. 2005). En els mateixos EUA hi havia una gran variabilitat en la supervivència en funció del tipus d'hospital on s'havia rebut el tractament, amb millors resultats als centres acadèmics (supervivència a 5 anys del 57%), respecte de centres comunitaris (54%) o hospitals de veterans (40%) (p=0,053), fet que no es podia deslligar fàcilment del factor cirurgià (uròleg especialitzat en oncologia vs. uròleg)(p=0,053) (Herr et al. 2004). En el nostre medi la situació també és heterogènia, tot i que no hi ha dades poblacionals publicades.

1.8. *Estudio Español sobre los Factores Genéticos, Medioambientales y Clínicos implicados en el Cáncer de Vejiga Urinaria (*Estudi *Epicuro)*

L'estudi *Epicuro* es va iniciar el 1995 per investigar les causes del càncer de bufeta en les esferes de l'epidemiologia, la salut pública, la clínica i les alteracions moleculars. A aquest projecte es van afegir investigadors de l'Hospital del Mar, de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona i de l'Hospital Universitario General de Elche. Posteriorment, degut al

interès del *National Cancer Institute* dels EUA en l'estudi, aquest va prendre una nova dimensió tant pel que fa a la mida mostral com al seu disseny, que va incorporar un component cas-control. En aquest punt es van afegir el Centre Hospitalari de Manresa i l'Hospital Parc Taulí de Sabadell a Catalunya; els hospitals La Candelaria i Universitario de Canarias, de Tenerife; i 10 hospitals d'Astúries, que cobreixen pràcticament tota la regió: hospitals General Central, Covadonga i Monte Naranco d'Oviedo, San Agustín d'Avilés, Cabueñes, Jove i Cruz Roja a Gijón, Jarrio, Carmen y Severo Ochoa a Cangas de Narcea i Alvarez-Buylla a Mieres.

Els objectius principals eren l'estudi etiològic, el de la susceptibilitat genètica i la detecció d'alteracions moleculars associades. La vertent etiològica es basava en una enquesta extensiva sobre característiques demogràfiques, tabaquisme, història ocupacional, residencial, exposicions ambientals, historial mèdic, hàbit miccional, antecedents familiars i dieta. Aquesta enquesta la realitzava personal de l'IMIM especialment ensinistrat ajudats pel programa CAPI (*Computer Aided Personal Interview*). La susceptibilitat genètica es va estudiar al NCI a partir de l'anàlisi d'un centenar de SNP candidats a ser gens de susceptibilitat. La vertent de les alteracions moleculars associades, en el seu inici, es va basar en determinar el valor pronòstic de la sobrexpressió de la p53 determinada per IHQ en el tumor vesical, donades les grans expectatives obertes pel treball d'Esrig al 1994 (Esrig et al. 1994). Amb el pas del temps i les múltiples publicacions sobre el tema, s'ha anat modificant i en aquests moments s'està dirigint l'estudi a la seqüenciació directa dels exons de la p53 (Hernandez et al. 2005).

Es va plantejar com un estudi prospectiu multicèntric i multidisciplinar d'àmbit estatal. Posteriorment es va definir en un estudi del tipus cas-control de base hospitalària per aconseguir el màxim valor científic i poder ampliar l'anàlisi als factors epidemiològics. Compta amb la col·laboració d'especialistes de diversos àmbits, principalment de l'epidemiologia, anatomia patològica, biologia molecular, oncologia i urologia. Igualment ha comptat amb col·laboradors del *National Cancer Institute (NCI) (EUA)* i del programa BIOMED2 a nivell europeu. Al plantejar-se com un estudi multicèntric, s'aconseguia el màxim nombre de casos per donar més significança al treball i alhora tenir dades sobre tumors de diferents àrees geogràfiques. La seva multidisciplinarietat li permetia sospesar les diverses informacions recollides des de la perspectiva particular de cada camp i analitzar-ho de forma conjunta.

Van participar, com ja s'ha comentat, 18 hospitals de les comunitats autònomes de Catalunya, València, Canàries i Astúries. Dins de Catalunya es van definir dues àrees, que per les seves característiques, una eminentment urbana i l'altra més industrial, podien contenir factors epidemiològics diferenciats. En una situació contrària, els diversos centres

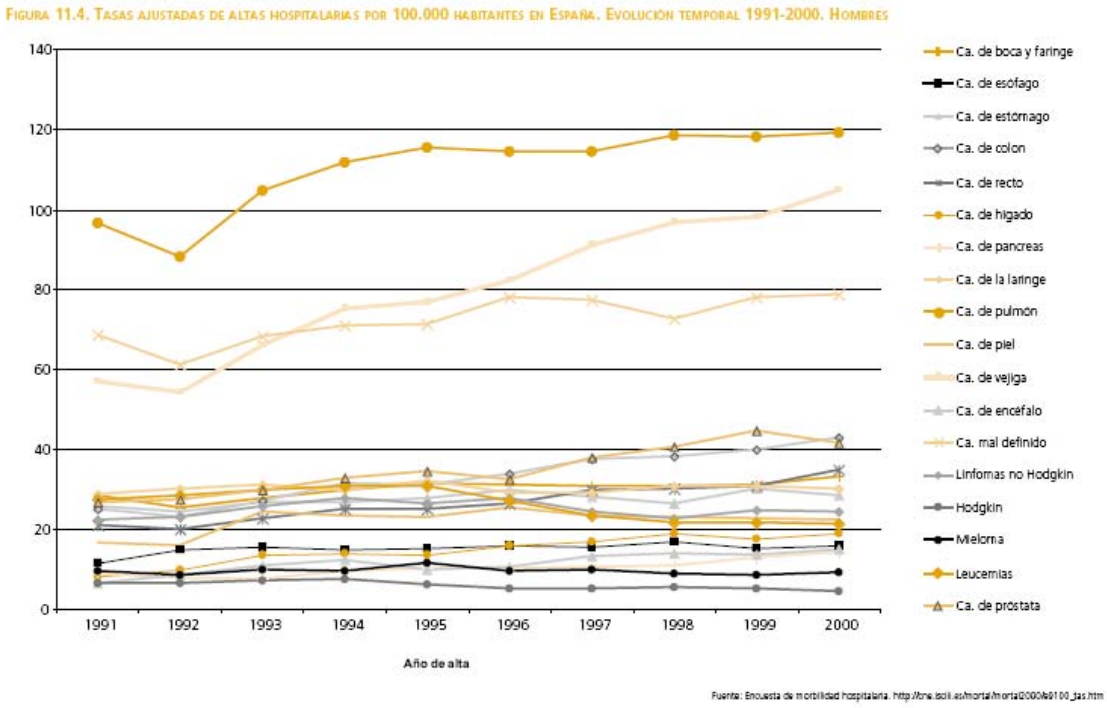
asturians es van agrupar en una sola àrea. Això va conformar l'existència de cinc àrees geogràfiques: Barcelona, Catalunya central (Vallès i Bages), Elx, Canàries i Astúries.

En el període 1996-97 es va realitzar un estudi pilot a l'àrea de Barcelona en el que es van recollir dades sobre uns 100 malalts (Hospital del Mar, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i Hospital General de Elche). Aquest estudi va permetre fer la projecció dels casos incidents que es podien detectar en un espai de temps. Es va preveure una inclusió d'uns 2500 casos i controls en un període de dos anys. La inclusió dels casos de l'estudi va començar el maig de 1997 i es va cloure el juny de 2001. Es van incloure 1354 casos de tumor vesical diagnosticat *de novo* i 1271 controls. Els controls es van seleccionar a partir dels registres d'admissió dels diferents centres. Aquests controls van ser emparellats als casos per sexe, grup quinquennal d'edat i residència a l'àrea d'influència del centre. Els diagnòstics possibles comprenien diverses patologies excloent malalties urològiques o càncer.

Dins de l'estudi, s'han obert diferents línies d'investigació. En el marc epidemiològic s'ha estudiat l'efecte cancerigen dels trihalometans generats per la cloració de l'aigua, obtenint resultats interessants pel que fa a l'ús de l'aigua, especialment pel que fa a l'absorció transcutània (Kogevinas, comunicació personal). També s'ha analitzat el possible efecte de l'ús de tints de cabell, sense obtenir resultats positius (Kogevinas, comunicació personal). S'està analitzant l'efecte de l'ús de medicaments en la gènesi del càncer vesical. S'ha publicat el primer treball del grup en relació als polimorfismes genètics de la NAT-2 i la GSTM1 (Garcia-Closas et al. 2005). Des del punt de vista anatomopatològic, s'ha analitzat la variabilitat en la gradació i estadificació del tumor vesical dels centres participants enfront del centre revisor (Ferrer 2001). En el marc clínic, s'ha valorat l'efecte del sexe en el maneig i evolució del càncer vesical (Puente et al. 2003). Des del punt de vista molecular s'ha estudiat la seqüenciació dels exons de la p53 i de FGFR3 en els T1GIII per valorar la seva relació amb el pronòstic (Hernandez et al. 2005) i el valor real de la p53 (Malats et al. 2005).

Diverses línies de treball segueixen obertes al'igual que el seguiment a llarg termini, pel que es podrà seguir extraient informació d'aquest estudi.

El càncer de bufeta es un greu problema de salut pública a Espanya, determinat per la seva alta incidència (2^{on} país amb taxes més elevades després d'Egipte) i, sobretot, per l'elevada prevalença de casos, que es tradueix en un nombre creixent d'ingressos hospitalaris degut a aquesta patologia, sobretot en homes en els darrers anys.



De Centro Nacional de Epidemiología. La situación del cáncer en España. M. de Sanidad y Consumo, (López-Abente et al. 2005)

Lògicament té un gran impacte en l'activitat diària del uròleg del nostre àmbit. De forma simultània a com va decréixer el tractament quirúrgic de la litiasi amb la implementació de la litotrípsia extracorpòria per ones de xoc a partir dels anys setanta, patologia més important fins aleshores, va créixer, per suplir-la, la patologia tumoral i, especialment, el tumor vesical. I això ha canviat també els hàbits de treball del uròleg d'avui.

La història natural del tumor vesical defineix dos tipus de malaltia. Una, anomenada tumor vesical no infiltrant de la capa muscular (TNIM, o clàssicament superficial), la més freqüent, que per les seves característiques de poca agressivitat i alta freqüència de recidiva es converteix en una malaltia crònica. L'altra, anomenada tumor vesical infiltrant de la muscular (TIM), presenta un curs ràpid, invasiu, amb mal pronòstic, que precisa de teràpies quirúrgiques i mèdiques agressives.

El maneig de l'abordatge terapèutic pel que fa als TNIM no ha sofert cap canvi important des de la introducció de les instil·lacions endovesicals de BCG com a teràpia en els anys setanta. Els tractaments endovesicals amb aquest compost i amb altres fàrmacs han accentuat la cronificació d'aquesta malaltia en molts casos i això ha fet que s'hagi desplaçat l'interès clínic i d'investigació cap a altres camps. En el TIM, ha millorat la tècnica quirúrgica, fet que, associat a la millora de les tècniques d'anestèsia i cures postoperatòries, ha propiciat una gran disminució de la morbimortalitat d'aquest càncer. També han fet aparició noves pautes de fàrmacs citostàtics amb millor tolerància.

El càncer de bufeta és una malaltia complexa que depèn de molts factors endògens i exògens en la seva gènesi però també en la seva manifestació clínica i evolució (recidiva/progressió). És el desconeixement d'alguns d'aquests factors el que fa que els resultats del tractament siguin difícils d'estandarditzar. Cal afegir que la medicina en general i concretament l'abordatge terapèutic de moltes malalties en el nostre país i arreu, segueix essent un procés empíric on val més l'experiència o opinió personal que mètodes validats/justificats científicament. Per solventar aquestes mancances va néixer la Medicina Basada en Proves (*Evidence Based Medicine*). Aquesta aproximació permet definir els tractaments amb eficàcia demostrada de forma científica, tot i que precisa de gran nombre de estudis controlats en grups de pacients homogenis per poder arribar a conclusions. L'inconvenient més important és la poca adaptabilitat als problemes concrets dels pacients en particular, que fa que moltes vegades s'apliquin tractaments basats en la 'bona pràctica clínica'. La variabilitat de tractament i de seguiment existent dins de l'estat espanyol, entre àrees sanitàries, centres i, fins i tot, dins de cada hospital és molt gran. El repte més gran de la Medicina en el segle XXI és, després de conèixer quins són els tractaments millors per cada cas, aconseguir la seva transmissió de forma homogènia a la població.

La suma de tots aquests factors, els propis de la malaltia i els propis del nostre medi, són els que fan que sigui tan difícil extreure conclusions directament de la pràctica clínica diària i fan més interessant els resultats que es puguin extreure d'estudis multicèntrics com el que està basat aquest treball.

Al plantejar-nos un estudi sobre el tumor vesical a Espanya calia tenir en compte diverses particularitats. La disparitat geogràfica del nostre país i la diferent predominança de l'àmbit rural o industrial podria fer que els pacients fossin diferents segons l'àrea en estudi. El nostre país té una gran varietat física i social que fa que cada àrea tingui unes certes particularitats que la fan específica en la pràctica clínica i cal estudiar el seu efecte en la població afectada de càncer de bufeta. Calia comprovar l'homogeneïtat dels diferents tumors entre les diferents àrees, ja que existeix la possibilitat de que les característiques tumorals variïn en funció de l'àrea. Calia tenir en compte la variabilitat en l'aplicació de la medicina i l'efecte d'aquesta diferent cultura mèdica de cada àrea, que podria fer que hi

hagués variació en la forma de realitzar el diagnòstic. S'havia d'avaluar el tractament ofert en cada cas, per si presentava variacions que depenguessin de l'àrea de pertinença. Finalment, tenint en compte els factors tumorals, el diagnòstic i el tractament rebut, calia analitzar l'evolució i la influència de l'àrea en aquesta.

Aquests àmbits d'estudi de la malaltia centrats en l'àrea de pertinença del cas també podien ser modificats per altres factors, en especial per la capacitat tecnològica de cada centre. Per això l'anàlisi s'ha repetit seguint aquesta altra dimensió, la categoria de l'hospital.

3. Objectius i hipòtesi

Objectius:

1. Descriure la sèrie de pacients inclosos, el seu procés assistencial i els seus tumors:

    1.1. Descriure els pacients segons les seves característiques sociodemogràfiques i epidemiològiques.

    1.2. Descriure els tumors dels casos inclosos segons les seves característiques morfològiques, estadificació, histològiques i moleculars.

    1.3. Descriure el procés diagnòstic en TNIM i TIM.

    1.4. Descriure del procés terapèutic en TNIM i TIM.

    1.5. Descriure l'evolució dels TNIM i dels TIM considerant com a esdeveniments el temps lliure de malaltia, temps a la progressió a tumor infiltrant en els TNIM i supervivència en els TNIM i en els TIM.

2. Analitzar la variabilitat de les característiques anteriors entre àrees geogràfiques i categories d'hospital.

3. Analitzar si la variabilitat diagnòstica pot ser explicada per les característiques dels pacients i tumors inclosos en cada àrea o categoria d'hospital.

4. Analitzar si la variabilitat terapèutica pot ser explicada per les característiques dels pacients i tumors inclosos en cada àrea o categoria d'hospital.

5. Estudiar la variabilitat en quant al pronòstic del càncer de bufeta (recidiva, progressió i supervivència) que tenen les diferents àrees o categoria d'hospital en funció dels diferents factors pronòstics i el tractament rebut

Hipòtesi

Hi ha una gran variabilitat en el maneig del tumor vesical en la pràctica clínica habitual. Aquesta variabilitat clínica s'apreciaria en el maneig diagnòstic i terapèutic de la malaltia i podria afectar a l'evolució. Aquesta variabilitat té tendència a agrupar-se per 'escoles', que es distribuirien per àrees geogràfiques de proximitat. Els mitjans de treball disponibles de les diferents categories d'hospital també poden modificar la manera com s'aborda l'estudi i tractament dels pacients amb càncer de bufeta.

4.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'una cohort de 1354 pacients amb càncer de bufeta urinària diagnosticats *"de novo"* en 18 hospitals entre els anys 1997 i el 2001 i seguits fins el desembre del 2004 en aquesta anàlisi.

4.2. Àmbit

Els 18 hospitals participants eren centres d'alta tecnologia, de referència i general bàsics de 5 àrees geogràfiques de l'estat espanyol (àrea metropolitana de Barcelona, Catalunya central, Elx, Tenerife i Astúries). Els professionals participants en l'estudi han estat uròlegs, oncòlegs, patòlegs, epidemiòlegs i biòlegs moleculars, així com diplomats d'infermeria, d'estadística i informàtica, pel que la feina ha estat interdisciplinar tant en el disseny com en l'execució.

A continuació es descriu cadascuna de les àrees i hospitals participants en l'estudi.

Àrea de Barcelona

Es tracta d'una àrea predominantment urbana, els tres centres participants es troben situats en l'àrea metropolitana de Barcelona.

Hospital del Mar (Barcelona)

Centre integrat en l'Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS) i situat al barri de la Barceloneta. Té una capacitat de 397 llits i hi treballen 1.042 persones. Cobreix l'atenció sanitària de l'àrea de Ciutat Vella i Sant Martí. Disposa d'UCI i d'Unitat de Reanimació.

En el Servei d'Urologia hi treballen un cap de servei, un cap clínic i tres adjunts a més de dos facultatius especialistes que cobreixen l'àrea bàsica i que estan incorporats al servei. En l'activitat del servei té especial importància la patologia oncològica. El servei d'Urologia disposa també de programa de trasplantament renal. Té acreditació per la docència d'especialistes via MIR amb una plaça per any. Des del punt de vista docent, disposa d'un catedràtic d'Urologia adscrit a la UAB, essent centre docent de la Facultat de Medicina (a partir de tercer curs) i també imparteix docència a la Facultat de Ciències de la Salut de la Universitat Pompeu Fabra.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Centre multidisciplinar de l'Institut Català de la Salut (ICS) situat a les afores de Badalona. Té una capacitat de 601 llits. Hi treballen 1.794 facultatius incloent metges interns residents (MIR). És un centre que disposa de serveis i facultatius que cobreixen totes les especialitats mèdiques i quirúrgiques. Cobreix les necessitats de centre referent de l'àrea del Maresme.

El servei d'Urologia consta d'un cap de servei, un cap clínic i sis metges adjunts. Està acreditat per la formació de residents d'Urologia per via MIR amb una plaça per any. Disposa de 18 llits. El servei comprèn les àrees bàsiques de l'especialitat amb una dedicació especial a la uroncologia, a la cirurgia del trasplantament renal i renopancreàtic i a les noves tendències d'abordatge laparoscòpic. Està adscrit a la UAB com a centre docent de la Facultat de Medicina, amb un professor associat.

Hospital de Sant Boi (Sant Boi de Llobregat, Barcelona)

Centre incorporat dins de la Xarxa Hospitalària d'Ús Públic (XHUP), situat a la població de Sant Boi, a les afores de Barcelona. Aquest centre disposa de 160 llits, dels quals entre sis i vuit són ocupats per pacients urològics en funció de la demanda. Hi treballen quatre uròlegs consultors, cap d'ells adscrit a la universitat. No disposa de programa MIR.

Àrea de la Catalunya Central (Vallès i Bages)

Es tracta d'una àrea de Catalunya amb predomini d'activitat industrial, seguida pel sector terciari, tot i que també es manté una certa activitat agrícola. D'aquesta àrea, dos hospitals van participar a l'estudi.

Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell, Barcelona)

Forma part de la XHUP. Cobreix una part de l'àrea sanitària del Vallès Occidental. Consta de 759 llits, dels quals 529 són d'aguts i la resta són de Salut Mental i sociosanitaris. Tenen 16 llits a la UCI i 10 llits de semicrítics. Disposen de TC i de RNM.

L'àrea d'Urologia està incorporada dins del servei de Cirurgia General. La formen sis uròlegs, un d'ells amb funció de cap. Disposa d'uns vint llits. No està adscrit a la Universitat. No existeix programa MIR en Urologia en aquest centre.

Centre Hospitalari i Cardiològic (Manresa, Barcelona)

Centre incorporat a la XHUP que dóna els seus serveis a l'àrea del Bages. Disposa de 250 llits. Tenen una UCI amb dotze llits i disposen de TC i RNM.

L'àrea d'Urologia depèn del servei de Cirurgia General, tenint un coordinador que fa la funció de cap d'equip. Aquest equip d'Urologia consta de tres especialistes. Ocupen deu llits de l'hospital segons demanda. No formen part d'un centre universitari i no hi ha formació MIR d'Urologia.

Àrea d'Elx

Aquesta àrea té una activitat tradicional en la indústria de fabricació de sabates i també en el sector terciari. Un sol hospital va participar a l'estudi.

Hospital Universitario de Elche (Elx, Alacant)

Aquest hospital disposa de 500 llits. Al Servei d'Urologia tenen 20 llits i compten amb set uròlegs, un d'ells com a cap de servei. Disposa de programa de litotrípsia que cobreix l'àrea d'Alacant. Tenen una UCI amb 12 llits amb Unitat Coronària i una Unitat de Reanimació amb vuit llits. Disposa igualment de 2 TACs, un d'ells helicoidal, i una RNM. Té docència acreditada en la formació d'especialistes via MIR. Participen en la docència de la U. Miguel Hernández.

Àrea de Canàries (Tenerife)

Malgrat l'agricultura (plàtans, tomàquets, vi i plantes ornamentals) han estat tradicionalment el substrat econòmic de l'illa, l'economia de Tenerife es basa avui en el turisme i la indústria de serveis. En l'estudi van participar dos hospitals de la illa, pertanyents al *Servicio Canario de Salud*.

Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, Tenerife)

Consta de 740 llits dels quals 31 estan adscrits al Servei d'Urologia. Aquest consta de 10 uròlegs i un resident per any. Hi ha unitats d'Urodinàmia, Litotrípsia, Andrologia i Urooncologia. Participa en el programa de Trasplantament Renal. Disposa de UCSI (4 llits), Coronàries (7 llits), Reanimació (4 llits) i UCI (24 llits). El centre disposa de 3 TC, RNM i 4 sales d'exploracions urològiques. Forma part de l'equip docent de la *Universidad de La Laguna*.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

És un centre de 967 llits, dels quals 26 estan assignats a Urologia. El servei està format per 9 uròlegs. Disposa d'un registre de tumors. Disposa d'un servei de Cures Intensives (UCI). També forma part de l'àrea hospitalària de la *Universidad de La Laguna*.

Àrea d'Astúries

L'àrea d'Astúries ha estat coordinada des de la *Universidad de Oviedo*, on hi ha establert un registre tumoral. És una àrea amb una llarga història de mineria de carbó i indústria del metall. Depenen tots ells del *Servicio de Salud del Principado de Asturias*.

Hospital de San Agustín (Avilés, Astúries)

Cobreix l'àrea sanitària III d'Astúries (Avilés). Disposa de 250 llits. Té una TC convencional i una helicoidal. Té un servei d'Urologia amb set uròlegs. No té docència universitària encara que col·labora amb la *Universidad de Oviedo*. No disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital Central-Covadonga (Oviedo, Astúries)

Aquest centre, pertanyent a la Seguretat Social, el 1989 es va incorporar conjuntament amb el *Hospital General de Asturias* per formar el *Hospital Universitario Central de Asturias* (HUCA). Cobreix l'àrea sanitària IV d'Astúries. Té un servei d'Urologia independent (Urología I). Disposa de 23 llits. Disposa de programa MIR en Urologia.

Hospital Central General (Oviedo, Astúries)

Aquest centre era propietat de la *Comunidad Autónoma del Principado de Asturias* i va ser incorporat al HUCA al 1989. segueix tenint un servei d'Urologia independent (Urología II). Disposa de 16 llits. No disposa de programa MIR complert en Urologia.

Hospital de Jove (Gijón, Astúries)

És un centre pertanyent a una fundació i adscrit a la *Red Hospitalaria Pública*, que cobreix l'assistència especialitzada de l'àrea V d'Astúries. Disposa de 234 llits. Hi treballen dos uròlegs dins del servei de Cirurgia General. No està adscrit a cap universitat ni disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital de Cabueñes (Gijón, Astúries)

Situat a Gijón, compta amb 463 llits. No està adscrit a cap universitat. Disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital Cruz Roja (Gijón, Astúries)

És un centre concertat. Cobreix activitat pública de l'àrea V d'Astúries. Disposa de 142 llits. No té servei d'Urgències ni propi d'Urologia. No disposa de TC ni de UCI. No està adscrit a cap universitat ni disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital de Jarrio (Coaña, Astúries)

Disposa de 110 llits. Té una TC. Hi ha un uròleg. No està adscrit a cap universitat ni disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital de Carmen y Severo Ochoa (Cangas de Narcéa, Astúries)

És un centre que disposa de 96 llits. Té una TC helicoidal. No està adscrit a cap universitat ni disposa de programa de formació MIR en Urologia.

Hospital Álvarez-Buylla (Mieres, Astúries)

Compta amb 167 llits. Disposa de TC i de RNM. Hi ha servei d'Urologia. No està adscrit a cap universitat ni disposa de programa de formació MIR en Urologia.

4.3. Característiques dels hospitals participants

Es van classificar els diversos centres per àrea geogràfica i pels mitjans que disposaven. Aquesta darrera classificació es va basar en l'ordenació del Servei Català de la Salut (SCS). Segons les directrius de la Xarxa Hospitalària d'Ús Públic (XHUP), existeixen tres categories principals d'hospitals. De la més bàsica a la més complexa la formen els hospitals generals bàsics, els hospitals de referència i els d'alta tecnologia. Els hospitals aïllats s'inclouen dins dels hospitals generals bàsics. Aquestes categories diferencien als centres segons la grandària de l'àrea d'influència, per les especialitats presents, tant en l'activitat de consultes externes com en l'atenció a Urgències, i per la presència o no d'activitats de recerca i de docència.

Els hospitals generals bàsics disposen de les especialitats bàsiques, que són Medicina Interna, Cirurgia, Traumatologia, Obstetrícia i Pediatria. Aquestes especialitats atenen tant a pacients ingressats com a ambulatoris i també les visites d'Urgències. Els hospitals generals bàsics solen tenir especialistes consultors d'Urologia, Otorrinolaringologia, Oftalmologia i Dermatologia. Aquests centres disposen, també, de laboratori i de servei de Radiologia convencional.

Els hospitals de referència disposen, a més de les especialitats bàsiques, consultes de les diverses especialitats mèdiques i quirúrgiques (Digestiu, Cardiologia, Pneumologia,

Endocrí, Neurologia, etc.) així com serveis d'Oncologia i Radioteràpia i llits de crítics (UCI o similar).

Els centres d'alta tecnologia disposen de totes les característiques anteriors i s'hi afegeixen la docència, la recerca i la presència de programes específics com poden ser, en el camp de la Urologia, el trasplantament renal. Les característiques diferencials d'aquest centres s'expressen en la següent taula.

Taula 4.3.a. Criteris de classificació dels centres sanitaris

	H. general bàsic	**H. de referència**	**H. d'alta tecnologia**
Àrea d'influència	< 150000 hab.	> 150000 hab.	> 500000 hab
Especialitats bàsiques	Sí	Sí	Sí
Especialitats mèdiques i quirúrgiques	No	Sí	Sí
Atenció especialitzada a Urgències	No	Sí	Sí
Llits de crítics	No	Sí	Sí
Oncologia	No	Sí	Sí
MIR	No	No	Sí
Recerca	No	No	Sí
Programes especials (trasplantament)	No	No	Sí

S'han classificat els centres participants en l'estudi segons aquests paràmetres excepte els hospitals de Catalunya, pels quals s'ha aplicat la categoria que consta a la XHUP/SCS. Així, malgrat que l'Hospital del Mar compleix criteris de centre d'alta tecnologia, la XHUP/SCS el cataloga com a centre de referència i així s'ha inclòs en l'anàlisi. No hi ha cap canvi significatiu quant a la resta d'hospitals de Catalunya. Les següents taules (4.3.b i 4.3.c) mostren la classificació dels centres participants a l'estudi segons les categories esmentades a dalt i les particularitats dels serveis d'Urologia.

Taula 4.3.b. Classificació dels centres participants en l'estudi segons els criteris de la XHUP/SCS

	H. Mar	HUGTiP	H.St.Boi	Parc Taulí	C.H.M.	H.G.E.	H.U.C.	HUNSC	H.S.Ag.	H.C.Cv.	H.C.Gral	H.Jove	H.Cab.	H.C.Roja	H.Jarrio	H.C.yS. Ochoa	H. A.B.
Especialitats bàsiques	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Especialitats mèdiques i quirúrgiques	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Atenció especialitzada a Urgències	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Llits de crítics	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Oncologia	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
MIR	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Recerca	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Programes especials (trasplantament)	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No	No
Categoria	R[1]	AT	B	R	B	AT	AT	AT	B	AT	AT	B	B	B	B	B	B

AT: alta tecnologia; R: referència; B: bàsic

[1] Pels paràmetres actuals, malgrat el SCS cataloga a l'Hospital del Mar com a centre de referència, i així s'ha inclòs en l'anàlisi, compleix criteris de centre d'alta tecnologia.

Taula 4.3.b. Característiques dels serveis d'Urologia dels centres participants en l'estudi.

	Nº llits	Nº uròlegs	Llits crítics	TC	MIR (Urologia)	Categoria hospital
Àrea Barcelona						
H. del Mar	10	5	Sí	Sí	Sí	Referència
H. U. Germans Trias i Pujol	18	8	Sí	Sí	Sí	Alta tecnologia
H. St. Boi	6-8	4	No	No	No	General bàsic
Àrea Catalunya Central						
H. Parc Taulí	10	6	Sí	Sí	No	Referència
Centre Hospitalari	3-5	3	Sí	Sí	No	General bàsic
Àrea Alacant						
H. G. Elche	20	7	Sí	Sí	Sí	Alta tecnologia
Àrea Tenerife						
H. U. Canarias	31	9	Sí	Sí	Sí	Alta tecnologia
R. La Candelaria			Sí	Sí	Sí	Alta tecnologia
Àrea Astúries						
H. San Agustín	-	5	No	No	No	General bàsic
H. Ctral. Covadonga	23	8	Sí	Sí	Sí	Alta tecnologia
H. Central General	16	8	Sí	Sí	parcial	Alta tecnologia
H. de Jove	-	2	No	No	No	General bàsic
H. de Cabueñes	-	6	No	No	Sí	General bàsic
H. Cruz Roja	-	2	No	No	No	General bàsic
H. de Jarrio	-	1	No	No	No	General bàsic
H. de Carmen y Severo Ochoa	-	2	No	No	No	General bàsic
H. Álvarez-Buylla	-	2	No	No	No	General bàsic

4.4. Població

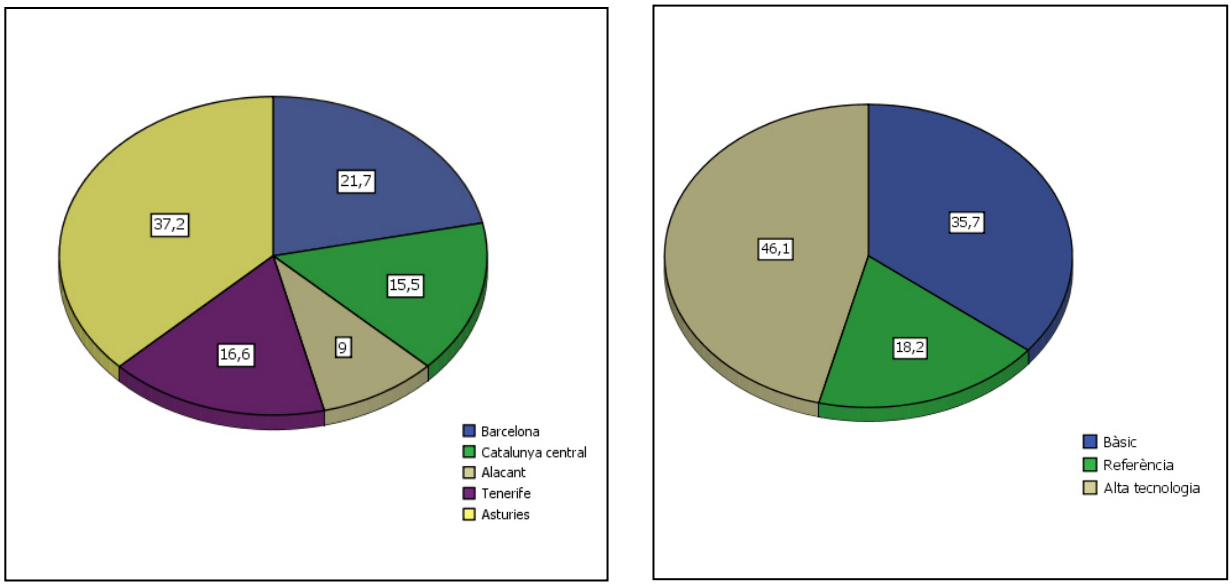
A l'estudi es van incloure tots els casos de càncer de bufeta inclosos en l'estudi *Epicuro*. Els criteris d'inclusió dels pacients foren la confirmació histològica del càncer de bufeta, un rang d'edat entre 20 i 80 anys i el pertànyer a l'àrea de referència de cada hospital. Els criteris d'exclusió comprenien antecedents d'altres neoplàsies de vies urinàries i la seropositivitat per VIH.

Es va verificar l'exhaustivitat del procés d'identificació dels casos mitjançant la revisió dels registres hospitalaris d'admissions i dels serveis d'Anatomia Patològica dels diversos centres participants.

Tots els participants van donar el seu consentiment a participar a l'estudi, així com va rebre l'aprovació dels Comitès d'Ètica dels diferents centres.

En total, el nombre de casos inclosos foren de 1354 pacients. L'origen dels pacients segons l'àrea i el tipus d'hospital es mostra al gràfic.

Gràfic 4.4.a. Origen dels pacients inclosos a l'estudi.



4.5. Informació

4.5.1. Epidemiològica

Tots els subjectes van ésser entrevistats durant el primer ingrés hospitalari per monitors entrenats pel centre coordinador. L'entrevista, de 1h 30min de mitjana, consistia en respondre un qüestionari informatitzat (CAPI: *Computer Aided Personal Interview*) que recollia dades sociodemogràfiques i exposicions a factors de risc del càncer vesical, concretament, sobre tabac, exposicions ocupacionals, consum de líquids i fàrmacs i hàbits alimentaris.

En quant a les dades sociodemogràfiques, les variables que s'analitzen en aquesta tesi són l'edat a la diagnosi del càncer, el sexe, el nivell d'estudis, que es va agrupar en quatre categories corresponents a estudis primaris incomplets, batxillerat incomplet, estudis de batxillerat complert i/o superiors i altres situacions que no complissin aquests criteris; i l'estat civil, que es va descriure com a solter, casat, separat, vidu i altres situacions.

En el CAPI es va interrogar, també, sobre el primer símptoma, el temps fins a la primera consulta per la malaltia i el temps fins arribar a l'especialista (dades no tabulades).

Pel que fa al consum del tabac, es van descriure tres categories: no fumador, exfumador i fumador. La definició de fumador incloïa aquelles persones que fumaven habitualment i es va considerar una persona com a exfumador si feia com a mínim un any que no ho feien. Els subjectes d'aquestes dues darreres categories se'ls interrogava específicament sobre el seu hàbit tabàquic que es van descriure per grups en funció dels anys de fumador (<20 anys, entre 20 i 30 anys, entre 30 i 40 i més de 40 anys) i pel tipus de tabac consumit (no definit, ros, negre o ambdós).

4.5.2. Clínica

Per cada cas es va complimentar un imprès clínic (IDC: Imprès de Dades Clíniques, Annex 1) on es detallava de forma detallada tot el procés clínic, diagnòstic i terapèutic inicial de la malaltia. Les dades eren recollides a l'imprès pels uròlegs, oncòlegs, infermeres o epidemiòlegs en funció de com era possible a cada centre.

Es va recollir informació de totes les proves diagnòstiques practicades i els seus resultats: ecografia, urografia, TC i gammagrafia òssia. Per l'ecografia es va anotar el nombre d'ecografies i el seu dictamen, amb el qual es va calcular la sensibilitat de la prova, ja que tots els casos tenien tumor vesical confirmat. Igualment es va registrar la indicació d'UIV i la presència de tumors de vies urinàries altes. Pel que feia a la TC, a més de conèixer el nombre de casos on s'utilitzava i la seva normalitat o no, es va registrar la invasió local, la presència d'adenopaties i la presència de metàstasis hepàtiques. La utilització de la gammagrafia òssia i la presència o no d'afectació òssia també es van registrar. La informació es presenta globalment i segregada per TNIMi per TIM.

En l'IDC, també s'hi recollia les característiques tumorals macroscòpiques descrites per l'uròleg en la seva inspecció vesical (cistoscòpia o RTU), com ara la multiplicitat (nombre de tumors presents a la bufeta en el moment de la diagnosi; la variable es va agrupar en dues categories, tumor únic i múltiples), la localització (en vàries àrees de la bufeta, al trígon o en una localització fora del trígon), el tipus morfològic (papil·lar, sòlid o mixt), la base tumoral (sèssil o pediculat) i la grandària que es va categoritzar en <3 centímetres i ≥3 centímetres. En aquesta darrera variable es va optar per incloure una tercera categoria pels casos amb grandària desconeguda ja que afectava a un terç dels casos.

Quant a l'estadi tumoral, primer es va registrar si la descripció en el full d'informe anatomopatològic hi constava presència o no de múscul detrussor, com a mesura de qualitat. Després, es va definir l'estadi T segons aquest informe pels TNIM i mitjançant la catalogació feta pel propi informant pels TIM. Igualment es va registrar la categoria N i M. A partir de la combinació d'aquests paràmetres es van definir els estadis clínics i la classificació conceptual entre TNIM i TIM.

A l'inici de l'estudi *Epicuro* es va utilitzar la classificació TNM aleshores vigent (quarta edició, 1987, revisada al 1992). La darrera edició del 1997 (Hermanek et al. 1997) ha suposat una millora pel que fa al seu ús clínic, ja que diferencia més clarament els T2 dels T3. Es van revisar i reclassificar els casos segons aquesta darrera edició.

Les característiques histològiques de cada cas, recollides en l'IDC i, per tant, les que constaven en els informes d'Anatomia Patològica dels hospitals que van assistir als casos, van permetre tabular la histologia tumoral i el grau d'anaplàsia, així com la presència associada de CIS.

En l'IDC es va especificar el primer tractament administrat al pacient i després es va recollir el tractament, revisant i corregint els primers IDCs. En cap cas es va influenciar en l'estratègia diagnòstica o terapèutica dels centres participants, pel que les dades recollides reflectien la pràctica clínica habitual de cada hospital.

Els diferents tractaments pels TNIM es van categoritzar per l'anàlisi en quatre grups: RTU sola, RTU associada a algun tractament quimioteràpic adjuvant, RTU associada a algun tractament adjuvant amb BCG i RTU associada a tractament adjuvant combinat de QT i BCG. En els TIM, per veure la distribució de tractaments, els casos es van agrupar per estadis clínics i també per grups de tractament. Aquestes agrupacions es van fer a partir de la informació rebuda dels centres i la seva estadificació, revisant-ne, en cas de dubte, els informes de les proves complementàries. Els grups de tractament van ser tres: RTU sola, cistectomia (sola o associada a tractament adjuvant) i radioteràpia (associada o no a tractament adjuvant).

4.5.3. Anatomopatològica

Es va sol·licitar a cada centre participant una mostra representativa dels blocs parafinats de teixit tumoral. Aquest material era remès al centre coordinador per fer-ne talls addicionals, confirmar el diagnòstic i les característiques microscòpiques tumorals, realitzar la IHQ i extreure'n l'ADN pels estudis moleculars posteriors.

Tots els casos van ser revisats rebent una nova gradació i estadificació de les biòpsies per un grup de patòlegs del centre coordinador que van homogeneïtzar el diagnòstic de tots els tumors utilitzant la classificació recomanada per l'OMS (Epstein et al. 1998) i el TNM (Hermanek et al. 1997). Es va realitzar un treball de concordança dels primers 281 tumors i els resultats obtinguts pels patòlegs de referència, detectant una concordança global del 60% (Ferrer et al. 2001). En la revisió feta pels patòlegs del centre coordinador es van estadificar de nou els TNIM i els TIM pels que, a més, es va utilitzar els informes de les proves diagnòstiques.

A l'hora de valorar el tractament es va optar per descriure'l amb la estadificació pròpia de cada centre, ja que era la que disposava l'uròleg responsable del cas per decidir el tractament. Per l'anàlisi pronòstic es va utilitzar la gradació feta pels patòlegs del centre coordinador més homogènia.

4.5.4. Immunohistoquímica de p53

Es van realitzar tincions immunohistoquímiques per p53 en teixit parafinat de tots els casos. Es van analitzar per IHQ la presència d'acúmuls nuclears de p53 mitjançant dos anticossos, el AbDO7 (1:50; Novocastra, Newcastle, UK) i el 1801 (1:50; Novocastra), amb extracció d'antigen per autoclau (1 min, 120ºC) utilitzant el sistema EnVision, en un immunotenyidor automatitzat Techmate 500 (DAKO,Glostrup, Denmark). El Ab1801 és l'anticòs més utilitzat en la literatura (50% dels articles) mentre que el AbDO7 és d'aparició més recent i més específic per la proteïna humana (Schmitz-Drager et al. 2000). La lectura dels resultats es va fer seguint dues estratègies: una, descrivint la intensitat de la tinció sobre un índex de 4 categories: negatiu (-); lleument positiu (+);moderadament positiu (++); i molt positiu (+++). Aquestes categories es van registrar en un binomi tipus 'x/x', on es determinava el patró predominant seguit del segon patró en freqüència. Finalment es va tabular segons el patró més positiu, independentment de si era el predominant o no. L'altra estratègia va consistir en una mesura quantitativa dels nuclis marcats en percentatge. Aquests resultats es van tabular en dos rangs: <20% i ≥20% (Schmitz-Drager et al. 1997).

4.5.5. Seguiment

L'evolució de la malaltia de cada pacient es va seguir amb un imprès dissenyat "ad hoc" (ISP: Imprès de Seguiment del Pacient, veure Annex 2) en el qual s'hi podien fer constar canvis en el curs de la malaltia, en l'abordatge terapèutic o en el seguiment.

Monitors entrenats revisaven les histories clíniques dels casos i registraven la informació que l'imprès demanava. Els esdeveniments d'interès eren: estabilitat de la malaltia, recidiva, progressió i mort. Es va definir recidiva com una reaparició del tumor amb iguals característiques d'invasivitat i progressió, com a una reaparició del tumor amb qualsevol canvi d'estadi, que en el cas dels TNIM era el pas a TIM. Un tumor es mantenia estable en cas de que no hagués presentat cap reaparició. Sols es van considerar morts degudes a càncer de bufeta.

Paral·lelament al seguiment per historials clínics, es va fer un seguiment actiu i personalitzat mitjançant una trucada telefònica de tots els casos per tal de recollir, entre altra, informació relacionada a l'estat de la malaltia i del pacient i poder recuperar esdeveniments no registrats als hospitals. També van ser monitors entrenats de cada àrea qui van realitzar les trucades i van recollir la informació en un qüestionari informatitzat també dissenyat "ad hoc" (SAP) (annex 3).

Es va fer un intens treball en la revisió d'aquests qüestionaris, cas per cas. Era de gran importància la valoració de la concordança d'aquestes dades. L'estadi clínic s'havia de correspondre, per exemple, amb els resultats de les proves d'imatge, i quan es va considerar necessari, es va demanar expressament l'aclariment de la discrepància al metge responsable del cas.

Tota aquesta informació va ser registrada a la base de dades relacionada amb la resta d'informació del pacient. El càlcul del temps de seguiment es va fer restant la data de diagnòstic de la data de l'últim control o esdeveniment (recidiva, progressió o mort). En cas de recidiva o progressió, es va utilitzar el punt mig entre el darrer control negatiu i la data de l'esdeveniment. En cas de mort, el temps de supervivència es va calcular restant la data de diagnòstic de la data de mort per càncer de bufeta.

4.6. Anàlisi de les dades i poder estadístic

El conjunt de dades recollides en la entrevista de suport informàtic (CAPI), en l'imprès de dades clíniques (IDC) i en el de seguiment dels casos (ISP i SAP) es va recopilar al centre coordinador en bases de dades relacionades (Access®, Microsoft®) a partir de les que es van crear les bases de dades filles per a anàlisis específiques com les d'aquesta tesi. L'anàlisi estadística es va dur a terme mitjançant el programari SPSS®.

Les variables es van tabular de forma descriptiva globalment i també es van estratificar per TNIM i TIM. Els grups de comparació foren les cinc àrees geogràfiques i les tres categories d'hospital.

La majoria de les variables eren qualitatives (categòriques) i es va contrastar la seva independència respecte els grups de variables "àrea geogràfica" i "categoria d'hospital" mitjançant la prova del Xi-quadrat. En els contrasts en que la freqüència esperada de casos en un 20% de les cel·les, com a mínim, era menor a 5, es va aplicar la F de Fisher.

Quant a la descripció de les variables quantitatives o contínues s'ha emprat la mitjana, la desviació estàndard i els valors mínim i màxim. Per l'anàlisi comparatiu d'aquestes variables amb l'àrea geogràfica i el tipus d'hospital s'ha emprat la prova d'ANOVA, que analitza les diferències entre les variàncies. Algunes d'aquestes variables van ser transformades en categòriques com l'edat, que es va analitzar per tercilles, i la grandària i el nombre de tumoracions es van transformar en categories ja establertes en la literatura (tres centímetres per la grandària i únic *versus* múltiple pel nombre de tumoracions) (Kurth et al. 1995; Millán-Rodríguez et al. 2000).

Es van realitzar anàlisis univariants que incloïen les variables més importants des del punt de vista clínic per conèixer els *odds ratio* (OR) de cadascuna d'elles.

Es va dur a terme anàlisis mitjançant regressió logística binomial no condicional per valorar el pes (raó d'odds i el seu interval de confiança al 95%) dels diferents factors que intervenen en la indicació de les proves diagnòstiques i per identificar quins eren els factors determinants de l'elecció del tractament.

Per l'anàlisi de supervivència es van utilitzar les corbes de Kaplan-Meier (Kaplan et al. 1958). Quan va ser precís de comparar corbes de supervivència es van utilitzar les proves de log-rank i de Breslow. Quan no s'especifica altrament, el valor descrit correspon a la prova de log rank. En l'evolució del TNIM es van calcular els temps mitjans i les corbes de supervivència lliure de recidiva, lliure de progressió a TIM i de supervivència càncer-específica per cadascuna de les variables d'estudi. Tant en l'anàlisi de recidiva com en el de progressió, es va utilitzar el primer episodi com a esdeveniment d'interès. En el cas de l'anàlisi de supervivència es va dissenyar una nova variable, el nombre d'esdeveniments previs. Aquesta variable comptabilitzava el nombre de recidives i progressions previs abans de la mort. Aquesta variable es va utilitzar per l'anàlisi de supervivència dels TNIM i dels TIM. En el cas dels TIM, es va calcular solament les corbes de supervivència càncer-específica.

En l'anàlisi pronòstica multivariant es van utilitzar els models de riscs proporcionals de Cox (Cox 1972) que permeten estimar el risc proporcional (*hazard ratio;* HR), amb un interval de confiança del 95%, de desenvolupar l'esdeveniment d'interès tenint en compte el temps que es triga. L'estratègia d'elecció de les variables fou la

següent: una vegada provades totes les variables amb l'anàlisi univariant, sols s'incloïen en el model aquelles que eren significatives. Seguidament es descartaven les no significatives per així augmentar la raó de verosimilitud de la prova i així successivament fins a obtenir el millor model amb totes les variables amb significació estadística. En aquests models es va forçar la permanència de les variables àrea o categoria d'hospital per poder valorar en cada un d'ells el seu pes específic una vegada ajustat per altres variables pronòstiques. En el darrer model es van incloure les dues variables conjuntament per definir quina de les dues tenia major pes.

En totes les proves s'ha considerat com a significativa un valor de la "p" inferior a 0,05 amb contrats bilaterals.

5. Resultats

Els resultats de la tesi s'organitzen en dues grans seccions: àrees geogràfiques i tipus de centre hospitalari, dins de les que es presenten les troballes segons els grups de variables analitzades: sociodemogràfiques, tumorals, histològiques i moleculars.

5.1. Per àrees geogràfiques

5.1.1. Característiques sociodemogràfiques

S'han analitzat els 1354 casos de tumor vesical inclosos en l'estudi *Epicuro*. La proporció home:dona fou de 7:1, sense trobar diferències entre àrees (taula 5.1.1). Pel que fa a la distribució per edats, l'edat mitjana dels casos va ser de 65,9 anys amb una desviació típica de 9,8 anys. Els rangs es distribuïen entre els 22 i els 80 anys. L'edat superior a 80 anys era un criteri d'exclusió, com ja s'explica a Material i mètode. Tampoc s'observaren diferències en la distribució d'edat entre les àrees estudiades. Quan aquesta variable es va categoritzar per tercilles van aparèixer diferències, destacava la diferent proporció de persones en la tercilla de més edat entre Alacant (26,2%) i Tenerife (39,6%) (p=0,021).

Pel que fa a l'estat civil, el 78,7% dels pacients eren casats, el 9,7% havien enviduat, el 8,2% eren solters i el 3,5% estaven separats. No s'observaren diferències en la distribució d'aquesta variable entre les àrees analitzades.

Quant al nivell d'estudis, un 46,4% dels casos no tenien estudis primaris complerts, un 38,6% no havien completat el batxillerat, un 13,7% tenien estudis de batxillerat o estudis superiors i hi havia un 1,2% amb altres estudis. Apareixien diferències significatives (p<0,001) en la distribució del nivell d'estudis entre les àrees estudiades. Mentre que, en la majoria d'àrees, al voltant del 10% dels casos presentaven un nivell d'estudis superiors, destacava el 17,8% a Astúries, on també existia una menor proporció de persones sense estudis de primària complerts (33,5%). En canvi, un 72,7% dels casos inclosos a Alacant no tenia estudis primaris complerts.

Respecte a l'ús del tabac, es van obtenir els següents resultats. Un 18,1% dels pacients no havien fumat mai, un 41,2% eren exfumadors i el 40,7% restant eren fumadors actius. Aquesta distribució era diferent segons l'àrea de procedència del cas (p=0,040), destacant un percentatge de fumadors més gran en les àrees de Barcelona i Alacant. Existia una gran homogeneïtat entre àrees pel que fa al temps d'hàbit tabàquic, amb un 57,5% de fumadors de més de 40 anys d'hàbit. En general, el tabac negre era el més consumit (33%), seguit pels que usaven ambdós tipus (24,6%), amb grans

diferències entre zones (p<0,001). A Astúries es fumava més tabac negre (44,8%) que a la resta d'àrees, mentre que a Tenerife es fumava més tabac ros (19,5%).

Taula 5.1.1. Distribució de les característiques sociodemogràfiques

Característiques	Total	Àrees geogràfiques					P
		Barcelona	Cat. Central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
SEXE							
Homes	1184 (87,4)	259 (88,1)	182 (86,7)	105 (86,1)	200 (89,3)	438 (86,9)	
Dones	170 (12,6)	35 (11,9)	28 (13,4)	17 (13,9)	24 (10,7)	66 (13,1)	0,867 §
raó H:D	7:1	7,4:1	6,5:1	6,2:1	8,3:1	6,6:1	
EDAT							
Mitjana (sd)	65,9 (9,8)	65,0 (9,9)	66,4 (9,1)	64,5 (10,1)	66,9 (9,1)	66,0 (10,3)	
Min-Max	22-80	33-80	35-80	22-80	37-80	22-80	0,090 A
Tercilles							
22-64	490 (36,2)	122 (41,5)	77 (36,7)	54 (44,3)	75 (33,3)	162 (32,1)	
64-71	420 (31,0)	81 (27,6)	63 (30,0)	36 (29,5)	61 (27,1)	179 (35,5)	
71-80	445 (32,8)	91 (31,0)	70 (33,3)	32 (26,2)	89 (39,6)	163 (32,3)	0,021 §
ESTAT CIVIL							
Solter	82 (8,2)	21 (12,7)	8 (6,2)	6 (7,5)	9 (5,2)	38 (8,3)	
Casat	789 (78,7)	123 (74,1)	104 (80,6)	67 (83,7)	145 (83,8)	350 (76,9)	
Vidu/a	97 (9,7)	17 (10,2)	14 (10,8)	6 (7,5)	11 (6,4)	49 (10,8)	
Separat	35 (3,5)	5 (3,0)	3 (2,3)	1 (1,2)	8 (4,6)	18 (4,0)	0,302 §
NIVELL D'ESTUDIS							
1ària incompl.	564 (46,4)	121 (52,8)	76 (40,9)	64 (72,7)	137 (62,8)	166 (33,5)	
Batx. incompl.	470 (38,6)	84 (36,7)	88 (47,3)	14 (15,9)	57 (26,1)	227 (45,9)	
Batx. i sup.	167 (13,7)	23 (10,0)	22 (11,8)	10 (11,4)	24 (11,0)	88 (17,8)	
Altres	15 (1,2)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14 (2,8)	<0,001 §
TABAQUISME							
No fumador	220 (18,1)	35 (15,3)	39 (20,7)	18 (20,2)	35 (16,3)	93 (18,9)	
Exfumador	500 (41,2)	83 (36,2)	78 (41,5)	26 (29,2)	98 (45,6)	215 (43,6)	
Fumador	494 (40,7)	111 (48,5)	71 (37,8)	45 (50,6)	82 (38,1)	185 (37,5)	0,040 §
TEMPS (anys)							
< 20	37 (3,5)	6 (3,0)	6 (3,7)	1 (1,3)	4 (2,1)	20 (4,8)	
20- < 30	95 (9,1)	19 (9,6)	20 (12,2)	3 (4,0)	14 (7,4)	39 (9,3)	
30 - < 40	218 (20,9)	35 (17,8)	34 (20,7)	17 (22,7)	44 (23,2)	88 (21,0)	
40 +	601 (57,5)	124 (62,9)	87 (53,0)	48 (64,0)	111 (58,4)	231 (55,1)	0,546 §
TIPUS TABAC							
No definit	199 (16,4)	55 (24,0)	52 (27,7)	12 (13,5)	39 (18,1)	41 (8,3)	
Ros	95 (7,8)	11 (4,8)	6 (3,2)	10 (11,2)	42 (19,5)	26 (5,3)	
Negre	401 (33,0)	66 (28,8)	65 (34,6)	26 (29,2)	23 (10,7)	221 (44,8)	
Ambdós	299 (24,6)	62 (27,1)	26 (13,8)	23 (25,8)	76 (35,3)	112 (22,7)	< 0,001 §

§ prova Xi-quadrat A (ANOVA)

5.1.2. Característiques tumorals

5.1.2.1. Característiques morfològiques

La morfologia del tumor es va caracteritzar segons la multiplicitat, la localització dins de la bufeta, l'aspecte (tipus i base) i la grandària tumoral. A la taula 5.1.2.1.a es mostra la distribució del casos segons aquestes característiques i per àrees.

Taula 5.1.2.1.a. Característiques morfològiques

Característiques	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
MULTIPLICITAT							
Mitjana (ds)	1,7 (1,5)	1,5 (1,3)	1,6 (1,3)	1,5 (1,0)	1,7 (1,4)	1,9 (1,9)	0,017 A
Min-Max	0-20	0-11	1-7	1-5	1-10	0-20	
Únic (1)	897 (70,9)	211 (77,0)	140 (70,0)	77 (70,6)	149 (70,6)	320 (67,9)	
Múltiple (>1)	368 (29,1)	63 (23,0)	60 (30,0)	32 (29,4)	62 (29,4)	151 (32,1)	0,134 §
LOCALITZACIÓ							
Vàries	498 (37,6)	109 (37,7)	68 (34,0)	50 (42,0)	82 (36,8)	189 (38,4)	
Trígon	128 (9,7)	26 (9,0)	25 (12,5)	14 (11,8)	23 (10,3)	40 (8,1)	
Altres	697 (52,7)	154 (53,3)	107 (53,5)	55 (46,2)	118 (52,9)	263 (53,4)	0,635 §
TIPUS							
Papil·lar	878 (75,0)	190 (74,2)	120 (73,6)	70 (71,4)	148 (75,9)	350 (76,4)	
Sòlid	223 (19,1)	43 (16,8)	31 (19,0)	25 (25,5)	38 (19,5)	86 (18,8)	
Mixt	69 (5,9)	23 (9,0)	12 (7,4)	3 (3,1)	9 (4,6)	22 (4,8)	0,215 §
BASE TUMORAL							
Sèssil	531 (62,0)	73 (51,0)	58 (61,1)	33 (44,0)	103 (62,0)	264 (70,0)	
Pediculat	325 (38,0)	70 (49,0)	37 (38,9)	42 (56,0)	63 (38,0)	113 (30,0)	<0,001§
GRANDÀRIA							
Mitjana (ds)	2,8 (2,0)	2,7 (1,6)	2,9 (2,2)	3,1 (2,2)	3,3 (1,8)	2,6 (2,2)	0,010 A
Min-Max	0,07-30	0,5-10	0,3-20	0,07-10	0,5-10	0,2-30	
≤3 cm	684 (50,4)	156 (53,1)	99 (47,1)	34 (27,9)	99 (44,0)	296 (58,6)	
>3 cm	227 (16,7)	34 (11,6)	40 (19,0)	14 (11,5)	59 (26,2)	80 (15,8)	
Desconegut	445 (32,8)	104 (35,4)	71 (33,8)	74 (60,6)	67 (29,8)	129 (25,5)	<0,001 §

*§ prova Xi-quadrat * prova de Fisher A (ANOVA)*

Es van observar diferències en la distribució entre àrees segons la multiplicitat tumoral, essent la mitjana de 1,7 tumoracions per cas (ds 1,5). No obstant, a l'agrupar els casos en dues categories (únic-múltiple) no s'apreciaven diferències, amb un 70,9% dels casos amb tumoracions úniques i un 29,1% de casos amb més d'un implant tumoral. La localització tumoral fou multifocal en el 37,6% dels casos i similar entre àrees. L'aspecte macroscòpic del tumor tampoc va ser significativament diferent entre àrees.

L'anàlisi global mostrava la presència de tumoracions d'aspecte papil·lar en el 75,0% dels casos, sòlid en el 19,1% i mixtes en el 5,9%. El percentatge més alt de tumoracions papil·lars es va observar a Astúries, amb un 76,4%, mentre que el percentatge més alt de tumoracions mixtes apareixia a Barcelona amb un 9,0%.

L'aspecte de la base tumoral fou sèssil en el 62,0% dels casos i pediculada en el 38,0%, amb grans variacions entre àrees (p<0,001) que anava des d'un 44% de sèssils a Alacant fins a un 70% a Astúries. La grandària tumoral mitjana fou de 2,8 cm de diàmetre, oscil·lant entre 2,6 cm a Astúries i 3,3 cm a Tenerife (p<0,010). En l'anàlisi agrupat de grandària per sota o per sobre de 3 cm, s'observà que el 50,4% dels casos mesuraven menys o igual de 3 cm, destacant un major percentatge de tumoracions grans a Tenerife respecte a les altres àrees (p<0,001). Hi havia un 32,8% de casos sense especificació de la grandària tumoral, però aquest percentatge també fou diferent entre àrees, essent el major el d'Alacant (60,6%).

Taula 5.1.2.1.b. Característiques morfològiques (TNIM)

Característiques TNIM	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	995	225	161	84	153	372	
MULTIPLICITAT							
Únic (1)	657 (70,0)	165 (77,5)	102 (66,7)	51 (67,1)	101 (69,2)	238 (68,0)	
Múltiple (>1)	281 (30,0)	48 (22,5)	51 (33,3)	25 (32,9)	45 (30,8)	112 (32,0)	0,112 §
LOCALITZACIÓ							
>1 loc	320 (33,0)	72 (32,6)	45 (29,4)	34 (41,0)	50 (32,7)	119 (33,0)	
Trígon	91 (9,4)	22 (10,0)	17 (11,1)	11 (13,3)	13 (8,5)	28 (7,8)	
Altres	560 (57,7)	127 (57,5)	91 (59,5)	38 (45,8)	90 (58,8)	214 (59,3)	0,477 §
TIPUS							
Papil·lar	768 (88,9)	167 (84,8)	114 (91,9)	57 (86,4)	121 (88,3)	309 (90,9)	
Sòlid	63 (7,3)	17 (8,6)	6 (4,8)	8 (12,1)	12 (8,8)	20 (5,9)	
Mixt	33 (3,8)	13 (6,6)	4 (3,2)	1 (1,5)	4 (2,9)	11 (3,2)	0,187 §
BASE TUMORAL							
Sèssil	355 (55,6)	49 (43,0)	44 (55,7)	16 (30,8)	61 (54,5)	185 (65,8)	
Pediculat	283 (44,4)	65 (57,0)	35 (44,3)	36 (69,2)	51 (45,5)	96 (34,2)	<0,001§
GRANDÀRIA							
≤3 cm	567 (57,0)	129 (57,3)	87 (54,0)	30 (35,7)	78 (51,0)	243 (65,3)	
>3 cm	140 (14,1)	24 (10,7)	27 (16,8)	6 (7,1)	39 (25,5)	44 (11,8)	
desconegut	288 (28,9)	72 (32,0)	47 (29,2)	48 (57,1)	36 (23,5)	85 (22,8)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat

Les característiques morfològiques pels TNIM (taula 5.1.2.1.b) mostraven distribucions diferenciades pel que fa a base (30,8% de sèssils a Alacant vs. 65,8% a Astúries) i a grandària tumoral, on destacava la gran proporció de casos on aquesta casella es deixava en blanc (28,9%) alhora que hi constava tota l'altra informació morfològica.

5.1.2.2. Estadi tumoral

En un 19,1% dels casos, l'informa anatomopatològic no especificava que s'hagués identificat la presència de múscul detrussor en la biòpsia, essent una dada amb diferències significatives entre àrees (p<0,001) (taula 5.1.2.2.a).

Taula 5.1.2.2.a. Presència de múscul en la biòpsia

Estadi	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
MÚSCUL PRESENT							
Sí	946 (80,9)	192 (73,3)	179 (88,6)	92 (86,0)	146 (74,1)	337 (83,8)	
No	224 (19,1)	70 (26,7)	23 (11,4)	15 (14,0)	51 (25,9)	65 (16,2)	< 0,001 §

§ prova Xi-quadrat

La descripció detallada de l'estadi T presentava clares variacions en funció de l'àrea d'estudi (taula 5.1.2.2.b). Aquesta dispersió era en part deguda a la manca d'ús de la subestadificació "a" o "b" en els TIMs, sobretot en l'estadi T2. Donat el baix nombre de casos en algunes de les categories d'aquesta variable, es va optar per analitzar-la després d'agrupar les categories "a" i "b".

Taula 5.1.2.2.b. Estadi tumoral

Estadi	Total	Àrees geogràfiques				
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre	1354	294	210	122	224	504
Tx	3 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,2)
Ta	455 (34,0)	91 (31,2)	97 (46,4)	26 (21,7)	89 (39,7)	152 (30,8)
Tis	9 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,5)	0 (0)	2 (0,9)	4 (0,8)
T1	553 (41,3)	136 (46,6)	63 (30,1)	62 (51,7)	72 (32,1)	220 (44,5)
T2	45 (3,4)	10 (3,4)	3 (1,4)	4 (3,3)	7 (3,1)	21 (4,2)
T2a	62 (4,6)	12 (4,1)	14 (6,7)	7 (5,8)	20 (8,9)	9 (1,8)
T2b	66 (4,9)	7 (2,4)	11 (5,3)	3 (2,5)	10 (4,5)	35 (7,1)
T3	2 (0,1)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,2)
T3a	43 (3,2)	6 (2,0)	2 (1,0)	8 (6,7)	9 (4,0)	18 (3,6)
T3b	49 (3,7)	16 (5,5)	7 (3,3)	7 (5,8)	5 (2,2)	14 (2,8)
T4	12 (0,9)	2 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0)	8 (1,6)
T4a	24 (1,8)	4 (1,4)	6 (2,9)	1 (1,8)	7 (3,1)	6 (1,2)
T4b	16 (1,2)	6 (2,0)	3 (1,4)	0 (0)	2 (0,9)	5 (1,0)

Fins i tot agrupant els subestadis pels TIM (taula 5.1.2.2.c), es confirmava la variació de la T en la distribució per àrees ($p<0,001$). En global, un 34,0% dels casos eren Ta, un 41,3% T1, un 12,9% T2, un 7,0% T3 i un 3,9% T4. Les diferències entre àrees es mostraven sobretot en la distribució de Ta/T1, estant Barcelona, Alacant i Astúries per sota del 30% de Ta quan la resta d'àrees estaven per sobre del 40%. Pel que feia als T1, el percentatge era superior al 40% a Barcelona, Alacant i Astúries i per sota la resta d'àrees. Existien 9 pacients amb Tis (0,7%) i tres Tx (0,2).

Les diferències en estadi entre l'emès per cada hospital i l'estadificació practicada pels patòlegs de referència sobre els blocs parafinats del teixit remès de cada cas, eren manifestes. Destacaven les diferències pel que feia als Ta: mentre que segons l'hospital, el percentatge de tumors amb aquest estadi era del 34%, pels patòlegs de referència fou del 63,4%. Pel que fa als T1, els corresponents percentatges foren de 41,3% i 12,5%. La distribució per àrees dels estadis segons els patòlegs de referència no presentava diferències significatives.

Taula 5.1.2.2.c. Estadi tumoral.

Estadi	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
T							
Ta	455 (34,0)	91 (31,2)	97 (46,4)	26 (21,7)	89 (39,8)	152 (30,8)	
T1	553 (41,3)	136 (46,6)	63 (30,1)	62 (51,7)	72 (32,1)	220 (44,5)	
T2	173 (12,9)	29 (9,9)	28 (13,4)	14 (11,7)	37 (16,6)	65 (13,2)	
T3	94 (7,0)	22 (7,5)	10 (4,8)	15 (12,5)	14 (6,2)	33 (6,7)	
T4	52 (3,9)	12 (4,1)	10 (4,8)	2 (1,7)	9 (4,0)	19 (3,8)	
Tis	9 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,5)	0 (0)	2 (0,9)	4 (0,8)	
Tx	3 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,2)	<0,001§
T PATÒLEG REFERÈNCIA							
Ta	828 (63,4)	182 (63,2)	132 (62,9)	68 (62,2)	124 (59,3)	322 (66,3)	
T1	163 (12,5)	41 (14,2)	28 (13,3)	16 (14,2)	29 (13,9)	49 (10,1)	
T2	164 (12,6)	29 (10,1)	30 (14,3)	10 (8,8)	32 (15,3)	63 (13,0)	
T3	82 (6,3)	16 (5,6)	9 (4,3)	14 (12,4)	15 (7,2)	28 (5,8)	
T4	63 (4,8)	17 (5,9)	10 (4,8)	5 (4,4)	9 (4,3)	22 (4,5)	
Tis	6 (0,5)	3 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,4)	0,297 §
N							
Nx	583 (46,5)	184 (64,1)	52 (25,0)	64 (63,4)	52 (24,0)	231 (52,3)	
N0	607 (48,4)	85 (29,6)	148 (71,1)	34 (33,7)	156 (71,9)	184 (41,6)	
N1	39 (3,1)	10 (3,5)	6 (2,9)	2 (2,0)	4 (1,8)	17 (3,8)	
N2	23 (1,8)	8 (2,8)	2 (1,0)	1 (1,0)	4 (1,8)	8 (1,8)	
N3	3 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	2 (0,5)	<0,001 *
M							
Mx	159 (12,3)	14 (4,9)	17 (8,1)	2 (1,7)	14 (6,6)	112 (24,6)	
M0	1098 (85,2)	268 (93,1)	186 (89,0)	116 (96,7)	195 (90,7)	333 (73,0)	
M1	31 (2,4)	6 (2,1)	6 (2,9)	2 (1,7)	6 (2,8)	11 (2,4)	<0,001§

*§ prova Xi-quadrat; * prova de Fisher*

El 46,5% dels casos eren Nx i el 48,4%, N0. La gran dispersió de casos en les categories N i M ens obligà a realitzar una anàlisi estratificada per TNIM i TIM.

Quant a la N (taula 5.1.2.2.c), un 56% dels TNIM eren etiquetats de Nx i un 43,8% de N0, mentre que només un 0,2% dels casos tenien N1 o N2. Destacava la gran variabilitat en la clasificació dels Nx i N0 segons les àrees d'estudi, que varia de 80/20 a Alacant fins a 26,7/73,3 a la Catalunya Central (p<0,001). Pel que fa als TIM, un 15,4% dels casos no tenien estadificació N (Nx), un 63,1% eren N0, un 13% N1, un 7,5% N2 i un 1% N3 sense apreciar diferències entre àrees (p=0,804).

Taula 5.1.2.2.c. Valor N

	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
N (TNIM)							
Nx	538 (56,0)	176 (78,6)	43 (26,7)	60 (80,0)	44 (27,8)	215 (62,7)	
N0	421 (43,8)	47 (21,0)	118 (73,3)	15 (20,0)	114 (72,1)	127 (37,0)	<0,001 §
N1	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	
N2	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §
N (TIM)							
Nx	45 (15,4)	8 (12,7)	9 (19,1)	4 (15,4)	8 (13,6)	16 (16,3)	
N0	185 (63,1)	38 (60,3)	30 (63,8)	19 (73,1)	42 (71,2)	56 (57,1)	
N1	38 (13,0)	10 (15,9)	6 (12,8)	2 (7,7)	4 (6,8)	16 (16,3)	
N2	22 (7,5)	7 (11,1)	2 (4,2)	1 (3,8)	4 (6,8)	8 (8,2)	
N3	3 (1,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	2 (2,0)	0,804 §

§ prova Xi-quadrat

En la distribució de la variable M (taula 5.1.2.2.d), hi havia un 13,8% dels TNIM classificats de Mx, un 85,9% de M0 i un 0,3% de M1, amb diferències entre l'assignació Mx/M0 entre àrees (p<0,001). En el grup dels TIM, aquestes diferències desapareixien, amb unes freqüències de Mx del 7,8%, un 83% de M0 i un 9,1% de M1.

Taula 5.1.2.2.d. Valor M

	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
M (TNIM)							
Mx	135 (13,8)	9 (4,0)	12 (7,4)	2 (2,3)	8 (5,1)	104 (29,7)	
M0	842 (85,9)	215 (95,6)	149 (92,5)	85 (96,6)	148 (94,9)	245 (70,0)	<0,001 §
M1	3 (0,3)	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,3)	<0,001 §
M (TIM)							
Mx	24 (7,8)	5 (7,9)	5 (10,4)	0 (0)	6 (10,2)	8 (7,6)	
M0	254 (83,0)	53 (84,1)	37 (77,1)	30 (96,8)	47 (79,7)	87 (82,8)	
M1	28 (9,1)	5 (7,9)	6 (12,5)	1 (3,2)	6 (10,2)	10 (9,5)	0,623 §

§ prova Xi-quadrat

Al considerar les tres variables T de cada hospital, N i M, en els estadis clínics (taula 5.1.2.2.e), que defineixen categories tributàries del mateix tractament, se seguien observant diferències estadísticament significatives entre àrees (p<0,001). A l'agrupar els casos en dues categories, el 76,1% dels tumors de la sèrie eren TNIM, desapareixent les diferències de distribució per àrees.

Taula 5.1.2.2.e. Estadi clínic

Estadi	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	N (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
ESTADI							
0is	9 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,5)	0 (0)	2 (0,9)	4 (0,8)	
0a	455 (34,0)	91 (31,2)	97 (46,4)	26 (21,8)	89 (39,7)	152 (30,9)	
I	549 (41,1)	134 (45,9)	63 (30,1)	61 (51,3)	72 (32,1)	219 (44,4)	
II	150 (11,2)	26 (8,9)	23 (11,0)	13 (10,9)	33 (14,7)	55 (11,2)	
III	73 (5,5)	12 (4,1)	11 (5,3)	13 (10,9)	15 (6,7)	22 (4,5)	
IV	101 (7,6)	27 (9,2)	14 (6,7)	6 (5,0)	13 (5,8)	41 (8,3)	<0,001§
CLASSIFICACIÓ							
TNIM	1019 (76,1)	229 (78,4)	161 (77,0)	89 (74,2)	163 (72,8)	377 (76,3)	
TIM	320 (23,9)	63 (21,6)	48 (23,0)	31 (25,8)	61 (27,2)	117 (23,7)	0,628 §

*§ prova Xi-quadrat; * prova de Fisher*

La distribució de l'estadi T segons els patòlegs de referència dins del subgrup dels TNIM, no mostrava diferències entre àrees (taula 5.1.2.2.f).

Taula 5.1.2.2.f. Estadi tumoral estratificat per TNIM en casos revisats

Característiques	Total	Àrees geogràfiques					
TNIM		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	995	225	161	84	153	371	
T							
Ta	827 (83,2)	182 (80,9)	132 (82,0)	68 (81,0)	124 (81,0)	321 (86,5)	
T1	161 (16,2)	40 (17,8)	28 (17,4)	16 (19,0)	29 (19,0)	48 (12,9)	
Tis	6 (0,6)	3 (1,3)	1 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,5)	0,404 §

§ prova Xi-quadrat

5.1.2.3. Característiques histològiques

La distribució des del punt de vista histològic (taula 5.1.2.3.a) era similar en totes les àrees, amb una predominància destacada del carcinoma transicional (CCT) (92,3%) per sobre les altres histologies. Quan fou valorada pels patòlegs referència, seguia predominant el CCT (94,5%), apareixent diferències en la distribució per àrees (p=0,025).

Taula 5.1.2.3.a. Característiques histològiques

Característiques	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat.	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
HISTOLOGIA							
Transicional	1227 (92,3)	271 (92,8)	194 (92,8)	114 (94,2)	197 (91,2)	451 (91,7)	
Mixta	60 (4,5)	15 (5,1)	13 (6,2)	3 (2,5)	8 (3,7)	21 (4,3)	
Escamós	11 (0,8)	3 (1,0)	0 (0)	1 (0,8)	2 (0,9)	5 (1,0)	
Adenocarcinoma	9 (0,7)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,8)	4 (1,8)	2 (0,4)	
Microcític	2 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0)	0 (0)	
Indiferenciat	2 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	0,211 §
Altres	19 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,8)	5 (2,3)	11 (2,2)	0,376 *
PATÒLEG REFERÈNCIA							
Papil·loma	4 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	3 (0,6)	
NUPBPM	49 (3,8)	13 (4,5)	1 (0,5)	10 (9,3)	4 (2,0)	21 (4,4)	
CIS	5 (0,4)	2 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,2)	
Transicional	1212 (94,5)	269 (93,4)	206 (99,0)	94 (87,0)	198 (98,0)	445 (93,3)	
Escamós	4 (0,3)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,2)	
Adenocarcinoma	4 (0,3)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0,4)	
Microcític	5 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	4 (0,8)	0,025 §
GRAU							
GI	266 (20,2)	31 (10,8)	61 (29,5)	17 (14,3)	36 (17,4)	121 (24,5)	
GII	608 (42,2)	141 (49,1)	82 (39,6)	59 (49,6)	112 (54,1)	214 (43,2)	
GIII	441 (33,6)	115 (40,1)	64 (30,9)	43 (36,1)	59 (28,5)	160 (32,3)	<0,001 §
PATÒLEG REFERÈNCIA							
NUPBPM	53 (4,1)	13 (4,6)	1 (0,5)	11 (10,2)	4 (2,0)	24 (5,0)	
GI	377 (29,5)	95 (33,3)	57 (27,3)	27 (25,0)	57 (28,2)	141 (29,7)	
GII	354 (27,7)	78 (27,4)	54 (25,8)	32 (29,6)	54 (26,7)	136 (28,6)	
GIII	495 (38,7)	99 (34,7)	97 (46,4)	38 (35,2)	87 (43,1)	174 (36,6)	0,004 §
CIS associat							
Sí	77 (6,3)	12 (4,1)	13 (6,6)	5 (5,6)	12 (6,1)	35 (8,0)	
No	1137 (93,7)	281 (95,9)	185 (93,4)	85 (94,4)	184 (93,9)	402 (92,0)	0,324 §

*§ prova Xi-quadrat * F de Fisher*

Pel que fa al grau tumoral, es van detectar diferències significatives en la seva distribució per àrees (p<0,001). Predominaven el grau II tant pel total de casos (42,2%) com en les diferents àrees. La distribució dels graus extrems (I i III) era la que experimentava més variabilitat. Mentre que pel global de casos el percentatge de tumors grau I i III era de 20,2% i 33,6%, per l'àrea de Barcelona els percentatges foren de 10,8% i 40,1%, a Astúries de 24,5% i 32,3%, i a la Catalunya central de 29,5% i 30,9%, respectivament (p<0,001).

Les diferències en la distribució dels graus extrems que apareixien entre les àrees es diluïen després de la revisió dels tumors per part dels patòlegs de referència. Es va

detectar un 4,1% de casos de neoplàsies urotelials papil·lars de baix potencial maligne (NUPBPM) no descrites prèviament, ja que els casos es van incloure quan estava vigent la classificació anterior, en la que aquesta categoria no existia. La distribució dels graus globalment es repartien de forma bastant equitativa, amb un 29,5% de grau I, un 27,7% de grau II i un 38,7% de grau III, essent lleugerament per sobre de la mitjana la proporció de grau III a la Catalunya central (46,4%) i a Tenerife (43,1%). L'anàlisi estratificada per àrees mostrava diferències estadísticament significatives (p=0,004) en la distribució dels graus amb totes les categories. La presència de carcinoma *in situ*, sol o associat a altres tumoracions, era escassa en totes les àrees, detectant-se en un 6,3% dels casos i oscil·lant entre el 8% d'Alacant i Astúries i el 4,1% de l'àrea de Barcelona, sense que les diferències fossin estadísticament significatives.

Es va analitzar la concordança entre les gradacions dels hospitals i les del centre revisor una vegada extrets els casos de NUBPM, que no existien en la classificació OMS prèvia, la que havien usat la majoria d'hospitals al graduar els casos. Aquesta distribució detallada a la taula 5.1.2.3.b presentava una baixa concordança amb un índex Kappa de 0,4. Mentre que la majoria de tumoracions d'alt grau coincidien (81,2%), només concordaven un 40,6% dels GII i un 66,4% dels GI.

Taula 5.1.2.3.b. Distribució dels graus entre hospitals i revisors

	Grau de diferenciació per hospitals			**Total**
Grau per revisors	**GI**	**GII**	**GIII**	
GI	154 (66,4)	204 (37,6)	17 (4,0)	375 (31,4)
GII	66 (28,4)	220 (40,6)	62 (14,7)	348 (29,1)
GIII	12 (5,2)	118 (21,8)	342 (81,2)	472 (39,5)
Total	232	542	421	1195

La distribució del grau cel·lular revisat pels patòlegs de referència en el grup dels TNIM (taula 5.1.2.3.c), seguia mantenint diferències significatives, amb predominança dels GI a l'àrea de Barcelona (41,3%), dels GIII a la Catalunya central (31,7%) i un nombre elevat de NUPBPM a Alacant (13,1%).

Taula 5.1.2.3.c. Distribució dels graus segons revisió (TNIM)

G	Total	Àrees geogràfiques					
TNIM		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	995	225	161	84	153	372	
NUPBPM	50 (5,0)	12 (5,3)	1 (0,6)	11 (13,1)	3 (2,0)	23 (6,2)	
GI	374 (37,6)	93 (41,3)	56 (34,8)	26 (31,0)	58 (37,9)	141 (37,9)	
GII	332 (33,4)	70 (31,1)	53 (32,9)	29 (34,5)	51 (33,3)	129 (34,7)	
GIII	239 (24,0)	50 (22,2)	51 (31,7)	18 (21,4)	41 (26,8)	79 (21,2)	0,003 §

§ prova Xi-quadrat

5.1.2.4. Característiques moleculars

Es va analitzar la presència de sobrexpressió nuclear de p53 per immunohistoquímica mitjançant dos anticossos (el DO7 i el 1801). Els resultats d'ambdós és el que es mostra en la taula 5.1.2.4. Els resultats d'aquesta anàlisi es descriuen per intensitat de la immunotinció (-, +, ++ i +++) i per percentatge de positivitat, variable categoritzada en quartils *a posteriori* i en una altra dicotòmica (<20% i ≥20%).

Taula 5.1.2.4 Immunohistoquímica p53

	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
INTENSITAT DO7							
-	136 (10,7)	27 (9,5)	29 (13,9)	11 (10,3)	18 (9,0)	51 (10,9)	
+	166 (13,1)	37 (13,0)	25 (12,0)	15 (14,0)	22 (11,0)	67 (14,3)	
++	521 (41,0)	124 (43,5)	88 (42,1)	47 (43,9)	110 (55,0)	152 (32,4)	
+++	447 (35,2)	97 (34,0)	67 (32,1)	34 (31,8)	50 (25,0)	199 (42,4)	<0,001 §
% CÈL·LULES POSITIVES DO7 (%)							
< 20%	637 (50,2)	125 (43,9)	127 (60,8)	66 (61,7)	81 (40,5)	238 (50,8)	
≥ 20%	633 (49,8)	160 (56,1)	82 (39,2)	41 (38,3)	119 (59,5)	231 (49,2)	<0,001 §
INTENSITAT 1801							
-	143 (17,9)	29 (13,6)	13 (18,3)	14 (16,9)	11 (14,9)	76 (21,3)	
+	105 (13,1)	30 (14,0)	8 (11,3)	14 (16,9)	12 (16,2)	41 (11,5)	
++	298 (37,3)	96 (44,9)	25 (35,2)	39 (47,0)	25 (33,8)	113 (31,7)	
+++	253 (31,7)	59 (27,6)	25 (35,2)	16 (19,3)	26 (35,1)	127 (35,6)	0,023 §
% CÈL·LULES POSITIVES 1801 (%)							
< 20%	517 (64,6)	128 (59,5)	47 (66,2)	60 (63,3)	50 (67,6)	232 (65,0)	
≥ 20%	283 (35,4)	87 (40,5)	24 (33,8)	23 (27,7)	24 (32,4)	125 (35,0)	0,293 §

§ prova Xi-quadrat

Pel que fa a l'anticòs **DO7**, el 10,7% dels casos foren negatius, un 13,1% mostraven una positivitat lleugera (+), el 41,0% positivitat moderada (++) i el 35,2% positivitat intensa (+++). La distribució entre àrees d'aquesta característica presentava diferències estadístiques (p<0,001). En la descripció per percentatges, un 50,2% mostraven <20% de cèl·lules positives i un 49,8% més del 20%. La distribució entre àrees mostrava diferències significatives (p=0,002).

L'anticòs policlonal **1801**, mostrava un 17,9% de casos negatius, un 13,1% de +, un 37,3% de ++ i un 31,7% de +++. Aquesta distribució variava en funció de l'àrea en estudi (p=0,023). La positivitat en percentatges pel Ab1801 fou un 64,6% <20% de positivitat i un 35,4% ≥20% de cèl·lules positives. La distribució per àrees no presentava diferències. Encara que la distribució d'aquestes variables segons les àrees geogràfiques fou significativament diferent, no s'observà cap patró entre positivitat (intensitat i percentatge) consistent entre elles.

5.1.3. Procés diagnòstic

5.1.3.1. Procés diagnòstic per la imatge

Pel que fa a l'estudi per la imatge del tumor vesical, es va analitzar la realització d'ecografia, urografia, tomografia computeritzada (TC) i gammagrafia òssia, apareixent diferències significatives de forma generalitzada en l'utilització d'aquestes proves segons l'àrea en estudi.

L'**ecografia** es va utilitzar en l'estudi dels tumors de bufeta en gairebé el 83% dels casos (taula 5.1.3.1.a), oscil·lant entre el 94,7% a la Catalunya central i el 73,2% a Tenerife (p<0,001). Pel que fa a la sensibilitat de la prova, el 85,2% eren demostratives de tumoració vesical dins d'un rang que anava entre el 79,5% a Astúries i el 93,6% a Tenerife (p<0,001).

L'**urografia** es practicava, en total, en un 45,0% dels casos i es va realitzar de forma molt variable segons les àrees estudiades. A Tenerife es realitzava en un 75% dels pacients mentre que a la Catalunya central només en un 14,8% (p<0,001). La detecció d'altres tumoracions en les vies urinàries superiors es va fer en el 2,1% dels casos, i aquest percentatge no va ser diferent segons l'àrea (p=0,111).

Pel que fa a la **tomografia computeritzada** (TC), aquesta es va practicar en el 27,2% dels pacients, oscil·lant entre el 32,0% a Barcelona i el 24,6% a Tenerife (p=0,337). Tenint en compte que tots els casos tenien tumor vesical diagnosticat per histologia, es va objectivar aquest tumor en el 53,2% de les TC amb oscil·lacions molt àmplies, entre el 63,7% a Astúries i el 32,7% a la Catalunya central (p<0,001). En el

17,3% dels casos es va detectar afectació local per fora de la bufeta, en un 12,8% es van detectar adenopaties de mida significativa i en un 5,8% es van detectar la presència de metàstasis hepàtiques, essent estadísticament significatiu aquest darrer valor (p=0,034).

Taula 5.1.3.1.a. Diagnòstic per la imatge: global.

Proves	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1354	294	210	122	224	504	
ECOGRAFIA							
No	232 (17,1)	33 (11,2)	11 (5,3)	15 (12,2)	60 (26,8)	113 (22,4)	
Sí	1121 (82,9)	261 (88,8)	198 (94,7)	107 (87,8)	164 (73,2)	391 (77,6)	<0,001 §
Normal	159 (14,8)	44 (17,5)	22 (11,2)	7 (7,3)	10 (6,4)	76 (20,5)	
Patològica	912 (85,2)	208 (82,5)	174 (88,8)	89 (92,7)	147 (93,6)	294 (79,5)	<0,001 §
Sensibilitat	85,1%	82,5%	88,8%	92,7%	93,6%	79,5%	
UIV							
No	743 (55,0)	187 (63,6)	178 (85,2)	83 (68,6)	56 (25,0)	239 (47,5)	
Sí	608 (45,0)	107 (36,4)	31 (14,8)	38 (31,4)	168 (75,0)	264 (52,5)	<0,001 §
Normal	570 (97,9)	101 (95,3)	29 (100,0)	37 (100,0)	150 (100,0)	253 (97,3)	0,067 §
Tm vies	12 (2,1)	5 (4,7)	0(0)	0(0)	0(0)	7 (2,7)	0,111 *
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA							
No	983 (72,8)	200 (68,0)	154 (73,7)	90 (74,4)	169 (75,4)	370 (73,6)	
Sí	368 (27,2)	94 (32,0)	55 (26,3)	31 (25,6)	55 (24,6)	133 (26,4)	0,337 §
Normal	161 (46,8)	35 (39,8)	35 (67,3)	19 (65,5)	27 (52,9)	45 (36,3)	
Tm vesical	183 (53,2)	53 (60,2)	17 (32,7)	10 (34,5)	24 (47,1)	79 (63,7)	<0,001 §
Invasió local							
No	282 (82,7)	77 (87,5)	44 (89,8)	24 (77,4)	36 (73,5)	101 (81,5)	
Sí	59 (17,3)	11 (12,5)	5 (10,2)	7 (22,6)	13 (26,5)	23 (18,5)	0,147 §
Adenopaties							
No	301 (87,2)	77 (87,5)	47 (90,4)	25 (86,2)	44 (84,6)	108 (87,1)	0,936 §
Sí	44 (12,8)	11 (12,5)	5 (9,6)	4 (13,8)	8 (15,4)	16 (12,9)	0,920 *
M1 hepàtiques							034 *
No	327 (94,2)	84 (98,8)	51 (98,1)	28 (93,3)	44 (86,3)	120 (93,0)	
Sí	20 (5,8)	1 (1,2)	1 (1,9)	2 (6,7)	7 (13,7)	9 (7,0)	0,034 *
GAMMAGRAFIA ÒSSIA							
No	1129 (84,3)	241 (82,5)	174 (83,3)	114 (95,8)	192 (86,1)	408 (82,3)	
Sí	210 (15,7)	51 (17,5)	35 (16,7)	5 (4,2)	31 (13,9)	88 (17,7)	0,005 §
Normal	189 (89,2)	47 (94,0)	28 (80,0)	5 (100,0)	25 (80,6)	84 (92,3)	
M1 òssies	23 (10,8)	3 (6,0)	7 (20,0)	0 (0)	6 (19,4)	7 (7,7)	0,126 *

*§ prova Xi-quadrat *prova de Fisher*

Es va practicar una **gammagrafia òssia** en el 15,7% dels pacients, variant aquesta indicació entre el 4,2% a Alacant i el 17,7% a Astúries (p=0,005). L'índex de positivitat de detecció de metàstasis òssies va ser del 10,8% i, encara que diferent entre àrees, les diferències no foren significatives.

Aquestes dades foren estratificades per TNIM i TIM degut a la diferent utilització de les proves diagnòstiques segons la sospita d'aquests dos tipus de tumors vesicals. A continuació es descriuen aquests resultats.

5.1.3.1.1. Tumors no infiltrants de la capa muscular (TNIM)

L'**ecografia** es va utilitzar per l'estudi dels TNIM (taula 5.1.3.1.1) en el 82,5% dels casos, amb oscil·lacions entre el 72,4% a Tenerife i el 96,3% a l'àrea de la Catalunya central (p<0,001). D'aquestes ecografies només el 14,8% no van detectar el tumor, essent la sensibilitat en l'anàlisi per àrees entre el 80,3% a Astúries i el 93,0% a Alacant (p=0,002).

La **urografia** es realitzà en el 43,8% dels pacients, permetent diagnosticar una tumoració en les vies urinàries superiors en el 1,4% dels casos. L'ús d'aquesta prova va seguir essent molt variable en l'anàlisi per àrees (p<0,001) així com també la seva sensibilitat (p=0.039). La **TC** es va practicar en el 9,3% dels TNIM, amb variacions entre un 15,7% a l'àrea de Barcelona i un 3,4% a la d'Alacant (p<0,001). Aquesta prova va permetre detectar la presència de tumoracions vesicals en el 52,3% dels casos, l'extensió extravesical de la malaltia en el 4,5% dels pacients, la presència d'adenopaties significatives en el 4,5% i de metàstasis hepàtiques en el 4,5%, essent les diferències significatives per les dues darreres categories.

Es sol·licità una **gammagrafia òssia** en el 4,4% dels TNIM, sense variabilitat entre àrees (p=0,093), tot i que en només un cas (2,2%) es va detectar la presència de metàstasis òssies.

Taula 5.1.3.1.1 Diagnòstic per la imatge: TNIM.

Proves	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	1019	229	161	89	163	377	
ECOGRAFIA							
No	178 (17,5)	27 (11,8)	6 (3,7)	11 (12,4)	45 (27,6)	89 (23,6)	
Sí	840 (82,5)	202 (88,2)	154 (96,3)	78 (87,6)	118 (72,4)	288 (76,4)	<0,001§
Normal	120 (14,8)	36 (18,3)	16 (10,5)	5 (7,0)	9 (7,8)	54 (19,7)	
Patològica	690 (85,2)	161 (81,7)	136 (89,5)	67 (93,0)	106 (92,2)	220 (80,3)	0,002 §
UIV							
No	572 (56,2)	149 (65,1)	138 (86,2)	63 (70,8)	39 (23,9)	183 (48,5)	
Sí	446 (43,8)	80 (34,9)	22 (13,8)	26 (29,2)	124 (76,1)	194 (51,5)	<0,001§
Normal	426 (98,6)	76 (95,0)	22 (100)	26 (100)	115 (100)	187 (98,9)	
Tm vies	6 (1,4)	4 (5,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,1)	0,039 §
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA							
No	923 (90,7)	193 (84,3)	152 (95,0)	86 (96,6)	151 (92,6)	341 (90,5)	
Sí	95 (9,3)	36 (15,7)	8 (5,0)	3 (3,4)	12 (7,4)	36 (9,5)	0,001 §
Normal	42 (47,7)	17 (47,2)	4 (50,0)	2 (100,0)	5 (55,6)	14 (42,4)	
Tm vesical	46 (52,3)	19 (52,8)	4 (50,0)	0 (0)	4 (44,5)	19 (57,6)	0,591 §
Invasió local							
No	84 (95,5)	35 (100,0)	7 (100,0)	2 (66,7)	8 (88,9)	32 (94,1)	
Sí	4 (4,5)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	1 (11,1)	2 (5,9)	0,067 §
Adenopaties							
No	84 (95,5)	34 (97,1)	8 (100,0)	1 (50,0)	10 (100,0)	31 (93,9)	
Sí	4 (4,5)	1 (2,9)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	2 (6,1)	0,029 §
M1 hepàtiques							
No	84 (95,5)	35 (100,0)	7 (100,0)	1 (33,3)	8 (88,9)	33 (97,0)	0,011 *
Sí	4 (4,5)	0 (0)	0 (0)	2 (66,7)	1 (11,1)	1 (3,0)	<0,001 §
GAMMAGRAFIA ÒSSIA							
No	964 (95,6)	212 (93,0)	157 (98,1)	85 (97,7)	157 (93,9)	353 (95,1)	
Sí	44 (4,4)	16 (7,0)	3 (1,9)	2 (2,3)	5 (3,1)	18 (4,9)	0,093 §
Normal	45 (97,8)	14 (93,3)	3 (100)	2 (100)	6 (100)	20 (100)	0,304 *
M1 òssies	1 (2,2)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,715 §

*§ prova Xi-quadrat *prova de Fisher*

5.1.3.1.2. Tumors infiltrants (TIM)

Es va usar l'**ecografia** en el 83,4% dels casos (taula 5.1.3.1.2), sense apreciar diferències per àrees d'estudi. Aquesta prova detectà anomalies en el 86,7% dels casos amb lleugeres diferències entre àrees (p=0,109).

Es practicà una **urografia** en el 49,1% dels TIM, amb molta variació entre les àrees (p<0.001), des d'un 18,7% a la Catalunya central a un 72,1% a Tenerife, encara que globalment només es van detectar sis casos (4,1%) de tumors de vies (p=0,565).

Taula 5.1.3.1.2. Diagnòstic per la imatge: TIM.

Proves	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat.	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	P
Nombre	320	63	48	31	61	117	
Ecografia							
No	53 (16,6)	6 (9,5)	5 (10,4)	4 (12,9)	15 (25,6)	23 (19,7)	
Sí	267 (83,4)	57 (90,5)	43 (89,6)	27 (87,1)	46 (75,4)	94 (80,3)	0,111 §
Normal	33 (13,3)	7 (13,2)	6 (14,0)	2 (8,7)	1 (2,4)	17 (19,3)	
Patològica	216 (86,7)	46 (86,8)	37 (86,0)	21 (91,3)	41 (97,6)	71 (80,7)	0,109 §
UIV							
No	163 (50,9)	37 (58,7)	39 (81,3)	19 (61,3)	17 (27,9)	51 (43,6)	
Sí	157 (49,1)	26 (41,3)	9 (18,7)	12 (38,7)	44 (72,1)	66 (56,4)	<0,001§
Normal	139 (95,9)	24 (96,0)	7 (100,0)	11 (100,0)	35 (100,0)	62 (92,5)	0,565 *
Tm vies	6 (4,1)	1 (4,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (7,5)	0,385 §
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA							
No	49 (15,3)	5 (8,0)	1 (2,1)	3 (9,7)	18 (29,5)	22 (18,8)	
Sí	271 (84, 7)	58 (92,0)	47 (97,9)	28 (90,3)	43 (70,5)	95 (81,2)	<0,001§
Normal	117 (46,1)	18 (34,6)	31 (70,5)	17 (63,0)	22 (52,4)	29 (32,6)	
Tm vesical	137 (53,9)	34 (65,4)	13 (29,5)	10 (37,0)	20 (47,6)	60 (67,4)	<0,001§
Invasió local							
No	196 (78,1)	42 (79,2)	37 (88,1)	22 (78,6)	28 (70,0)	67 (76,1)	
Sí	55 (21,9)	11 (20,8)	5 (11,9)	6 (21,4)	12 (30,0)	21 (23,9)	0,376 §
Adenopaties							
No	215 (84,3)	43 (81,1)	39 (88,6)	24 (88,9)	34 (81,0	75 (84,3)	
Sí	40 (15,7)	10 (18,9)	5 (11,4)	3 (11,1)	8 (19,0)	14 (15,7)	0,770 §
M1 hepàtiques							
No	241 (93,8)	49 (98,0)	44 (97,8)	27 (100,0)	36 (85,7)	85 (91,4)	
Sí	16 (6,2)	1 (2,0)	1 (2,2)	0 (0)	6 (14,3)	8 (8,6)	0,076 *
GAMMAGRAFIA ÒSSIA							
No	153 (48,1)	27 (43,5)	16 (33,3)	28 (90,3)	35 (57,4)	47 (40,5)	
Sí	165 (51,9)	35 (56,5)	32 (66,7)	3 (9,7)	26 (42,6)	69 (59,5)	<0,001 §
Normal	143 (87,2)	33 (94,3)	25 (78,1)	3 (100,0)	19 (76,0)	63 (91,3)	
M1 òssies	21 (12,8)	2 (5,7)	7 (21,9)	0 (0)	6 (24,0)	6 (8,7)	0,084 §

*§ prova Xi-quadrat *prova de Fisher*

S'utilitzà la **TC** en el 84,7% dels pacients amb TIM, oscil·lant entre el 97,9% de la Catalunya central i el 70,5% a Tenerife (p<0,001). Aquesta prova diagnòstica va detectar presència de tumoracions vesicals en el 53,9%, oscil·lant entre un màxim a Astúries (67,4%) a un mínim a la Catalunya central (29,5%), essent significativa la diferència entre àrees (p<0,001). Va mostrar invasió local en el 21,9% (p=0,376), adenopaties de grandària significativa en el 15,7% (p=0,770), i presència de metàstasis hepàtiques en el 6,2% dels pacients.

Segons el nostre estudi, es va sol·licitar una **gammagrafia òssia** en el 51,9% dels pacients amb TIM, detectant variacions entre les diferents àrees, des d'un 9,7% a Alacant fins a un 66,7% a la Catalunya central (p<0,001). Aquesta prova va permetre diagnosticar la presència de metàstasis òssies globalment en el 12,8% dels casos.

Es va realitzar una regressió logística binomial per valorar els factors determinants a l'hora d'indicar cada una de les proves diagnòstiques (taula *5.1.3.1.3*). L'edat no modificava la indicació de cap prova diagnòstica. La grandària superior a 3 cm influïa en la realització de l'ecografia (OR 1,60; IC 95% 1,10-2,32) i de la TC (OR 1,66; IC 95% 1,04-2,66). La multiplicitat feia incrementar l'ús de la UIV un 33%. La categoria TNIM/TIM determinava de forma clara la pràctica de la TC i de la gammagrafia òssia (OR 58,83; IC 95% 38,5-89,9 i de 26,66; IC 95% 17,38-40,89, respectivament).

L'àrea de pertinença del cas determinava clarament les proves realitzades. Partint amb Barcelona com a referència, l'ecografia es realitzava 2,25 vegades més a la Catalunya central, i en índex inferiors als de referència en la resta d'àrees, de forma significativament inferior a Tenerife i Astúries. Pel que fa a la TC, Barcelona es definia com l'àrea on es demanaven més, de forma significativa i independent a altres factors. La realització de la UIV era més comuna a Tenerife (OR 5,89; IC 95% 3,92-8,85) i a Astúries (OR 2,01; IC 95% 1,47-2,75) que a la resta. La gammagrafia s'indicava molt poc a Alacant (OR 0,10; IC 95% 0,03-0,31) i a Tenerife (OR 0,38; IC 95% 0,20-0,73).

Taula 5.1.3.1.3. Regressió logística binomial de les proves

		Realització ecografia	Realització TC	Realització UIV	Realització gammagrafia
Edat		1,01 (0,99-1,03)	1,00 (0,98-1,02)	0,98 (0,97-1,00)	1,00 (0,98-1,03)
Grandària	≤ 3cm	1	1	1	1
	> 3cm	1,60 (1,10-2,32)	1,66 (1,04-2,66)	1,15 (0,85-1,55)	1,54 (0,91-2,59)
	descon.	1,25 (0,84-1,85)	1,81 (1,11-2,96)	1,24 (0,90-1,70)	1,07 (0,61-1,88)
Multiplicitat	únic	1	1	1	1
	múltiple	0,88 (0,63-1,22)	0,91 (0,60-1,38)	1,33 (1,02-1,74)	1,07 (0,69-1,67)
TNIM		1	1	1	1
TIM		1,07 (0,73-1,58)	58,83 (38,5-89,9)	1,21 (0,89-1,63)	26,66 (17,38-40,89)
Àrea	Barcelona	1	1	1	1
	Cat.central	2,25 (1,07-4,74)	0,54 (0,30-0,99)	0,29 (0,18-0,47)	0,87 (0,47-1,61)
	Alacant	0,74 (0,37-1,45)	0,37 (0,17-0,80)	0,81 (0,50-1,31)	0,10 (0,03-0,31)
	Tenerife	0,32 (0,19-0,52)	0,29 (0,15-0,55)	5,89 (3,92-8,85)	0,38 (0,20-0,73)
	Astúries	0,41 (0,26-0,64)	0,58 (0,36-0,94)	2,01 (1,47-2,75)	0,83 (0,50-1,39)

5.1.4. Procés terapèutic

Les característiques d'aquest procés es descriuen pel global de casos i per àrees d'estudi en els grups de TNIM i TIM per separat, ja que els procediments són molt diferenciats.

5.1.4.1. Tractament del TNIM

Es va practicar una RTU en el 99,9% dels casos, sense trobar diferències entre àrees (dades no tabulades). Les distintes modalitats de tractament, estratificat segons estadi tumoral i grau, es distribuïa en el grup dels TNIM segons mostra la taula 5.1.4.1.a.

Taula 5.1.4.1.a. Tractament del TNIM segons estadi tumoral.

	Total	Ta GI	T1 GI	Ta GII	T1 GII	Ta GIII	T1 GIII	CIS
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre	1003	198	64	235	333	25	138	10
RTU sola	429 (42,8)	165 (83,3)	34 (53,1)	119 (50,6)	81 (24,3)	5 (20,0)	22 (15,9)	3 (30,0)
RTU+ QT ves.	223 (22,2)	26 (13,1)	17 (26,6)	70 (29,8)	101 (30,3)	3 (12,0)	6 (4,3)	0 (0,0)
RTU+ BCG	287 (28,6)	6 (3,0)	11 (17,2)	20 (8,5)	136 (40,8)	11 (44,0)	97 (70,3)	6 (60,0)
RTU+ BCG + QTv	51 (5,1)	1 (0,5)	2 (3,1)	25 (10,6)	11 (3,3)	5 (20,0)	7 (5,1)	0 (0)
Cistectomia	12 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	4 (1,2)	1 (4,0)	5 (3,6)	1 (10,0)
RxT	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)

p<0,001

Quan es tabulaven les diferents opcions de tractament emprades, les diferències observades entre àrees eren destacables (p<0,001), especialment dins de la distribució dels tractaments adjuvants a la RTU.

Al considerar no solament l'estadi i el grau sinó també els altres factors pronòstics agrupats en els tres grups de risc (veure apartat 1.5) observàrem una distribució significativament diferent de les estratègies terapèutiques segons aquests grups (taula 5.1.4.1.b). El tractament de primera intenció dels TNIM de baix risc va ser únicament RTU en el 60,2% dels casos. Un 18,6% van rebre, a més de la RTU, BCG, un 14% algun tipus de quimioteràpic endovesical i un 7,2%, BCG associada a un QT. Els pacients del grup de TNIM de risc intermedi van rebre un ventall més ampli de modalitats de tractament. A un 42,9% dels pacients se'ls va practicar solament RTU vesical. Un 25,6% van rebre algun tipus de quimioteràpia endovesical afegida, un altre 25,2% BCG i un 5,1% l'associació dels dos tractaments endovesicals. Un 1,2% van ser sotmesos a una

cistectomia. En el grup de TNIM d'alt risc, només un 25,5% dels pacients van rebre RTU com a únic tractament i un 14,3% algun fàrmac quimioteràpic endovesical addicional. La gran majoria, un 53,2%, van rebre tractament amb BCG endovesical i un 3,9% BCG associada a un quimioteràpic. A un 2,6% se'ls hi realitzà una cistectomia i el 0,4% restant va rebre radioteràpia.

Taula 5.1.4.1.b. Tractament dels TNIM per grup de risc.

	Total	Baix risc	R. intermig	Alt risc	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	960	221	508	231	
RTU sola	410 (42,7)	133 (60,2)	218 (42,9)	59 (25,5)	
RTU+ QT ves.	204 (21,3)	41 (18,6)	130 (25,6)	33 (14,3)	
RTU+ BCG	282 (29,4)	31 (14,0)	128 (25,2)	123 (53,2)	
RTU+ BCG + QTv	51 (5,3)	16 (7,2)	26 (5,1)	9 (3,9)	
Cistectomia	12 (1,5)	0 (0)	6 (1,2)	6 (2,6)	
RxT	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	< 0,001 §

§ prova de Xi-quadrat

Taula 5.1.4.1.c. Tractament del TNIM per àrees.

	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. Central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	1008	223	158	87	162	378	
RTU sola	431 (42,8)	31 (13,9)	82 (51,9)	26 (29,9)	85 (52,5)	207 (54,8)	
RTU+ QT ves.	224 (22,2)	23 (10,3)	26 (16,5)	35 (40,2)	48 (29,6)	92 (24,3)	
RTU+ BCG	289 (28,7)	111 (49,8)	50 (31,6)	26 (29,9)	25 (15,4)	77 (20,4)	<0,001 §
RTU+ BCG + QTv	51 (5,1)	51 (22,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cistectomia	12 (1,2)	6 (2,7)	0 (0)	0 (0)	4 (2,5)	2 (0,5)	
RxT	1 (0,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova de Xi-quadrat

En l'anàlisi per àrees pel global dels casos, observàrem que hi havia grans diferències en la distribució d'aquestes teràpies, variant l'ús de RTU sola entre un màxim de 54,8% a Astúries i un mínim del 13,9% a Barcelona. Com a contrast, el tractament amb BCG, per exemple, variava entre un 49,8% a Barcelona i un mínim de 15,4% a Tenerife (taula 5.1.4.1.c).

Quan es va estratificar l'anàlisi per grups de risc, van continuar detectant-se diferències significatives en el tractament segons l'àrea (*taula 5.1.4.1.d.)*. Mentre que més d'un 70% dels pacients de la Catalunya Central, Tenerife i Astúries es van tractar amb RTU sola, solament un 22% dels de Barcelona i el 46% dels d'Alacant van rebre aquest tractament. En el pol oposat, hi havia un 38,2% d'ús de BCG a Barcelona enfront d'un 3,2% a Tenerife.

Taula 5.1.4.1.d. Tractament dels TNIM de baix risc.

AP local	**Total**	**Àrees geogràfiques**					
		Barcelona	**Cat. central**	**Alacant**	**Tenerife**	**Astúries**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
Nombre	221	57	30	13	31	90	
RTU sola	133 (60,2)	13 (22,8)	25 (83,3)	6 (46,2)	24 (77,4)	65 (72,2)	
RTU + QT ves	41(18,6)	6 (10,5)	4 (13,3)	5 (38,5)	6 (19,4)	20 (22,2)	
RTU + BCG	31 (14,0)	22 (38,6)	1 (3,3)	2 (15,4)	1 (3,2)	5 (5,6)	<0,001 §
RTU + BCG + QT	16 (7,2)	16 (28,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova Xi- quadrat

En els pacients del grup de TNIM de risc intermig existia una àmplia variabilitat en la indicació d'aquests tractaments (taula 5.1.4.1.e), predominant l'ús de les instil·lacions de BCG a l'àrea de Barcelona (51,7%), la RTU sola a les àrees de la Catalunya central (51,3%), Tenerife (51,3%) i Astúries (56,6%) i la quimioteràpia endovesical a Alacant (40,8%) (p<0,001).

Taula 5.1.4.1.e. Tractament dels TNIM de risc intermig

AP local	**Total**	**Àrees geogràfiques**					
		Barcelona	**Cat. central**	**Alacant**	**Tenerife**	**Astúries**	
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**p**
Nombre	508	116	76	49	78	189	
RTU sola	218 (42,9)	15 (12,9)	39 (51,3)	17 (34,7)	40 (51,3)	107 (56,6)	
RTU + QT ves	130 (25,6)	12 (10,3)	18 (23,7)	20 (40,8)	28 (35,9)	52 (27,5)	
RTU + BCG	128 (25,2)	60 (51,7)	19 (25,0)	12 (24,5)	8 (10,3)	29 (15,3)	< 0,001 §
RTU + BCG + QT v	26 (5,1)	26 (22,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cistectomia	6 (1,2)	3 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (2,6)	1 (0,5)	<0,001§

§ prova Xi-quadrat

En el grup de TNIM d'alt risc (taula 5.1.4.1.f), tot i haver-hi una certa predominança del tractament amb BCG associada, aquesta variava entre un mínim de 36,8% a Tenerife i un màxim de 75% a Alacant, encara que la RTU sola variava entre un mínim de 6,3% a Alacant a un màxim de 34,6% a la Catalunya Central.

Taula 5.1.4.1.f. Tractament dels TNIM d'alt risc

AP local	Total	Àrees geogràfiques					
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p
Nombre	231	46	52	16	38	79	
RTU sola	59 (25,5)	3 (6,5)	18 (34,6)	1 (6,3)	12 (31,6)	25 (31,6)	
RTU + QT ves	33 (14,3)	3 (6,5)	4 (7,7)	3 (18,8)	10 (26,3)	13 (16,5)	
RTU + BCG	123 (53,2)	27 (58,7)	30 (57,7)	12 (75,0)	14 (36,8)	40 (50,6)	
RTU + BCG + QTv.	9 (3,9)	9 (19,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cistectomia	6 (2,6)	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	2 (5,3)	1 (1,3)	
RxT	1 (0,4)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat

Es van dur a terme quatre anàlisis multivariables amb regressió logística no condicional (taula 5.1.4.1.g) en les que la variable depenent de cada una foren els distints tractaments respecte la resta, així, en la primera es va comparar RTU sola respecte la resta d'opcions terapèutiques. Globalment, es va observar que el sexe s'associava amb el tipus de tractament indicat. El sexe femení rebia en menys proporció tractaments de RTU sola (OR=0,54; IC 95% 0,31-0,93) mentre que rebia de forma significativa una major probabilitat d'altres tractaments (OR 12,52; IC 95% 1,85-84,61). A mesura que augmentava l'edat dels pacients també també incrementava la probabilitat de rebre sols RTU: OR=1,24 (IC 95% 0,80-1,93) i OR=1,95 (IC 95% 1,26-3,00) per la 2ª i 3ª tercilla, respectivament (p de tendència = 0,009) i menys BCG (OR=0,48, IC 95% 0,30-0,76 per la 3ª tercilla). La multiplicitat augmentava la probabilitat de l'ús de BCG (OR=1,69; IC 95% 1,11-2,56) al mateix temps que disminuïa la indicació de RTU sola (OR=0,61; IC 95% 0,42-0,91). La grandària superior als tres centímetres també s'associava amb l'aplicació de tractaments no estàndards (OR=24,55; IC 95% 1,60-376,84) en detriment de la RTU (OR=0,42; IC 95% 0,25-0,73). Els casos que havien rebut tractaments diferents de la RTU coincidien també amb la desconeixença de la mida tumoral (OR=16,16; IC 95% 1,25-208,10). L'estadi T afectava de forma significativa les

indicacions de tractament, essent molt més comuna la BCG en els T1 (OR=7,82; IC 95% 4,85-12,60) en detriment de la RTU sola (OR=0,23; IC 95% 0,15-0,33). A l'augmentar el grau d'anaplàsia incrementava la probabilitat d'ús de BCG: OR=2,96 (IC 95% 1,58-5,55) pels GII i OR=11,89 (IC 95% 5,67-24,93) pels GIII; i disminuïa la indicació de RTU sola: OR=0,26 (IC 95% 0,17-0,39) i OR=0,13 (IC 95% 0,06-0,26), respectivament). L'associació de CIS multiplicava l'ús de BCG per un factor de 3,19.

Taula 5.1.4.1.g. Regressió logística binomial dels tractaments emprats pel TNIM

		OR (p) (IC 95%)			
		RTU sola	**QT**	**BCG**	**altres**
Sexe	Home	1 (0,027)	1 (0,127)	1 (0,888)	1 (0,010)
	Dona	0,54 (0,31-0,93)	1,49 (0,89-2,50)	0,96 (0,53-1,72)	12,52 (1,85-84,61)
Edat	22-64	1 (0,009)	1 (0,721)	1 (0,008)	1 (0,172)
	64-71	1,24 (0,80-1,93)	0,99 (0,64-1,53)	0,65 (0,40-1,03)	6,01 (0,57-63,23)
	71-80	1,95 (1,26-3,00)	0,85 (0,55-1,31)	0,48 (0,30-0,76)	1,49 (0,12-18,23)
Multiplicitat	Únic	1 (0,015)	1 (0,368)	1 (0,013)	1 (0,565)
	Múltiple	0,61 (0,42-0,91)	1,19 (0,81-1,75)	1,69 (1,11-2,56)	0,59 (0,10-3,51)
Grandària	≤ 3 cm	1 (0,008)	1 (0,428)	1 (0,179)	1 (0,061)
	> 3 cm	0,42 (0,25-0,73)	1,39 (0,84-2,30)	1,26 (0,74-2,15)	24,55 (1,60-376,84)
	desconegut	0,92 (0,58-1,45)	1,14 (0,72-1,81)	0,71 (0,43-1,16)	16,16 (1,25-208,10)
T local	Ta	1 (<0,001)	1 (0,521)	1 (<0,001)	1 (0,256)
	T1	0,23 (0,15-0,33)	1,26 (0,85-1,86)	7,82 (4,85-12,60)	2,36 (0,23-24,52)
	Tis	2,51 (0,06-98,94)	1,00 (0,00-IA)	0,00 (0,00-IA)	81,18 (0,43-15152,20)
G local	I	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,229)
	II	0,26 (0,17-0,39)	2,03 (1,29-3,20)	2,96 (1,58-5,55)	IA
	III	0,13 (0,06-0,26)	0,26 (0,11-0,66)	11,89 (5,67-24,93)	IA
CIS associat	no	1 (0,178)	1 (0,350)	1 (0,020)	1 (0,344)
	sí	0,45 (0,14-1,43)	0,54 (0,15-1,97)	3,19 (1,20-8,47)	0,30 (0,02-3,60)
Àrea	Barcelona	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,383)
	Cat. Central	7,27 (3,95-13,40)	1,81 (0,93-3,52)	0,64 (0,35-1,15)	0,00 (0,00-IA)
	Alacant	3,12 (1,31-7,44)	8,35 (3,96-17,61)	0,24 (0,11-0,51)	0,00 (0,00-IA)
	Tenerife	12,79 (6,76-24,20)	2,88 (1,54-5,38)	0,13 (0,07-0,26)	0,54 (0,07-4,18)
	Astúries	12,53 (7,21-21,77)	2,85 (1,64-4,93)	0,16 (0,09-0,26)	0,07 (0,01-0,90)

IA: inquantificablement alt

Pel que feia a les àrees de procedència dels pacients, les diferències eren molt destacables (p<0,001), mostrant un clar predomini de la RTU sola a totes les àrees respecte Barcelona (de l'ordre de 3 a 12 vegades més) i de forma inversa i també significativa (p<0,001) en l'ús de BCG associada (d'unes magnituds entre 0,13 i 0,64) en totes les àrees respecte Barcelona (categoria de referència). L'ús de QT associada es relacionava amb l'àrea del cas, essent més comú el seu ús a Alacant (OR=8,35, IC 95%

3,96-17,61), Tenerife (OR=2,88, IC 95% 1,54-5,38) o Astúries (OR=2,85, IC 95% 1,64-4,93). Hi havia una tendència no estadísticament significativa, d'un ús superior de tractaments diferents a la RTU per l'àrea de Barcelona.

5.1.4.2. Tractament del TIM

Pel que fa a la distribució dels tractaments en el grup dels TIM, aquests es desglossen a la taula 5.1.4.2.a per categories tumorals segons la T i el grau tumoral.

Taula 5.1.4.2.a. Tractament dels TIM estratificat per categories tumorals (T-G)

	Total	**T2 G1-2**	**T2 G3**	**T3 G2**	**T3 G3**	**T4 G²**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Nombre	320	27	139	8	79	52
RTU sola	106 (33,1)	12 (44,4)	57 (41,0)	3 (37,5)	16	13 (25,0)
RTU + QT ves	5 (1,6)	4 (14,8)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
RTU + BCG	8 (2,5)	0 (0)	7 (5,0)	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
RTU + BCG + QTv	3 (0,9)	3 (11,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cistectomia	107 (33,4)	4 (14,8)	50 (36,0)	3 (37,5)	35	15 (28,8)
Cistectomia + QT (MVAC)	44 (13,7)	3 (11,1)	11 (7,9)	0 (0)	13	17 (32,7)
Cistectomia + QT (altres)	15 (4,7)	0 (0)	4 (2,9)	1 (12,5)	7 (8,9)	3 (5,8)
RxT + QT (MVAC)	7 (2,2)	0 (0)	2 (1,4)	1 (12,5)	3 (3,8)	1 (1,9)
RxT + QT (altres)	15 (4,7)	1 (3,7)	7 (5,0)	0 (0)	4 (5,1)	3 (5,8)

² Qualsevol grau.

En la taula 5.1.4.2.b es descriu l'aplicació dels diferents tractaments segons les àrees. La indicació de la RTU sola era de preferència en l'àrea d'Astúries (47,9%) enfront del 12,9% a Alacant. Destacava l'ús de la cistectomia a Alacant (45,2%) enfront del 16,7% de la Catalunya central. La radioteràpia associada a QT com a tractament de primera intenció era més comú a la Catalunya central (20,8%) i a Alacant (16,1%).

Taula 5.1.4.2.b. Distribució del tractament dels TIM per àrees.

	Total	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	320	63	48	31	61	117	
RTU sola	106 (33,1)	10 (15,9)	14 (29,2)	4 (12,9)	22 (36,1)	56 (47,9)	
RTU + QT ves	5 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,9)	2 (1,7)	
RTU + BCG	8 (2,5)	0 (0)	0 (0)	2 (6,4)	4 (6,6)	2 (1,7)	
RTU + BCG + QTv	3 (0,9)	3 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cistectomia	112 (35,0)	23 (36,5)	8 (16,7)	14 (45,2)	22 (36,1)	45 (38,5)	
Cistectomia + QT (MVAC)	47 (14,7)	21 (33,3)	9 (18,7)	2 (6,4)	9 (14,7)	6 (5,1)	
Cistectomia + QT (altres)	15 (4,7)	4 (6,3)	5 (10,4)	0 (0)	0 (0)	6 (5,1)	
RxT + QT (MVAC)	7 (2,2)	0 (0)	2 (4,2)	4 (12,9)	1 (1,6)	0 (0)	
RxT + QT (altres)	17 (5,3)	2 (3,2)	10 (20,8)	5 (16,1)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova de Xi-quadrat

Taula 5.1.4.2.c. Opcions de tractament del TIM.

	Total	Àrees geogràfiques					p
	n (%)	Barcelona	Cat. central	Alacant	Tenerife	Astúries	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	320	63	48	31	61	117	
RTU ± adjuvant	122 (38,1)	13 (20,6)	14 (29,2)	6 (19,3)	29 (47,5)	60 (51,3)	
Cistectomia± adjuvant	174 (54,4)	48 (76,2)	22 (45,8)	16 (51,6)	31 (50,8)	57 (48,7)	
RxT± adjuvant	24 (7,5)	2 (3,2)	12 (25,0)	9 (29,0)	1 (1,6)	0 (0)	<0,001 §

§ prova de Xi-quadrat

Donada la gran dispersió de tractaments i el baix nombre de casos, en l'anàlisi segons les àrees d'estudi (taula 5.1.4.2.c) es van agrupar els tractaments en tres grans grups: RTU associada o no a QT/BCG, cistectomia i radioteràpia, presentant variacions significatives (p<0,001). La RTU com a tractament de primera intenció s'escollia en el 51,3% de casos a Astúries, en el 47,5% a Tenerife decreixent fins a un mínim del 19,3% a Alacant. Destacava la predominança de l'opció de la cistectomia (76,2%) a Barcelona enfront d'un ús al voltant del 50% en la resta d'àrees. L'ús de la radioteràpia també mostrava variacions molt àmplies entre les àrees, amb un màxim de 29% a Alacant mentre Astúries no emprava la radioteràpia.

Es va analitzar el tractament dels TIM en dos grups: els tumors localitzats a la bufeta (estadi II) i els localment avançats i disseminats (estadis III i IV).

Taula 5.1.4.2.d. Tractament dels TIM estadi II per àrees.

	Total n (%)	Àrees geogràfiques					P
		Barcelona n (%)	Cat. central n (%)	Alacant n (%)	Tenerife n (%)	Astúries n (%)	
Nombre	150	26	23	13	33	55	
RTU ± QT/BCG	78 (52,0)	9 (34,6)	10 (43,5)	5 (38,5)	20 (60,6)	34 (61,8)	
Cistectomia ± QT	62 (41,3)	16 (61,5)	7 (30,4)	6 (46,1)	12 (36,4)	21 (38,2)	
RxT + QT	10 (6,6)	1 (3,8)	6 (26,0)	2 (15,4)	1 (3,0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat

Pel que fa als tumors en estadi II (taula 5.1.4.2.d), un 52% van rebre la RTU com a únic tractament i un 41,3% van ser sotmesos a cistectomia, mentre que la radioteràpia es realitzava en el 6,6% dels casos. Destacava l'ús de la RTU a Tenerife (60,6%) i la cistectomia a Barcelona (61,5%). La radioteràpia era d'ús predominant a la Catalunya central (26%).

Pel que fa als estadis III i IV, la distribució del tractament va evidenciar que un 25,9% dels casos es tractava sols amb RTU, un 65,5% amb cistectomia (associada a MVAC o altres pautes de QT) i un 8,6% de pacients amb radioteràpia. Aquesta distribució de pautes terapèutiques també mostrava una gran diferència entre les àrees en estudi (p<0,001).

Taula 5.1.4.2.e. Tractament dels TIM estadi III-IV per àrees.

	Total n (%)	Àrees geogràfiques					p
		Barcelona n (%)	Cat. central n (%)	Alacant n (%)	Tenerife n (%)	Astúries n (%)	
Nombre	174	39	25	19	28	63	
RTU ± QT/BCG	45 (25,9)	4 (10,3)	4 (16,0)	1 (5,3)	9 (32,2)	27 (42,9)	
Cistectomia ± QT	114 (65,5)	31 (79,5)	15 (60,0)	11 (57,9)	19 (67,8)	36 (57,1)	
RxT + QT	15 (8,6)	2 (5,1)	6 (24,0)	7 (36,8)	0 (0)	0 (0)	< 0,001 §

§ prova Xi-quadrat

Finalment, pel que fa a la derivació urinària utilitzada després de practicar-se la cistectomia, un 67,9% dels casos van ser derivats per via d'una ureteroileostomia cutània tipus Bricker, un 18,6% mitjançant una substitució vesical, un 6,4% per una ureterostomia cutània i un 7,1% per altres derivacions, sense apreciar diferències entre àrees (p=0,555).

Taula 5.1.4.2.f. Tipus de derivació urinària

	Total n (%)	Àrea geogràfica					p
		Barcelona n (%)	Cat. central n (%)	Alacant n (%)	Tenerife n (%)	Astúries n (%)	
Nombre	140	42	14	12	22	50	
Bricker	95 (67,9)	26 (61,9)	8 (57,1)	8 (66,7)	16 (72,7)	37 (74,0)	
substitució vesical	26 (18,6)	12 (28,6)	2 (14,3)	1 (8,3)	3 (13,6)	8 (16,0)	
ureterost cutània	9 (6,4)	1 (2,4)	2 (14,3)	2 (16,7)	1 (4,5)	3 (6,0)	
altres	10 (7,1)	3 (7,1)	2 (14,3)	1 (8,3)	2 (9,1)	2 (4,0)	0,555 §

§ prova Xi-quadrat

Al considerar en l'anàlisi potencials variables explicatives de l'estratègia terapèutica emprada en models multivariats (taula 5.1.4.2.g), es va observar que l'ús de la RTU com a únic tractament pel TIM era 2,59 més freqüent en les dones que en els homes. La indicació de cirurgia radical mostrava una tendència decreixent amb l'edat del pacient mentre que n'augmentava l'ús de la radioteràpia (OR=4,14; IC 95% 1,56-11,00). No hi havia relació amb la grandària tumoral.

Es va evidenciar una relació inversa entre el tipus de tractament (RTU o cistectomia) i l'estadi T, essent molt freqüent la indicació de cistectomia en els T3 (OR=5,53, IC 95% 2,63-11,65) alhora que molt infreqüent la RTU (OR=0,19, IC 95% 0,09-0,41). L'estadi ganglionar (N) positiu o indeterminat feia menys probable l'ús de radioteràpia (OR=0,24, IC 95% 0,06-0,90 i OR=0,21, IC 95% 0,06-0,83 respectivament) al mateix temps que incrementava la teràpia amb RTU sola (OR=1,14, IC 95% 0,53-2,48 i OR=3,09, IC 95% 1,37-6,94).

Taula 5.1.4.2.g. Regresió logística binomial pel tractament del TIM.

		OR (p) (IC 95%)		
		RTU	**Cistectomia**	**Radioteràpia**
Sexe	Home	1 (0,035)	1 (0,082)	1 (0,349)
	Dona	2,59 (1,07-6,26)	0,42 (0,16-1,12)	0,54 (0,15-1,94)
Edat	22-64	1 (0,039)	1 (<0,001)	1 (0,009)
	64-71	0,90 (0,44-1,82)	0,89 (0,45-1,75)	1,64 (0,59-4,61)
	71-80	1,99 (0,99-4,00)	0,23 (0,11-0,47)	4,14 (1,56-11,00)
Grandària	≤ 3cm	1 (0,479)	1 (0,142)	1 (0,292)
	> 3 cm	0,69 (0,33-1,48)	1,73 (0,80-3,76)	0,61 (0,22-1,64)
	desconegut	0,67 (0,34-1,32)	1,98 (0,99-3,96)	0,49 (0,20-1,20)
T	T2	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,989)
	T3	0,19 (0,09-0,41)	5,53 (2,63-11,65)	1,00 (0,39-2,52)
	T4	0,55 (0,27-1,13)	1,89 (0,91-3,93)	1,07 (0,39-2,93)
N	N0	1 (0,020)	1 (0,111)	1 (0,037)
	N+	1,14 (0,53-2,48)	1,57 (0,72-3,40)	0,24 (0,06-0,90)
	Nx	3,09 (1,37-6,94)	0,57 (0,25-1,32)	0,21 (0,06-0,83)
M	M0	1 (0,721)	1 (0,067)	1 (0,044)
	M1	1,27 (0,43-3,77)	0,26 (0,08-0,88)	5,80 (1,46-22,99)
	Mx	1,57 (0,50-4,96)	0,47 (0,14-1,54)	2,25 (0,41-12,46)
Àrea	Barcelona	1 (0,520)	1 (0,123)	1 (0,026)
	Cat. Central	1,12 (0,45-2,76)	0,31 (0,12-0,78)	4,53 (1,41-14,59)
	Alacant	1,78 (0,51-6,14)	0,33 (0,10-1,09)	2,72 (0,57-12,93)
	Tenerife	1,58 (0,64-3,90)	0,51 (0,20-1,26)	1,75 (0,47-6,50)
	Astúries	1,85 (0,86-4,00)	0,56 (0,26-1,20)	1,11 (0,33-3,69)

La presència de metàstasis (M1) multiplicava per 5,8 la possibilitat de rebre tractament amb radioteràpia (p=0,044).

L'àrea de la Catalunya central indicava 4,53 cops més radioteràpia que l'àrea de referència – Barcelona - (p=0,026) mentre que, en general, totes les àrees indicaven menys cistectomies que la de referència.

5.1.5. Evolució

5.1.5.1. TNIM

5.1.5.1.1 Recidiva

En global, la taxa de recidiva va ser del 35,2% amb una mitjana de 58,6 mesos, presentant recidives el 33,4% dels homes enfront del 47,2% de les dones (log-rank p=0,002) amb una oportunitat relativa (OR) de 1,56 (IC 95% 1,18-2,06) pel sexe femení. L'aparició de nous episodis tumorals no es va relacionar amb els grups d'edat ni tampoc amb l'hàbit tabàquic. La multiplicitat va ser un factor clarament relacionat amb la reaparició tumoral, presentant recidiva el 29,8% dels tumors únics enfront del 46,6% dels múltiples (log rank p<0,001) amb una OR de 1,82 (IC 95% 1,45-2,27). La localització tumoral també va presentar diferències significatives (log rank p<0,001), amb un risc disminuït pels casos localitzats al trígon (OR 0,53; IC 95% 0,43-0,67) o a altres localitzacions úniques (OR=0,48; IC 95% 0,32-0,74) en comparació als tumors multifocals. La grandària tumoral també mostrà diferències en quant a la taxa de recidives (log rank p=0,064; Breslow p=0,040) per les tumoracions majors de 3 cm (OR=1,40; IC 95% 1,05-1,87).

Les categories T i G utilitzades per l'anàlisi en l'evolució van ser les proporcionades pel centre coordinador, que homogeneïtzaven la mostra. La categoria T es relacionava amb la reaparició tumoral, essent 1,15 cops més alta pels T1 (IC 95% 0,87-1,52) i 3'94 vegades pels Tis (IC 95% 1,47-10,58) en comparació als Ta. Quant al grau, aquest mostrava una progressió ascendent del risc de recidives: OR=1,29 (IC 95% 1,00-1,67) pels grau II i OR=1,43 (IC 95% 1,09-1,89) pels grau III (p de tendència=0,055), sense ser significatiu per les NUPBPM. Pel que fa a l'associació T/G el risc era creixent per les diferents categories, especialment les del TaGII (OR 1,31; IC 95% 1,01-1,70), del T1GIII (OR 1,41; IC 95% 1,02-1,96) i pel Tis (OR 4,58 (IC 95% 1,69-12,40). Els diferents grups de risc van mostrar diferències en les corbes lliures de recidiva (log rank p=0,002), i en l'estimació de les OR. Destaca la corba diferenciada pel baix risc, essent els riscs pels grups intermedi i alt significativament més elevats (OR=1,53; IC 95% 1,12-2,10 per l'intermedi i OR=1,72; IC 95% 1,22-2,42 per l'alt risc) .

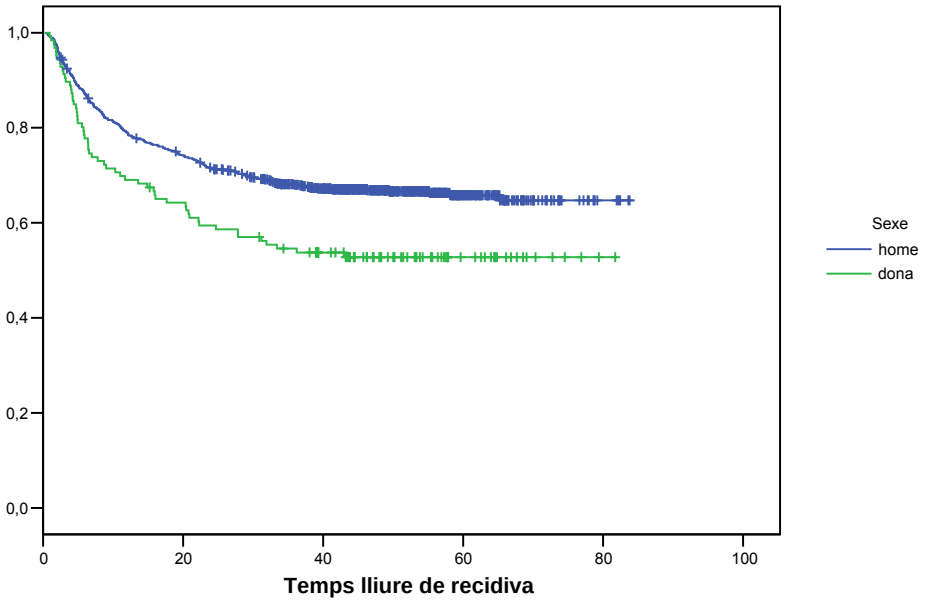
Taula 5.1.5.1.1a. Taxa de recidiva per categories, temps fins la recidiva, risc proporcionat.

Variables	n (%)	% sobre total de la categoria	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	350 (35,2)		58,6	-		
Sexe					0,002/0,001	
Home	290 (82,9)	33,4	59,5	-		1 (0,002)
Dona	60 (17,1)	47,2	48,6	-		1,56 (1,18-2,06)
Edat					0,799/0,660	
22-64	114 (32,6)	35,4	58,2	-		1 (0,800)
64-71	121 (34,6)	34,7	58,9	-		0,95 (0,73-1,23)
71-80	115 (32,9)	35,5	56,4	-		1,03 (0,80-1,34)
Tabaquisme					0,136/0,101	
No fumador	65 (19,6)	39,9	51,7	-		1 (0,138)
Exfumador	130 (39,2)	32,6	60,4	-		0,75 (0,56-1,01)
Fumador	137 (41,3)	37,1	55,4	-		0,89 (0,66-1,20)
Multiplicitat					<0,001/<0,001	
Únic	196 (59,9)	29,8	62,4	-		1 (0,001)
Múltiple	131 (40,1)	46,6	48,9	-		1,82 (1,45-2,27)
Localització					<0,001/0,001	
> 1 loc	150 (43,6)	46,9	48,2	-		1 (<0,001)
altres	26 (7,6)	28,6	61,2	-		0,48 (0,32-0,74)
trígon	168 (48,8)	30,0	62,3	-		0,53 (0,43-0,67)
Grandària					0,064/0,040	
≤ 3cm	195 (55,7)	34,4	59,4	-		1 (0,065)
> 3cm	60 (17,1)	42,9	51,2	-		1,40 (1,05-1,87)
desconegut	95 (27,1)	33,0	58,0	-		1,02 (0,80-1,30)
T					0,010/0,001	
Ta	286 (81,7)	34,5	58,8	-		1 (0,017)
T1	60 (17,1)	37,3	52,5	-		1,15 (0,87-1,52)
Tis	4 (1,1)	66,7	20,6	2,2		3,94 (1,47-10,58)
Grau					0,054/0,012	
GI	117 (33,4)	31,3	60,9	-		1 (0,055)
GII	123 (35,1)	37,0	56,5	-		1,29 (1,00-1,67)
GIII	93 (26,6)	38,9	53,6	-		1,43 (1,09-1,89)
NUPBPM	17 (4,9)	34,0	54,9	-		1,09 (0,65-1,81)
T/G					0,014/0,001	
TaGI	117 (33,4)	31,3	60,9	-		1 (0,024)
TaGII	114 (32,6)	37,3	56,2	-		1,31 (1,01-1,70)
TaGIII	38 (10,9)	38,8	53,9	-		1,40 (0,97-2,02)
T1GII	8 (2,3)	32,0	55,9	-		0,95 (0,44-2,04)
T1GIII	52 (14,9)	38,2	51,4	-		1,41 (1,02-1,96)

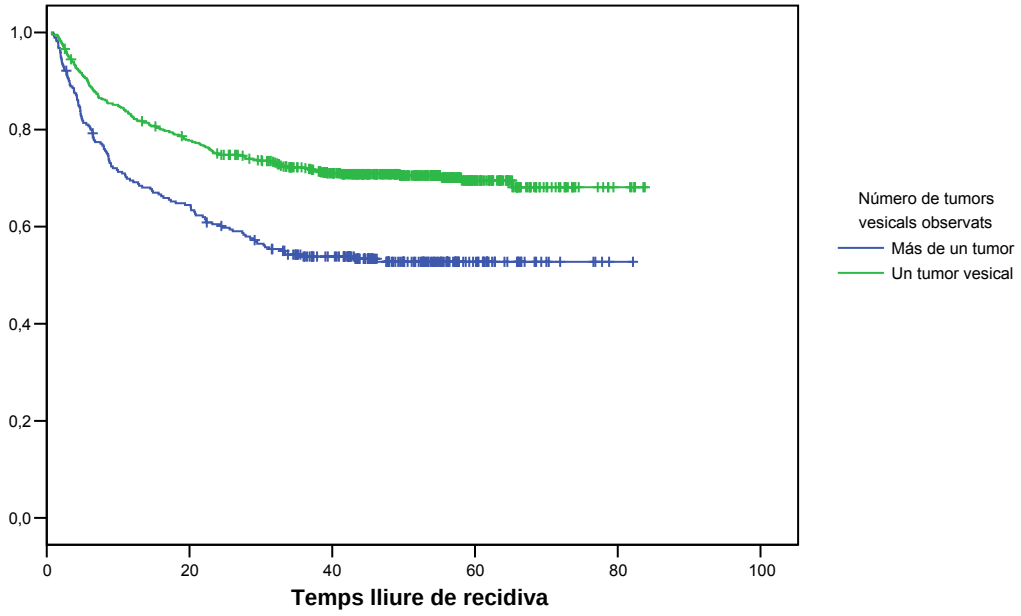
Tis	4 (1,1)	66,7	20,6	2,2		4,58 (1,69-12,40)
Ta-NUPBPM	17 (4,9)	34,0	54,9	-		1,09 (0,65-1,81)
Grup de risc					0,002/0,001	
Baix risc	51 (14,6)	26,8	65,5	-		1 (0,007)
Risc intermedi	202 (57,7)	36,5	57,4	-		1,53 (1,12-2,10)
Alt risc	97 (27,7)	38,5	54,4	-		1,72 (1,22-2,42)
Tractament					0,145/0,213	
RTU	154 (44,8)	38,4	52,5	-		1 (0,148)
RTU + BCG	86 (25,0)	30,0	60,8	-		0,79 (0,60-1,03)
RTU + QT	71 (20,6)	33,2	60,4	-		0,82 (0,62-1,09)
RTU+ BCG+QT	24 (7,0)	47,1	49,7	-		1,27 (0,82-1,95)
Altres	9 (2,6)	30,0	60,3	-		0,76 (0,39-1,49)
Àrea					0,007/0,009	
Barcelona	72 (20,6)	32,0	63,2	-		1 (0,020)
Cat. Central	65 (18,6)	40,4	46,7	-		1,34 (0,96-1,87)
Alacant	24 (6,9)	28,6	64,3	-		0,81 (0,51-1,28)
Tenerife	43 (12,3)	28,1	50,4	-		0,79 (0,54-1,16)
Astúries	146 (41,7)	39,2	49,1	-		1,23 (0,93-1,64)

Cap opció de tractament va mostrar ser més eficaç en disminuir el risc de recidives en aquesta anàlisi univariada.

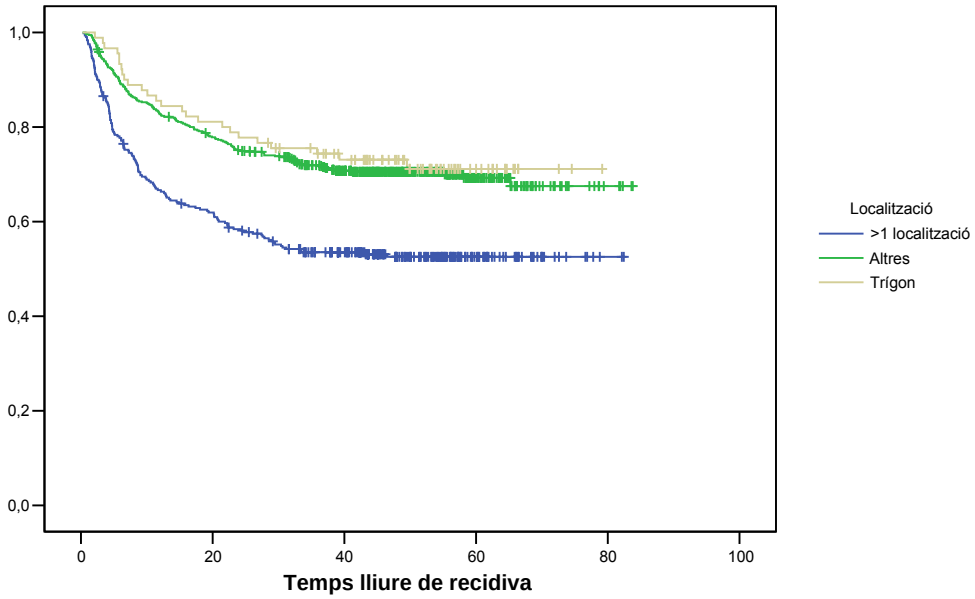
Gràfic 5.1.5.1.1.a. Corba de recidiva per sexes.



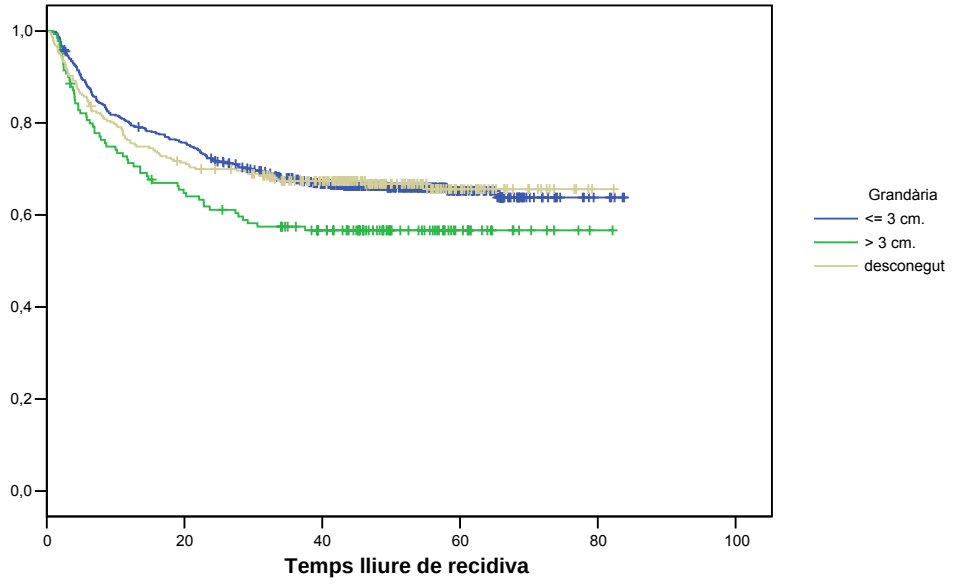
Gràfic 5.1.5.1.1.b. Corba de recidiva per multiplicitat.



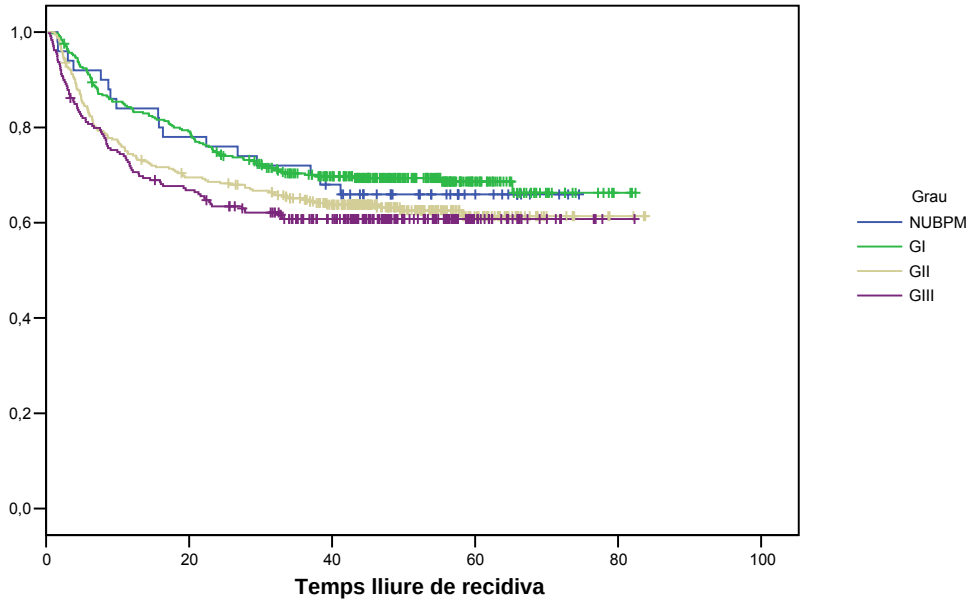
Gràfic 5.1.5.1.1.c. Corba de recidiva per localització.



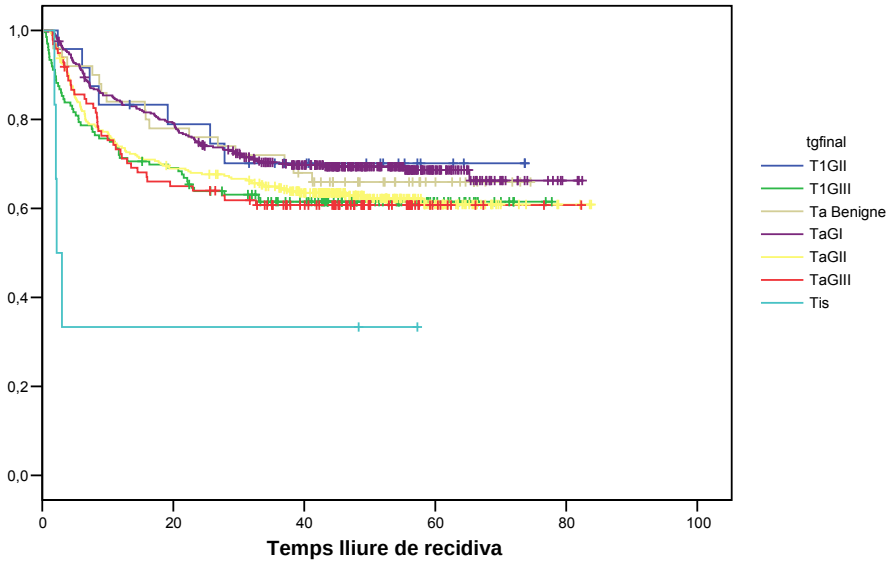
Gràfic 5.1.5.1.1.d. Corba de recidiva per grandària.



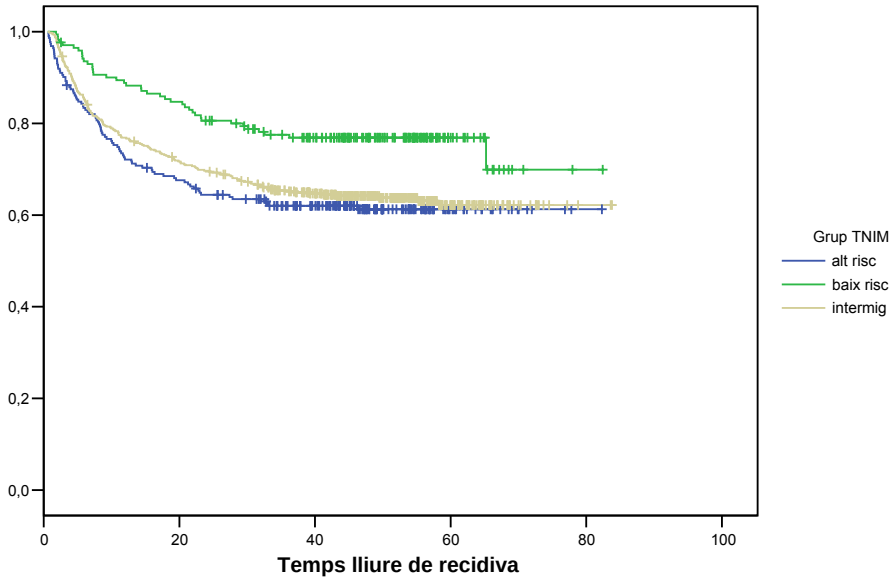
Gràfic 5.1.5.1.1.e. Corba de recidiva per grau tumoral.



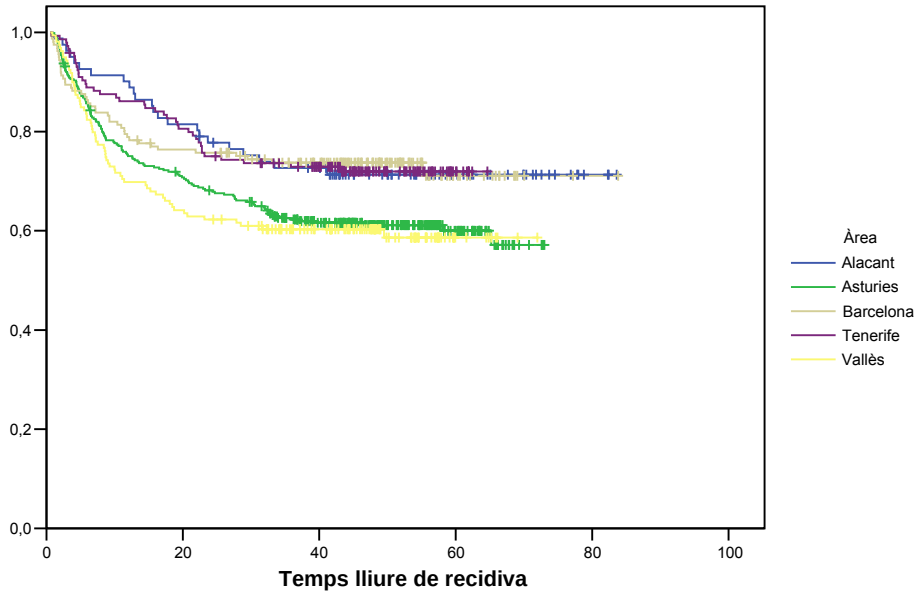
Gràfic 5.1.5.1.1.f. Corba de recidiva per T/G.



Gràfic 5.1.5.1.1.g. Corba de recidiva per grup de risc (TNIM).



Gràfic 5.1.5.1.1.h. Corba de recidiva per àrees.



En les corbes de les diferents àrees, l'interval lliure de recidiva era significatiu (log rank p=0,007) amb unes mitjanes que oscil·laven entre un màxim de 64,3 mesos a Alacant i un mínim a la Catalunya central de 46,7 m. Les OR mostraven intervals al límit de la significació estadística a la Catalunya central (OR=1,34; IC 95% 0,96-1,87) i a Astúries (OR=1,23; IC 95% 0,93-1,64), que s'agrupaven en la gràfica.

En el model multivariable (taula 5.1.5.1.1.b), les variables independents predictores de recidiva van ser el sexe (HR=1,49; IC 95% 1,11-2,00), que representava un 49% més de risc en el sexe femení, la multiplicitat (HR=1,93; IC 95% 1,53-2,43), la grandària tumoral superior als 3 cm (HR=1,53; IC 95% 1,12-2,09) i el tractament endovesical, amb un efecte protector, tant amb BCG (HR=0,66; IC 95% 0,49-0,89) com amb QT (HR=0,74; IC 95% 0,55-1,00). Les àrees van mostrar riscs de recidives semblants (p=0,066).

Taula 5.1.5.1.1.b. Model de risc proporcional de Cox de recidiva ajustat per àrea geogràfica

	HR (IC 95,0%)
Sexe	
Home	1 (0,008)
Dona	1,49 (1,11-2,00)
Multiplicitat	
Únic	1 (<0,001)
Múltiple	1,93 (1,53-2,43)
Grandària	
≤ 3cm	1 (0,010)
> 3 cm	1,53 (1,12-2,09)
Desconegut	0,92 (0,70-1,22)
Tractament	
RTU sola	1 (0,003)
RTU +BCG	0,66 (0,49-0,89)
RTU + QT	0,74 (0,55-1,00)
RTU + BCG + QT	1,33 (0,77-2,30)
altres	0,45 (0,19-1,04)
Àrea	
Barcelona	1 (0,066)
Cat. Central	1,22 (0,81-1,83)
Alacant	0,91 (0,54-1,53)
Tenerife	0,70 (0,44-1,11)
Astúries	1,14 (0,79-1,64)

5.1.5.1.2. Progressió a TIM

Van progressar a TIM un 5,4% dels TNIM. Les corbes de supervivència lliure de progressió van ser diferents segons el sexe (log rank p=0,047) amb una OR de 1,93 (IC 95% 0,99-3,74) pel sexe femení. Ni en les corbes de supervivència ni en les OR estimades hi va haver diferències per grups d'edat o d'hàbit tabàquic.

Les tumoracions múltiples mostraven una mitjana de temps de progressió inferior als únics (75,4 vs. 80,7m), progressant un 7,5% enfront d'un 3,8% del únics (log rank p=0,005). La OR per les tumoracions múltiples fou de 2,26 (IC 95% 1,26-4,04). També hi havia diferències en funció de la localització tumoral (log rank p=0,001), essent menys probable la progressió pels tumors localitzats al trígon (OR=0,40; IC 95% 0,23-0,69) i a altres localitzacions úniques (OR=0,21; IC 95% 0,05-0,87) en comparació als multifocals. La diferent grandària tumoral no va mostrar diferències del risc de progressar.

L'estadi T predeia significativament el risc de progressar, presentant progressió a TIM un 2,4% dels Ta, un 19,9% dels T1 i un 33,3% dels Tis, amb mitjanes lliures de progressió de 81,7; 63,1 i 31,1 mesos, respectivament i unes OR respecte els Ta de 8,54 (IC 95% 4,88-14,93) pels T1 i de 23,62 (IC 95% 5,50-101,33) pels Tis. Pel que feia al grau de diferenciació, progressaven un 2,7% dels GI, un 2,4% dels GII i un 15,1% dels GIII. Cap cas de NUBPM va progressar. Les corbes eren clarament diferenciades pels graus III (log rank p<0,001) amb una OR de 6,2 (IC 95% 3,08-12,5). Al combinar T/G, les corbes de supervivència lliure de progressió eren diferents segons els grups (log rank p<0,001) amb unes de 4,55 (IC 95% 1,25-16,55) pels T1GII, de 8,72 (IC 95% 4,25-17,9) pels T1GIII i de 22,24 (IC 95% 4,86-101,81) pel Tis.

Els grups de risc mostraven clares diferències de progressar (log rank p<0,001), fent-ho el 2,6% dels tumors de baix risc, el 2,7% dels entremitjos i el 13,5% dels d'alt risc, essent el OR per aquest darrer grup de 5,81 (IC 95% 2,27-14,85).

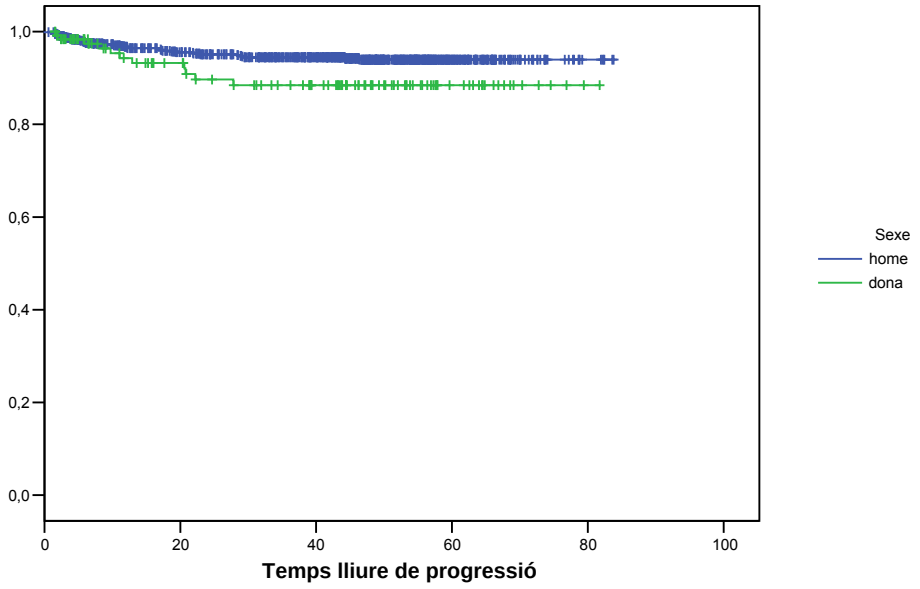
Els tractaments oferts també diferenciaven el comportament en quant a progressió, sense gaire efecte dels tractaments endovesicals i destacant el pitjor pronòstic pels casos on no es van aplicar tractaments estàndard (OR=3,64; IC 95% 1,34-9,87). El comportament entre àrees no va mostrar diferències significatives pel que feia a progressió.

Taula 5.1.5.1.2.a. Progressió a TIM, proporció de casos, temps fins la progressió, oportunitats relatives

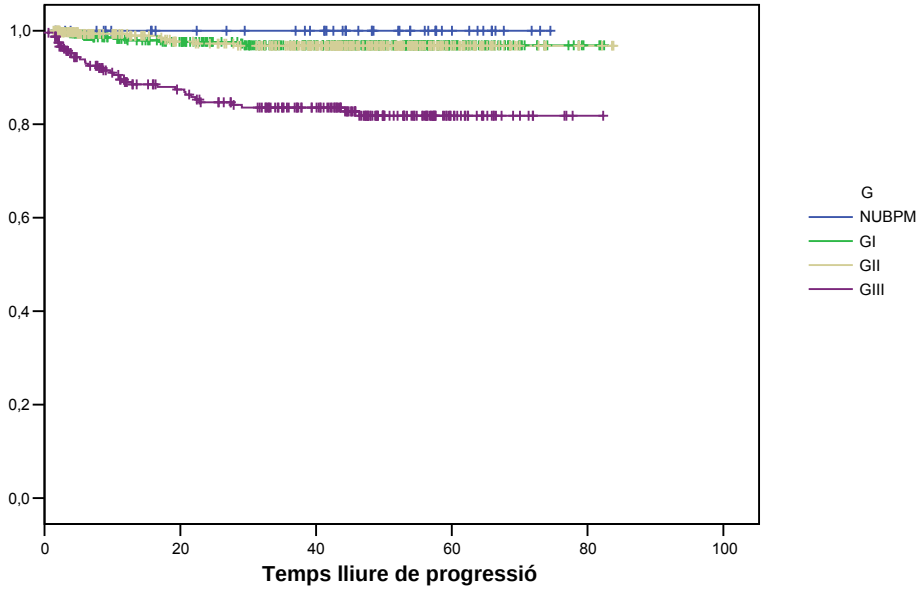
Variables	n (%)	% de total de la categoria	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	54 (5,4)		79,2	-		
Sexe					0,047/0,064	
Home	43 (79,6)	5,0	79,6	-		1 (0,052)
Dona	11 (20,4)	8,7	73,9	-		1,93 (0,99-3,74)
Edat					0,389/0,433	
22-64	13 (24,1)	4,0	80,2	-		1 (0,395)
64-71	21 (38,9)	6,0	78,7	-		1,48 (0,74-2,96)
71-80	20 (37,0)	6,2	76,8	-		1,59 (0,79-3,19)
Tabaquisme					0,353/0,308	
No fumador	10 (19,6)	6,1	81,7	-		1 (0,359)
Exfumador	26 (51,0)	6,5	60,4	-		0,98 (0,47-2,03)
Fumador	15 (29,4)	4,1	55,4	-		0,63 (0,28-1,41)
Multiplicitat					0,005/0,005	
Únic	25 (54,3)	3,8	80,7	-		1 (0,006)
Múltiple	21 (45,7)	7,5	75,4	-		2,26 (1,26-4,04)
Localització					0,001/0,001	
> 1 loc	28 (52,8)	8,8	74,5	-		1 (<0,001)
altres	2 (3,8)	2,2	77,5	-		0,21 (0,05-0,87)
trígon	23 (43,4)	4,1	80,4	-		0,40 (0,23-0,69)
Grandària					0,282/0,270	
≤ 3cm	26 (48,1)	4,6	59,4	-		1 (0,288)
> 3cm	10 (18,5)	7,1	51,2	-		1,70 (0,82-3,52)
desconegut	18 (33,3)	6,3	58,0	-		1,41 (0,77-2,57)
T					<0,001/<0,001	
Ta	20 (37,0)	2,4	81,7	-		1 (<0,001)
T1	32 (59,3)	19,9	63,1	-		8,54 (4,88-14,93)
Tis	2 (3,7)	33,3	31,1	6,0		23,62 (5,50-101,33)
Grau					<0,001/<0,001	
GI	10 (18,5)	2,7	80,3	-		1 (<0,001)
GII	8 (14,8)	2,4	81,6	-		0,98 (0,39-2,48)
GIII	36 (66,7)	15,1	69,9	-		6,20 (3,08-12,50)
NUBPM	0 (0,0)	0,0	-	-		0,00 (0,00-U.H.)
T/G					<0,001/<0,001	
TaGI	10 (18,5)	2,7	80,3	-		1 (<0,001)
TaGII	5 (9,3)	1,6	82,3	-		0,67 (0,23-1,95)
TaGIII	5 (9,3)	5,1	77,7	-		2,09 (0,71-6,11)
T1GII	3 (5,6)	12,0	65,8	-		4,55 (1,25-16,55)

T1GIII	29 (53,7)	21,3	62,1	-		8,72 (4,25-17,90)
Tis	2 (3,7)	33,3	31,1	6,0		22,24 (4,86-101,81)
Ta-NUBPM	0 (0,0)	0,0	-	-		0,0 (0,0-U.H.)
Grup de risc					<0,001/<0,001	
Baix risc	5 (9,3)	2,6	80,4	-		1 (<0,001)
Risc intermedi	15 (27,8)	2,7	81,4	-		1,14 (0,41-3,13)
Alt risc	34 (63,0)	13,5	71,2	-		5,81 (2,27-14,85)
Tractament					0,002/0,003	
RTU	17 (33,3)	4,2	74,5	-		1 (0,008)
RTU + BCG	22 (43,1)	7,7	77,4	-		1,74 (0,93-3,28)
RTU + QT	4 (7,8)	1,9	82,1	-		0,41 (0,14-1,21)
RTU+ BCG+ QT	3 (5,9)	5,9	77,0	-		1,40 (0,41-4,77)
Altres	5 (9,8)	16,7	69,6	-		3,64 (1,34-9,87)
Àrea					0,162/0,093	
Barcelona	19 (35,2)	8,4	76,8	-		1 (0,188)
Cat. Central	9 (16,7)	5,6	67,9	-		0,70 (0,32-1,55)
Alacant	2 (3,7)	2,4	81,8	-		0,26 (0,06-1,11)
Tenerife	6 (11,1)	3,9	62,4	-		0,44 (0,18-1,10)
Astúries	18 (33,3)	4,8	69,4	-		0,59 (0,31-1,13)

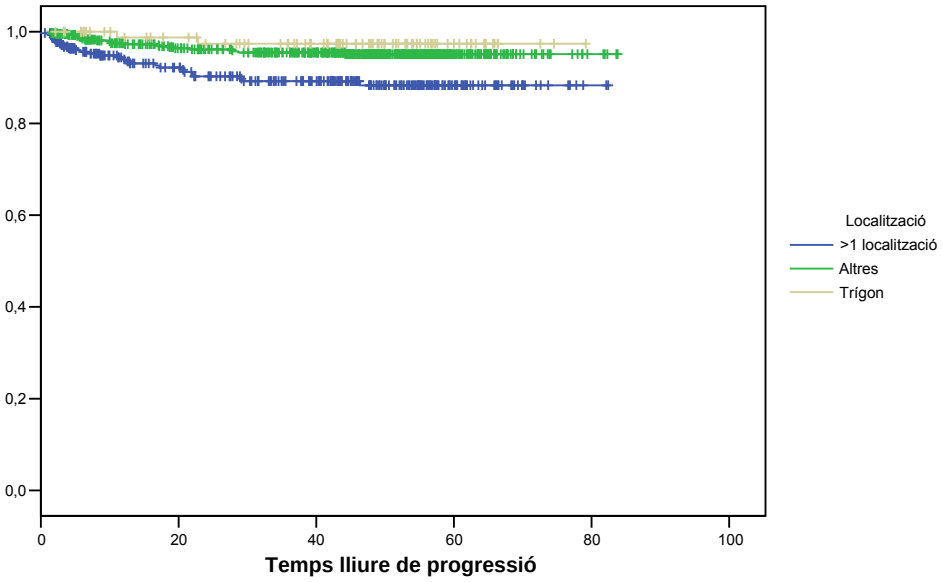
Gràfic 5.1.5.1.2.a. Corba de progressió per sexes.



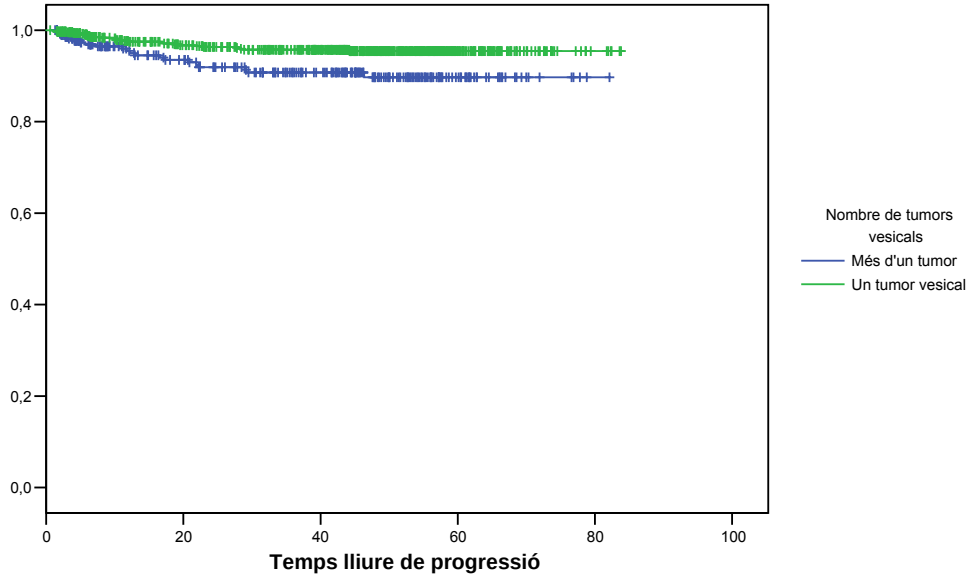
Gràfic 5.1.5.1.2.b. Corba de progressió per grau tumoral.



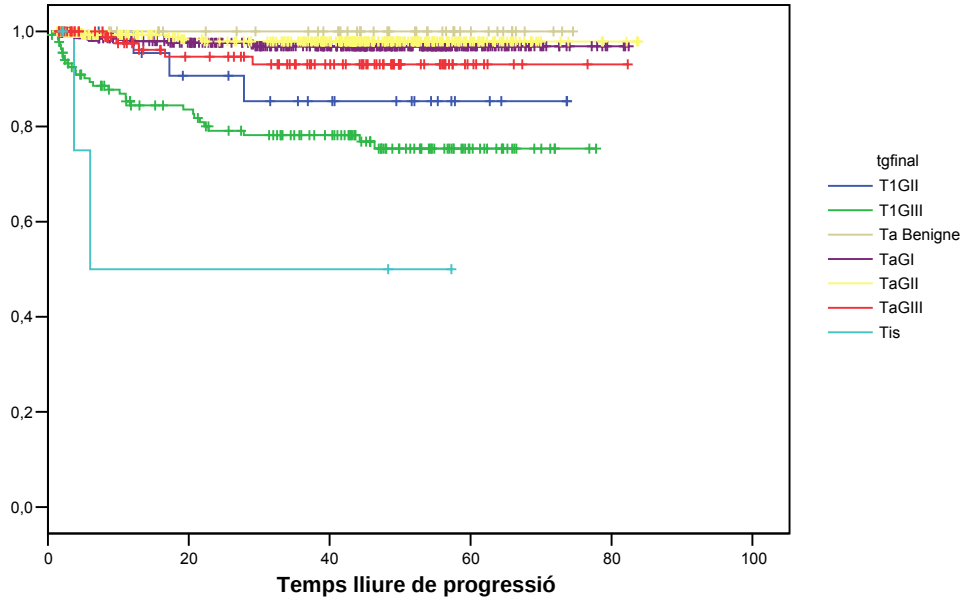
Gràfic 5.1.5.1.2.c. Corba de progressió per localització.



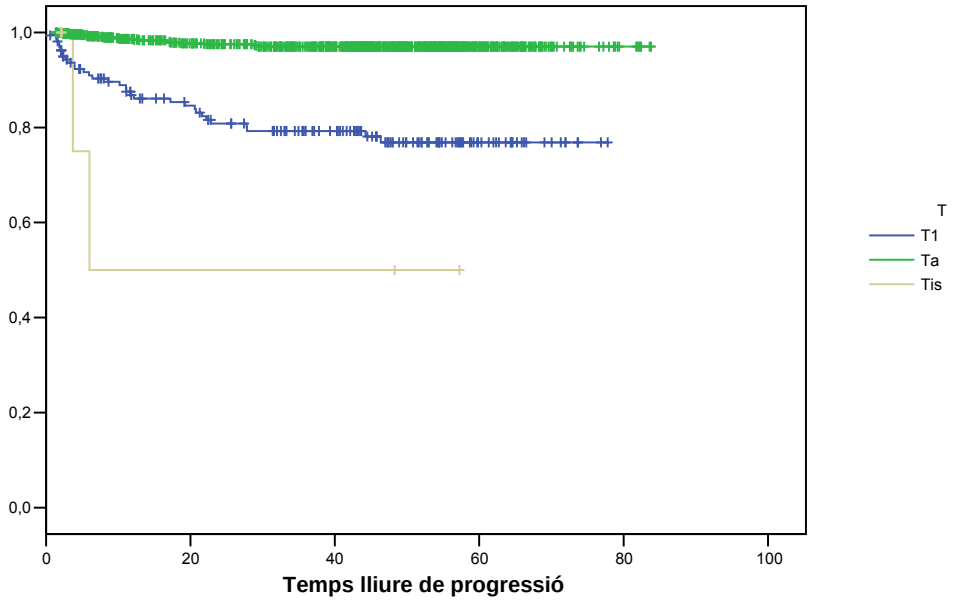
Gràfic 5.1.5.1.2.d. Corba de progressió per multiplicitat.



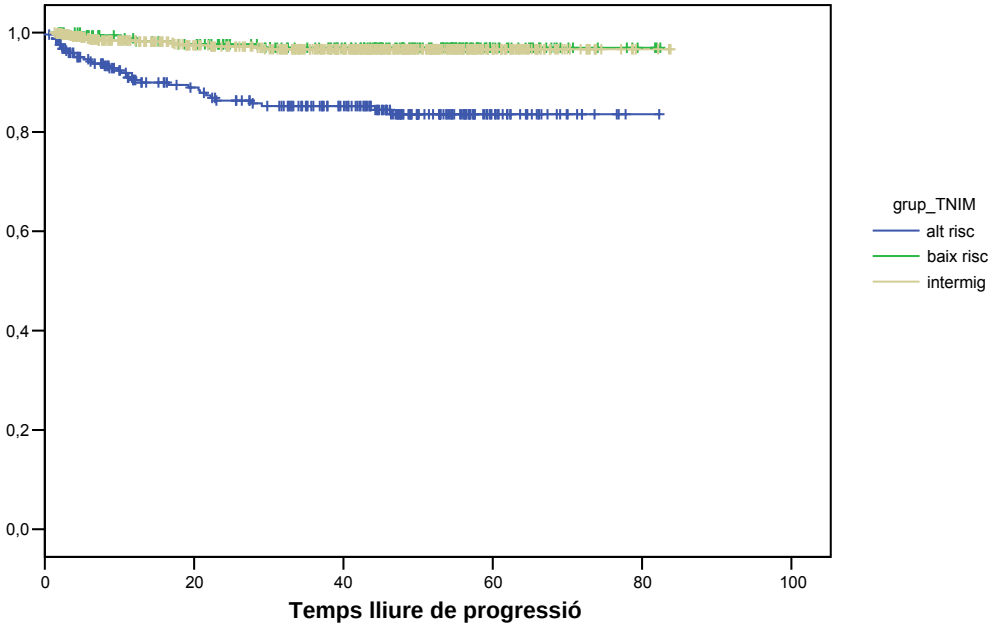
Gràfic 5.1.5.1.2.d. Corba de progressió per T/G.



Gràfic 5.1.5.1.2.c. Corba de progressió per T.



Gràfic 5.1.5.1.2.c. Corba de progressió per grup de risc.



En l'anàlisi multivariable (taula 5.1.5.1.2.b), els factors predictors de progressió a TIM van ser la multiplicitat (HR=2,07; IC 95% 1,16-3,72) i la categoria T (HR=7,18; IC 95% 3,95-13,04 pels T1 i de 10,90; IC 95% 1,44-82,28 pels Tis). La variable àrea no era significativa malgrat que l'àrea de Tenerife mostrava una disminució del risc (HR=0,30; IC 95% 0,10-0,88).

Taula 5.1.5.1.2.b. Model de risc proporcional de Cox de progressió a TIM

	HR (p) (IC 95,0%)
Multiplicitat	
Únic	1 (0,014)
Múltiple	2,07 (1,16-3,72)
T	
Ta	1 (<0,001)
T1	7,18 (3,95-13,04)
Tis	10,90 (1,44-82,28)
Àrea	
Barcelona	1 (0,139)
Cat. Central	0,71 (0,30-1,64)
Alacant	0,29 (0,07-1,24)
Tenerife	0,30 (0,10-0,88)
Astúries	0,60 (0,30-1,22)

5.1.5.1.3. Mortalitat

Un 3,8% de casos de TNIM van morir a causa de la neoplàsia vesical en un temps mitjà de 83,2 mesos. Les variables sexe, edat, tabaquisme, multiplicitat, localització i grandària no van influir a la supervivència del TNIM.

La categoria T tenia una clara relació amb la mortalitat, ja que van morir un 2,2% dels Ta, un 11,8% dels T1 i un 16,7% dels Tis (log rank p<0,001), amb una OR de 6,26 (IC 95% 3,25-12,04) pel T1 i de 8,26 (IC 95% 1,10-62,09) pel Tis. El grau de diferenciació també mostrava proporcions de mortalitat diferents segons el grup, destacant el pitjor pronòstic dels GIII (mortalitat del 9,6%) (OR=4,83; IC 95% 2,16-10,79). Les corbes per T/G eren variables, destacant la OR de 6,78 (IC 95% 2,95-15,60) pels T1GIII amb una taxa de mortalitat del 13,2%. Els grups de risc també foren un bon predictor de la mortalitat, essent significativa solament pel grup de risc alt (OR= 4,73; IC 95% 1,63-13,67).

Pel que feia a tractament, destacava la corba de mal pronòstic pels tractaments no estàndard (OR=3,51; IC 95% 1,30-9,48) amb una mortalitat del 16,7%.

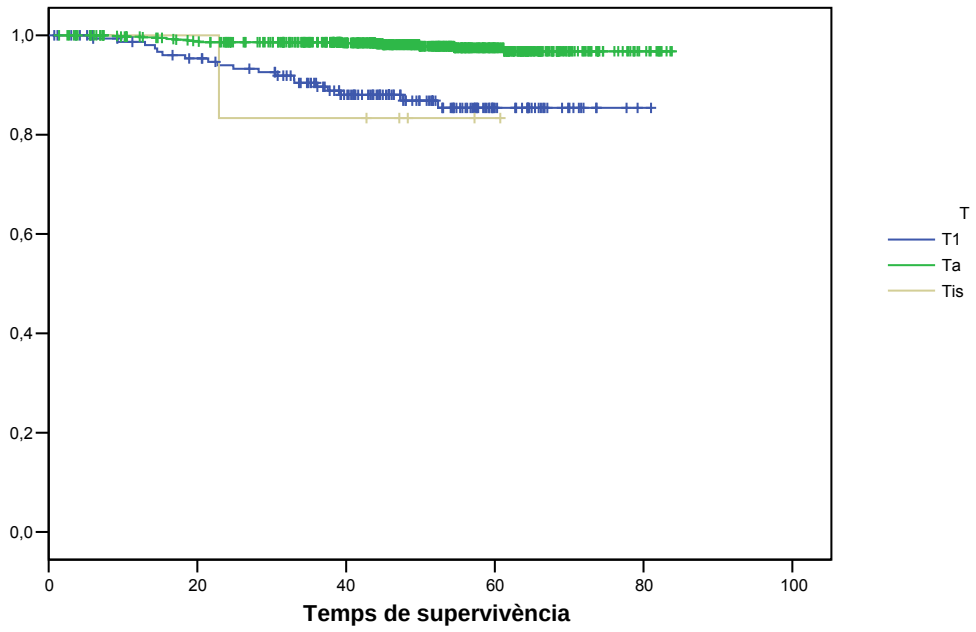
El nombre d'episodis previs de recidiva o progressió predeia també la supervivència, essent més alta pels casos amb un aconteixement previ (OR=4,85; IC 95% 2,07-11,35) i pels que havien presentat més d'un episodi (OR=7,31; IC 95% 3,20-16,70). No hi havia diferències significatives segons l'àrea de procedència del cas.

Taula 5.1.5.1.3.a. Mortalitat càncer-específica TNIM, proporció de casos, oportunitats relatives

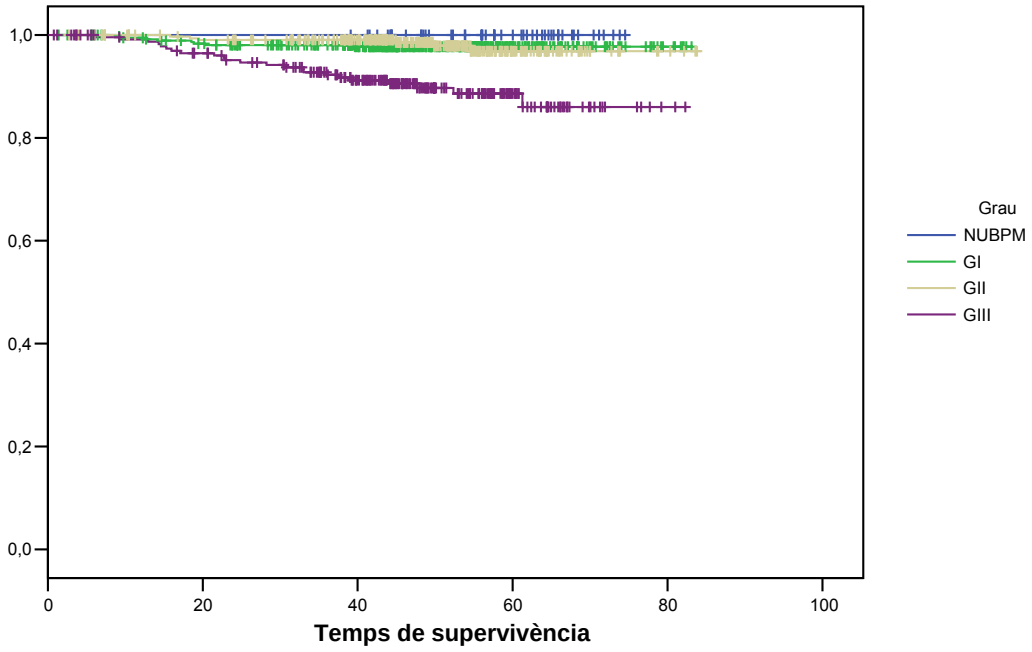
Variables	n (%)	% del total de la categoria	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	38 (3,8)		83,2	-		
Sexe					0,133/0,186	
Home	30 (78,9)	3,5	81,4	-		1 (0,138)
Dona	8 (21,1)	6,3	78,1	-		1,81 (0,83-3,95)
Edat					0,072/0,054	
22-64	6 (15,8)	1,9	82,4	-		1(0,088)
64-71	16 (42,1)	4,6	80,6	-		2,58 (1,01-6,59)
71-80	16 (42,1)	4,9	79,0	-		2,76 (1,07-7,11)
Tabaquisme					0,277/0,178	
No fumador	6 (17,1)	3,7	77,1	-		1 (0,287)
Exfumador	19 (54,3)	4,8	80,5	-		1,37 (0,55-3,43)
Fumador	10 (28,6)	2,7	80,0	-		0,74 (0,27-2,04)
Multiplicitat					0,670/0,710	
Únic	21 (67,7)	3,2	81,7	-		1 (0,670)
Múltiple	10 (28,6)	3,6	80,7	-		1,18 (0,55-2,52)
Localització					0,071/0,117	
> 1 loc	18 (47,4)	5,6	79,3	-		1 (0,090)
altres	1 (2,6)	1,1	78,6	-		0,19 (0,03-1,44)
trígon	19 (50,0)	3,4	81,5	-		0,56 (0,29-1,08)
Grandària					0,197/0,244	
≤ 3cm	17 (44,7)	3,0	81,6	-		1 (0,206)
> 3cm	7 (18,4)	5,0	82,4	-		1,76 (0,72-4,29)
desconegut	14 (36,8)	4,9	75,7	-		1,82 (0,89-3,73)
T					<0,001/<0,001	
Ta	18 (47,4)	2,2	82,3	-		1 (<0,001)
T1	19 (50,0)	11,8	73,4	-		6,26 (3,25-12,04)
Tis	1 (2,6)	16,7	54,4	-		8,26 (1,10-62,09)
Grau					<0,001/<0,001	
GI	8 (21,1)	2,1	81,6	-		1 (<0,001)
GII	7 (18,4)	2,1	82,4	-		0,86 (0,30-2,49)

GIII	23 (60,5)	9,6	75,7	-		4,83 (2,16-10,79)
NUBPM	0 (0,0)	0,0	-	-		0,00 (0,00-U.H.)
T/G					<0,001/<0,001	
TaGI	8 (21,1)	2,1	81,6	-		1 (<0,001)
TaGII	6(15,8)	2,0	82,6	-		0,78 (0,25-2,38)
TaGIII	4(10,5)	4,1	78,5	-		1,99 (0,60-6,61)
T1GII	1 (2,6)	4,0	71,3	-		1,97 (0,25-15,74)
T1GIII	18 (47,4)	13,2	72,5	-		6,78 (2,95-15,60)
Tis	1 (2,6)	16,7	54,4	-		7,94 (0,99-63,53)
Ta-NUBPM	0 (0,0)	0,0	-	-		0,0 (0,0-U.H.)
Grup de risc					<0,001/<0,001	
Baix risc	4 (10,5)	2,1	81,0	-		1 (<0,001)
Risc intermedi	11 (28,9)	2,0	82,5	-		0,87 (0,27-2,79)
Alt risc	23 (60,5)	9,1	76,1	-		4,73 (1,63-13,67)
Tractament					<0,001/<0,001	
RTU	19 (55,9)	4,7	79,9	-		1 (0,031)
RTU + BCG	9 (26,5)	3,1	81,3	-		0,66 (0,29-1,46)
RTU + QT	0 (0,0)	0,0	-	-		0,00 (0,00-U.H.)
RTU+ BCG+ QT	1 (2,9)	2,0	80,7	-		0,33 (0,04-2,49)
Altres	5 (14,7)	16,7	71,1	-		3,51 (1,30-9,48)
Nº de rec/prog					<0,001/<0,001	
cap rec/prog	9 (23,7)	1,4	82,8	-		1 (<0,001)
1 rec/prog	13 (34,2)	6,6	78,6	-		4,85 (2,07-11,35)
> 1 rec/prog	16 (42,1)	11,2	76,2	-		7,31 (3,20-16,70)
Àrea					0,484/0,483	
Barcelona	11 (28,9)	4,9	76,8	-		1 (0,535)
Cat. Central	5 (13,2)	3,1	67,9	-		0,53 (0,17-1,68)
Alacant	1 (2,6)	1,2	81,8	-		0,23 (0,03-1,77)
Tenerife	5 (13,2)	3,3	62,4	-		0,68 (0,24-1,97)
Astúries	16 (42,1)	4,3	69,4	-		0,91 (0,42-1,95)

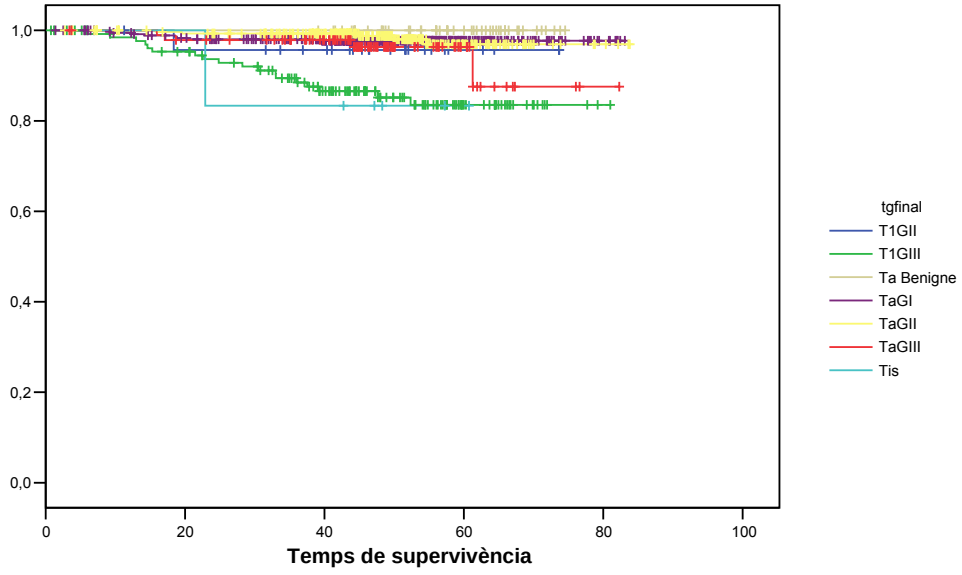
Gràfic 5.1.5.1.3.a. Corba de supervivència per estadi T.



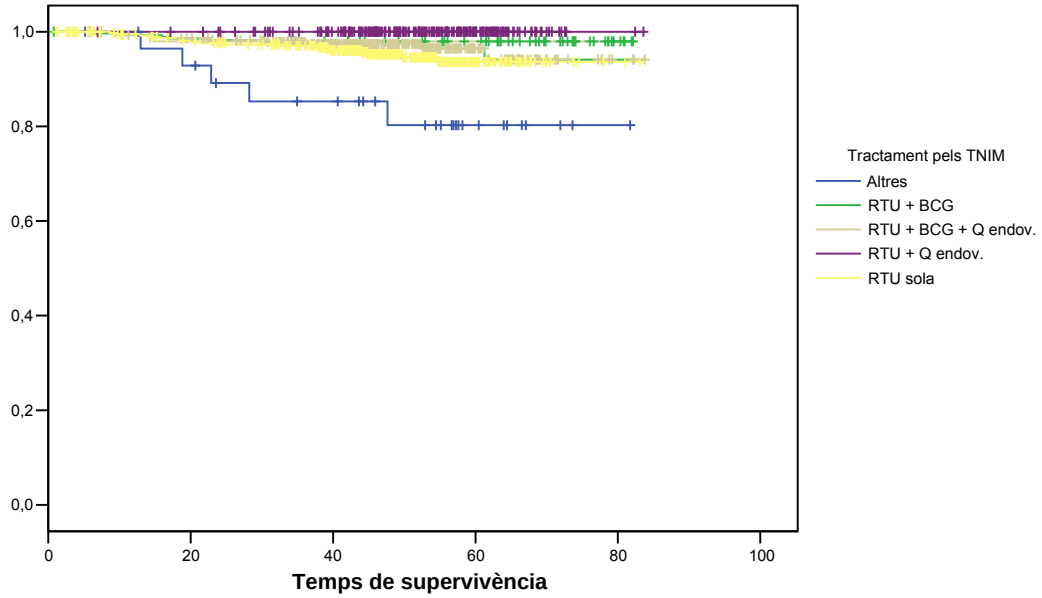
Gràfic 5.1.5.1.3.b. Corba de supervivència per grau tumoral.



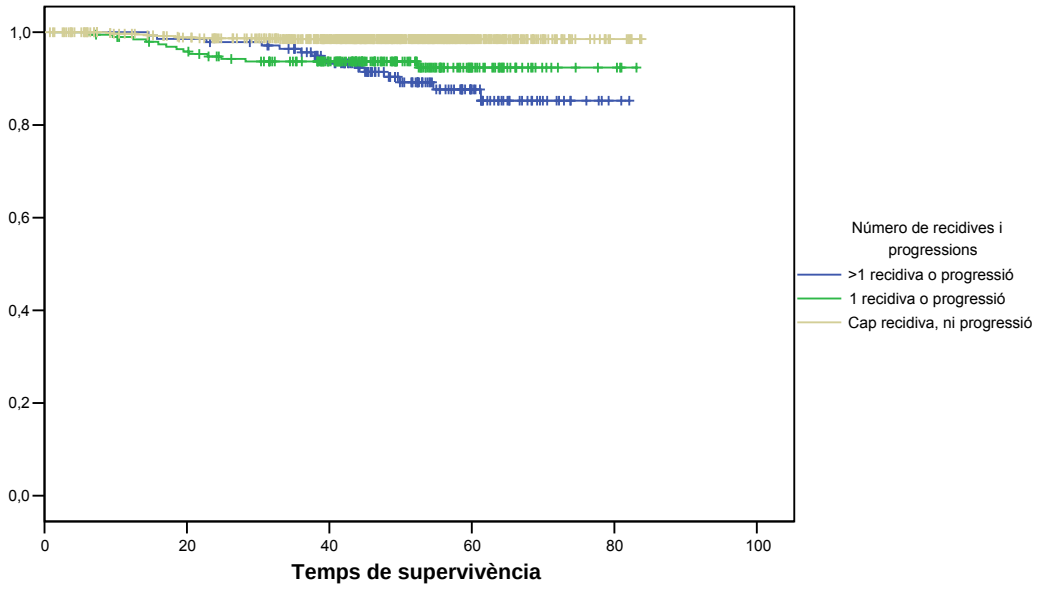
Gràfic 5.1.5.1.3.c. Corba de supervivència per T/G.



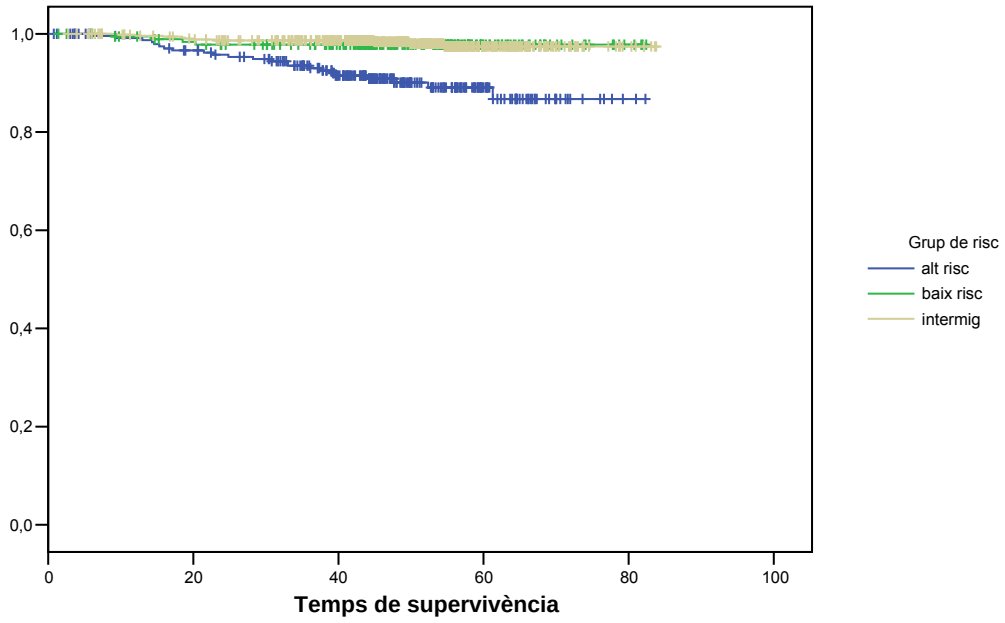
Gràfic 5.1.5.1.3.d. Corba de supervivència per tractament.



Gràfic 5.1.5.1.3.e. Corba de supervivència per episodis previs.



Gràfic 5.1.5.1.3.f. Corba de supervivència per grup de risc.



Les variables que millor van ajustar el model de predicció de la mortalitat pels TNIM (taula 5.1.5.1.3.b) van ser la T i de forma significativa els T1 (HR=7,20; IC 95% 3,69-14,07), la presència d'un episodi previs (HR=4,01; IC 95% 1,69-9,49) i els que van presentar-ne més d'un (HR=8,35; IC 95% 3,63-19,23), no essent significatiu el valor de l'àrea de procedència del cas.

Taula 5.1.5.1.3.b. Model de risc proporcional de Cox de mortalitat pels TNIM ajustat per àrea

	HR (IC 95,0%)
T	
Ta	1 (<0,001)
T1	7,20 (3,69-14,07)
Tis	6,33 (0,79-50,90)
Nombre d'events (R/P)	
Cap rec/prog	1 (<0,001)
1 rec/prog	4,01 (1,69-9,49)
>1 rec/prog	8,35 (3,63-19,23)
Àrea	
Barcelona	1 (0,391)
Cat. Central	0,43 (0,13-1,36)
Alacant	0,20 (0,02-1,55)
Tenerife	0,66 (0,23-1,94)
Astúries	0,84 (0,39-1,83)

5.1.5.2. TIM

5.1.5.2.1. Mortalitat

Van morir a causa del seu càncer vesical el 41,3% dels TIM. La supervivència càncer-específica per aquest grup de tumors va ser del 57,2% als 36 mesos i de 52,9% als 60 mesos. El temps mig de supervivència va ser de 50,7 mesos i la mediana de supervivència de 68,6 mesos. No hi havia diferències de supervivència pel que fa al sexe dels pacients. L'edat analitzada en tercilles va demostrar ser un factor pronòstic negatiu (p<0,001), especialment per la tercera tercilla (OR=1,76; IC 95% 1,13-2,72), amb una mediana de supervivència de 23,9 mesos, morint per aquesta causa el 55,1%.

L'hàbit tabàquic mostrava diferències en la supervivència (log rank, p<0,048), mostrant els exfumadors una major mortalitat amb un risc de 1,29 (IC 95% 0,75-2,22). La grandària tumoral no va mostrar relació amb la supervivència. En l'estimació

univariant, la categoria 'desconegut' presentava un risc més elevat de mort (OR=2,01; IC 95% 1,25-3,23). Les variables d'estadificació del tumor van demostrar-se altament significatives pel que fa al pronòstic. La mediana de supervivència no va ser assolida pels T2 (mortalitat del 29,1%), essent de 27,9 mesos pels T3 (mortalitat del 47,3%) i de 15,6 mesos pels T4 (mortalitat del 65,6%). Les OR també van ser significatives, amb riscs, respecte del T2, de 1,94 pels T3 (IC 95% 1,24-3,04) i de 3,47 pels T4 (IC 95% 2,24-5,37). L'estadi ganglionar mostrava mitjanes diferents de supervivència, situant-se la categoria Nx enmig de les categories N0 i N+ (N0 58 mesos, Nx 46,3 mesos i N+ 30 mesos, amb mortalitat de 32,9%, 45,5% i 60,7%, respectivament). Les OR foren de 1,69 pels Nx (IC 95% 1,05-2,72) i de 2,79 pels N+ (IC 95% 1,83-4,24). La variable M presentava un comportament similar, amb mitjanes decreixents de 55,7 mesos pels M0, de 22,5 mesos pels Mx i de 15,6 mesos pels M1 (log rank p<0,001). La mortalitat dins aquesta categoria va ser del 35,7% pels M0, del 60,9% pels Mx i del 76% pels M1. Les OR respecte M0 foren de 2,58 pels Mx (IC 95% 1,46-4,56) i de 4,93 pels M1 (IC 95% 2,96-8,23). La variable estadi clínic, resultant de la combinació de les tres anteriors, també mostrava una correlació progressiva de mal pronòstic, molt superposable a la categoria M.

Es va analitzar l'efecte dels episodis previs de recidiva o progressió en relació a la supervivència, essent destacable l'efecte perjudicial de la presència d'un (mortalitat del 57,7%) o més d'un episodi previ (mortalitat del 72,2%) pel que fa a mortalitat (log-rank, p=0,001). Tenint com a referència l'absència d'episodis previs, un sol episodi presentava una OR de 1,99 (IC 95% 1,33-2,96) i més d'un, de 1,85 (IC 95% 1,02-3,36) (p=0,002).

El tractament ofert mostrava diferències en el pronòstic (log rank p=0,059, Breslow 0,018), que es manifestava també en les OR de 0,63 per la cistectomia (IC 95% 0,42-0,94) i de 0,92 per la radioteràpia (IC 95% 0,54-1,56) respecte de la RTU. Pels casos tractats amb RTU la mitjana de supervivència va ser de 41,9 mesos amb una mediana de 44,4 mesos (màx. 73,8 mesos); els tractats amb cistectomia una mitjana de 52,7 mesos i una mediana no assolida (màx. 77,3 mesos); i els tractats amb radioteràpia una mitjana de 46,7 mesos i una mediana de 34,2 mesos (màx. 83,1 mesos).

Taula 5.1.5.2.1.a TIM, proporció de casos, temps de supervivència, oportunitats relatives

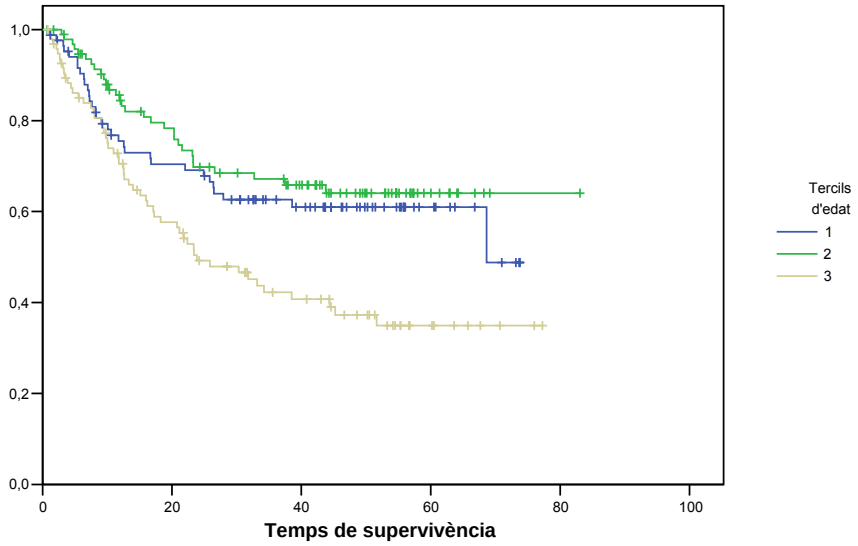
Variables	n (%)	Índex de mortalitat (%)	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	117 (41,3)		50,7	68,6		
Sexe					0,490/0,808	
Home	107 (91,5)	42,5	50,1	68,6		1 (0,491)
Dona	10 (8,5)	32,3	52,9	-		0,80 (0,42-1,52)
Edat					<0,001/0,002	
22-64	33 (28,2)	38,4	49,3	68,6		1 (0,001)
64-71	30 (25,6)	30,3	59,2	-		0,81 (0,49-1,33)
71-80	54 (46,2)	55,1	38,1	23,9		1,76 (1,13-2,72)
Tabaquisme					0,048/0,071	
No fumador	18(16,2)	38,3	15,4	12,5		1 (0,051)
Exfumador	48 (43,2)	48,5	14,1	12,2		1,29 (0,75-2,22)
Fumador	111 (40,5)	36,0	17,3	10,6		0,77 (0,45-1,34)
Grandària					0,197/0,244	
≤ 3cm	24 (20,5)	31,6	81,8	-		1 (0,016)
> 3cm	28 (23,9)	37,8	78,9	-		1,58 (0,91-2,74)
desconegut	65 (55,6)	48,9	79,7	-		2,01 (1,25-3,23)
T					<0,001/<0,001	
T2	44 (37,6)	29,1	56,5	-		1 (<0,001)
T3	35 (29,9)	47,3	46,3	27,9		1,94 (1,24-3,04)
T4	38 (32,5)	65,6	28,6	15,6		3,47 (2,24-5,37)
N					<0,001/<0,001	
N0	55 (47,0)	32,9	58,0	-		1 (<0,001)
Nx	25 (21,4)	45,5	40,5	-		1,69 (1,05-2,72)
N+	37 (31,6)	60,7	30,0	16,8		2,79 (1,83-4,24)
M					<0,001/<0,001	
M0	84 (71,8)	35,7	55,7	-		1 (<0,001)
Mx	14 (12,0)	60,9	22,5	15,1		2,58 (1,46-4,56)
M1	19 (16,2)	76,0	15,6	9,2		4,93 (2,96-8,23)
Estadi clínic					<0,001/<0,001	
II	27 (23,1)	21,8	61,9	-		1 (<0,001)
III	21 (17,9)	43,8	51,1	-		2,34 (1,31-4,18)
IV	69 (59,0)	62,2	29,5	16,0		4,92 (3,14-7,70)
Nº rec/prog					0,001/0,038	
Cap	63 (53,8)	32,5	53,5	-		1 (0,002)
1	41 (35,0)	57,7	39,3	21,8		1,99 (1,33-2,96)
>1	13 (11,1)	72,2	39,2	30,3		1,85 (1,02-3,36)
Tractament					0,059/0,018	
RTU	50 (42,7)	47,2	41,9	44,4		1 (0,062)

Cistectomia	48 (41,0)	36,1	52,7	-		0,63 (0,42-0,94)
Radioteràpia	19 (16,2)	43,2	46,7	34,2		0,92 (0,54-1,56)
QT associada						
Cistectomia sola	28 (57,1)	29,2	55,9	-	0,105/0,304	1 (0,050)
Cist + MVAC	13 (26,5)	56,5	43,6	32,7		2,07 (1,06-4,01)
Cist + altres QT	8 (16,3)	53,3	39,2	37,4		2,00 (0,91-4,40)
RxT associada						
Radiot. sola	14 (63,6)	43,8	34,2	34,2	0,277/0,219	1 (0,326)
RxT + MVAC	1 (4,5)	20,0	68,9	-		0,30 (0,04-2,29)
RxT + altres QT	7 (31,8)	53,8	25,2	16,2		1,44 (0,57-3,62)
Àrea					0,105/0,105	
Barcelona	27 (23,1)	45,8	47,4	68,6		1 (0,116)
Cat. Central	26 (22,2)	53,1	37,3	26,6		1,36 (0,79-2,34)
Alacant	6 (5,1)	26,1	62,5	-		0,55 (0,22-1,32)
Tenerife	15 (12,8)	30,0	47,6	-		0,67 (0,36-1,26)
Astúries	43 (36,8)	42,2	42,1	-		1,11 (0,68-1,80)

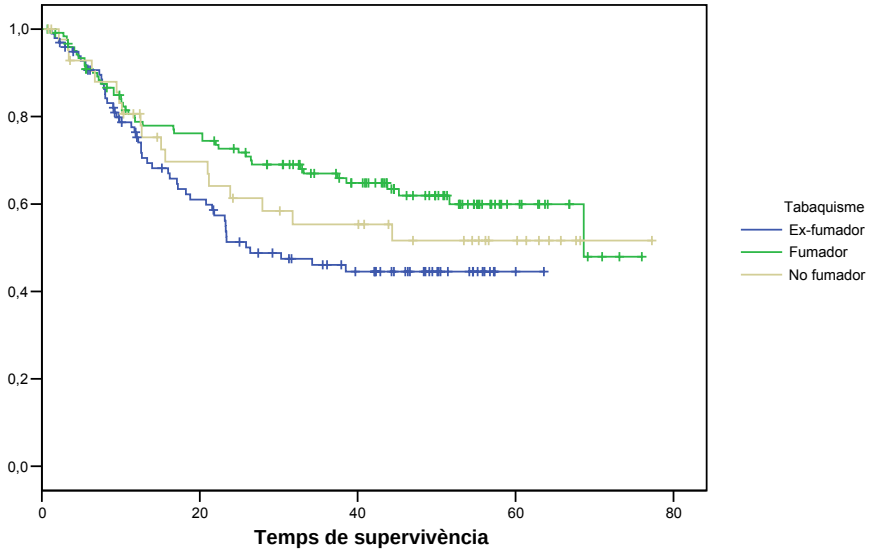
L'ús de quimioteràpia associada a la cistectomia, no va mostrar diferències significatives pel que fa a supervivència (p=0,105) encara que l'estimació univariant de la OR mostrava un pronòstic pitjor. Les OR per l'ús de MVAC era de 2,07 (IC 95% 1,06-4,01) i per altres tipus de QT de 2,00 (IC 95% 0,91-4,40). El tractament amb radioteràpia sola o associada a QT no mostrava canvis en la supervivència (p=0,277). L'anàlisi de la supervivència en funció de l'àrea no va mostrar diferències estadísticament significatives (p=0,105).

Es va analitzar la supervivència amb corbes de Kaplan-Meier per les diferents variables. Es mostren les gràfiques de les variables que van presentar resultats diferenciats.

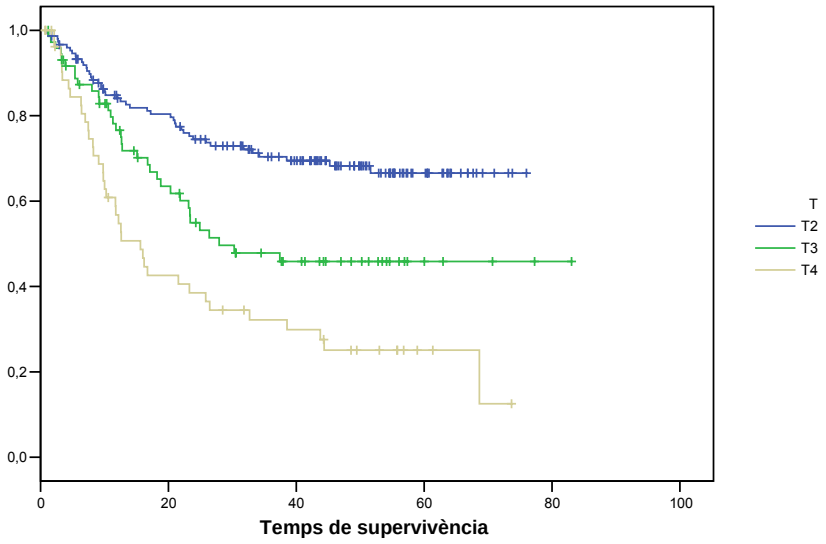
Gràfic 5.1.5.2.1.a. Corba de supervivència per edats.



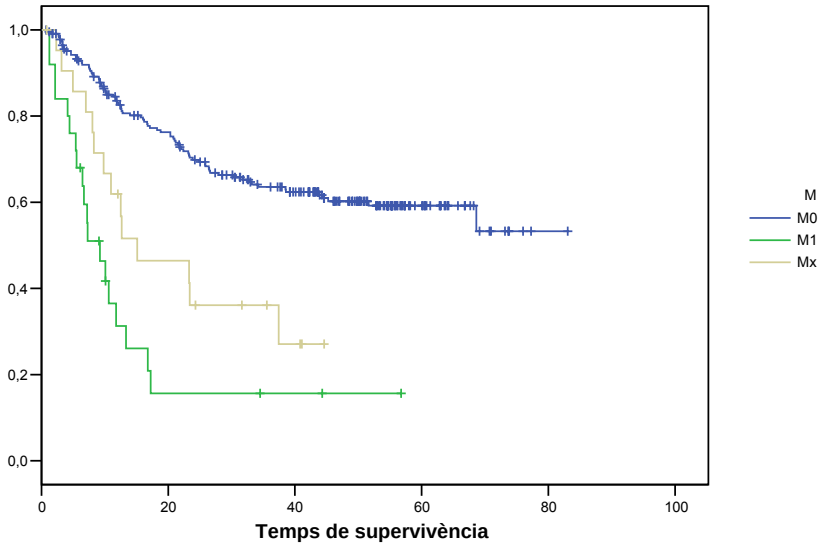
Gràfic 5.1.5.2.1.b. Corba de supervivència per hàbit tabàquics.



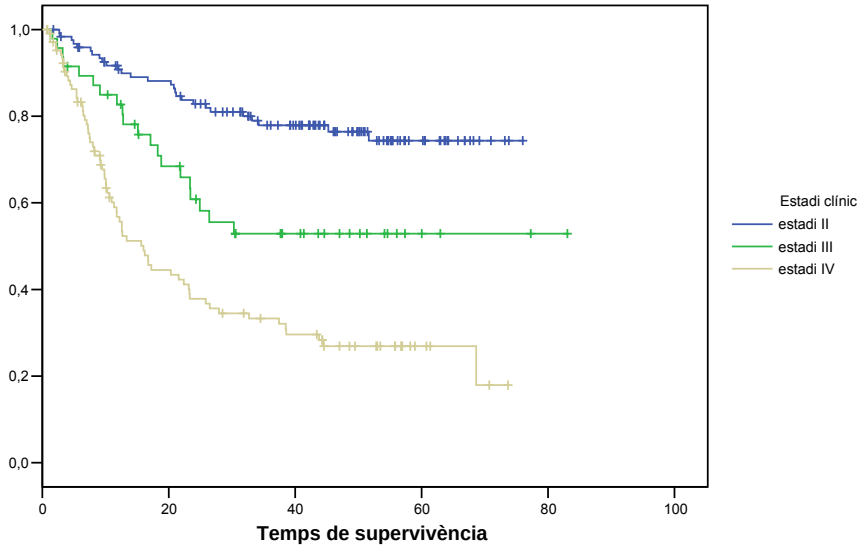
Gràfic 5.1.5.2.1.c. Corba de supervivència per T.



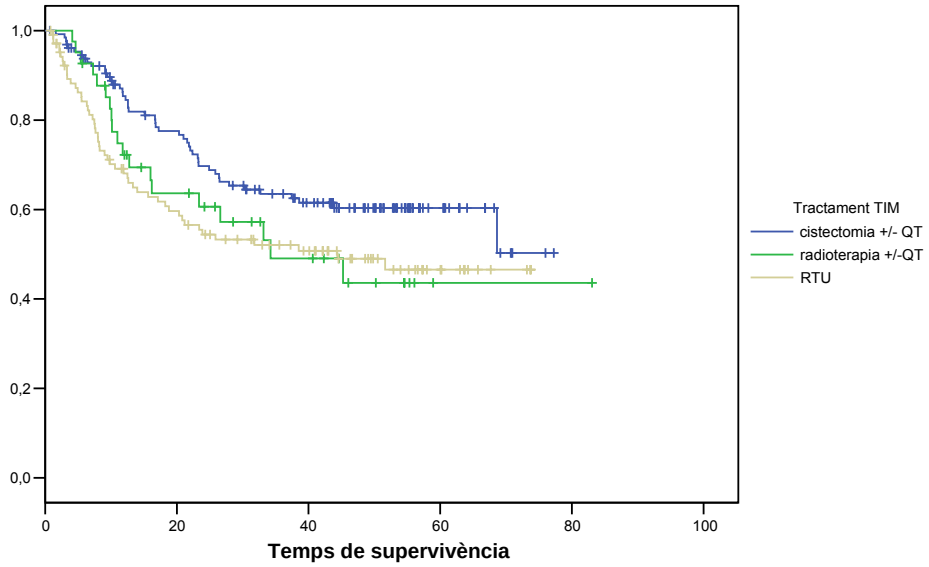
Gràfic 5.1.5.2.1.d. Corba de supervivència per M.



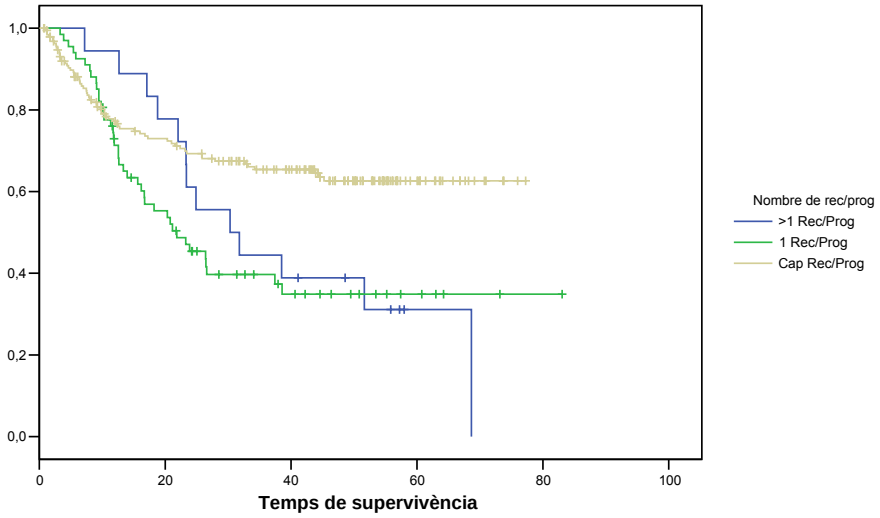
Gràfic 5.1.5.2.1.e. Corba de supervivència per estadi clínic.



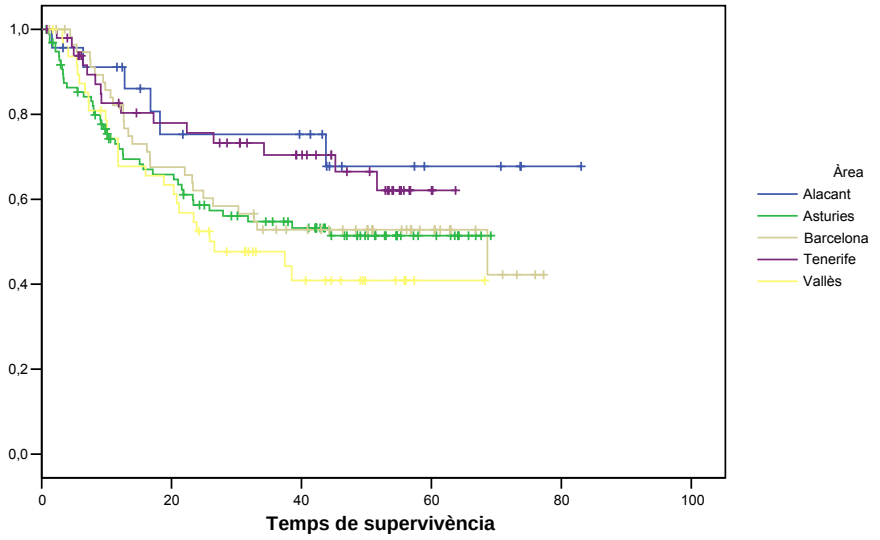
Gràfic 5.1.5.2.1.f. Corba de supervivència per tractament.



Gràfic 5.1.5.2.1.g. Corba de supervivència per nombre d'episodis.



Gràfic 5.1.5.2.1.a. Corba de supervivència per àrees.



Les variables que van definir-se com a pronòstiques en el model multivariat de Cox pel que feia a la supervivència càncer-específica en els TIM van ser la grandària tumoral, específicament la desconeixença del seu valor (HR=2,27, IC 95% 1,36-3,81), la categoria T, amb increments progressius als augments de categoria, la presència de metàstasis (M), especialment la categoria M1 (HR=5,16, IC 95% 2,94-9,05), el nombre d'aconteixements previs a la mort, el tractament amb cistectomia com a factor protector (HR=0,42, IC 95% 0,27-0,66) i l'àrea de pertinença del cas, en concret Alacant, amb una HR de 0,21 (IC 95% 0,08-0,56).

Taula 5.1.5.2.1.b. Model de risc proporcional de Cox per supervivència ajustat per àrea

	HR (p) (IC 95,0%)
Grandària	
≤ 3cm	1 (0,007)
> 3cm	1,73 (0,95-3,17)
Desconegut	2,27 (1,36-3,81)
T	
T2	1 (<0,001)
T3	2,39 (1,45-3,93)
T4	4,40 (2,74-7,08)
M	
M0	1 (<0,001)
M1	5,16 (2,94-9,05)
Mx	1,65 (0,90-3,04)
Nº de rec/prog	
Cap	1 (0,015)
1	1,86 (1,22-2,83)
>1	1,28 (0,68-2,40)
Tractament	
RTU	1 (<0,001)
Cistectomia	0,42 (0,27-0,66)
Radioteràpia	0,94 (0,53-1,65)
Àrea	
Barcelona	1 (0,004)
Cat. Central	0,93 (0,52-1,66)
Alacant	0,21 (0,08-0,56)
Tenerife	0,70 (0,36-1,36)
Astúries	1,30 (0,78-2,15)

5.2. Per tipus d'hospital

5.2.1. Característiques sociodemogràfiques

La distribució dels 1354 casos de tumor vesical *de novo* segons les categories d'hospital va ser de 622 casos en centres d'alta tecnologia, 247 en centres de referència i 485 en hospitals

Taula 5.2.1 Distribució de les característiques sociodemogràfiques

Característiques	Total n (%)	Categoria del centre			P
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
SEXE					
Homes	1184 (87,4)	547 (87,9)	217 (87,9)	420 (86,6)	
Dones	170 (12,6)	75 (12,1)	30 (12,1)	65 (13,4)	0,781 §
EDAT					
Mitjana (sd)	65,9 (9,8)	65,6 (9,9)	66,2 (9,2)	66,1 (10,0)	0,540 A
Min-Max	22-80	22-80	35-80	22-80	
Tercilles					
22-64	490 (36,2)	236 (37,8)	93 (37,7)	161 (33,3)	
64-71	420 (31,0)	191 (30,6)	65 (26,3)	164 (33,9)	
71-80	445 (32,8)	197 (31,6)	89 (36,0)	159 (32,9)	0,207 §
ESTAT CIVIL					
Solter	82 (8,2)	33 (8,1)	16 (11,8)	33 (7,2)	
Casat	789 (78,7)	317 (77,9)	100 (73,5)	372 (80,9)	
Vidu/a	97 (9,7)	45 (11,1)	14 (10,3)	38 (8,3)	
Separat	35 (3,5)	12 (2,9)	6 (4,4)	17 (3,7)	0,421 §
NIVELL D'ESTUDIS					
1ària incompl.	564 (46,4)	175 (37,8)	89 (46,1)	300 (53,6)	
Batx. incompl.	470 (38,6)	212 (45,8)	74 (38,3)	184 (32,9)	
Batx. i sup.	167 (13,7)	66 (14,2)	29 (15,0)	72 (12,9)	
Altres	15 (1,2)	10 (2,2)	1 (0,5)	4 (0,7)	< 0,001 §
TABAQUISME					
No fumador	220 (18,1)	99 (17,8)	34 (17,4)	87 (18,8)	
Exfumador	500 (41,2)	224 (40,2)	74 (37,9)	202 (43,7)	
Fumador	494 (40,7)	234 (42,0)	87 (44,6)	173 (37,4)	0,443 §
TEMPS (anys)					
< 20	37 (3,5)	14 (2,9)	5 (2,9)	18 (4,6)	
20- < 30	95 (9,1)	43 (8,9)	14 (8,1)	38 (9,7)	
30 - < 40	218 (20,9)	104 (21,6)	33 (19,2)	81 (20,7)	
40 +	601 (57,5)	278 (57,7)	104 (60,5)	219 (56,0)	0,925 §
TIPUS TABAC					
Indiferent	199 (16,4)	94 (16,9)	49 (25,1)	56 (12,1)	
Ros	95 (7,8)	67 (12,0)	7 (3,6)	21 (4,5)	
Negre	401 (33,0)	140 (25,1)	60 (30,8)	201 (43,5)	
Ambdós	299 (24,6)	157 (28,2)	45 (23,1)	97 (21,0)	< 0,001 §

§ prova Xi-quadrat A (ANOVA)

bàsics (taula 5.2.1).

La distribució per sexes, edat i estat civil no mostrava diferències significatives entre les diferents categories de centres. En canvi, aquestes diferències eren clares pel que fa a nivell d'estudis, amb una predominança de casos amb estudis de primària incomplets en els hospitals bàsics (53,6%) i de batxillerat incomplet en els hospitals d'alta tecnologia (45,8%) ($p<0,001$). La proporció de tabaquisme així com el temps d'hàbit tabàquic tampoc mostraven diferències estadísticament significatives, no essent així pel que fa al tipus de tabac emprat, que mostrava una clara predominança del tabac negre en els hospitals bàsics (43,5%) ($p<0,001$).

5.2.2. Característiques tumorals

5.2.2.1. Característiques morfològiques

No es van detectar diferències estadísticament significatives entre diferents categories d'hospitals pel que fa a la multiplicitat, localització tumoral, aspecte o base tumoral. Pel que fa a la grandària, hi havia una gran variabilitat expressada en la categoria 'desconegut' ($p<0,001$), que agrupava el 32,8% dels casos i oscil·lava entre un 44,5% als centres de referència i un 18,6% als centres bàsics.

La distribució de les característiques tumorals morfològiques en el subgrup dels TNIM (taula 5.2.2.1.b) mostrava una distribució particular. La multiplicitat seguia essent una variable sense diferències entre hospitals, amb una distribució semblant al global (únics 70%, múltiples 30%). Les variables de tipus i base tumoral no presentaven diferències entre categories d'hospitals, tot i que, respecte el global de tumors (taula 5.2.2.1.a), augmentava la proporció de tumors papil·lars (88,9% vs. 75%) i de base pediculada (44,4% vs. 38,0%). La mida tumoral variava àmpliament, especialment en la no descripció de la grandària, observant-se entre un 16,7% als centres bàsics i un 39,5% en els centres de referència.

Taula 5.2.2.1.a. Característiques morfològiques

Característiques	Total n (%)	Categoria del centre			P
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
MULTIPLICITAT					
Mitjana (sd)	1,7 (1,5)	1,7 (1,6)	1,6 (1,4)	1,8 (1,5)	
Min-Max	0-20	0-20	0-11	1-12	0,330 A
Únic (1)	897 (70,9)	407 (71,6)	167 (72,6)	323 (69,2)	
Múltiple (>1)	368 (29,1)	161 (28,3)	63 (27,4)	144 (30,8)	0,559 §
LOCALITZACIÓ					
> 1 loc	498 (37,6)	232 (38,1)	96 (40,5)	170 (35,6)	
Trígon	128 (9,7)	67 (11,0)	25 (10,5)	36 (7,5)	
Altres	697 (52,7)	310 (50,9)	116 (48,9)	271 (56,8)	0,129 §
ASPECTE					
Papil·lar	878 (75,0)	393 (75,0)	137 (73,7)	348 (75,7)	
Sòlid	223 (19,1)	103 (19,7)	31 (16,7)	89 (19,3)	
Mixt	69 (5,9)	28 (5,3)	18 (9,7)	23 (5,0)	0,188 §
BASE TUMORAL					
Sèssil	531 (62,0)	235 (59,6)	44 (57,1)	252 (65,5)	
Pediculat	325 (38,0)	159 (40,4)	33 (42,9)	133 (34,5)	0,161 §
GRANDÀRIA					
Mitjana (sd)	2,8 (2,0)	2,9 (1,7)	2,6 (1,7)	2,8 (2,4)	
Min-Max	0,07-30	0,07-10	0,3-9,5	0,2-30	0,293 A
≤3 cm	684 (50,4)	273 (43,7)	111 (44,9)	300 (62,0)	
>3 cm	227 (16,7)	107 (17,1)	26 (10,5)	94 (19,4)	
desconegut	445 (32,8)	245 (39,2)	110 (44,5)	90 (18,6)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat A (ANOVA)

Taula 5.2.2.1.b. Característiques morfològiques dels TNIM

Característiques TNIM	Total n (%)	Categoria d'hospital			p
		Alta tecnol n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	995	441	190	364	
MULTIPLICITAT					
Únic (1)	657 (70,0)	288 (70,4)	129 (72,5)	240 (68,4)	
Múltiple (>1)	281 (30,0)	121 (29,6)	49 (27,5)	111 (31,6)	0,609 §
LOCALITZACIÓ					
>1 loc	320 (33,0)	147 (34,0)	63 (34,8)	110 (30,7)	
Trígon	91 (9,4)	50 (11,6)	21 (11,6)	20 (5,6)	
Altres	560 (57,7)	235 (54,4)	97 (53,6)	228 (63,7)	0,011 §
TIPUS					
Papil·lar	768 (88,9)	328 (87,0)	127 (90,0)	313 (90,5)	
Sòlid	63 (7,3)	36 (9,5)	7 (5,0)	20 (5,8)	
Mixt	33 (3,8)	13 (3,5)	7 (5,0)	13 (3,7)	0,226 §
BASE TUMORAL					
Sèssil	355 (55,6)	145 (51,6)	34 (52,3)	176 (60,3)	
Pediculat	283 (44,4)	136 (48,4)	31 (47,7)	116 (39,7)	0,096 §
GRANDÀRIA					
≤3 cm	567 (57,0)	222 (50,3)	95 (50,0)	250 (68,7)	
>3 cm	140 (14,1)	67 (15,2)	20 (10,5)	53 (14,6)	
desconegut	288 (28,9)	152 (34,5)	75 (39,5)	61 (16,7)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat

5.2.2.2. Estadi tumoral

La descripció en l'informe anatomopatològic de la presència de múscul detrussor en la biòpsia (taula 5.2.2.2.a) era predominant en els centres d'alta tecnologia (90,3%) disminuint sensiblement en les altres categories, el 78,2% pels hospitals bàsics i el 70,2% pels centres de referència (p<0,001).

Taula 5.2.2.2.a. Descripció de la presència de múscul a la biòpsia

Estadi	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
MÚSCUL PRESENT					
Sí	946 (80,9)	363 (90,3)	153 (70,2)	430 (78,2)	
No	224 (19,1)	39 (9,7)	65 (29,8)	120 (21,8)	<0,001 §

La distribució dels estadis T en totes les seves subcategories (T2a, T2b, T3a, T3b, T4a i T4b) era molt variable en els tres tipus d'hospitals (taula 5.2.2.2.b),

possiblement condicionat per pautes diferenciades de catalogació, pel que aquests subgrups van ser agrupats en la categoria principal pel seu anàlisi.

Taula 5.2.2.2.b. Estadi tumoral desglossat per categories d'hospital

Estadi	Total n (%)	Categoria del centre		
		Bàsic n (%)	Referència n (%)	Alta n (%)
Nombre	1354	485	247	622
Tx	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	2 (0,3)
Ta	455 (34,0)	201 (41,8)	113 (46,1)	141 (23,0)
Tis	9 (0,7)	1 (0,2)	2 (0,8)	6 (1,0)
T1	553 (41,3)	176 (36,6)	74 (30,2)	303 (49,4)
T2	45 (3,4)	8 (1,7)	8 (3,3)	29 (4,7)
T2a	62 (4,6)	8 (1,7)	14 (5,7)	40 (6,5)
T2b	66 (4,9)	37 (7,7)	9 (3,7)	20 (3,3)
T3	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)
T3a	43 (3,2)	14 (2,9)	5 (2,0)	24 (3,9)
T3b	49 (3,7)	16 (3,3)	6 (2,4)	27 (4,4)
T4	12 (0,9)	6 (1,2)	1 (0,4)	5 (0,8)
T4a	24 (1,8)	6 (1,2)	7 (2,9)	11 (1,8)
T4b	16 (1,2)	6 (1,2)	6 (2,4)	4 (0,6)

S'observà una preponderància dels Ta per sobre dels T1 en els hospitals de referència i bàsics, proporció que s'invertí en els centres d'alta tecnologia (p<0,001). Quan aquest estadi va ser valorat pel patòleg de referència, molts casos van ser recatalogats com a Ta i van reduir-se les diferències entre categories d'hospital, deixant de ser significatius. Aquestes diferències esmentades es traslladaren a la distribució dels estadis clínics (p<0,001). Al reagrupar els tumors en TNIM i TIM, van desaparèixer les diferències observades entre Ta i T1 (p=0,121) (taula 5.2.2.2.c).

Taula 5.2.2.2.c. Estadi tumoral agrupat per categories d'hospital

Estadi	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
T					
Ta	455 (34,0)	141 (23,0)	113 (46,1)	201 (41,8)	
T1	553 (41,3)	303 (49,4)	74 (30,2)	176 (36,6)	
T2	173 (12,9)	89 (14,5)	31 (12,7)	53 (11,0)	
T3	94 (7,0)	52 (8,5)	11 (4,5)	31 (6,4)	
T4	52 (3,9)	20 (3,3)	14 (5,7)	18 (3,7)	
Tis	9 (0,7)	6 (1,0)	2 (0,8)	1 (0,2)	
Tx	3 (0,2)	2 (0,3)	0 (0)	1 (0,2)	<0,001 §
T PATÒLEG REFERÈNCIA					
Ta	828 (63,4)	354 (59,7)	155 (63,0)	319 (68,3)	
T1	163 (12,5)	86 (14,6)	33 (13,4)	44 (9,4)	
T2	164 (12,6)	78 (13,2)	30 (12,2)	56 (12,6)	
T3	82 (6,3)	44 (7,4)	12 (4,9)	26 (5,6)	
T4	63 (4,8)	29 (4,9)	14 (5,7)	20 (4,3)	
Tis	6 (0,5)	2 (0,3)	2 (0,8)	2 (0,4)	0,229 §
N					
Nx	583 (46,4)	254 (46,3)	97 (39,6)	232 (50,3)	
N0	607 (48,4)	268 (48,8)	134 (54,7)	205 (44,5)	
N1	39 (3,1)	14 (2,5)	10 (4,1)	15 (3,2)	
N2	23 (1,8)	12 (2,2)	4 (1,6)	7 (1,5)	
N3	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)	2 (0,4)	0,209 §
M					
Mx	159 (12,3)	33 (5,7)	16 (6,5)	110 (23,5)	
M0	1098 (85,2)	531 (92,1)	222 (90,6)	345 (73,9)	
M1	31 (2,4)	12 (2,1)	7 (2,9)	12 (2,6)	<0,001§
ESTADI					
0is	9 (0,7)	6 (1,0)	2 (0,8)	1 (0,2)	
0a	455 (34,0)	141 (23,0)	113 (46,1)	201 (41,9)	
I	549 (41,1)	300 (49,0)	73 (29,8)	176 (36,7)	
II	150 (11,2)	82 (13,4)	25 (10,2)	43 (9,0)	
III	73 (5,5)	43 (7,0)	10 (4,1)	20 (4,2)	
IV	101 (7,6)	40 (6,5)	22 (9,0)	39 (8,1)	<0,001*
CLASSIFICACIÓ					
TNIM	1019 (76,1)	451 (73,6)	189 (77,1)	379 (78,8)	
TIM	320 (23,9)	162 (26,4)	56 (22,9)	102 (21,2)	0,121§

*§ prova Xi-quadrat *prova de Fisher*

S'observaven diferències pel que fa a la distribució de les adenopaties (N) en el subgrup dels TNIM, produït per les diferents formes d'assignar Nx i N0 (p=0,023) (taula 5.2.2.2.d). En els grup dels TIM aquestes diferències desapareixien, amb freqüències més homogènies entre categories d'hospitals (p=0,404).

La distribució de la variable N (taula 5.2.2.2.d) en el grup dels TNIM presentava diferències entre categories d'hospital, referides concretament a la distribució dels Nx i els N0. En canvi, en el grup dels TIM, no es detectaven diferències entre categories.

Taula 5.2.2.2.d. Valor N per categoria d'hospital estratificat per TNIM i TIM.

	Total	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia	Referència	Bàsic	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
N (TNIM)					
Nx	538 (56,0)	237 (58,0)	87 (46,0)	214 (59,0)	
N0	421 (43,8)	171 (41,8)	101 (53,4)	149 (41,0)	
N1	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	
N2	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0,023 §
N (TIM)					
Nx	45 (15,4)	17 (12,2)	10 (17,9)	18 (18,4)	
N0	185 (63,1)	96 (69,1)	33 (58,9)	56 (57,1)	
N1	38 (13,0)	13 (9,3)	10 (17,8)	15 (15,3)	
N2	22 (7,5)	12 (8,6)	3 (5,4)	7 (7,1)	
N3	3 (1,0)	1 (0,7)	0 (0)	2 (2,0)	0,404 §

§ prova de Xi-quadrat

Les diferències detectades en la distribució de la detecció de metàstasis (M) (taula 5.2.2.2.e) en el grup dels TNIM també eren degudes a l'utilització diferent de les categories M0 i Mx. En el grup dels TIM, desapareixien les diferències (p=0,329).

Taula 5.2.2.2.e. Valor M per categoria d'hospital estratificat per TNIM i TIM.

	Total	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia	Referència	Bàsic	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
M (TNIM)					
Mx	135 (13,8)	22 (5,2)	10 (5,3)	103 (28,0)	
M0	842 (85,9)	398 (94,1)	179 (94,7)	265 (72,0)	
M1	3 (0,3)	3 (0,7)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §
M (TIM)					
Mx	24 (7,8)	11 (7,3)	6 (10,7)	7 (7,1)	
M0	254 (83,0)	131 (86,7)	43 (76,8)	80 (80,8)	
M1	28 (9,1)	9 (6,0)	7 (12,5)	12 (12,1)	0,329 §

§ prova de Xi-quadrat

A l'analitzar la distribució dels estadis entre categories d'hospital pels TNIM (taula 5.2.2.2.f), les diferències observades entre tipus d'hospital eren al límit de la significació estadística, essent la categoria Ta un 83,2%, T1 el 16,2% i Tis un 0,6% dels casos.

Taula 5.2.2.2.f. Distribució de l'estadi segons revisió del centre coordinador (TNIM)

Característiques TNIM	Total n (%)	Categoria d'hospital			p
		Alta tecnol n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	994	441	190	363	
T					
Ta	827 (83,2)	354 (80,3)	155 (81,6)	318 (87,6)	
T1	161 (16,2)	85 (19,3)	33 (17,4)	43 (11,8)	
Tis	6 (0,6)	2 (0,4)	2 (1,0)	2 (0,5)	0,057 §

§ prova de Xi-quadrat

5.2.2.3. Característiques histològiques

En la distribució histològica no apareixien diferències entre tipus d'hospital. La descripció pels patòlegs revisors era similar entre les diferents categories d'hospital, amb clara predominança del CCT, al voltant del 94% (taula 5.2.2.3.a).

Pel que fa a la distribució dels graus, les diferències per tipus d'hospital van ser importants. Mentre que als hospitals bàsics el percentatge de GI va ser de 29,2% i el de GIII 29,8%, les distribucions pels centres d'alta tecnologia i els de referència eren més similars, al voltant del 15% de GI, un 50% de GII i un 35% de GIII. La distribució de graus per part del centre revisor va suposar una redistribució dels GII, repartint-se els GI en el 29,5%, els GII en un 27,7% i els GIII en un 38,7%, desapareixent les diferències prèvies entre tipus d'hospitals.

La presència de CIS també presentà diferències entre categories d'hospitals, essent més freqüents als centres d'alta tecnologia (8,1%) i menys als bàsics (3,9%) (p=0,024).

La distribució del grau cel·lular segons la revisió pel centre coordinador (taula 5.2.2.3.b) no mostrava diferències en el subgrup del TNIM, distribuint-se un 37,6% en grau I, un 33,4% en grau II, un 24% en grau III i un 5% en NUBPM.

Taula 5.2.2.3.a. Característiques histològiques

Característiques	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
HISTOLOGIA					
Transicional	1227 (92,2)	555 (91,3)	232 (95,1)	440 (92,0)	
Mixta	60 (4,5)	28 (4,6)	10 (4,1)	22 (4,6)	
Escamós	11 (0,8)	5 (0,8)	0 (0)	6 (1,2)	
Adenocarcinoma	9 (0,7)	9 (1,5)	0 (0)	0 (0)	
Microcític	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0)	
Indiferenciat	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0,090 §
Altres	19 (1,4)	9 (1,5)	1 (0,4)	9 (1,9)	0,121 *
HISTOLOGIA PATÒLEG REFERÈNCIA					
Papil·loma Urot	4 (0,3)	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,3)	
NUPBPM	49 (3,8)	18 (3,9)	8 (3,3)	23 (4,0)	
CIS	5 (0,4)	0 (0)	2 (0,8)	3 (0,5)	
Ca Transicional	1212 (94,5)	434 (94,5)	233 (95,5)	545 (94,0)	
Ca Escamós	4 (0,3)	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)	
Adenocarcinoma	4 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)	3 (0,5)	
Microcític	5 (0,4)	3 (0,6)	0 (0)	2 (0,3)	0,771 §
GRAU					
GI	266 (20,2)	91 (15,3)	35 (14,5)	140 (29,2)	
GII	608 (46,2)	292 (49,2)	119 (49,2)	197 (41,0)	
GIII	441 (33,5)	210 (35,4)	88 (36,4)	143 (29,8)	<0,001 §
GRAU PATÒLEG REFERÈNCIA					
NUPBPM	53 (4,1)	20 (4,4)	8 (3,3)	25 (4,3)	
GI	377 (29,5)	147 (32,1)	71 (29,1)	159 (27,6)	
GII	354 (27,7)	125 (27,3)	70 (28,7)	159 (27,6)	
GIII	495 (38,7)	166 (36,2)	95 (38,9)	234 (40,5)	0,718 §
CIS associat					
Sí	77 (6,3)	44 (8,1)	16 (6,8)	17 (3,9)	
No	1137 (93,7)	497 (91,9)	220 (93,2)	420 (96,1)	0,024 §

*§ prova Xi-quadrat *prova de Fisher*

Taula 5.2.2.3.b. Distribució dels graus segons revisió del centre coordinador

Característiques TNIM	Total n (%)	Categoria d'hospital			p
		Alta tecnol n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	995	995	441	190	
G					
GI	374 (37,6)	157 (35,6)	71 (37,4)	146 (40,1)	
GII	332 (33,4)	148 (33,6)	67 (35,3)	117 (32,1)	
GIII	239(24,0)	113 (25,6)	44 (23,2)	82 (22,5)	
NUPBPM	50 (5,0)	23 (5,2)	8 (4,2)	19 (5,2)	0,853 §

§ prova de Xi quadrat

5.2.2.4. Característiques moleculars

La distribució de la intensitat i del percentatge per l'anticòs **DO7** variava en funció de la categoria d'hospital, sense identificar un patró clar per cada categoria (p<0,001). Un 10,7% eren negatius mentre que la resta (89,3%) mostraven algun grau de positivitat. En l'índex de cèl·lules positives, un 50,2% marcaven menys del 20% de nuclis i el 48,8% tenien percentatges iguals o superiors al 20%.

Pel que fa a l'altre anticòs, el **1801**, les diferències segons la categoria d'hospital no eren manifestes: p=0,284 per intensitat i p=0,378 per positivitat. Un 17,9% dels casos eren negatius i el 82,1% restant tenia algun grau de positivitat. Un 64,6% dels casos marcaven menys del 20% de cèl·lules mentre el 35,4% restant marcava un 20% o superior.

Taula 5.2.2.4. Immunohistoquímica p53

Característiques	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
INTENSITAT DO7					
-	136 (10,7)	54 (9,4)	32 (13,1)	50 (11,1)	
+	166 (13,1)	66 (11,5)	36 (14,7)	64 (14,2)	
++	521 (41,0)	270 (47,0)	94 (38,4)	157 (34,8)	
+++	447 (35,2)	184 (32,1)	83 (33,9)	180 (39,9)	0,005 §
% CÈL·LULES POSITIVES DO7 (%)					
< 20%	637 (50,2)	256 (44,6)	151 (61,6)	230 (51,0)	
≥ 20 %	633 (49,8)	318 (55,4)	94 (38,4)	221 (49,0)	<0,001 §
INTENSITAT 1801					
-	143 (17,9)	58 (16,5)	23 (18,1)	62 (19,2)	
+	105 (13,1)	40 (11,4)	21 (16,5)	44 (13,7)	
++	298 (37,3)	148 (42,2)	41 (32,3)	109 (33,8)	
+++	253 (31,7)	105 (29,9)	41 (32,3)	107 (33,2)	0,284 §
% CÈL·LULES POSITIVES 1801 (%)					
< 20%	517 (64,6)	221 (63,0)	84 (76,7)	212 (75,8)	
≥ 20 %	283 (35,4)	130 (37,0)	42 (33,3)	110 (34,2)	0,684 §

§ prova Xi-quadrat

5.2.3. Procés diagnòstic

5.2.3.1. Procés diagnòstic per la imatge

La **ecografia** va ser més utilitzada en els centres de referència (93,9%) enfront del 82,2% dels centres d'alta tecnologia i del 78,1% dels hospitals bàsics (p<0,001). La sensibilitat de la prova (índex de ecografies patològiques) també mostrava variacions estadísticament significatives per tipus d'hospital, entre un màxim d'un 89,3% als centres d'alta tecnologia i un mínim d'un 79% als bàsics (p<0,001) (taula 5.2.3.1).

Taula 5.2.3.1. Diagnòstic per la imatge (global).

Proves	Total	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia	Referència	Bàsic	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Nombre	1354	622	247	485	
ECOGRAFIA					
No	232 (17,1)	111 (17,8)	15 (6,1)	106 (21,9)	
Sí	1121 (82,9)	511 (82,2)	232 (93,9)	378 (78,1)	<0,001 §
Normal	159 (14,8)	52 (10,7)	31 (13,8)	76 (21,0)	
Patològica	912 (85,2)	432 (89,3)	194 (86,2)	286 (79,0)	0,001§
UIV					
No	743 (55,0)	328 (52,8)	177 (71,7)	238 (49,3)	
Sí	608 (45,0)	293 (47,2)	70 (28,3)	245 (50,7)	<0,001 §
Normal	570 (97,9)	268 (98,2)	67 (97,1)	235 (97,9)	
Tm vies	12 (2,1)	5 (1,8)	2 (2,9)	5 (2,1)	0,856 §
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA					
No	983 (72,8)	442 (71,2)	172 (69,6)	369 (76,4)	
Sí	368 (27,2)	179 (28,8)	75 (30,4)	114 (23,6)	0,073 §
Normal	161 (46,8)	77 (47,5)	44 (61,1)	40 (36,4)	
Tm vesical	183 (53,2)	85 (52,5)	28 (38,9)	70 (63,6)	0,005 §
Invasió local					
No	282 (82,7)	129 (78,7)	64 (90,1)	89 (84,0)	
Sí	59 (17,3)	35 (21,3)	7 (9,9)	17 (16,0)	0,094 §
Adenopaties					
No	301 (87,2)	144 (86,2)	60 (85,7)	97 (89,8)	
Sí	44 (12,8)	23 (13,8)	10 (14,3)	11 (10,2)	0,624 §
M1 hepàtiques					
No	327 (94,2)	152 (91,6)	69 (98,6)	106 (95,5)	
Sí	20 (5,8)	14 (8,4)	1 (1,4)	5 (4,5)	0,085 §
GAMMAGRAFIA ÒSSIA					
No	1129 (84,3)	533 (86,8)	195 (78,9)	401 (83,9)	
Sí	210 (15,7)	81 (13,2)	52 (21,1)	77 (16,1)	0,016 §
Normal	189 (89,2)	74 (90,2)	45 (86,5)	70 (89,7)	
M1 òssies	23 (10,8)	8 (9,8)	7 (13,5)	8 (10,3)	0,780 §

§ prova Xi-quadrat

La indicació de la **UIV** també fou molt variable, oscil·lant entre un 50,7% en els centres bàsics fins a un 28,3% als de referència (p<0,001). Malgrat això, l'índex de detecció de tumoracions de vies urinàries altes era similar i al voltant del 2-3% (p= 0,856).

La sol·licitud de **TC** no va mostrar gran diversitat, tot i que sí que es trobaven diferències pel que fa a la sensibilitat en la detecció de tumoracions vesicals, més baixa als centres de referència (38,9%) respecte als d'alta tecnologia (52,5%) i bàsics (63,6%) (p=0,005). En global, la detecció d'invasió local era del 17,3%, d'adenopaties patològiques d'un 12,8% i de metàstasis hepàtiques d'un 5,8%. No hi havia diferències en la distribució per tipus d'hospital en la detecció d'invasió local, adenopaties o metàstasis hepàtiques.

L'ús de la **gammagrafia òssia** era més freqüent als centres de referència (21,1%), sense modificar l'índex de detecció de metàstasis òssies (p= 0,780).

5.2.3.1.1. Tumors no infiltrants de la capa muscular (TNIM)

L'ús de la **ecografia** per part dels centres de referència era elevat (94,7%) respecte els altres centres (p<0,001). L'eficàcia en el diagnòstic era lleugerament més alta en els llocs on es sol·licitava més aquesta prova (p=0,012) (taula 5.2.3.1.1).

Pel que fa a la sol·licitud d'**UIV**, destacava el baix índex d'ús d'aquesta prova pels centres de referència (26,5%) (p<0,001), sense que això comportés diferències en l'índex de detecció dels tumors de vies superiors (p= 0,157).

En global, es va sol·licitar una **TC** en l'estudi de les neoplàsies vesicals no infiltrants en un 9,3%, detectant presència de tumoracions vesicals en el 52,3%. L'índex d'invasió local va ser del 4,5%, la de detecció d'adenopaties del 4,5% i la de metàstasis hepàtiques d'un 4,5%. No s'apreciaven diferències significatives pel que fa a l'utilització de la TC ni en la informació que aquesta proporcionava de presència de tumoracions, invasió local, adenopaties o metàstasis hepàtiques.

S'observà una tendència a demanar més **gammagrafies òssies** als centres de referència (7,9%) (p=0,029), sense que això modifiqués l'índex de detecció de metàstasis (p=0,484).

Taula 5.2.3.1.1. Diagnòstic per la imatge (TNIM).

Proves	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1019	451	189	379	
ECOGRAFIA					
No	178 (17,5)	85 (18,8)	10 (5,3)	83 (22,0)	
Sí	840 (82,5)	366 (81,2)	179 (94,7)	295 (78,0)	<0,001§
Normal	120 (14,8)	40 (11,4)	24 (13,8)	56 (19,7)	
Patològica	690 (85,2)	312 (88,6)	150 (86,2)	228 (80,3)	0,012 §
UIV					
No	572 (56,2)	243 (53,9)	139 (73,5)	190 (50,3)	
Sí	446 (43,8)	208 (46,1)	50 (26,5)	188 (49,7)	<0,001§
Normal	426 (98,6)	197 (99,5)	48 (96,0)	181 (98,4)	
Tm vies	6 (1,4)	1 (0,5)	2 (4,0)	3 (1,6)	0,157 §
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA					
No	923 (90,7)	404 (89,6)	167 (88,4)	352 (93,1)	
Sí	95 (9,3)	47 (10,4)	22 (11,6)	26 (6,9)	0,105 §
Normal	42 (47,7)	19 (46,3)	13 (59,1)	10 (40,0)	
Tm vesical	46 (52,3)	22 (53,7)	9 (40,9)	15 (60,0)	0,413 §
Invasió local					
No	84 (95,5)	39 (92,9)	21 (100,0)	24 (96,0)	
Sí	4 (4,5)	3 (7,1)	0 (0)	1 (4,0)	0,434 §
Adenopaties					
No	84 (95,5)	39 (92,9)	20 (95,2)	25 (100,0)	
Sí	4 (4,5)	3 (7,1)	1 (4,8)	0 (0)	0,397 §
M1 hepàtiques					
No	84 (95,45)	39 (90,7)	21 (100,0)	24 (100,0)	
Sí	4 (4,5)	4 (9,3)	0 (0)	0 (0)	0,112 §
GAMMAGRAFIA ÒSSIA					
No	964 (95,6)	430 (96,4)	174 (92,1)	360 (96,5)	
Sí	44 (4,4)	16 (3,6)	15 (7,9)	13 (3,5)	0,029 §
Normal	45 (97,8)	18 (94,7)	15 (100,0)	12 (100,0)	
M1 òssies	1 (2,2)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0,484 §

§ prova Xi-quadrat

5.2.3.1.2. Tumors infiltrants (TIM)

L'ús de l'**ecografia** era similar entre centres (global de 83,4%). En canvi, l'eficàcia diagnòstica era més baixa en els centres bàsics (76,3%) respecte dels de referència (85,7%) i els d'alta tecnologia (93,5%) (p=0,002) (taula 5.2.3.1.2.a).

L'ús de la **UIV** (global de 49,1%) no mostrava grans diferències en aquest grup de pacients (p=0,066), i tampoc hi havia diferències en la detecció de tumoracions de vies superiors (4,1%) (p=0,534).

La sol·licitud de la **TC** va ser més prevalent en els centres de referència (94,6%) que en els d'alta tecnologia (80,2%) i els bàsics (86,3%) (p=0,031), coincidint amb una menor detecció del tumor vesical (38%) en els de referència (p=0,010). La detecció d'invasió local per TC va ser del 21,9% (p=0,162), d'adenopaties del 15,7% (p=0,716) i la de metàstasis hepàtiques del 6,2% (p=0,306).

L'ús de la **gammagrafia òssia** era significativament més baix en els centres d'alta tecnologia (40% versus >60%) (p<0,001) sense que això signifiqués canvis en la detecció de metàstasis òssies (global del 12,8%) (p=0,448).

Taula 5.2.3.1.2.a. Diagnòstic per la imatge (TIM).

Proves	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	320	162	56	102	
ECOGRAFIA					
No	53 (16,6)	26 (16,0)	5 (8,9)	22 (21,6)	
Sí	267 (83,4)	136 (84,0)	51 (91,1)	80 (78,4)	0,120 §
Normal	33 (13,3)	8 (6,5)	7 (14,3)	18 (23,7)	
Patològica	216 (86,7)	116 (93,5)	42 (85,7)	58 (76,3)	0,002§
UIV					
No	163 (50,9)	81 (50,0)	36 (64,3)	46 (45,1)	
Sí	157 (49,1)	81 (50,0)	20 (35,7)	56 (54,9)	0,066 §
Normal	139 (95,9)	67 (94,4)	19 (100,0)	53 (96,4)	
Tm vies	6 (4,1)	4 (5,6)	0 (0)	2 (3,6)	0,534 §
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERITZADA					
No	49 (15,3)	32 (19,8)	3 (5,4)	14 (13,7)	
Sí	271 (84,7)	130 (80,2)	53 (94,6)	88 (86,3)	0,031 §
Normal	117 (46,1)	56 (47,1)	31 (62,0)	30 (35,3)	
Tm vesical	137 (53,9)	63 (52,9)	19 (38,0)	55 (64,7)	0,010 §
Invasió local					
No	196 (78,1)	88 (73,3)	43 (86,0)	65 (80,2)	
Sí	55 (21,9)	32 (26,7)	7 (14,0)	16 (19,8)	0,162 §
Adenopaties					
No	215 (84,3)	103 (83,7)	40 (81,6)	72 (86,7)	
Sí	40 (15,7)	20 (16,3)	9 (18,4)	11 (13,3)	0,716 §
M1 hepàtiques					
No	241 (93,8)	111 (91,7)	48 (98,0)	82 (94,3)	
Sí	16 (6,2)	10 (8,3)	1 (2,0)	5 (5,7)	0,306 §
GAMMAGRAFIA ÒSSIA					
No	153 (48,1)	96 (60,0)	19 (33,9)	38 (37,3)	
Sí	165 (51,9)	64 (40,0)	37 (66,1)	64 (62,7)	<0,001 §
Normal	143 (87,2)	55 (88,7)	30 (81,1)	58 (89,2)	
M1 òssies	21 (12,8)	7 (11,3)	7 (18,9)	7 (10,8)	0,448 §

§ prova Xi-quadrat

Al modelitzar les variables explicatives per cadascuna de les proves diagnòstiques en models de regressió logística (taula 5.2.3.1.2.b), s'observà que l'edat no influïa en la indicació de les proves diagnòstiques, la grandària tumoral per sobre de 3 cm augmentava un 55% la indicació d'ecografia, la multiplicitat augmentava un 30% l'ús de la urografia, la categoria TNIM/TIM determinava la indicació de la TC i la gammagrafia amb unes OR de 52,34 (IC 95% 34,90-78,48) i de 27,33 (IC 95% 17,69-42,22), respectivament.

Fins i tot tenint en compte les variables que poden determinar la indicació de proves diagnòstiques en els models, la categoria d'hospital multiplicava l'ús de l'ecografia en un factor de 5,09 (IC 95% 2,72-9,55) als centres de referència, on es realitzaven menys urografies (OR 0,38; IC 95% 0,27-0,55) i lleugerament més gammagrafies (OR 1,74, IC 95% 1,02-2,96).

Taula 5.2.3.1.2.b. Regressió logística binomial de proves d'imatge

		Realització ecografia	Realització TC	Realització UIV	Realització gammagrafia
Edat		1,01 (0,99-1,02)	0,99 (0,98-1,02)	0,99 (0,98-1,00)	1,00 (0,98-1,02)
Grandària	≤ 3cm	1	1	1	1
	> 3cm	1,55 (1,07-2,23)	1,58 (0,99-2,51)	1,22 (0,92-1,619)	1,50 (0,89-2,52)
	descon.	1,20 (0,81-1,77)	1,64 (1,01-2,66)	1,18 (0,87-1,58)	0,87 (0,50-1,52)
Multiplicitat	únic	1	1	1	1
	múltiple	0,86 (0,62-1,19)	0,88 (0,59-1,33)	1,30 (1,01-1,67)	1,09 (0,70-1,69)
TNIM		1	1	1	1
TIM		1,04 (0,71-1,53)	52,34 (34,90-78,48)	1,21 (0,92-1,61)	27,33 (17,69-42,22)
Categoria	Bàsic	1	1	1	1
	Referència	5,09 (2,72-9,55)	1,53 (0,91-2,57)	0,38 (0,27-0,55)	1,74 (1,02-2,96)
	Alta tecn.	1,26 (0,92-1,73)	1,04 (0,68-1,59)	0,85 (0,66-1,10)	0,53 (0,34-0,83)

5.2.4. Procés terapèutic

Es va practicar una RTU en el 99,9% dels casos, sense trobar diferències entre categories d'hospitals (dades no tabulades).

5.2.4.1. Tractament del TNIM

La distribució del tractament entre categories d'hospitals mostrava una gran variabilitat en la indicació d'aquests, especialment de les pautes de teràpia adjuvant a la RTU. En global es realitzà una RTU sola en el 42,8% dels casos amb un rang entre el 30,3% dels centres de referència, un 38,5% pels d'alta tecnologia i del 54% pels bàsics (p<0,001)(taula 5.2.4.1.a).

Taula 5.2.4.1.a. Tractament del TNIM per àrees.

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	1008	449	185	374	
RTU sola	431 (42,8)	173 (38,5)	56 (30,3)	202 (54,0)	
RTU + QT ves.	224 (22,2)	107 (23,8)	25 (13,5)	92 (24,6)	
RTU + BCG	289 (28,7)	161 (35,9)	49 (26,5)	79 (21,1)	
RTU + BCG + QTv	51 (5,1)	0 (0)	51 (27,6)	0 (0)	
Cistectomia	12 (1,2)	7 (1,6)	4 (2,2)	1 (0,3)	
RxT	1 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	<0,001 §

§ prova Xi-quadrat

La distribució del tractament de primera intenció segons grups de risc de la EAU va mostrar que, en el grup de baix risc, la RTU sola era el tractament d'elecció en el 60,2% dels pacients, predominant els tractaments adjuvants a la RTU als centres d'alta tecnologia i de referència (p<0,001) (taula 5.2.4.1.b).

Taula 5.2.4.1.b. Tractament de primera intenció (TNIM) pel grup de baix risc

AP local	Total n (%)	Categoria del centre			P
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	221	86	42	93	
RTU sola	133 (60,2)	44 (51,2)	15 (35,7)	74 (79,6)	
RTU + QT ves	41 (18,6)	19 (22,1)	6 (14,3)	16 (17,2)	
RTU + BCG	31 (14,0)	23 (26,7)	5 (11,9)	3 (3,2)	
RTU + BCG + QT	16 (7,2)	0 (0)	16 (38,1)	0 (0)	<0,001

§ prova de Xi-quadrat

Pels TNIM de risc intermedi (taula 5.2.4.1.c), la variabilitat de tractament era molt alta (p<0,001), distribuint-se entre les categories de RTU sola i RTU amb adjuvància amb QT endovesical o amb BCG. La RTU sola es realitzava en el 39,9% dels pacients d'aquesta categoria en els centres d'alta tecnologia, en el 29,3% dels de referència i dels 54,1% dels bàsics. L'ús de quimioteràpia endovesical s'indicava en el 26,3% dels centres d'alta tecnologia, el 17,2% dels de referència i el 29,3% dels bàsics. L'administració de BCG adjuvant era del 32% en els centres d'alta tecnologia, del 25,3% en els de referència i del 16,6% en els centres bàsics. En sis casos va ser precís realitzar una cistectomia (1,2%).

Taula 5.2.4.1.c. Tractament de primera intenció (TNIM) en el grup de risc intermedi

AP local	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	508	228	99	181	
RTU sola	218 (42,9)	91 (39,9)	29 (29,3)	98 (54,1)	
RTU + QT ves	130 (25,6)	60 (26,3)	17 (17,2)	53 (29,3)	
RTU + BCG	128 (25,2)	73 (32,0)	25 (25,3)	30 (16,6)	
RTU + BCG + QTv	26 (5,1)	0 (0)	26 (26,7)	0 (0)	
Cistectomia	6 (1,2)	4 (1,8)	2 (2,0)	0 (0)	<0,001§

§ prova de Xi-quadrat

Pel que feia al grup d'alt risc (taula 5.2.4.1.d), també existia variabilitat (p<0,001), tot i que hi havia una clara predominança del tractament amb BCG (entre el 43,2 i el 57,1%) per sobre de les altres opcions. Un 25,5% dels casos rebia solament RTU. En 6 casos es va realitzar una cistectomia (2,6%) i en un cas, radioteràpia (0,4%).

Taula 5.2.4.1.d. Tractament de primera intenció (TNIM) en el grup d'alt risc

AP local	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	231	105	44	82	
RTU sola	59 (25,5)	24 (22,9)	12 (27,3)	23 (28,0)	
RTU + QT ves	33 (14,3)	17 (16,2)	2 (4,5)	14 (17,1)	
RTU + BCG	123 (53,2)	60 (57,1)	19 (43,2)	44 (53,7)	
RTU + BCG + QTv	9 (3,9)	0 (0)	9 (20,5)	0 (0)	
Cistectomia	6 (2,6)	3 (2,9)	2 (4,5)	1 (1,2)	
Radioteràpia	1 (0,4)	1 (1,0)	0 (0)	0 (0)	<0,001

§ prova de Xi-quadrat

Al valorar quines variables tenien més pes a l'hora d'indicar un tipus de tractament ajustant per tipus d'hospital en un model de regressió logística (taula 5.2.4.1.e), el sexe tenia valor diferenciat en la indicació de menys RTU sola (OR=0,53; IC 95% 0,31-0,89) i una tendència a rebre més tractaments diferents de la RTU (OR=4,67; IC 95% 0,92-23,56). Uns canvis evidents es veien amb l'edat, de manera que l'augment d'edat feia créixer l'ús de RTU sola i decreixia la indicació de BCG. La multiplicitat no modificava les indicacions de tractament. La grandària tumoral superior a 3 cm feia menys probable (OR=0,51; IC 0,31-0,84) el tractament mitjançant la RTU i més possible l'aplicació d'altres tractaments (OR=12,78; IC 95% 1,01-161,11). L'estadi T1 feia menys probable el tractament amb RTU sola (OR=0,24; IC 95% 0,17-0,35) mentre que incrementava l'ús de la BCG (OR=5,40; IC 95% 3,45-8,47). L'augment de grau feia decréixer l'ús de RTU: OR=0,26 (IC 95% 0,17-0,39) pel grau II i OR=0,11 (IC 95% 0,06-0,22) pel grau III) alhora que creixia la BCG, rebent el grau II 3,09 vegades més BCG i el

grau III 13,57 vegades més BCG que el grau I. També la indicació de QT es modificava pel grau, creixent principalment en el tumors de grau II (OR 2,17) i decreixent pels grau III (OR 0,30). L'associació de CIS no feia canviar el tipus de tractament de manera significativa.

Taula 5.2.4.1.e. Regressió logística binomial del tractament del TNIM ajustat per categoria d'hospital

		OR (p) (IC 95%)			
		RTU sola	QT	BCG	altres
Sexe	Home	1 (0,016)	1 (0,153)	1 (0,985)	1 (0,062)
	Dona	0,53 (0,31-0,89)	1,44 (0,87-2,36)	1,00 (0,57-1,76)	4,67 (0,92-23,56)
Edat	22-64	1 (0,005)	1 (0,885)	1 (0,002)	1 (0,317)
	64-71	1,26 (0,84-1,89)	0,99 (0,65-1,51)	0,60 (0,38-0,93)	4,94 (0,51-47,86)
	71-80	1,93 (1,29-2,90)	0,90 (0,59-1,39)	0,46 (0,30-0,73)	2,15 (0,19-23,79)
Multiplicitat	Únic	1 (0,136)	1 (0,224)	1 (0,069)	1 (0,421)
	Múltiple	0,76 (0,52-1,09)	1,26 (0,87-1,83)	1,43 (0,97-2,11)	0,50 (0,09-2,70)
Grandària	≤ 3 cm	1 (0,029)	1 (0,107)	1 (0,636)	1 (0,137)
	> 3 cm	0,51 (0,31-0,84)	1,53 (0,95-2,47)	1,04 (0,63-1,71)	12,78 (1,01-161,11)
	desconegut	0,81 (0,53-1,23)	1,44 (0,93-2,25)	0,82 (0,52-1,29)	8,60 (0,74-99,52)
T	Ta	1 (<0,001)	1 (0,685)	1 (<0,001)	1 (0,154)
	T1	0,24 (0,17-0,35)	1,19 (0,80-1,76)	5,40 (3,45-8,47)	1,89 (0,18-19,47)
	Tis	1,36 (0,08-24,27)	1,00 (0,00-NA)	1,00 (0,00-NA)	54,64 (0,85-3510,90)
G	I	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,259)
	II	0,26 (0,17-0,39)	2,17 (1,38-3,40)	3,09 (1,69-5,63)	IA
	III	0,11 (0,06-0,22)	0,30 (0,12-0,75)	13,57 (6,72-27,42)	IA
CIS associat	no	1 (0,466)	1 (0,440)	1 (0,107)	1 (0,382)
	sí	0,65 (0,21-2,04)	0,60 (0,17-2,17)	2,17 (0,85-5,58)	2,54 (0,31-20,54)
Cat.hospital	Bàsic	1 (<0,001)	1 (0,010)	1 (0,013)	1 (0,630)
	Referència	0,30 (0,18-0,48)	0,42 (0,24-0,73)	1,48 (0,84-2,60)	3,34 (0,27-40,91)
	Alta tecnol.	0,76 (0,52-1,12)	0,79 (0,53-1,17)	1,91 (1,24-2,92)	2,04 (0,19-21,41)

IA:inquantificablement alt

La categoria d'hospital canviava la probabilitat de rebre tractament solament amb RTU, essent la probabilitat més alta pels centres bàsics envers els centres de referència (OR=0,30; IC 95% 0,18-0,48). El tractament amb QT i BCG també s'associaven amb el tipus de centre, administrant QT un 58% menys als centres de referència respecte els bàsics i la BCG, 1,91 vegades més freqüent als centres d'alta tecnologia.

Quan s'afegia la variable àrea al model multivariant (taula 5.2.4.1.f) variaven lleugerament els estimadors d'associació, encara que es mantenien les diferències significatives per tipus d'hospital al mateix temps que per àrea pel que fa al menor ús de QT (OR 0,41) i major de BCG (OR 3,03) dels centres d'alta tecnologia, destacant les grans diferències existents en la indicació de RTU sola i en l'ús de QT, de preferència a

totes les àrees excepte Barcelona, àrea de referència, de forma inversa a l'ús de BCG, de preferència clara a Barcelona respecte totes les altres àrees, excepte la Catalunya central.

Taula 5.2.4.1.f. Regressió logística binomial del tractament ajustada per categoria i àrea

		OR (p) (IC 95%)			
		RTU sola	**QT**	**BCG**	**altres**
Sexe	Home	1 (0,024)	1 (0,137)	1 (0,821)	1 (0,009)
	Dona	0,53 (0,31-0,92)	1,48 (0,88-2,49)	0,93 (0,51-1,69)	12,63 (1,86-85,69)
Edat	22-64	1 (0,007)	1 (0,658)	1 (0,012)	1 (0,152)
	64-71	1,21 (0,78-1,89)	1,02 (0,66-1,58)	0,55 (0,33-0,91)	6,43 (0,60-68,47)
	71-80	1,97 (1,28-3,05)	0,84 (0,54-1,31)	0,51 (0,31-0,83)	1,49 (0,12-18,40)
Multiplicitat	Únic	1 (0,015)	1 (0,453)	1 (0,004)	1 (0,508)
	Múltiple	0,61 (0,41-0,91)	1,16 (0,79-1,71)	1,89 (1,23-2,91)	0,54 (0,09-3,36)
Grandària	≤ 3 cm	1 (0,007)	1 (0,466)	1 (0,283)	1 (0,070)
	> 3 cm	0,42 (0,24-0,72)	1,33 (0,80-2,21)	1,38 (0,80-2,38)	22,74 (1,50-344,40)
	desconegut	0,93 (0,58-1,48)	1,22 (0,76-1,96)	0,82 (0,48-1,38)	14,48 (1,10-190,02)
T	Ta	1 (<0,001)	1 (0,192)	1 (<0,001)	1 (0,239)
	T1	0,21 (0,14-0,31)	1,47 (0,97-2,22)	5,05 (3,04-8,39)	2,90 (0,25-33,43)
	Tis	1,83 (0,05-67,36)	1,00 (0,00-NA)	1,00 (0,00-NA)	171,15 (0,43-68686,97)
G	I	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,256)
	II	0,27 (0,18-0,42)	2,03 (1,28-3,22)	3,92 (2,01-7,65)	7571450,78 (0,00-NA)
	III	0,14 (0,07-0,28)	0,24 (0,10-0,61)	20,82 (9,35-46,35)	33984343,61 (0,00-NA)
CIS associat	no	1 (0,178)	1 (0,427)	1 (0,029)	1 (0,370)
	sí	0,45 (0,14-1,43)	0,59 (0,16-2,19)	2,99 (1,12-8,00)	3,18 (0,25-39,97)
Cat. hospital	Bàsic	1 (0,308)	1 (0,028)	1 (<0,001)	1 (0,770)
	Referència	0,72 (0,37-1,37)	0,69 (0,34-1,40)	0,32 (0,16-0,63)	0,44 (0,01-17,69)
	Alta tecnol.	1,29 (0,73-2,29)	0,41 (0,21-0,79)	3,03 (1,64-5,59)	0,28 (0,01-10,63)
Àrea	Barcelona	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,569)
	Cat. Central	8,33 (4,37-15,90)	1,35 (0,67-2,72)	1,30 (0,67-2,53)	1,00 (0,00-NA)
	Alacant	2,25 (0,86-5,87)	11,63 (4,91-27,53)	0,08 (0,03-0,20)	1,00 (0,00-NA)
	Tenerife	9,28 (4,38-19,67)	4,18 (1,95-8,97)	0,05 (0,02-0,10)	0,71 (0,07-7,51)
	Astúries	11,24 (6,06-20,87)	1,98 (1,03-3,83)	0,13 (0,07-0,24)	0,04 (0,01-1,60)

5.2.4.2. Tractament del TIM

Els tractaments oferts a aquest grup de tumors (taula 5.2.4.2.a), no mostraven grans diferències entre categories d'hospital, distribuint-se en un 38,1% de RTU (sola o associada a tractaments endovesicals), un 54,4% de cistectomia i un 7,5% de radioteràpia (p=0,079). Encara que a l'especificar el tipus de QT sistèmica, mostraven diferències importants degudes a les diverses pautes de QT adjuvant de cada categoria d'hospital (p<0,001) (taula 5.2.4.5.b).

Taula 5.2.4.2.a. Opcions de tractament per categories d'hospital

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	320	162	56	102	
RTU ± adjuvant	122 (38,1)	62 (38,3)	15 (26,8)	45 (44,1)	
Cistectomia± adjuvant	174 (54,4)	88 (54,3)	33 (58,9)	53 (52,0)	
RxT± adjuvant	24 (7,5)	12 (7,4)	8 (14,3)	4 (3,9)	0,079 §

§ prova de Xi-quadrat

Taula 5.2.4.2.b. Tractament pel TIM segons categories d'hospital

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	320	162	56	102	
RTU sola	106 (33,1)	50 (30,9)	12 (21,4)	44 (43,1)	
RTU + QT ves	5 (1,6)	7 (4,3)	0 (0)	1 (1,0)	
RTU + BCG	8 (2,5)	5 (3,1)	0 (0)	0 (0)	
RTU + BCG + QTv.	3 (0,9)	0 (0)	3 (5,4)	0 (0)	
Cistectomia	112 (35,0)	60 (37,0)	11 (19,6)	41 (40,2)	
Cistectomia + QT	47 (14,7)	21 (13,0)	18 (32,1)	8 (7,8)	
Cistectomia + QT	15 (4,7)	7 (4,3)	4 (7,1)	4 (3,9)	
RxT + QT (MVAC)	7 (2,2)	5 (3,1)	0 (0)	2 (2,0)	
RxT + QT (altres)	17 (5,3)	7 (4,3)	8 (14,3)	2 (2,0)	<0,001 §

§ prova de Xi-quadrat

Pel que fa al tractament dels TIM en estadi clínic II (taula 5.2.4.2.c), les opcions majoritàries eren la RTU sola (42,7%), seguida de la cistectomia sola (32,0%) o associada a QT (7,3% amb MVAC i 2% altres pautes de QT), presentant diferències per categories d'hospitals (p=0,021).

Taula 5.2.4.2.c. Tractament dels TIM estadi II.

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	150	82	25	43	
RTU sola	64 (42,7)	32 (39,0)	8 (32,0)	24 (55,8)	
RTU + QT ves	5 (3,3)	5 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
RTU + BCG	7 (4,7)	6 (7,3)	0 (0)	1 (2,3)	
RTU + BCG + QTv.	2 (1,3)	0 (0,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	
Cistectomia	48 (32,0)	24 (29,3)	8 (32,0)	16 (37,2)	
Cistectomia + QT (MVAC)	11 (7,3)	9 (11,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	
Cistectomia + QT altres	3 (2,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,3)	
RxT + QT sistèmica	2 (1,3)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (2,3)	
RxT + QT sistèmica	8 (5,3)	3 (3,7)	5 (20,0)	0 (0,0)	0,021 *

**prova de Fisher*

Pels tumors en estadis III-IV (taula 5.2.4.2.d), el tractament de primera elecció era la cistectomia sola (36,8%) o associada a QT (amb MVAC 21,8% i amb altres pautes 6,9%) mantenint-se una gran variabilitat en l'ús o no de QT. Es practicà cistectomia sola en el 43,4% dels casos dels centres d'alta tecnologia, el 42,4% als bàsics i el 9,4% als de referència. Les pautes farmacològiques utilitzades també eren variades, amb MVAC adjuvant al voltant del 15% dels casos pels d'alta tecnologia i bàsics enfront del 53,1% dels de referència; i altres pautes de QT associada, al voltant del 5% en hospitals d'alta tecnologia i bàsics enfront del 12,5% dels centres de referència (p<0,001).

Taula 5.2.4.2.d. Tractament dels TIM estadi III-IV.

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	174	83	32	59	
RTU sola	43 (24,7)	19 (22,9)	4 (12,5)	20 (33,9)	
RTU + BCG	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	
RTU +BCG + QT v	1 (0,6)	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	
Cistectomia	64 (36,8)	36 (43,4)	3 (9,4)	25 (42,4)	
Cistectomia + QT	38 (21,8)	13 (15,7)	17 (53,1)	8 (13,6)	
Cistectomia + QT	12 (6,9)	5 (6,0)	4 (12,5)	3 (5,1)	
RxT + QT (MVAC)	6 (3,4)	5 (6,0)	0 (0)	1 (1,7)	
RxT + QT (altres)	9 (5,2)	4 (4,8)	3 (9,4)	2 (3,4)	<0,001

**prova de Fisher*

L'ús de la radioteràpia associada a QT es realitzà en 3,4% dels casos amb MVAC i un 5,2% amb altres pautes de QT. Les derivacions urinàries emprades (taula 5.2.4.2.e) mostraven globalment l'ús prioritari de la derivació tipus Bricker (67,8%) seguida per un 18,6% de substitucions vesicals, un 6,4% d'ureterostomies cutànies i un 7,1% d'altres

tipus. Es va detectar un predomini de l'aplicació de substitucions vesicals en els centres d'alta tecnologia (25,7%) versus el 13% als centres de referència i el 9,3% als bàsics (p= 0,278).

Taula 5.2.4.2.e. Tipus de derivació urinària

	Total n (%)	Categoria del centre			p
		Alta tecnologia n (%)	Referència n (%)	Bàsic n (%)	
Nombre	140	74	23	43	
Bricker	95 (67,8)	48 (64,9)	15 (65,2)	32 (74,4)	
substitució vesical	26 (18,6)	19 (25,7)	3 (13,0)	4 (9,3)	
ureterostomia cutània	9 (6,4)	4 (5,4)	2 (8,7)	3 (7,0)	
altres	10 (7,1)	3 (4,0)	3 (13,0)	4 (9,3)	0,278

§ prova Xi-quadrat

Els paràmetres associats amb el tractament del TIM no variaven gaire respecte els referits al mateix anàlisi per àrea quan s'ajustava per categoria d'hospital. El sexe femení s'associava a la indicació de RTU sola (p=0,052); l'augment de l'edat, especialment la tercera tercilla, presentava una OR=2,15 (IC 95% 1,06-4,35) per RTU, una OR=0,20 (IC 95% 0,09-0,41) per cistectomia i una OR=4,33 (IC 95% 1,65-11,39) per radioteràpia. També ho foren el T3: OR=0,20 (IC 95% 0,09-0,42) per RTU i OR=5,15 (IC 95% 2,53-10,52) per cistectomia; el Nx: OR=3,4 (IC 95% 1,52-7,64) per RTU mentre que els N+ i els Nx rebien menys radioteràpia: OR=0,21 (IC 95% 0,06-0,77) i OR=0,19 (IC 95% 0,05-0,74), respectivament. En els pacients amb M1 era poc probable el tractament amb cistectomia (OR=0,24; IC 95% 0,07-0,79) i, en canvi, incrementava la probabilitat de tractament amb radioteràpia (OR=6,83; IC 95% 1,76-26,49). Els casos amb un episodi previ rebien menys tractament amb cistectomia (OR=0,43; IC 95% 0,22-0,83) i els casos amb més d'un episodi seguien rebien tractament amb RTU. La pròpia variable del tipus d'hospital no era significativa per cap tipus de tractament (taula 5.2.4.2.f).

Taula 5.2.4.2.f. Anàlisi multivariat del tractament del TIM ajustat per categoria d'hospital

		OR (p) (IC 95%)		
		RTU	**Cistectomia**	**Radioteràpia**
Sexe	Home	1 (0,052)	1 (0,194)	1 (0,346)
	Dona	2,38 (0,99-5,71)	0,53 (0,21-1,38)	0,56 (0,17-1,86)
Edat	22-64	1 (0,030)	1 (<0,001)	1 (0,007)
	64-71	0,97 (0,48-1,96)	0,77 (0,39-1,52)	1,76 (0,64-4,84)
	71-80	2,15 (1,06-4,35)	0,20 (0,09-0,41)	4,33 (1,65-11,39)
Grandària	≤ 3cm	1 (0,429)	1 (0,145)	1 (0,404)
	> 3 cm	0,74 (0,35-1,57)	1,54 (0,72-3,30)	0,75 (0,29-1,98)
	desconegut	0,64 (0,32-1,26)	2,00 (1,00-4,00)	0,55 (0,22-1,32)
T	T2	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,985)
	T3	0,20 (0,09-0,42)	5,15 (2,53-10,52)	0,94 (0,39-2,29)
	T4	0,55 (0,27-1,12)	1,82 (0,88-3,77)	1,03 (0,39-2,68)
N	N0	1 (0,010)	1 (0,074)	1 (0,018)
	N+	1,22 (0,56-2,63)	1,63 (0,77-3,48)	0,21 (0,06-0,77)
	Nx	3,40 (1,52-7,64)	0,55 (0,24-1,27)	0,19 (0,05-0,74)
M	M0	1 (0,788)	1 (0,052)	1 (0,021)
	M1	1,13 (0,38-3,34)	0,24 (0,07-0,79)	6,83 (1,76-26,49)
	Mx	1,48 (0,49-4,49)	0,55 (0,17-1,72)	2,14 (0,41-11,16)
Nº rec/prog	Cap	1 (0,035)	1 (0,030)	1 (0,174)
	1 episodi	1,64 (0,87-3,08)	0,43 (0,22-0,83)	1,65 (0,76-3,58)
	> 1 episodi	3,86 (1,25-11,92)	0,47 (0,15-1,46)	0,27 (0,03-2,29)
Cat. hospital	Bàsic	1 (0,877)	1 (0,391)	1 (0,556)
	Referència	1,23 (0,55-2,73)	0,56 (0,24-1,29)	1,76 (0,63-4,86)
	Alta tecnol.	1,10 (0,58-2,11)	0,76 (0,39-1,46)	1,31 (0,56-3,06)

Al incorporar les variables àrea i tipus d'hospital en el mateix model (taula 5.2.4.2.g) apareixien canvis en els estimadors d'associació. La categoria hospital de referència utilitzava clarament molt més els tractaments amb RTU sola (OR=3,06; IC 95% 1,04-9,02) en detriment de la cistectomia (OR=0,31; IC 95% 0,10-0,96). L'àrea era determinant a l'hora d'indicar el tractament radical amb cistectomia, molt predominant a Barcelona (més d'un 70% més que a la Catalunya central, a Alacant o a Astúries, amb diferències estadísticament significatives). A Astúries, predominava l'ús de RTU sola (OR=3,26; IC 95% 1,22-8,70) i a la Catalunya central, la radioteràpia (OR=7,34; IC 95% 1,84-29,22).

Taula 5.2.4.2.g. Anàlisi multivariant del tractament del TIM ajustat per categoria d'hospital i per àrea

		OR (p) (IC 95%)		
		RTU	**Cistectomia**	**Radioteràpia**
Sexe	Home	1 (0,057)	1 (0,148)	1 (0,328)
	Dona	2,38 (0,97-5,81)	0,48 (0,17-1,30)	0,53 (0,15-1,89)
Edat	22-64	1 (0,028)	1 (<0,001)	1 (0,007)
	64-71	0,94 (0,46-1,91)	0,84 (0,42-1,67)	1,68 (0,59-4,77)
	71-80	2,16 (1,05-4,42)	0,20 (0,09-0,43)	4,57 (1,66-12,53)
Grandària	≤ 3cm	1 (0,336)	1 (0,058)	1 (0,224)
	> 3 cm	0,73 (0,34-1,57)	1,64 (0,75-3,60)	0,60 (0,22-1,65)
	desconegut	0,59 (0,29-1,19)	2,42 (1,17-4,99)	0,44 (0,17-1,12)
T	T2	1 (<0,001)	1 (<0,001)	1 (0,993)
	T3	0,18 (0,08-0,40)	5,67 (2,66-12,09)	1,02 (0,40-2,59)
	T4	0,57 (0,27-1,16)	1,84 (0,88-3,84)	1,06 (0,39-2,94)
N	N0	1 (0,012)	1 (0,112)	1 (0,036)
	N+	1,21 (0,55-2,65)	1,47 (0,67-3,21)	0,24 (0,06-0,91)
	Nx	3,44 (1,50-7,92)	0,54 (0,23-1,26)	0,21 (0,05-0,81)
M	M0	1 (0,767)	1 (0,087)	1 (0,033)
	M1	1,18 (0,39-3,55)	0,27 (0,08-0,94)	6,64 (1,60-27,57)
	Mx	1,53 (0,48-4,83)	0,48 (0,15-1,57)	2,28 (0,41-12,79)
Nº rec/prog	Cap	1(0,017)	1 (0,018)	1 (0,245)
	1 episodi	1,85 (0,97-3,55)	0,41 (0,20-0,81)	1,61 (0,71-3,64)
	> 1 episodi	4,47 (1,39-14,36)	0,36 (0,11-1,21)	0,32 (0,04-2,75)
Cat. hospital	Bàsic	1 (0,126)	1 (0,088)	1 (0,331)
	Referència	3,06 (1,04-9,02)	0,31 (0,10-0,96)	1,15 (0,34-3,97)
	Alta tecnol.	1,49 (0,61-3,64)	0,43 (0,17-1,09)	2,57 (0,72-9,16)
Àrea	Barcelona	1 (0,147)	1 (0,039)	1 (0,029)
	Cat. Central	1,10 (0,41-2,97)	0,24 (0,08-0,68)	7,34 (1,84-29,22)
	Alacant	2,50 (0,65-9,57)	0,27 (0,07-0,99)	1,92 (0,36-10,07)
	Tenerife	2,15 (0,77-5,97)	0,45 (0,17-1,24)	1,20 (0,29-5,01)
	Astúries	3,26 (1,22-8,70)	0,28 (0,10-0,75)	1,45 (0,38-5,50)

5.2.5. Evolució

5.2.5.1. TNIM

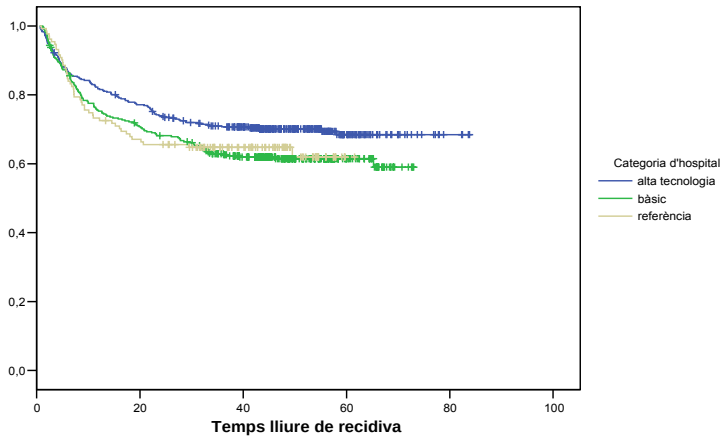
5.2.5.1.1. Recidiva

La mitjana de temps fins a la recidiva mostrava diferències segons la categoria d'hospital, tot i que aquestes estaven al límit de la significació estadística (log rank 0,056/Breslow 0,076). Les OR eren de 1,05 pels centres de referència (IC 95% 0,79-1,39) i de 0,77 pels d'alta tecnologia (IC 95% 0,60-0,97).

Taula 5.2.5.1.1.a. Evolució per recidiva segons tipus d'hospital

Variables	n (%)	Índex de recidiva (%)	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	350 (35,2)		58,6	-		
Cat. d'hospital					0,056/0,076	
Bàsic	140 (40,0)	38,5	49,5	-		1 (0,036)
Referència	74 (21,1)	38,9	42,6	-		1,05 (0,79-1,39)
Alta tecn.	136 (38,9)	30,8	61,8	-		0,77 (0,60-0,97)

Gràfic 5.2.5.1.1. Temps lliure de recidiva segons categoria d'hospital



Es va realitzar una anàlisi de regressió de Cox ajustant per categoria d'hospital (taula 5.2.5.1.1.b), essent variables predictores independents de recidiva: el sexe femení (HR=1,53; IC 95% 1,14-2,06), la multiplicitat (HR=1,93; IC 95% 1,53-2,43), la grandària tumoral superior a 3 cm (HR=1,48; IC 95% 1,09-2,00), el tractament amb BCG (HR=0,67; IC 95% 0,50-0,90) i amb QT endovesical (HR=0,73; IC 95% 0,54-0,98). La categoria d'hospital no va mostrar diferències estadísticament significatives.

Es va repetir l'anàlisi multivariant afegint alhora la categoria d'hospital i l'àrea (taula 5.2.5.1.1.b, segona columna), amb resultats molt semblants: sexe femení (HR=1,51, IC 95% 1,13-2,03), la multiplicitat (HR=1,95, IC 95% 1,54-2,46), la mida tumoral superior a 3 cm (HR=1,55, IC 95% 1,13-2,11), i el tractament amb BCG i QT (HR=0,63, IC 95% 0,46-0,86 i HR 0,73, IC 95% 0,54-0,99, respectivament). La categoria d'hospital no va ser significativa per recidiva mentre que l'àrea sí que ho era, encara que cap de les seves categories no ho fos, el que explica part de la variabilitat del model.

Taula 5.2.5.1.1.b. Model de risc proporcional (Cox) per recidiva ajustat per àrees i simultàniament per àrees i categoria d'hospital

	HR (IC 95,0%)	**HR (IC 95,0%)**
Sexe		
Home	1 (0,005)	1 (0,006)
Dona	1,53 (1,14-2,06)	1,51 (1,13-2,03)
Multiplicitat		
Únic	1 (<0,001)	1 (<0,001)
Múltiple	1,93 (1,53-2,43)	1,95 (1,54-2,46)
Grandària		
≤ 3cm	1 (0,016)	1 (0,008)
> 3 cm	1,48 (1,09-2,00)	1,55 (1,13-2,11)
Desconegut	0,91 (0,69-1,20)	0,90 (0,68-1,19)
Tractament		
RTU sola	1 (0,014)	1 (0,003)
RTU +BCG	0,67 (0,50-0,90)	0,63 (0,46-0,86)
RTU + QT	0,73 (0,54-0,98)	0,73 (0,54-0,99)
RTU + BCG + QT	1,13 (0,67-1,92)	1,39 (0,73-2,65)
altres	0,44 (0,19-1,00)	0,43 (0,18-1,00)
Categoria		
Bàsic	1 (0,421)	1 (0,294)
Referència	1,10 (0,77-1,56)	1,12 (0,73-1,72)
Alta tecnologia	0,89 (0,69-1,15)	1,32 (0,93-1,86)
Àrea		
Barcelona	-	1 (0,037)
Cat. Central	-	1,36 (0,86-2,15)
Alacant	-	0,83 (0,48-1,43)
Tenerife	-	0,63 (0,38-1,03)
Astúries	-	1,36 (0,86-2,15)

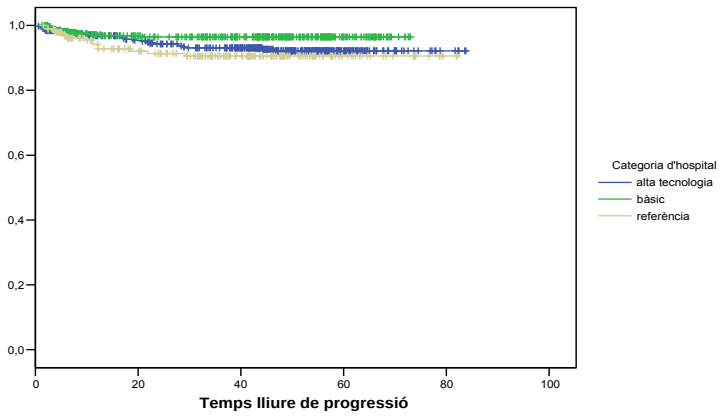
5.2.5.1.2. Progressió a TIM

L'anàlisi dels casos que van presentar progressió a TIM mostrava diferències significatives entre categories d'hospital, amb una mitjana de supervivència lliure de progressió de 78,6 mesos pels d'alta tecnologia, de 75,4 mesos pels de referència i de 70,7 mesos pels centres bàsics (log-rank p=0,039). Les OR estimades de forma univariant eren de 2,63 pels centres de referència (IC 95% 1,21-5,73) i de 1,99 pels d'alta tecnologia (IC 95% 0,99-3,99) (taula 5.2.5.1.2.a).

Taula 5.2.5.1.2.a. Evolució per recidiva segons tipus d'hospital

Variables	n (%)	Índex de progressió	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	54 (5,4)		79,2	-		
Cat. d'hospital					0,039/0,056	
Bàsic	11 (20,4)	3,0	70,7	-		1 (0,046)
Referència	15 (27,8)	7,9	75,4	-		2,63 (1,21-5,73)
Alta tecn.	28 (51,9)	6,3	78,6	-		1,99 (0,99-3,99)

Gràfic 5.2.5.1.2. Temps lliure de progressió a TIM segons categoria d'hospital



L'anàlisi multivariant (taula 5.2.5.1.2.b) va mostrar com a factors pronòstics independents de la progressió a TIM: la multiplicitat amb una HR de 1,97 (IC 95% 1,10-3,52), i la categoria T (HR de 6,84, IC 95% 3,76-12,44 pels T1 I de 10,14, IC 95% 1,34-76,47 pels Tis). El tipus d'hospital no va ser una variable independent pel que fa a progressió a infiltrant.

Afegint la variable àrea al model de predicció de progressió, els valors variaven lleugerament, només destacant l'àrea de Tenerife amb una HR de 0,26 (IC 95% 0,08-0,83).

Taula 5.2.5.1.2.b. Model de risc proporcional (Cox) per progressió a TIM

	HR (p) (IC 95,0%)	HR (p) (IC 95,0%)
Multiplicitat		
Únic	1 (0,023)	1 (0,015)
Múltiple	1,97 (1,10-3,52)	2,07 (1,15-3,72)
T		
Ta	1 (<0,001)	1 (<0,001)
T1	6,84 (3,76-12,44)	6,76 (3,72-12,30)
Tis	10,14 (1,34-76,47)	7,47 (0,96-58,23)
Categoria		
Bàsic	1 (0,184)	1 (0,142)
Referència	2,16 (0,94-4,96)	2,01 (0,74-5,44)
Alta tecnologia	1,45 (0,68-3,06)	2,32 (0,99-5,43)
Àrea		
Barcelona	-	1 (0,115)
Cat. Central	-	0,91 (0,36-2,30)
Alacant	-	0,25 (0,05-1,15)
Tenerife	-	0,26 (0,08-0,83)
Astúries	-	0,86 (0,38-1,94)

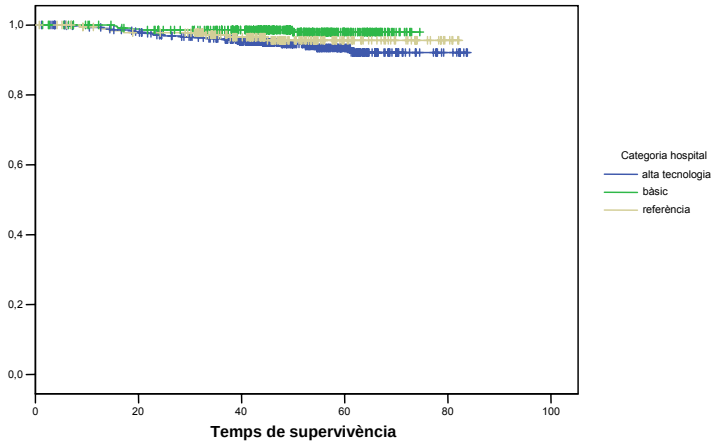
5.2.5.1.3. Mortalitat

La supervivència càncer-específica dels TNIM va ser de 83,2 mesos de mitjana, amb diferències estadísticament significatives entre les corbes dels diferents tipus d'hospitals (log rank p=0,019). L'estimació de la OR de forma univariant era de 2,29 (IC 95% 0,77-6,83) pels centres de referència i de 3,34 (IC 95% 1,37-8,18) pels d'alta tecnologia.

Taula 5.2.5.1.3.a. Mortalitat per TNIM segons categoria d'hospital

Variables	n (%)	Índex de mortalitat (%)	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	38 (3,8)		83,2	-		
Cat. hospital					0,019/0,034	
Bàsic	7 (18,4)	1,9	73,6	-		1 (0,029)
Referència	7 (18,4)	3,7	79,7	-		2,29 (0,77-6,83)
Alta tecnologia	24 (63,2)	5,4	80,0	-		3,34 (1,37-8,18)

Gràfic 5.2.5.1.3. Temps de supervivència càncer-específica segons categoria d'hospital



El model predictor de mort pels TNIM (taula 5.2.5.1.3.b) mostrava les variables T, el nombre d'episodis previs de recidiva i progressió i la categoria d'hospital com a variables independents predictives de mort. La categoria T1 tenia una HR de 5,96 (IC 95% 3,07-11,60) mentre que la Tis era de 8,79 (IC 95% 1,12-68,91). El nombre previ d'episodis tumorals tenia una HR de 4,67 (IC 95% 1,98-11,02) pels casos amb un episodi i de 8,41 (IC 95% 3,67-19,29) pels casos amb més d'un episodi. Pel que feia a la categoria d'hospital, essent indicador la categoria bàsica, els centres de referència tenien una HR de 2,22 (IC 95% 0,74-6,61) i els d'alta tecnologia de 3,48 (IC 95% 1,41-8,60).

El model ajustat alhora per categoria d'hospital i per àrea, mostrava lleugers canvis de HR, incrementant fins i tot la significança del tipus d'hospital d'alta tecnologia en el risc de mort per TNIM (HR 5,58, IC 95% 2,11-14,71).

Taula 5.2.5.1.3.b. Model de risc proporcional (Cox) per mortalitat en TNIM

	HR (p) (IC 95,0%)	HR (p) (IC 95,0%)
T		
Ta	1 (<0,001)	1 (<0,001)
T1	5,96 (3,07-11,60)	6,54 (3,33-12,84)
Tis	8,79 (1,12-68,91)	7,43 (0,94-58,98)
Nombre d'aconteix. (R/P)		
Cap rec/prog	1 (<0,001)	1 (<0,001)
1 rec/prog	4,67 (1,98-11,02)	4,65 (1,97-10,99)
>1 rec/prog	8,41 (3,67-19,29)	8,19 (3,54-18,96)
Categoria		
Bàsic	1 (0,023)	1 (0,002)
Referència	2,22 (0,74-6,61)	2,72 (0,76-9,80)
Alta tecnologia	3,48 (1,41-8,60)	5,58 (2,11-14,71)
Àrea		
Barcelona	-	1 (0,108)
Cat. Central	-	0,84 (0,24-2,99)
Alacant	-	0,13 (0,02-1,08)
Tenerife	-	0,44 (0,14-1,39)
Astúries	-	1,25 (0,51-3,04)

5.2.5.2. TIM

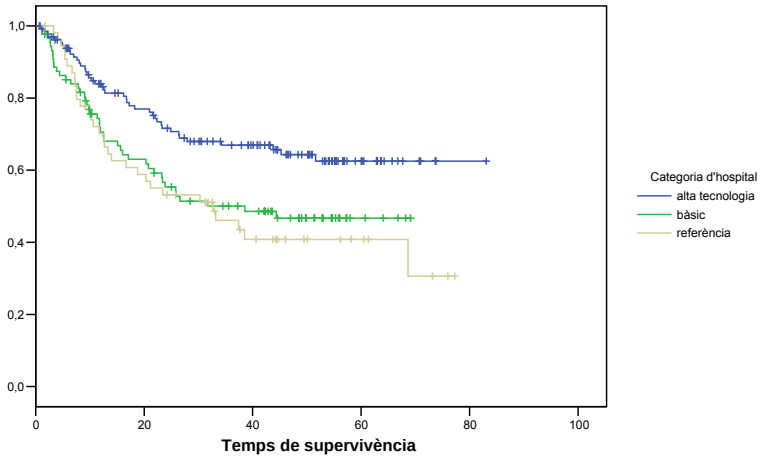
5.2.5.2.1. Mortalitat

Van morir el 47,3% dels casos de TIM dels hospitals bàsics, el 56,4% dels centres de referència i el 31,1% dels d'alta tecnologia. La mitjana de supervivència dels TIM va ser de 50,7 mesos amb una mediana de 68,6 mesos. Les medianes per categories d'hospital eren de 38,6 mesos pels centres bàsics, de 32,7 mesos pels de referència, i no assolida pels centres d'alta tecnologia (log rank p=0,005). L'estimació de la OR de forma univariant era significativa pels centres d'alta tecnologia (OR 0,57; IC 95% 0,37-0,88).

Taula 5.2.5.2.1.a. Mortalitat càncer específica per categoria d'hospital

Variables	n (%)	Índex de mortalitat (%)	Mitjana (m)	Mediana (m)	log rank/ Breslow	OR (IC 95%) univariat
Total	117 (41,3)		50,7	68,6		
Cat. d'hospital					0,005/0,008	
Bàsic	44 (37,6)	47,3	39,8	38,6		1 (0,006)
Referència	31 (26,5)	56,4	40,0	32,7		1,13 (0,71-1,79)
Alta tecnologia	42 (35,9)	31,1	58,6	-		0,57 (0,37-0,88)

Gràfic 5.2.5.2.1. Temps de supervivència càncer-específica segons categoria d'hospital



L'anàlisi de regressió de Cox (taula 5.2.5.2.1.b) mostrava diferències de supervivència significatives pels centres d'alta tecnologia (HR=0,51; IC 95% 0,32-0,81) respecte els hospitals bàsics. La resta de variables es comportaven de manera similar al que succeïa en l'anàlisi realitzat per àrees, essent predictores la grandària, la T, la N, la M, el nombre d'episodis i el tractament ofert.

Taula 5.2.5.2.1.b. Model de risc proporcional (Cox) per mortalitat del TIM

	HR (IC 95,0%)	HR (IC 95,0%)
Grandària		
≤3cm	1 (0,046)	1 (0,007)
>3cm	1,44 (0,80-2,59)	1,70 (0,92-3,12)
Desconegut	1,90 (1,14-3,17)	2,31 (1,37-3,90)
T		
T2	1 (<0,001)	1 (<0,001)
T3	1,94 (1,18-3,19)	2,37 (1,44-3,90)
T4	2,95 (1,84-4,73)	4,31 (2,69-6,94)
N		
N0	1 (0,050)	-
N+	1,70 (1,04-2,78)	-
Nx	0,92 (0,50-1,70)	-
M		
M0	1 (<0,001)	1 (<0,001)
M1	4,13 (2,21-7,71)	4,87 (2,76-8,62)
Mx	1,95 (0,99-3,85)	1,73 (0,93-3,20)
Nº de rec/prog		
Cap	1 (0,018)	1 (0,013)
1	1,83 (1,20-2,80)	1,88 (1,23-2,86)
>1	1,40 (0,74-2,64)	1,20 (0,64-2,28)
Tractament		
RTU	1 (0,002)	1 (0,001)
Cistectomia	0,44 (0,28-0,70)	0,42 (0,26-0,67)
Radioteràpia	0,83 (0,47-1,47)	0,96 (0,54-1,72)
Categoria		
Bàsic	1 (0,012)	1 (0,573)
Referència	0,81 (0,49-1,35)	0,91 (0,46-1,80)
Alta tecnologia	0,51 (0,32-0,81)	0,71 (0,37-1,37)
Àrea		
Barcelona	-	1 (0,059)
Cat. Central	-	0,80 (0,42-1,52)
Alacant	-	0,25 (0,09-0,70)
Tenerife	-	0,79 (0,37-1,67)
Astúries	-	1,15 (0,59-2,25)

Al ajustar alhora per àrees i per categories d'hospital, les variables van mostrar que la variable hospital perdia significança mentre que l'àrea mostrava una tendència (p=0,059) a definir millor on hi havia millor supervivència, essent millor de forma significativa a Alacant (HR=0,25, IC 95% 0,09-0,70).

6. Discussió

Dins de cada capítol d'informació, la discussió està estructurada per àrees geogràfiques i per categoria d'hospital de cara a facilitar la comparació dels resultats trobats. Degut a la gran quantitat de variables analitzades, hem restringit la discussió als elements més significatius de cada apartat.

6.1. Característiques sociodemogràfiques

6.1.1. Per àrees

La **raó home:dona** observada en l'estudi fou de 7:1 sense mostrar diferències segons l'àrea geogràfica de procedència dels pacients. Aquesta raó, ja detectada en els treballs inicials de la sèrie (Puente et al. 2003), era similar a la descrita al sud d'Europa (6:1) i a Espanya (entre 6:1 i 10:1) per altres autors (Urrutia et al. 2002; Ferlay et al. 2004). Aquestes raons contrasten amb les observades en la literatura anglosaxona, tan europea (Kiemeney et al. 1993) com nord-americana (4:1) (Gloeckler et al. 2003), fet que es pot atribuir totalment a un menor hàbit d'ús del tabac en les dones del nostre context geogràfic (Puente et al, 2006). Abans de concloure que la diferent exposició a factors ambientals entre sexes és la única explicació de la diferent incidència del càncer de bufeta caldria descartar altres factors anatòmics, hormonals i genètics (Hartge et al. 1990; Puente 2005). No hem detectat diferències entre les àrees estudiades.

Pel que fa a l'**edat de presentació** del tumor vesical, la mitjana d'edat de la nostra sèrie (65,9 anys) fou inferior a la d'altres sèries, com ara el SEER (72 anys) (Gloeckler et al. 2003). Una possible raó podria ser el criteri d'exclusió d'edat superior a 80 anys emprat en l'estudi EPICURO. Crida l'atenció que en la sèrie de TNIM de la Fundació Puigvert l'edat mitjana dels pacients encara fou més baixa (64 anys) que a l'EPICURO (Millán-Rodríguez et al. 2000). Cal tenir en compte però, que aquesta sèrie podria no ser representativa del càncer de bufeta en la població general al tractar-se d'un centre de referència. Altres sèries espanyoles descriuen edats mitjanes dels pacients inclosos de 69,2 anys (Garcia Mediero et al. 2004) o de 66 anys pels homes i 70 per les dones (Urrutia et al. 2002). En l'anàlisi per tercilles, destacava un lleuger increment del grup de menor edat en les zones de Barcelona i Alacant, coincidint amb àrees predominantment urbanes, potser indicatiu d'un increment de la incidència en aquelles.

El **nivell d'estudis** dels pacients amb càncer de bufeta fou diferent segons les àrees de procedència, essent l'àrea d'Alacant la que presentava una proporció més alta de casos amb estudis primaris incomplets, definint un tipus de població de la seva zona d'influència amb predominància del sector primari.

La proporció de casos **fumadors** (82%), similar a altres sèries espanyoles amb càncer de bufeta (85%) (Garcia Mediero et al. 2004), fou més alta a les àrees de Barcelona i Alacant. El que diferencia aquestes àrees de les altres és que són més urbanes. La diferent proporció de fumadors segons aquesta variable és coneguda. Així, a l'enquesta de salut de Catalunya (http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat /pdf/p_ESCA02_ver.pdf) la proporció de fumadors a les àrees de Barcelona, Costa de Ponent i Barcelona Nord/Maresme, zones més urbanes, és superior a la resta de Catalunya. Quant al temps d'hàbit, no presentà diferències segons l'àrea. Sí que s'observà però un destacable predomini d'ús de tabac negre a Astúries i de tabac ros a Tenerife sobre les altres àrees d'estudi. Possibles explicacions són els preus inferiors a les illes Canàries del tabac ros i/o un poder adquisitiu superior contràriament al que passaria a Astúries.

6.1.2. Per categoria d'hospital

Es van observar diferències en la distribució del nivell d'estudis, predominant als hospitals bàsics els casos que no havien completat els estudis primaris. Aquest fet podria ser explicat per la major proporció d'aquest estrat de població en el món rural, on l'accés a hospitals de referència i d'alta tecnologia seria més restringit. La població amb estudis de batxillerat incomplet predominava, en canvi, als centres de referència i els casos amb estudis superiors es distribuïen de forma bastant uniforme.

L'hàbit tabàquic no mostrà diferències segons el tipus d'hospital exceptuant un clar predomini del consum de tabac negre als centres bàsics, possiblement explicada per el major nombre d'aquests centres a l'àrea d'Astúries on es consumia més tabac negre.

6.2. Característiques tumorals

6.2.1. Per àrees

La **multiplicitat** és un factor pronòstic de l'evolució dels càncers de bufeta (Millán-Rodríguez et al. 2000). L'anàlisi de la multiplicitat tumoral mostrava que la distribució del nombre d'implants tumorals presentava diferències significatives entre àrees (p=0,017) si s'avaluava com a variable contínua (nombre de tumors) mentre que aquestes diferències es perdien quan s'analitzava com a variable categòrica (un o més d'un tumor), que és la manera més habitual d'analitzar aquesta variable. La freqüència de casos amb tumors múltiples (29,1%) era similar a la sèrie més gran publicada en el nostre àmbit (35%) (Millán-Rodríguez et al. 2000) i a la del Vallès (30%) (Urrutia et al. 2002) però clarament inferior a la de la sèrie europea (44%) constituïda per pacients inclosos en set assaigs clínics randomitzats de pacients amb estadis Ta-T1 (Sylvester et al. 2006). En relació a aquest subgrup específic en el nostre estudi, la proporció de

pacients amb tumors múltiples va ser de 21,2%, encara inferior al inicialment descrit per tota la sèrie.

Les característiques morfològiques macroscòpiques es poden correspondre, en major o menor grau, amb les anatomopatològiques, com ho pot ser el **tipus morfològic de tumor** (papil·lar, sòlid o mixt). La distribució dels tumors segons aquesta variable i l'àrea de procedència no mostrava diferències significatives, tot i la possible subjectivitat en aquesta apreciació. En canvi s'observaren diferències en l'anàlisi per àrees pel que fa a **l'aspecte de la base tumoral**. Aquestes podrien ser degudes a variacions de concepte o semàntiques en una classificació entre sèssil o pediculat i no fou possible validar aquesta informació ja que no hi havia un registre morfològic analitzable de forma independent, com podria ser una fotografia del tumor.

De forma similar l'apreciació de la **grandària tumoral**, una altra variable pronòstica important (Millán-Rodríguez et al. 2000), pot variar si es fa amb un cistoscop flexible o amb un de rígid prenent com a patró la mida de la nansa de resecció. S'observaren diferències estadísticament significatives entre àrees tant en l'anàlisi continu ($p=0,010$) com el categòric ($p<0,001$)., Analitzant la magnitud d'aquestes diferències, entre 2,6 cm i 3,3 cm de mitjana, aquestes tot i no semblar rellevants, clínicament ho serien ja que l'ús pràctic de la mida tumoral és a partir de la categorització per sobre o per sota de 3 cm.

Per a poder comparar amb sèries similars calia analitzar exclusivament els TNIM. En la sèrie de TNIM de la Fundació Puigvert, que comptava amb 1529 tumors vesicals primaris recollits retrospectivament (Millán-Rodríguez et al. 2000), un 21,5% dels casos tenien una mida superior als 3 cm, comparat amb 14,1% de la nostra sèrie, i el nombre de casos amb desconeixença d'aquesta variable era del 29%, gairebé idèntica als nostres resultats (28,9%). Altres sèries multicèntriques descriuen un 18% de mida superior als 3 cm i només un 2% de casos amb desconeixement d'aquest paràmetre, tot i que no és totalment comparable ja que es tracta d'una sèrie històrica que agrupa els diversos assaigs clínics de la EORTC (Sylvester et al. 2006).

En la informació corresponent a l'estadi patològic, en un 19,1% de casos l'informe anatomopatològic no recollia la **presència de múscul** en la biòpsia, amb clares diferències entre les àrees. Aquest no és un fet desconegut ja que en la revisió feta sobre 336 tumors vesicals consecutius a Noruega (Fossa et al. 1992) no es va poder determinar la presència de múscul detrussor en un 21% dels casos. Cal esmerçar esforços per part dels patòlegs i dels uròlegs per tal de reduir al mínim aquest valor i permetre la correcta estadificació del tumor i l'elecció de la millor estratègia terapèutica.

Pel que fa a l'anàlisi de **l'estadi tumoral**, va caldre agrupar els estadis T per evitar cel·les sense efectius a l'estudiar la seva distribució segons l'àrea de procedència dels casos. Un cop agrupats en les categories principals, s'observaren diferències estadísticament significatives en la distribució dels estadis T. Aquestes diferències es detectaven principalment en la distribució dels TNIM entre Ta i T1, fet que es podia deure tant a una incidència real diferenciada d'aquests tumors en cada àrea com a una mala categorització Ta/T1. En aquest darrer cas, la revisió pel patòleg de referència corregiria les diferències i va ser així: quan es va analitzar aquesta variable basada en la informació derivada de la revisió homogènia per el panell de patòlegs de referència de l'estudi, no s'observà una distribució diferent entre les àrees d'estudi.

Existien diferències de distribució en les categories N i M entre les àrees d'estudi, que es van tabular de forma estratificada per TNIM i per TIM i que eren directament relacionades amb la subdivisió 0 o X de la variable. Quan s'analitzaven agrupant les X i les 0, no hi havia diferències. Les diferències detectades eren degudes a una estadificació no exhaustiva dels casos. Aquesta situació podria estar justificada en els TNIM per no estar indicades proves d'estadificació quan no hi ha símptomes o signes clínics que ho recomanin (Oosterlinck et al. 2001). Per alguns metges, pressuposar que un cas no té adenopaties sense disposar d'una prova d'imatge que ho descarti és una assumpció massa agosarada i això els duu a etiquetar el cas com a Nx (o Mx en el cas de les metàstasis). Malgrat això, cal insistir en la importància que té la correcta estadificació de cada cas, encara que suposi fer alguna assumpció. Si la gairebé nul·la incidència de N+ en els TNIM no fa recomanable la pràctica d'altres proves d'imatge, cal ser coherent i etiquetar aquests casos de N0. Si aquesta assumpció no és admissible o es considera excessiva, el metge responsable hauria de realitzar les proves pertinents per poder filiar cada cas i evitar les categories Nx/Mx, perquè com veurem en l'apartat d'evolució, aquesta categorització té valor pronòstic.

Les diferències es mantenien pel que fa a la distribució per estadis clínics, fet que és una translació directa del que passava amb l'estadificació per T. Per saber si la causa d'aquesta persistent disparitat podia ser deguda a canvis en la categorització dels Ta/T1, es van agrupar aquests estadis en els TNIM, fet que va ocasionar la desaparició de l'associació entre àrees. Això aclaria que les diferències no eren degudes a proporcions distintes de TNIM/TIM sinó que es devien a variacions dins d'aquestes categories. Donat el nombre inferior i la poca amplitud de la variació de presentació dels TIM entre àrees, aquesta variació estaria causada per la distribució dins de la categoria TNIM. Tenint en compte el diferent valor pronòstic que significa estar en una o altra categoria de TNIM (Ta/T1), és capital poder refinar la diferenciació entre aquestes categories.

La nostra sèrie de TNIM (taula 6.2.1.a) una vegada revisada pel panell d'experts, contenia un 83,2% de tumors Ta i un 16,2% de T1, semblants a altres sèries amb un 70,4% de Ta i un 29,6% de T1 (Kiemeney et al. 1993) o 56% Ta i 42,7% T1 (Sylvester et al. 2006), proporcions molt diferents a les de la sèrie de la Fundació Puigvert (36% de Ta i un 64% de T1, (Millán-Rodríguez et al. 2000). Una explicació de la proporció gairebé inversa en aquesta darrera sèrie podria ser la seva característica particular de centre únic i monogràfic, que podria determinar una selecció de pacients amb tumoracions més agressives i també l'origen més dispers dels seus casos, no referits únicament a la seva àrea d'influència .

Taula 6.2.1.a. Distribució per estadis Ta/T1 en diferents sèries

Estadis en els TNIM	(Kiemeney et al. 1993)	(Millán-Rodríguez et al.	(Sylvester et al. 2006)	EPICURO
Ta	70,4%	36%	56%	83,2%
T1	29,6%	64%	42,7%	16,2%

La distribució des del punt de vista **histològic**, amb un 92,3% de carcinoma transicional, un 4,5% de component mixt i les histologies menys habituals (adenocarcinoma i carcinoma escamós) repartides en el 3,2% restant, es correspon a la descrita en altres sèries (Kantor et al. 1988; Johansson et al. 1997) Cal fer esment que els criteris de definició del carcinoma transicional són bastant comuns i no hi ha gaire discussió en la seva definició. La dificultat de classificació és més freqüent en els altres subtipus de tumors vesicals però la seva baixa proporció fa que no es manifesti la variabilitat en el seu diagnòstic de forma evident. En la classificació pel panell de referència es va afegir la categoria NUPBPM, que no existia en la classificació prèvia. Relativament pocs casos (50; 5%) van ser classificats en aquesta categoria. Aquest percentatge, no obstant, fou inferior al d'altres sèries. La interpretació dels criteris classificatoris d'aquest grup de neoplàsies és molt variable i la seva existència ha estat molt discutida i revisada (Cheng et al. 2000; Oyasu 2000).

La disparitat es va fer evident quan es van analitzar els **graus d'anaplàsia nuclear** dels tumors vesicals de tipus transicional. Ja s'ha comentat prèviament l'existència de vàries revisions d'aquesta classificació per aconseguir una coherència més alta entre patòlegs. La darrera classificació (Epstein et al. 1998) pretenia especificar detalladament les característiques de cada grau. A l'incloure les NUPBPM, una nova categoria per sota de les neoplàsies de baix grau de diferenciació, es va desplaçar la

gradació del tumor vesical de igual grau cap a una major indiferenciació. Dit d'una altra manera, els graus II actuals serien més anaplàsics que els de l'anterior classificació. Aquesta diferència no va aconseguir que variés la proporció dels graus mitjos (II), que seguia essent la categoria més freqüent a totes les sèries. L'existència d'una categoria de 'grau mig' permetia incloure-hi aquells casos amb dubtes de pertànyer a una categoria extrema, ja sigui perquè no es corresponia totalment a un grau I o bé, en l'altre extrem, hi havia dubtes de que fos un grau III. Aquest defecte però, seria inherent a tota classificació amb tres graus de diferenciació. Igualment la gradació de l'anaplàsia cel·lular segueix comportant un grau de subjectivitat per l'especialista que ho avalua. Aquesta subjectivitat pot condicionar que la concordança en la gradació entre patòlegs sigui baixa però intrapatòleg (la revisió del grau per un mateix patòleg) hauria de ser alta. És per això, i també per confirmar la categoria de neoplàsia de tots els casos, que era necessària la presència d'un panell de patòlegs en el centre coordinador. Aquesta recatalogació permetria fer una gradació homogènia dels casos de cara a comparar sèries provinents d'hospitals diferents. Segons les dades provinents dels hospitals, un 42,2% dels casos eren grau II. Apareixia molta variabilitat entre àrees en la distribució dels graus extrems. Així, la presència de grau I variava entre un 10,8% a l'àrea de Barcelona fins a un 29,5% al Vallès. La distribució dels grau III també era molt àmplia, extenent-se entre un 28,5% a Tenerife i un 40,1% a Barcelona. Al considerar les dades de la revisió feta pel panell d'experts, desapareixien les diferències quant als graus I, II i III, però n'apareixien, i de forma significativa, en relació a les NUPBPM. L'aparició de la categoria de NUPBPM havia de fer disminuir el nombre de casos de GI, que seguien essent molt superiors a Barcelona, Alacant i Tenerife. En canvi els valors dels GIII eren molt més elevats després de la revisió a la Catalunya Central i a Tenerife, fet que feia pensar en una tendència a infragraduar els tumors en aquelles àrees.

La **presència de carcinoma *in situ*** (CIS) associat era testimonial en tota la sèrie (mitjana de 6,3%), sobretot si es comparava amb la sèrie de la Fundació Puigvert (19%). L'explicació podria ser que la freqüència d'aparició de CIS era més baixa en el nostre medi o que els patòleg dels hospitals no van analitzar la presència de CIS quan es trobaven davant d'un tumor exofític evident. Una altra característica diferencial de la sèrie de la Fundació Puigvert és la inclusió sistemàtica d'una representació biòpsica de diferents zones de la mucosa vesical d'aparença normal (BMN), que podria valorar la presència de CIS de forma exquisida. Aquesta pràctica té els seus detractors ja que allarga el temps quirúrgic, augmenta el risc de recidiva per implantació cel·lular i no modifica el tractament, ja que s'associa a tumoracions d'alt risc igualment tributàries de tractament amb BCG (van Der Meijden et al. 1999). En els casos de l'estudi, els patòlegs van revisar tots els blocs dels pacients i escollien el més representatiu per catalogar la tumoració. Els blocs amb mucosa normal no van ser avaluats de la mateixa manera que

no es va recollir la informació dels casos en els que es va realitzar BMN. En una altra sèrie (Kiemeney et al. 1993) on sí que es practicava sistemàticament BMN, la incidència de CIS associat va ser del 7,1%, més semblant als nostres resultats.

Concretament pels TNIM (taula 6.2.1.b), la distribució dels graus dels casos revisats respecte d'altres sèries comparables eren similars. En la de Kiemeney, la proporció de grau I era de 39,9%, de II del 46,1% i de III del 14% (Kiemeney et al. 1993) i en el multicèntric de la EORTC de 43,2%, 43,9% i 10,4% respectivament (Sylvester et al. 2006). Contràriament, en la sèrie de la Fundació Puigvert, es corresponien a 12%, 62% i 26%, respectivament (Millán-Rodríguez et al. 2000). Probablement, aquesta sèrie de la Fundació Puigvert, igual que quan valoràvem els estadis Ta/T1, tenia una proporció molt alta de T1, també presentava un patró molt més indiferenciat en grau.

Taula 6.2.1.b. Distribució per grau en diferents sèries

Grau en els TNIM	(Kiemeney et al. 1993)	(Millán-Rodríguez et al. 2000)	(Sylvester et al. 2006)	EPICURO
GI	39,9%	12%	43,2%	37,6%
GII	46,1%	62%	43,9%	33,4%
GIII	14%	26%	10,4%	24%

Les característiques moleculars dels tumors pel que fa a alteracions de la **p53** es van analitzar de diverses maneres. Es van usar dos tipus d'anticossos dels comercialitzats per valorar quin podia ser més útil. Això es va fer així per poder analitzar quins dels dos resultats pronosticava millor l'evolució del càncer de bufeta i alhora comparar amb les diferents sèries publicades, tot i la baixa concordança reconeguda entre resultats de diferents laboratoris (Abdel-Fattah et al. 1998; Schmitz-Drager et al. 2000; Slaton et al. 2001; Malats et al. 2005). Els resultats obtinguts mostraven diferències destacables entre àrees pels dos anticossos tant a l'utilitzar la intensitat com el percentatge de cèl·lules positives en la seva interpretació. No varem trobar relació entre els valors de les diferents mesures de la p53 amb les característiques dels tumors i l'evolució posterior, raó per la qual es va desestimar incloure aquesta informació en els resultats Possiblement reduir el pronòstic del càncer a l'alteració d'una sola proteïna és una errada de concepte per excés minimalista de les alteracions que l'oncogènesi produeix en la cèl·lula.

6.2.2. Per categoria d'hospital

La **multiplicitat** no presentava diferències significatives segons el tipus d'hospital. Aquest fet podria ser degut a que és un factor molt poc subjectiu, especialment quan es valora de forma discontínua. No sembla que la complexitat del centre influeixi en la categorització d'aquest aspecte tumoral, ja que el tumor vesical representa una malaltia comuna a tots els nivells hospitalaris.

Pel que fa a la **localització**, **l'aspecte**, la **base tumoral** o la **grandària**, la distribució dels casos no mostrava diferències en l'anàlisi per hospitals pel global de la sèrie. En l'anàlisi específic dels TNIM sí que es van observar diferències pel que feia a la localització i a la grandària. Per aquesta darrera variable hi havia un nombre molt elevat de 'desconeguts' als centres d'alta tecnologia i referència, potser atribuïble a una cura superior en els centres bàsics a l'hora de recollir aquesta informació.

Hi havia una gran variabilitat en referir la **presència de múscul en la biòpsia**, amb una predominança d'aquesta informació en els centres d'alta tecnologia, el que podria indicar una qualitat superior de les biòpsies obtingudes, una major protocol·lització a l'hora de realitzar els informes anatomopatològics en aquests centres o ambdues causes.

No hi havia variabilitat en la distribució de **T** o **N** segons el tipus d'hospital, però sí de **M**, que es devia principalment als casos etiquetats com a Mx, que presentaven una major proporció als centres bàsics (23,5%). Al separar els TNIM dels TIM, les diferències observades eren, sobretot a expenses del grup TNIM tant per N com per M. Això era degut a una proporció molt elevada de la categoria x, deguda possiblement a una classificació estricta per manca de proves d'estadiatge en aquest subgrup TNIM, com ja s'ha comentat anteriorment en l'anàlisi per àrees, i que s'hauria de corregir donada la seva implicació pronòstica.

Les diferències observades en **gradació tumoral**, amb graus més indiferenciats als centres d'alta tecnologia que desapareixien després de la revisió dels casos, fa pensar en una sobregradació per part dels patòlegs d'aquests centres al mateix temps que es dóna una infragradació pels centres bàsics.

La freqüència de casos/tumors amb **presència de CIS associat** creixia de forma paral·lela a la complexitat del centre, possiblement en relació a l'existència de patòlegs més especialitzats en Urologia.

6.3. Procés diagnòstic

6.3.1. Per àrees

L'estudi diagnòstic i d'extensió del tumor vesical és variable segons els casos, els metges que hi intervenen, i el medi en el que es treballa, tant pel que fa a infraestructures disponibles com a l'escola o cultura mèdica a la que es pertany. En cap cas el nostre anàlisi ha pretès modificar la manera d'estudiar el tumor vesical de cap centre participant, de manera que les dades recollides ens permeten analitzar directament quina és la pràctica mèdica urooncològica de cada àrea.

L'estudi per la imatge mitjançant **l'ecografia** és molt comú a l'Estat. Les raons cal cercar-les en la facilitat o accessibilitat de la prova, la seva innocuïtat i el seu baix cost. Tot i això, es van detectar diferències significatives pel que fa a la seva indicació entre les diferents àrees. Aquesta variabilitat manifesta en la indicació d'aquesta prova en l'anàlisi per àrees ($p<0,001$) s'hauria d'explicar per metòdiques d'estudi diferent. Les àrees on es van demanar menys ecografies es corresponien amb les que van demanar més urografies. També l'evolució de la tècnica i la seva disponibilitat han fet créixer l'ús de la prova del 24% al 38% del 1989 al 1993 (Dickinson et al. 1996). A Holanda i Flandes s'usa en el 55% dels casos (Witjes et al. 2006).

L'anàlisi de les dades permetia fer una aproximació a l'efectivitat de l'ecografia pel que fa al diagnòstic, ja que tots els casos corresponien a tumors vesicals comprovats. Això ens va permetre detectar una proporció d'ecografies falsament normals (falsos negatius) o no demostratives del tumor en un 13,9% dels casos, o el que és el mateix, una sensibilitat del 85,1%. Aquesta xifra és millor que el 74% publicat recentment (Chopin et al. 2002). Els falsos negatius s'explicarien per la difícil detecció dels tumors de mida petita o els situats a la cara anterior vesical. El 62,5% dels 120 tumors amb ecografia negativa es corresponien a tumors de menys de 3 cm però no hi havia relació amb cap localització específica vesical (dades no tabulades).

La **urografia** ha perdut la seva predominança en el diagnòstic inicial del tumor vesical davant de l'ecografia per les raons esmentades a dalt. Durant el període d'estudi es va utilitzar amb grans diferències entre àrees ($p<0,001$). S'usava més en àrees com Tenerife (75%) i Astúries (52,5%), on l'ús de la ecografia era menor i possiblement s'utilitzava com a prova diagnòstica inicial. També a altres països ha perdut importància, disminuint del 69% al 58% en quatre anys a Anglaterra (Dickinson et al. 1996). Segons l'enquesta de Witjes, s'utilitzava sempre en el 58,6% dels casos i segons el cas en un 23% (Witjes et al. 2006). La seva utilitat com a eina diagnòstica del tumor urotelial de vies altes no està en dubte, tot i que els resultats demostren que el seu ús discrecional

no augmenta la capacitat diagnòstica. En la nostra sèrie es van detectar tumoracions de vies urinàries en un 2% de les pielografies, sense apreciar diferències entre àrees, percentatge molt similar al descrit en la literatura (Goessl et al. 1997), fet que fa qüestionar el seu ús generalitzat.

L'ús de la **tomografia computeritzada** (TC) és comú en el nostre medi, especialment en l'estudi dels TIM. Així es practicà en un 27,2% del total dels casos. Es realitzà en una fracció molt baixa (9,3%) dels TNIM i molt alta (84,7%) dels TIM. En els TNIM, els uròlegs enquestats a Holanda i Flandes utilitzaven la TC en el 21,7% dels casos sempre i en un 58,6% addicional en casos especials (Witjes et al. 2006). A Anglaterra està descrit el seu ús en el 36% dels casos de TIM al 1993 (Dickinson et al. 1996). El seu ús era diferenciat segons àrees, amb clar predomini a Barcelona. Destacava la baixa sensibilitat de la prova en la detecció del tumor vesical, amb un 46,8% dels TC sense evidència de neoformacions vesicals amb grans oscil·lacions entre àrees ($p<0,001$). Aquestes diferències es mantenien en el grup de TIM, on aquesta prova és més útil en l'estadificació. No es va tenir en compte si el TC es va realitzar abans o després de la resecció tumoral (RTU), fet que podria justificar part d'aquest percentatge de detecció tan baix. La seva utilitat de cara a valorar l'extensió local, la presència o no d'adenopaties, així com de metàstasis hepàtiques, no mostrava variacions, destacant la baixa proporció de resultats positius en TNIM (sempre inferiors al 5%), que desaconsellarien el seu ús en aquest grup de tumors. Pel que fa als TIM, no es van detectar diferències per àrees en la presència d'invasió local (21,9%), presència d'adenopaties (15,7%) o de metàstasis hepàtiques (6,2%). Cal recordar les publicacions que desaconsellen l'ús de la TC de forma sistemàtica ja que no afegiria informació que modifiqui el plantejament terapèutic (Paik et al. 2000).

Es valorà l'afectació òssia per **gammagrafia** en el 15,7% del global de casos. S'indicà en un 4,4% dels TNIM, només detectant-ne un cas d'afectació òssia (1/46), raó que faria qüestionar la seva indicació en aquest grup de pacients si no té la intenció d'avaluar una simptomatologia específica. Dins de la categoria de TIM es practicà en un 51,9%, existint importants variacions entre àrees, que es podien atribuir a diferent disponibilitat o a protocols d'ús particulars, però sense canvis pel que fa a la capacitat diagnòstica. A Anglaterra es va utilitzar en el 13% dels casos (Dickinson et al. 1996).

En l'anàlisi multivariant de les proves d'imatge, la realització de l'ecografia s'associava positivament a la grandària dels tumors (més de 3 cm) i a l'àrea d'origen del cas (a la Catalunya central i inversament a Tenerife i Astúries). La realització de la TC tenia relació directa amb tumoracions de més de 3 cm o grandària desconeguda, amb la categoria TIM (OR 58,83, IC 95% 38,5-89,9) i amb l'àrea de Barcelona. La UIV es relacionava amb la multiplicitat i les àrees de Tenerife i Astúries. La gammagrafia òssia

s'associava directament als TIM (OR 26,66, IC 95% 17,4-40,9) i inversament a les àrees d'Alacant i Tenerife. En global, podríem dir que destacaria l'ús de la TC i la gammagrafia òssia per l'estadificació del TIM, tot i que amb una àmplia variació segons l'àrea.

6.3.2. Per categoria d'hospital

L'ús de **l'ecografia** presentà diferències segons la categoria d'hospital, amb una clara predominança dels centres de referència, que no podia deure's a disponibilitat de la prova, present a tots els tipus de centre. El mateix succeïa amb la **urografia**, amb grans variacions en la indicació que no es reflectien en la detecció de tumoracions de vies altes. Aquesta variabilitat d'indicació, fins i tot entre tipus d'hospital, s'ha reflexat en la literatura actual en una enquesta realitzada a Holanda i Flandes, on predomina més encara la urografia (Witjes et al. 2006).

La indicació de la **TC,** malgrat presentava diferències per hospitals en el grup dels TIM, no significava canvis en la seva capacitat diagnòstica local i a distància. El mateix es produïa amb la **gammagrafia**.

Sembla ser que els centres de referència tindrien un comportament diferent a l'hora d'utilitzar els mitjans diagnòstics a mà, emprant de preferència l'ecografia, poc la UIV i més la TC i la gammagrafia, sense que això es traduís en un augment de detecció d'anomalies.

En l'anàlisi multivariant per categoria d'hospital, s'apreciaven uns resultats similars per les diferents variables clíniques a l'anàlisi per àrees. Pel que feia a la pròpia variable de tipus d'hospital, destacava l'ampli ús de l'ecografia als centres de referència compensat pel baix ús de la UIV. Pel que feia a la gammagrafia, destacava el seu ús més alt als centres de referència i més baix als d'alta tecnologia. Posiblement influexin més factors d'hàbit d'estudi més que no de disponibilitat de les proves en aquesta variabilitat.

6.4. Procés terapèutic

6.4.1. Per àrees

El tractament recollit en els qüestionaris mostra les pautes aplicades en els diferents centres. De la mateixa manera que en l'estudi diagnòstic, tampoc no s'ha pretès influenciar en els tractaments aplicats i mostra la realitat assistencial de cada lloc.

Es va practicar una RTU de la tumoració vesical en el 99% dels casos. La resta van ser diagnosticats per altres tipus de biòpsia, com pot ser la cirurgia oberta o la biòpsia de metàstasis.

6.4.1.1. Tractament del TNIM

En global, es va realitzar RTU sola en el 42,8% dels casos i RTU més teràpies endovesicals en 55,9%, fet que tradueix un canvi a l'alça en l'ús de teràpies endovesicals respecte de sèries més antigues, en les que el tractament adjuvant es decidia segons el criteri de l'uròleg, amb un 63,9% tractats amb RTU sola i un 32% que van rebre instil·lacions (Kiemeney et al. 1993). El 1,3% restant van rebre altres tractaments. La majoria de treballs publicats sobre tractament inclouen pacients no incidentals o en sèries observacionals com la nostra sinó que engloben assaigs clínics, pel que fa difícil trobar referències on comparar. En el recent treball de la EORTC, un 78,4% dels pacients van rebre algun tractament endovesical, però no estan desglossats per grups de risc. A Amèrica del Nord, en una enquesta realitzada a uròlegs dels EAU i de Canadà, entre un 36% i un 40% no creien necessari l'ús de teràpies endovesicals (Chung et al. 2005).

L'anàlisi es va estratificar segons els grups de risc suggerits per les guies de treball de la EAU (Oosterlinck et al. 2001). En el grup de baix risc, la RTU va ser l'únic tractament rebut pel 60,2% dels casos evidenciant diferències segons l'àrea. Aquest seria el tractament recomanat per aquest grup de risc (Chopin et al. 2002). A Holanda i Flandes, el 61,9% d'uròlegs prescriuen una dosi de QT mentre que un 29,4% segueixen una pauta més llarga (Witjes et al. 2006). L'ús de QT endovesical i de BCG també era molt diferent entre les àrees d'estudi. Hi ha estudis que demostren el benefici d'una dosi de QT endovesical en tots els grups de risc (Sylvester et al. 2004), disminuint el risc de recidiva un 39% per tots els grups de risc. No hi ha cap estudi que demostri un risc/benefici a favor de donar tractament més agressius com pot ser la BCG en aquest grup de risc però es coneguda la tendència a sobretractar aquest grup de pacients: a l'àrea de Miami un 44% van rebre BCG (Obek et al. 1999).

Pel que fa al grup de risc intermedi, les diferències entre àrees en el plantejament terapèutic també eren significatives. Si analitzàvem els diferents tractaments aplicats globalment, hi havia una proporció similar de casos tractats amb QT endovesical i amb BCG, al voltant d'un 25%, que variava àmpliament quan es dividien segons àrees. Destacava l'alt índex d'ús de BCG a l'àrea de Barcelona (51,7%). A la sèrie holandesa, el 57% rebien QT postoperatòria i el 91,7% alguna tanda de QT/BCG (Witjes et al. 2006). La recomanació de les guies de la EAU en aquest grup és l'addició d'una dosi precoç de QT endovesical (Oosterlinck et al. 1999; Oosterlinck et al. 2001; Chopin et al. 2002). Aquest tipus de tractament no es va detallar a l'hora d'enregistrar les dades però indirectament, sabent que només un 25% dels casos van rebre algun QT endovesical, podem extrapolar el seu baix ús en qualsevol cas. El mateix treball de Sylvester sobre la dosi única postoperatòria, determinava aquest tractament com a subòptim en el grup de

tumoracions múltiples, que englobaria bona part dels tumors del grup de risc entremig (Sylvester et al. 2004).

En el grup de TNIM d'alt risc apareixia una clara desviació cap als tractaments adjuvants, amb una proporció baixa de RTU sola (25,5%) i una clara predominança de la BCG (53,2%), encara que amb variacions considerables entre àrees, des d'un 36,8% a Tenerife a un màxim de 75% a Alacant. Els tractaments quirúrgics més agressius eren incidentals i només en àrees específiques (Barcelona, Tenerife o Astúries). La recomanació aquí seria el tractament amb BCG (Oosterlinck et al. 1999; Oosterlinck et al. 2001; Chopin et al. 2002). En un recull de la pràctica clínica urològica realitzat mitjançant una enquesta postal a Anglaterra, es va recollir que el 45% dels T1 G3 se'ls indicava cistectomia o radioteràpia, un 17% teràpies endovesicals (BCG o citostàtics) i un 38% RTU (Bower BJU). Segons l'enquesta holandesa, el 94,6% rebien una tanda de QT/BCG posterior, un 54,1% se'ls indicava cistectomia i un 34,8% radioteràpia, amb una clara tendència al sobretractament d'aquests grup de pacients (Witjes et al. 2006). Aquestes diferències poden ser degudes a la gran tradició de l'ús de la BCG en el nostre país (Martinez-Pineiro et al. 2002) i als bons resultats obtinguts en el nostre medi.

En l'anàlisi multivariant es va observar que els factors independents per rebre un tractament solament amb RTU eren el sexe masculí, amb edat superior a 71 anys, la tumoració única de menys de 3 cm, de grau I i d'una àrea diferent de Barcelona. Els tres factors tumorals es corresponen amb la definició dels TNIM de baix risc (Oosterlinck et al. 2001), fet que fa pensar en una indicació actualitzada i correcta d'aquest tractament. L'àrea de Barcelona però seguia preconitzant el tractament amb BCG per sobre de les altres.

La utilització de la QT endovesical en la nostra sèrie s'associava del grau II i a la pertinença a certes àrees geogràfiques (Alacant, Tenerife, Astúries). Cal fer esment que el grup de risc intermedi no es pot identificar en cap patró de tractament, fet que suporta la hipòtesi de que aquest grup seria el menys ben tractat (Cecchini et al. 2004).

El tractament de BCG associada a la RTU es va associar a l'edat inferior a 64 anys, la multiplicitat, els graus elevats d'indiferenciació (II i III), l'associació de CIS i la pertinença a l'àrea de Barcelona. El grau III i la presència de CIS són definitoris dels TNIM d'alt risc, en els que es recomana l'ús de la teràpia amb BCG (Oosterlinck et al. 2001).

Els tractaments no estàndard es donaven més a les dones i en tumors de grans dimensions o de mida desconeguda. El fet de que s'administrin més a dones és de difícil d'interpretar. La raó més evident seria la diferent proporció entre sexes, que podria

justificar un excés de zel per part dels uròlegs al tractar les pacients de sexe femení (Puente 2005). Aquesta hipòtesi no ha estat reflectida a la literatura. Per les tumoracions de gran volum seria comprensible que s'associïn a tractaments no habituals, per la superior complexitat del seu maneig mitjançant RTU. La qüestió de la grandària desconeguda pot tenir relació amb que precisament, per haver rebut un tractament fora de l'habitual, no es tingui constància d'aquesta característica.

Les diferències aparegudes en el plantejament terapèutic entre les diferents àrees en estudi eren evidents. En alguns casos aquestes diferències podien ser degudes a pautes terapèutiques més o menys agressives establertes pels professionals d'aquells centres, en d'altres podien ser degudes a la manca de disponibilitat de fàrmacs d'ús endovesical o d'infraestructura que permetés la seva administració. D'una manera o altra, aquestes diferències haurien de permetre, mitjançant la seva anàlisi i la de l'evolució dels casos, saber fins a quin punt l'aplicació de teràpies diferents modificaria, i de quina forma, l'evolució de la malaltia. Això hauria de permetre'ns seleccionar i recomanar l'aplicació de protocols terapèutics estandarditzats en tot l'estat.

6.4.1.2. Tractament del TIM

En global, el tractament més freqüent era la cistectomia (54,4%) seguida de la RTU ± adjuvància i, com a menys freqüent, la radioteràpia ± adjuvància. El tractament recomanat en els TIM és la cistectomia, tot i l'existència de pautes de conservació vesical en casos seleccionats (Jakse et al. 2004). Els valors observats en el nostre estudi eren superiors a altres sèries publicades: 31% (Snyder et al. 2003), 40% (Holmang et al. 1997) o 44% dels casos (Bower et al. 1998).

En els pacients en estadi II, la proporció de pacients tractats amb RTU sola era del 42,7%, amb una àmplia variació entre àrees: d'un mínim a Barcelona (26,9%) a un màxim a Astúries (54,5%). Es mantenia l'ús de la teràpia endovesical en alguns casos, quan el seu valor terapèutic seria nul. La cistectomia s'indicava en un 32% dels casos sola i en un 9,3% més amb associació de quimioteràpia sistèmica. En els estadis més avançats, III i IV, augmentava clarament la indicació de la cistectomia amb les seves variants d'adjuvància. En algunes àrees seguia havent-hi una alta proporció de RTU sola, com a Tenerife (28,6%) i Astúries (42,9%).

Les diferents derivacions urinàries utilitzades no variaven gaire en les àrees d'estudi. Predominava de forma clara la ureteroileostomia cutània tipus Bricker (68,5%). En algunes àrees hi havia més utilització de substitucions vesicals (Barcelona, 33,3%). Les altres formes de derivació eren poc utilitzades. En un estudi comparatiu de la pràctica urològica entre Canadà i els EUA, la proporció d'uròlegs que oferia la possibilitat de

substitució vesical com a primera opció era del 27,1% i del 44,7% respectivament (Chung et al. 2005). No està clar que la substitució vesical sigui una millor derivació urinària que la ureteroileostomia cutània, ja que també té els seus inconvenients, però sí que és una demostració de la capacitat / complexitat de la tècnica quirúrgica i de la disponibilitat dels centres de fer-la. La tendència en totes les cirurgies és a minimitzar els efectes indesitjables de la intervenció i en la derivació urinària, quant és indicada, aquesta minimització s'aconsegueix evitant l'ostomia.

La percepció global és que la cistectomia seria poc aplicada a l'estadi II, on podria aconseguir la curació de la malaltia en una 75-80% dels casos segons les sèries actuals, en les que només un 20% estan infraestadiats (Dinney 2006). En canvi, s'utilitzaria abastament en els estadis més avançats. Això possiblement es justifiqui per la utilització de pautes de conservació vesical, que poden ser útils en casos molt seleccionats de T2 (Solsona et al. 1998). Aquest mateix plantejament va ser descobert en l'anàlisi realitzat al sud-oest d'Anglaterra, on només el 54% dels casos van rebre tractament definitiu (cirurgia o radioteràpia) i els T2 predominaven en el grup de tractament diferit, o sigui, rebien menys tractament definitiu que els estadis superiors (Dickinson et al. 1996). En estadis més avançats, el tractament mitjançant cistectomia milloraria la simptomatologia local però no suposaria un benefici clar en la supervivència, amb taxes de supervivència entre el 20-30% (Dinney 2006).

En l'anàlisi multivariant, un dels factors condicionants de la RTU va ser el sexe femení, a qui paral·lelament s'oferia menys vegades el tractament amb cistectomia, encara que no de forma significativa (p=0,082). L'estadi T2 rebia de preferència RTU sola. La desconeixença de l'estadi N (Nx) també es relacionava amb el tractament amb RTU sola, encara que en aquest cas el factor determinant seria invers ja que serien precisament els casos tractats només amb RTU on seria més probable la desconeixença de l'estadi ganglionar. La cistectomia, en canvi, vindria determinada per l'edat de forma inversa i és lògic que es practiquin menys cirurgies agressives a pacients de més edat (3ª tercilla). En aquest grup d'edat també era en el que es practicava més tractament amb radioteràpia. Aquesta distribució del tractament quirúrgic en funció de l'edat ha estat descrita, en pacients amb el mateix nivell de comorbiditat (ASA 2), amb un 55% de cistectomies en pacients entre 55 i 59 anys fins a un 4% de cistectomies a edats superiors a 85 anys (Prout et al. 2005). Cridava l'atenció l'alta proporció de T3 tractats amb cistectomia respecte els T2 (OR 5,53). Podria ser degut a un intent no expressat o no detectat de pautes de conservació vesical en estadis localitzats. Aquesta diferència es va detectar entre el comportament terapèutic dels uròlegs dels EUA enfront els de Canadà, amb una preferència per la cirurgia radical en els T2 del 74% als EUA enfront d'un 33% a Canadà, justificat per l'ús de teràpies de conservació vesical (Chung et al.

2005). Es realitzaven més cistectomies en els casos que no havien presentat algun episodi previ de recurrència o progressió, mentre que els casos que havien presentat algun episodi previ es tractaven preferentment amb RTU. L'àrea de la Catalunya central indicava poques cistectomies, tractant aquest grup de pacients mitjançant radioteràpia també de forma significativa. Al Regne Unit, davant d'un pacient amb un TIM, un 54% dels uròlegs indicarien radioteràpia, un 44% cistectomia i la resta el remetrien a un oncòleg. Els metges que preferien cistectomia eren els que duien menys temps en exercici (Bower et al. 1998). En general totes les àrees geogràfiques indicaven menys aquest tipus de cirurgia que l'àrea de Barcelona. En cas de presència de M1, la radioteràpia era el tractament més usat en detriment de la cirurgia radical. Aquestes variacions entre àrees s'han detectat en altres treballs, amb indicacions de cistectomia que varien entre un 2% i un 63% dels casos de TIM, fet que suggereix una manca de consens en aquest tipus de tractament (Snyder et al. 2003).

6.4.2. Per categoria d'hospital

6.4.2.1. Tractament del TNIM

La distribució del tipus de tractament indicat segons les categories d'hospital presentava una gran variabilitat en la prescripció de teràpies adjuvants a la RTU. Analitzant aquests casos per grups de risc, hi havia diferències en el grup de baix risc, rebent el 79,6% només RTU als centres bàsics, fet que era coherent amb les recomanacions de no fer tractaments adjuvants en aquest subgrup de pacients (Oosterlinck et al. 2001). Als altres tipus de centre, creixien les indicacions de pautes adjuvants junt a la complexitat del centre.

En el subgrup de risc intermedi, la variabilitat segons el tipus de centre era molt elevada, subratllant la poca definició que existeix pel que fa a tractaments adjuvants en aquest subgrup. Destacava la predominança de l'ús de la BCG en els centres d'alta tecnologia, potser explicable per un millor coneixement d'aquesta teràpia.

En el grup d'alt risc, on la recomanació és la teràpia amb BCG (Oosterlinck et al. 2001), predominava aquest tractament de forma clara però sense superar el 60% en cap tipus de centre.

Les qüestions que poguessin derivar-se de la infraestructura del centre haurien de fer-se manifestes a l'analitzar els resultats per categories d'hospital. Per les dades comunicades, la utilització de la RTU sola o de fàrmacs associats no depenia de la categoria d'hospital. En canvi, sí que podria afectar per la pràctica de cirurgia radical, on es precisa de més infraestructura hospitalària, però que no és un tractament comú en aquest tipus de tumor.

En l'anàlisi multivariant ajustat per categoria d'hospital es manifestava l'ús preferent de la RTU sola i la QT en els centres bàsics de manera semblant a l'ús preferent de la BCG pels centres d'alta tecnologia.

En l'anàlisi combinat de categoria d'hospital i àrea es podia detectar el valor més important de l'àrea pel que fa a la indicació de la RTU sola. L'ús de la QT o la BCG depenia de forma independent de la categoria d'hospital i de l'àrea. Així la indicació d'un tipus de tractament en concret depenia tant del tipus de tumor com de l'àrea on es realitza aquest tractament i del tipus de centre. En l'estudi observacional de l'àrea de Miami sobre els pacients referits a l'hospital universitari, només un 30% dels pacients havien rebut tractament endovesical abans d'arribar a aquesta 'segona opinió', el que podia significar un ús massa reduït de les teràpies endovesicals (Obek et al. 1999). En l'enquesta holandesa no es van detectar diferències entre els tractaments oferts pels hospitals docents i els comunitaris (Witjes et al. 2006).

6.4.2.2. Tractament del TIM

El fet de que el tractament analitzat en les tres grans categories no mostrés diferències entre hospitals, feia pensar en uns criteris bastant homogenis a l'hora de tractar aquest tipus de casos. Quan es va analitzar per estadis, pels pacients en estadi II sorprenia el baix ús de la cistectomia, considerat el tractament estàndard, envers un grup predominant de tractament solament amb RTU, sense relació amb la categoria d'hospital. Tampoc hi havia una predominança de tractaments més agressius en els centres amb més infraestructura sinó al contrari. En els centres d'alta tecnologia apareixia més diversitat d'opcions de tractament, possiblement per la disponibilitat de diferents pautes de QT i l'opció de la radioteràpia. En els estadis III i IV, l'ús de la RTU sola era més freqüent en els hospitals bàsics (33,9%), mantenint-se una molt àmplia variabilitat en l'ús de pautes de tractament associades a la cistectomia entre les diferents categories de centres. Les substitucions vesicals predominaven en els centres d'alta tecnologia, encara que en global les diferències no eren significatives.

En l'anàlisi multivariant del tractament del TIM no s'apreciava que la categoria d'hospital determinés el tractament ofert. A l'incloure la variable àrea en el model, es va observar que aquesta modificava el tipus de tractament, essent la cistectomia molt més freqüent a l'àrea de Barcelona i la radioteràpia més comuna a la Catalunya central.

6.5. Evolució

6.5.1. TNIM (recidiva, progressió a TIM, supervivència)

6.5.1.1. Per àrees

En l'anàlisi univariant (Kaplan-Meier), el sexe femení va demostrar ser una variable de mal pronòstic pel que fa a **recidiva** del TNIM, fet que ja ha estat contrastat prèviament (Shinka et al. 1997; Puente et al. 2003) i que segueix essent objecte d'estudi exhaustiu dins d'aquesta mateixa base de dades per altres investigadors col·laboradors.

L'edat i el tabaquisme no pronosticaven la recidiva tumoral. En canvi, variables com la multiplicitat (>1 tumor), la grandària (>3 cm) i la localització (>1 sublocalització), molt correlacionada amb la multiplicitat, augmentaven el risc de recidiva tal com es descriu en altres sèries (Kurth et al. 1995; Millán-Rodríguez et al. 2000; Sylvester et al. 2006).

Les variables tumorals (T, G o combinades T/G) també es relacionaven amb diferents riscs de recidiva. Els grups de risc, resultants de la combinació dels factors tumorals amb els morfològics, mostraven corbes Kaplan-Meier diferenciades i de forma coherent al comportament esperat d'aquests grups, tot i que cridava l'atenció les diferències poc aparents entre els grups intermedi i d'alt risc. Aquests resultats eren comparables als descrits per altres grups (Millán-Rodríguez et al. 2000; Oosterlinck et al. 2001) .

El tipus de tractament indicat no incidia en el risc de recidiva en l'anàlisi univariant. Les àrees de procedència dels casos definien riscs diferents de recidiva, agrupant-ne les àrees d'Alacant, Tenerife i Barcelona amb millor evolució que Catalunya Central i Astúries.

Les estimacions no ajustades del risc proporcional era d'un 56% d'increment pel sexe femení, un 82% pels tumors múltiples, un 40% pels de més de tres centímetres, un 29% pels GII i un 43% pels GIII.

El model multivariant ajustat per àrea definia com a variables independents de pronòstic de recidiva el sexe femení (HR= 1,49, IC95% 1,11-2,00), la multiplicitat (HR= 1,93, IC95% 1,53-2,43), la grandària superior a 3 cm (HR= 1,53, IC95% 1,12-2,09) i el tractament amb BCG (HR= 0,66, IC95% 0,49-0,89). La variable àrea no mostrava un valor significatiu en del model ajustat. En la sèrie de la Fundació Puigvert (Millán-Rodríguez et al. 2000), en el model ajustat de recidiva coincidien com a factors predictius independents la multiplicitat (HR= 2; IC95% 1,6-2,4), la grandària superior a 3 cm (HR=

1,65, IC 95% 1,3-2) i el tractament amb BCG (HR= 0,39, IC 95% 0,27-0,56). No apareixia el sexe femení, que sí que era factor de mal pronòstic en una altra sèrie (Shinka et al. 1997). El model de recidiva de l'altra gran sèrie publicada incloïa l'estadi T1 (HR= 1,49), l'extensió tumoral en nombre d'àrees afectades, la multiplicitat (HR= 1,31) i el tractament amb instil·lacions (HR= 0,65) (Kiemeney et al. 1993) (veure taula 6.5.1.1.a).

Destaca l'increment en el risc de recidiva del sexe femení. Aquest comportament també es va detectar en la sèrie de Arrizabalaga, amb un RR de 1,22 (0,98-1,52) (Arrizabalaga Moreno et al. 2001). No queda clar quins factors són determinants en aquest increment. No hem pogut detectar en les nostres dades canvis remarcables en les característiques tumorals, en el procés diagnòstic o en el tractament del TNIM de les pacients, que alhora són variables incloses en el model. Una teoria seria l'efecte immunosupressor dels estrògens (Shinka et al. 1997). Un altre factor evident seria la baixa freqüència de tumor vesical en les dones en el nostre àmbit. Això associat a que les dones en el nostre país són menys fumadores, podria condicionar que el percentatge de tumoracions vesicals no relacionades amb el tabac en les dones fos més alt i que aquestes tumoracions tinguessin un comportament diferent, més recurrent.

És lògica la relació de la recidiva amb la multiplicitat i la grandària superior als 3 centímetres, que a part de ser factors reconeguts en la literatura (Kiemeney et al. 1993; Kurth et al. 1995; Millán-Rodríguez et al. 2000), s'han establert com a variables definitòries dels grups de risc i determinants del tractament (Oosterlinck et al. 2001).

Taula 6.5.1.1.a. Comparació dels factors predictors de recidiva en diferents sèries (risc proporcional).

Factors predictors de recidiva (HR)	(Kiemeney et al. 1993)	(Millán-Rodríguez et al. 2000)	(Sylvester et al. 2006)	EPICURO
Sexe femení	-	-	-	1,49
Multiplicitat	1,31	2	1,56	1,93
> 3cm	-	1,65	1,54	1,53
BCG	0,65	0,39	-	0,66

El darrer factor, el tractament amb BCG, té reconegut valor en la prevenció de la recidiva en diversos assaigs clínics al·leatoritzats i revisions per metanàlisi (Lamm et al. 2000; Shelley et al. 2001; Bohle et al. 2003; Shelley et al. 2003) a diverses pautes i dosis

(Martinez-Pineiro et al. 2002). El que no s'havia evidenciat mai és que a qualsevol dosi o pauta seguís essent beneficiosa. Això aniria a favor d'un efecte protector de la recidiva molt important, que es mantindria fins i tot independentment de l'esquema terapèutic.

En l'anàlisi univariada de la **supervivència lliure de progressió a TIM** es van mostrar significatives les variables sexe, multiplicitat, localització, T, G, i T/G combinada, grups de risc i el tractament. En la sèrie descrita per (Millán-Rodríguez et al. 2000) ho eren la grandària, multiplicitat, T i G, i la presència de CIS associat. Destacaven les corbes de la variable T (HR= 8,54 pels T1 (IC95% 4,88-14,93) i de 23,62 (IC95% 5,5-101,33) pels Tis) i del grau III (HR= 6,20, IC95% 3,08-12,5). Per grups de risc, destacava negativament la corba del grup d'alt risc.

Pel que fa a les corbes de la progressió segons tipus de tractament, s'observava un pitjor pronòstic pels casos en tractament amb BCG. Aquest tractament és el recomanat en els casos de més risc de progressió (Oosterlinck et al. 2001) i això podria haver seleccionat els casos tributaris d'aquest tractament. L'anàlisi multifactorial hauria d'esclarir el valor i la significança d'aquestes diferències.

No es van apreciar diferències pel que fa a progressió segons l'àrea d'origen del cas.

En l'estimació de les probabilitats de risc, variable per variable, prenien magnitud aquestes diferències expressades per les corbes de Kaplan-Meier. Així, el sexe femení tenia un risc de 1,93 de progressió (IC 95% 0,99-3,74), l'edat mostrava una tendència a fer créixer el risc de progressió, tot i que sense ser significativa, i la multiplicitat, el grau III i el tractament no estàndard també empitjoraven aquest risc.

En l'anàlisi multivariant, les variables amb valor pronòstic per la progressió a TIM de forma independent, van ser la multiplicitat HR=2,07 (IC95% 1,16-3,72), l'estadi T (Ta<T1<Tis) i l'àrea de Tenerife, amb una HR= 0,30 (IC95% 0,10-0,88). La multiplicitat és un clar factor relacionat amb el risc de progressió (Millán-Rodríguez et al. 2000). En la sèrie de la Fundació Puigvert, aquest HR per multiplicitat era molt similar al de la nostra sèrie (HR=1,9, IC95% 1,1-3,2), essent les altres variables pronòstiques el grau III (HR=19,9, IC95% 2,6-150), la grandària superior a 3 cm (HR=1,7, IC95% 1-3), el CIS associat (HR=2,1, IC95% 1,1-4) i els tractaments intravesicals (BCG HR=0,3, IC95% 0,1-0,7). En la sèrie holandesa (Kiemeney et al. 1993), el model de progressió incloïa l'estadi T1 (HR = 1,75), el grau (II HR= 1,7 i III HR= 2,66), la multiplicitat (HR=2,58) i la presència de CIS (HR=1,89). En la nostra sèrie l'estadi T, tant el T1 com el Tis eren clarament pronòstics amb una HR=7,18 (IC95% 3,95-13,04) i una HR= 10,90 (IC95% 1,44-82,28) respectivament. En la sèrie de la Puigvert, l'estadi T no era una variable

independent, ni tan sols significativa en l'anàlisi univariant, fet sorprenent i que tradueix que en el seu medi aquesta variable no és discriminatòria pel pronòstic com ho és en la nostra i en les altres sèries publicades (Kiemeney et al. 1993; Sylvester et al. 2006). En el darrer article de la EORTC, els factors predictors de progressió van ser la multiplicitat (HR=1,70, IC 95% 1,29-2,03), la mida superior a 3 cm (HR= 1,89, IC95% 1,40-2,55), el T1 (HR= 2,19, IC 95% 1,67-2,86), la presència de CIS (HR= 3,41; IC 95% 2,32-5,01) i el grau III (HR=2,67; IC 95% 1,99-3,59). En el model de l'estudi Epicuro, el grau III no estava inclòs tot i ser significatiu en l'anàlisi univariant, possiblement pel pes més important del factor T de cara al pronòstic i l'associació molt clara de les dues variables en la progressió (veure taula 6.5.1.1.b).

Taula 6.5.1.1.b. Comparativa dels factors predictors de progressió (risc proporcional, HR)

Factors predictors de progressió (HR)	(Kiemeney et al. 1993)	(Millán-Rodríguez et al. 2000)	(Sylvester et al. 2006)	EPICURO
Multiplicitat	2,58	1,9	1,7	2,07
T1	1,75	n.s.	2,19	7,18
G3	2,66	19,9	2,67	n.s.

El factor CIS associat no seria comparable si tenim en compte que en la nostra sèrie s'ha usat, per l'anàlisi del seguiment, la categorització tumoral feta pel centre coordinador, que es va fer a partir de nous talls dels blocs de parafina oferts pels centres participants, sense mostres del teixit peritumoral o de biòpsies normatitzades de la mucosa. Per això, la variable CIS associat no existeix en la revisió i només està diferenciada la categoria de Tis que, de forma lògica, és molt menys freqüent, i presenta un gran impacte en el risc de progressió.

No és d'estranyar que el tractament amb BCG no surti com a variable independent. En assaigs controlats no ha estat demostrat, fins recentment i en pautes de manteniment, un efecte beneficiós pel que fa a progressió (Sylvester et al. 2002).

El darrer anàlisi practicat en els TNIM va ser sobre la **mortalitat càncer-específica**. Per l'estudi de mortalitat es va definir una nova variable, el nombre d'episodis previs de recidiva o progressió, que va mostrar una clara relació amb la supervivència. En les corbes de Kaplan-Meier apareixia una mortalitat diferenciada en funció de la T (HR= 6,26 (IC 95% 3,25-12,04) pel T1; HR= 8,26 (IC 95% 1,1-62,1) pels

Tis), el grau (HR 4,83 (IC 95% 2,16-10,79) pel GIII), el tractament no estàndard (HR 3,51 (IC 95% 1,3-9,48)) i el nombre d'aconteixements previs (HR=4,85 (IC 95% 2,07-11,35) per un episodi i HR=7,31 (IC 95% 3,2-16,7) per més d'un).

L'alta mortalitat dels tractaments no estàndards es podria explicar pel fet de tractar-se de casos més complexes/greus on hauria calgut sortir de les pautes habituals o bé com que, en pacients similars, l'ús de teràpies fora de la ortodòxia augmentaria el risc de mortalitat.

En l'anàlisi multivariant ajustat per àrea, les variables pronòstiques independents per la mortalitat càncer-específica, van ser l'estadi T1 (HR 7,20) i el fet d'haver sofert algun episodi previ de recidiva o progressió (1 episodi, HR 4,01 i >1 episodi HR 8,35). Aquests resultats són similars al d'altres sèries (Millán-Rodríguez et al. 2000) on són factors pronòstics de supervivència el grau III (HR 14, IC 95% 1,8-109), al mateix temps que la presència de CIS (HR 3; IC 95% 1,4-6,6). En l'estudi de Flamm (Flamm et al. 1990) ho eren la presència de CIS (p<0,001), l'absència de reacció inflamatòria pel tumor (p=0,021) i el grau III (p=0,044). El poc valor de la presència de CIS en la nostra sèrie pot ser deguda a la baixa freqüència d'aquest paràmetre en els nostres casos o bé a la molt alta (19%) en la sèrie de la Fundació Puigvert, potser explicable en part pel fet de practicar biòpsies múltiples normatitzades a tots els casos (veure taula 6.5.1.1.c).

El T1 demostra ser, excloent el Tis que no era significatiu per la baixa freqüència, l'estadi més agressiu entre els TNIM i que es relaciona amb la mortalitat. Això, associat a una freqüència més alta d'aconteixements, definirien un tipus de pacient (T1 recurrent) que podria beneficiar-se de tractament més agressius abans que la malaltia afectés a la seva supervivència. El fet que la mortalitat s'incrementi amb el nombre d'episodis (recurrència o progressió) dibuixa una línia creixent de mortalitat en funció d'aquests successos que aniria d'acord al pensament de que la malaltia recurrent té un pitjor pronòstic.

La variable àrea no tenia un valor pronòstic independent pel que feia a la supervivència.

Taula 6.5.1.1.c. Comparativa dels factors predictors de mortalitat (risc proporcional, HR)

Factors predictors de mortalitat (HR)	(Flamm et al. 1990)	(Millán-Rodríguez et al. 2000)	EPICURO
T1	n.s.	n.s.	7,2
G3	p=0,044	14	n.s.
Episodis previs =1	-	-	4,01
CIS associat	p<0,001	3	-

6.5.1.2. TIM (supervivència)

Les diferents corbes de supervivència van mostrar diferències estadísticament significatives en les següents variables: edat, tabaquisme, T, N, M, estadi i nombre de episodis previs.

Pel que respecta a l'edat, la tercera tercilla presentava un risc un 76% més alt de morir per causa del tumor. El tabaquisme mostrava unes corbes diferenciades (log-rank, p=0,048) amb un risc més alt pels ex-fumadors (HR 1,29, IC 95% 0,75-2,22), que es podria justificar per un pitjor estat de salut d'aquest grup enfront dels fumadors actius. Les corbes d'estadi T estaven clarament separades, amb uns riscos de 1,94 pels T3 i de 3,43 pels T4, que valida la classificació TNM com a pronòstica (Hermanek et al. 1997). La categoria N també representava riscos creixents, destacant el valor ominós de la categoria Nx per sobre de la N0 (69% d'increment de risc de mort per càncer vesical). Caldria reflexionar perquè aquests casos són Nx i perquè no es van classificar, ja que suposa un risc clar de pitjor supervivència. L'estadificació N és necessària i esdevé clau en el plantejament terapèutic posterior del cas. En el cas de la cistectomia, s'ha demostrat el valor pronòstic de la limfadenectomia extensa per sobre de la realitzada només amb intenció d'estadificació (Herr et al. 2002). La mateixa reflexió es podria fer de la categoria Mx (HR 2,58) i M1 (HR 4,93), on el fet de no estudiar els malalts per etiquetar-los de M0 o M1, o que aquesta informació no es transcrigui, demostra ser un factor de pitjor pronòstic. També podria donar-se la situació de casos amb tan mal pronòstic per altres factors no controlats que no reben estudis d'extensió complerts.

Dins de les corbes univariants cal destacar que, tot i tractar-se d'un estudi no controlat, és visible el valor protector de la cirurgia radical en la supervivència (HR 0,63, IC 95% 0,42-0,94).

La QT en el càncer vesical s'usa pel tractament dels pacients amb disseminació ganglionar o a distància, obtenint supervivències entre 9 i 33 mesos depenent de la presència d'altres factors de risc (Rosenberg et al. 2005). S'ha estudiat de fa temps el possible valor beneficiós de la QT associada al tractament quirúrgic i s'ha publicat el benefici de la QT neoadjuvant amb l'increment de la supervivència dels pacients amb tumoracions infiltrants (T2-T4a, N0, M0) sotmesos a cistectomia de 44 mesos a 77 (p=0,006) (Grossman et al. 2003) tot i que aquestes dades no han convençut l'opinió urològica i oncològica en general. El risc augmentat de la cistectomia associada a QT s'ha d'interpretar com a degut a un biaix de selecció dels casos amb més mal pronòstic.

En el model ajustat, les variables pronòstiques independents van ser el desconeixement de la grandària, els valors T i M, el nombre de recidives/progressions, el tractament i l'àrea. El fet de no fer constar la grandària tumoral podria ser degut a un biaix de selecció de tumoracions múltiples de mesures diverses, que dificultaria la categorització. Tenint en compte el valor negatiu d'aquesta desconeixença, seria molt important una bona recollida de la informació clínica sense obviar cap característica. Es mantenia com a variable pronòstica independent la categoria T de forma progressiva, amb un increment de risc del 2,39 pels T3 (IC 95% 1,45-3,93) i de 4,40 pels T4 (IC 95% 2,74-7,08), de forma coherent amb el valor d'aquestes variables pronòstiques. El mateix succeïa amb la variable M, amb una HR=5,16 (IC 95% 2,94-9,05) per la categoria M1. Pel que fa al nombre d'aconteixements previs abans de la mort pel càncer, semblava que el fet d'haver-ne sofert un (HR 1,86; IC 95% 1,22-2,83) incrementaria la mortalitat més que no haver-ne tingut cap, possible manifestació de formes de malaltia més agressiva.

El tractament estàndard a Europa i als EUA pels TIM segueix essent la cistectomia radical. Tot i que aquests tractaments no van ser avaluats si van ser indicats com d'intenció curativa o pal·liativa en cap de les categories (cistectomia o radioteràpia), es demostra clarament el benefici de la cirurgia. Existeixen sèries de RTU sola (Solsona et al. 1998) i de radioteràpia sola (Matos et al. 2000) com a tractament electiu d'intenció curativa amb bons resultats, tot i que partien de grups seleccionats de casos. Aquí podríem incloure una bona part dels T2 que no se'ls va indicar cistectomia en la nostra sèrie. La majoria de sèries publicades dels bons resultats de la cistectomia provenen de centres de gran volum i alta experiència (Stein et al. 2001), fet que els feia poc traslladables a la vida real. Els estudis referits al volum de cistectomies dels centres descriuen un millor pronòstic i menors complicacions als centres amb més de 10 cistectomies per any (Elting et al. 2005). Per altra banda, cada cop existeix més evidència del valor beneficiós de la cistectomia radical també en contexts menys controlats (Holmang et al. 1997; Schrag et al. 2005) que acompanyen els nostres resultats i que haurien de convèncer als més escèptics enfront els tractaments quirúrgics radicals.

L'àrea d'Alacant mostrava un gran efecte protector pel que fa a la supervivència. El factor diferencial del tractament semblaria ser el major ús de la radioteràpia amb adjuvància en els estadis II i de la cistectomia sense adjuvància en els estadis III-IV. De totes maneres, el nombre de casos era petit dins dels subgrups, fet que faria possible que hi pogués haver alguna variable no controlada que diferenciés aquella zona.

6.5.2. Per categoria d'hospital

6.5.2.1. TNIM (recidiva, progressió a TIM, supervivència)

L'evolució lliure de **recidiva** segons la categoria d'hospital mostrava una gràfica amb un pronòstic millor pels casos provinents de centres d'alta tecnologia. L'estimació d'aquest risc de forma univariant era d'un 33% menor respecte els centres bàsics (p=0,056).

El model multivariant ajustat per categoria d'hospital incloïa les variables de sexe, multiplicitat, grandària i tractament. El sexe femení, amb un risc augmentat de recidiva ja estava referenciat en altres sèries (Shinka et al. 1997) amb una HR de 2,98 (1,27-6,99) respecte el nostre valor de 1,53 (IC 95% 1,14-2,06). La multiplicitat en aquesta sèrie del Japó no era un factor pronòstic independent i la grandària es comportava de forma paradoxal i inversa, amb riscos més elevats per les tumoracions de mida menor a 3 cm que no les de més de 3 cm. En canvi, en la sèrie de la Fundació Puigvert, tenien resultats més comparables en aquestes categories a les nostres HR de 1,93 i 1,48 (per la F. Puigvert, HR de 2 i 1,65 respectivament) (Millán-Rodríguez et al. 2000). El tractament, tant amb BCG com amb QT endovesical, eren protectors (per BGC, HR 0,67) de manera similar al que succeïa a aquella sèrie (HR 0,39) .

La categoria d'hospital no era una variable pronòstica independent en el model, fet que podria significar la poca transcendència del tipus d'hospital una vegada s'ajusta pel tipus tumoral, el tipus de tractament i el sexe.

El darrer model multivariant, amb la inclusió de les dues variables en estudi, àrea i categoria d'hospital, no va modificar en excés les variables predictores. Sí que quedava clara la poca transcendència, pel que fa a recidiva, de l'àrea d'origen o la categoria d'hospital de cada cas.

Les corbes de Kaplan-Meier per la **progressió** a infiltrant mostraven una tendència a millor pronòstic dels centres bàsics. L'estimació d'aquest valor pronòstic mostrava pels hospitals de referència una HR= 2,63 (IC 95% 1,21-5,73) i pels d'alta tecnologia una HR= 1,99 (IC95% 0,99-3,99). Podria estar relacionat amb una selecció d'un major nombre de tumors més agressius en els centres de més capacitat tècnica.

En el model de regressió multivariant ajustat per categoria d'hospital, aquesta variable deixava de tenir significança, essent les variables predictores independents la multiplicitat (HR 1,97) i l'estadi T (HR per T1= 6,84; per Tis 10,14).

El model ajustat per àrea i categoria d'hospital mantenia com a variables pronòstiques les mateixes, no essent significatives les categories d'hospital ni les àrees, exceptuant Tenerife. Aquesta àrea mostrava un risc un 74% menor que l'àrea de referència (Barcelona). Això aniria en suport al fet que el pronòstic diferent depengui més del tipus tumoral que del tipus d'hospital o l'àrea d'origen, excepte a Tenerife, on factors no detectats protegeixen de progressió.

La **mortalitat** per aquest grup de tumors presentava una corba de supervivència superior pels centres bàsics. Aquí sí que aquesta característica diferencial s'incorporava al model, juntament amb l'estadi T i el nombre d'episodis previs i que era factor pronòstic independent, fet que podria explicar-se per tractar pacients amb menys comorbiditat o risc quirúrgic, factors no controlats en l'anàlisi. A l'incloure la variable àrea al mateix model predominava encara més el valor del tipus de centre amb un risc superior pels centres d'alta tecnologia (HR 5,58; IC 95% 2,11-14,71). Podria ser que els pacients amb més risc quirúrgic o superior comorbilitat es remetessin als centres de més tecnologia, justificant així l'increment del risc de mort.

6.5.2.2. TIM (supervivència)

Les corbes de **supervivència** mostraven unes grans diferències entre categories d'hospital. L'estimació del poder protector de la categoria dels centres d'alta tecnologia de forma univariant era d'un 0,57 respecte els centres bàsics. Aquest resultat era oposat al que succeïa en els TNIM i s'explicaria per la diferència en els procediments usats pel tractament de cada tipus de tumor. Els tractaments del TIM són més agressius i amb més potencial de complicacions, però els centres de més tecnologia presenten més volum de cistectomies, fet que s'ha publicat com a protector. Hi ha una supervivència superior al procediment quirúrgic en els pacients sotmesos a cistectomia als centres de gran volum, amb una OR de 0,35 i un índex menor de complicacions (OR=0,53) (Elting et al. 2005) encara que això no permet extrapolar-ho als nostres resultats, ja que hem analitzat la supervivència càncer específica i no la relacionada únicament amb la cirurgia.

En el model multivariant ajustat per categoria d'hospital, les variables predictores van ser la grandària, la T, la N, la M, el nombre d'episodis previs, el tractament i la categoria d'hospital. La incorporació de l'àrea en el model modificava aquest, fent desaparèixer el valor pronòstic de la categoria N i del tipus d'hospital, possiblement per una distribució diferenciada d'aquests entre les àrees.

6.6. Limitacions de l'estudi

La limitació principal de l'estudi pel que fa al seu valor clínic és que no està aleatoritzat de cara a poder fer una valoració comparada de diverses pautes diagnòstiques, mètodes de tractament i règims de seguiment. Això és degut al seu disseny. La informació va ser recollida de cara a realitzar un estudi epidemiològic cas-control i no un de clínic. Evidentment aquesta informació epidemiològica necessitava d'una correlació clínica per poder-la validar i les dades clíniques es van recollir de forma molt acurada.

Pot mancar l'anàlisi d'alguna part de la informació clínica que sí que es va recollir però no s'ha introduït en l'anàlisi definitiu, com ara els resultats analítics o la patologia associada. Aquesta informació va ser obviada per poder disminuir el nombre de variables estudiades, restringint-ne a les més transcendents.

En l'estudi anatomopatològic del panell revisor no es va catalogar la presència de CIS associat en els tumors papil·lars, que sí que s'ha recollit en molts informes dels hospitals. Aquest factor però no hagués tingut gran significança pel baix nombre de casos que van aportar BMN.

Hem trobat a faltar informació sobre les característiques particulars dels hospitals relacionades amb el maneig dels pacients amb càncer de bufeta. Es van sol·licitar els protocols d'estudi, terapèutics i de seguiment però no varem obtenir informació ben estructurada al respecte. Semblaria que aquestes pautes vénen determinades pels criteris particulars dels uròlegs en la majoria de centres, sense disposar d'una ordenació de les pràctiques clíniques o del coneixement establert.

No s'han estudiat les diferents pautes de seguiment emprades segons els centres. El seguiment actualitzat s'ha fet valorant la recidiva, progressió o mort i no permeten analitzar si un seguiment diferent pot modificar l'evolució de la malaltia.

L'estratègia analítica és parcial. Els estudis epidemiològics cada vegada més es traslladen als anàlisis multinivell, que no hem pogut dur a terme en el nostre cas.

6.7. Avantatges de l'estudi

Entre les avantatges de l'estudi remarquem:

1) Els casos es van recollir de forma prospectiva i consecutiva en un marc de 18 hospitals de distintes categories i de 5 àrees geogràfiques culturalment diferents de l'estat espanyol. Aquest fet proporciona un retrat de la situació real del tumor vesical en

el nostre àmbit, reflectant fidelment la realitat del dia a dia quant al maneig d'aquesta malaltia.

2) L'estudi va incloure un gran nombre de casos en un temps molt reduït (1998-2001), pel que els canvis d'estratègies diagnòstiques, terapèutiques i de seguiment dels pacients són mínimes, si no descartables, durant el període d'estudi.

3) No hi ha cap estudi sobre càncer de bufeta d'aquesta grandària que es plantegi l'anàlisi descriptiva de totes aquestes variables clíniques, així com de la seva variabilitat segons àrees geogràfiques i categories d'hospital, en el nostre entorn.

4) La grandària de l'estudi li confereix una potència estadística adequada per a ser concloent en la majoria dels resultats.

5) El seguiment de la cohort de casos es fa anualment per contacte personal amb els pacients i revisió dels registres hospitalaris. Aquest és d'una gran exhaustivitat amb solament un 1,6% de perduts del seguiment l'any 2005.

6) El tractament estadístic ha estat molt acurat i la interpretació dels resultats molt cautelosa.

7) El coneixement que es deriva dels resultats d'aquest treball és d'una importància capital per als gestors de Plans de Salut en les CCAA i a nivell nacional.

6.8. Repercussions dels resultats i aplicabilitat

Els resultats permeten mostrar que en general la pràctica urològica a Espanya està actualitzada i a un nivell pronòstic igual o millor que altres sèries publicades. Si això és així, fins i tot amb tota aquesta variabilitat de pràctica, vol dir que el maneig que es fa de la neoplàsia vesical aconsegueix modificar de manera positiva la història natural d'aquesta malaltia.

Els resultats del nostre estudi defineixen unes pautes diagnòstiques més habituals, amb l'ús bàsic de l'ecografia, malgrat els seus dèficits, amb una constatació del poc valor de la UIV en el diagnòstic inicial i la baixa transcendència de l'ús de la TC i de la gammagrafia òssia en els TNIM. Pel que fa als TIM, es defineix com a coherent el patró habitual d'estudi mitjançant l'ús de la TC i, en menor magnitud, de la gammagrafia òssia. Cal un esforç per part dels uròlegs de prendre consciència i transmetre aquesta realitat per delimitar amb més precisió els patrons d'estudi òptims per cada tipus de tumor. Això té repercussió directa en la demora en el diagnòstic i en el cost d'aquest per la nostra sanitat, que segueix essent de tots.

Pel que fa al tractament, en el cas dels TNIM, existeix una variabilitat molt alta en els tractaments oferts, encara que l'anàlisi global per grups de risc mostra una aplicació prou coherent amb els protocols establerts en la comunitat urològica. En el cas dels TIM, destaca el baix ús de la cistectomia i la variabilitat elevada pel que fa a les pautes adjuvants administrades. Els protocols existents, tot i tenir un nivell d'evidència de poca qualitat (consell d'experts) haurien de ser d'ús sistemàtic per poder obtenir, grup per grup de pacients, els millors resultats possibles. No ens podem conformar amb menys.

Es defineixen unes pautes clares de tractament vinculades a millor pronòstic, tan pel que fa als TNIM com als TIM. Es valida la classificació d'aquests tumors en els tres grups de risc de la EAU. En el cas dels tumors de baix risc, és vàlid el maneig solament amb RTU, sense menystenir la possibilitat d'usar una dosi immediata de QT endovesical, en aquest i en tots els grups de risc, per reduïr encara més el risc de recidiva. Queda en evidència en el nostre estudi el pitjor comportament dels tumors de risc intermedi, possiblement degut a la gran variabilitat en el seu maneig, presentant un índex de recidiva superposable als d'alt risc. Pels tumors d'alt risc, és evident el benefici del tractament amb BCG, independentment de la pauta de dosi i intervals utilitzats pel que fa a la recidiva, però no a la progressió. Pel que fa als TIM, es demostra el clar benefici de la cistectomia independentment de l'estadi clínic.

L'àrea geogràfica on es rep assistència té un valor molt important pel que fa a les pautes diagnòstiques usades, en el tipus de tractament ofert en els TNIM i en els TIM, i en el pronòstic pel que fa a supervivència càncer-específica dels TIM.

La categoria d'hospital afecta també en l'ús de proves diagnòstiques, en el tractament del TNIM i en la seva supervivència càncer-específica, tan dels TNIM com dels TIM.

En global, incorporant a l'anàlisi les variables d'àrea i categoria d'hospital, pel que fa a les diferents opcions de tractament del TNIM, són factors independents tant l'àrea com la categoria d'hospital. Pel tractament del TIM, és un factor independent l'àrea. Pel que fa a la supervivència, la mortalitat càncer-específica dels TNIM depèn de la categoria d'hospital, mentre que pels TIM, hi ha una tendència predominant de l'àrea.

Basant-se en els resultats obtinguts podríem recomanar, com a esquemes de tractament amb millor pronòstic, l'estratificació del tractament del TNIM per grups de risc. Pel grup de baix risc, la RTU sola seria un tractament correcte. Pel grup de risc intermedi, caldria incrementar l'ús de pautes endovesicals, amb un lleuger avantatge de la BCG per sobre de la QT. Per grup d'alt risc, les pautes de BCG serien les recomanables.

Aquests tractaments demostren un efecte reductor en l'índex de recidiva, encara que no modifiquen el risc de progressió a TIM o de mort. Pels TIM, caldria un esforç per l'ampliació de la indicació de cistectomia. Es demostra amb claredat el seu efecte beneficiós per tots els estadis clínics. La homogeneïtzació dels tractaments en els diferents hospitals permetria igualar els millors resultats en cada àrea analitzada, un cop vist que no depèn dels mitjans a disposició per la categoria del centre.

Hem volgut extreure de la informació clínica, dades que permetessin donar coneixement de com és el maneig dels tumors vesicals en el nostre medi aprofitant el poder estadístic de la mostra. La pràctica clínica diària està sotmesa a múltiples variants en totes les escales: des de l'administració, a l'hospital, els professionals de cada servei, personals del pacient i els inherents a una malaltia maligna. Totes aquestes variables no controlades podrien explicar algunes de les diferències apreciades i el nostre deure com a coneixedors de la informació, és analitzar-la i fer-la extensiva a la comunitat urològica en particular i mèdica en general. És mitjançant la revisió de la nostra feina diària com podem aprendre i fer avançar la pràctica mèdica per obtenir cada dia millors resultats.

1.1. El malalt tipus de l'estudi EPICURO és un home, de 66 anys, casat, amb estudis primaris incomplerts, ex-fumador, de tabac negre i amb un període d'ús de tabac superior a 40 anys.

1.2. El tumor més comú en aquesta sèrie és únic, localitzat fora del trígon, d'aspecte papil·lar amb base sèssil i menor de 3 cm. L'estadi predominant segons els hospitals és un T1 mentre que pels revisors és un Ta. L'estadi N predominant és Nx pels TNIM i N0 pels TIM. La histologia és transicional en la gran majoria de casos i el grau predominant és el III, amb una incidència de CIS molt baixa. Els resultats predominants de la tinció immunohistoquímica de p53 mostren una intensitat moderada (++) i un percentatge inferior al 20% de cèl·lules positives tan per l'anticòs DO7 com pel 1801.

1.3. El procediment diagnòstic més utilitzat pels TNIM és l'ecografia o la urografia. Pels TIM s'usa, a més, la TC i la gammagrafia òssia.

1.4. El procés terapèutic dels TNIM varia en funció del grup de risc. Els grups de baix i risc intermedi reben tractament amb RTU sola. El grup d'alt risc rep preferentment tractament amb BCG endovesical.

Els TIM reben com a tractament preferent la cistectomia amb una derivació tipus Bricker.

1.5. Quant a l'evolució del càncer de bufeta del nostre estudi:

Un 35,2% dels TNIM presenten recidiva als 4,8 anys de seguiment. El percentatge és significativment major en les dones vs. homes, els tumors múltiples de més d'una sublocalització vs. els d'una localització sola, els Tis, i augmenta en funció del grau de diferenciació i grups de risc. El tractament amb BCG i amb QT disminueix el risc de recidiva de forma independent.

Un 5,4% dels TNIM progressen a TIM als 6,5 anys de seguiment. El percentatge és significativament major en els tumors que ocupen més d'una sublocalització vesical vs. els d'una sola sublocalització, els T1 o Tis vs. els Ta, els de grau III vs. graus I i II, els del grup d'alt risc i els que han rebut tractaments no estàndard.

Un 3,8% dels casos amb TNIM moren per càncer de bufeta als 7 anys de seguiment. El percentatge augmenta significativament amb l'edat, i és major en els estadis T1 o Tis vs.Ta, grau III vs. graus I i II, en el grup d'alt risc, en els pacients tractats de forma no estàndard i en els pacients que han presentat un o més d'un episodi posterior de recidiva o progressió.

Un 41,3% dels TIM moren per càncer de bufeta als 4 anys de seguiment. El percentatge augmenta significativament amb l'edat i és major en els tumors de grandària tumoral desconeguda, amb estadis T3/T4, Nx/N+ i Mx/M+. També és més elevada en els pacients que han presentat ≥1 episodi de recidiva o progressió. La mortalitat disminueix de forma significativa i independent en els que han rebut tractament amb cistectomia.

2. Existeixen diferències significatives segons:

2.1 L'àrea geogràfica en l'edat al diagnòstic, el nivell d'estudis, l'hàbit tabàquic i el tipus de tabac consumit pels pacients diagnosticats de nou de càncer de bufeta. La morfologia de la base i la grandària tumoral, la presència de múscul a la biòpsia, la categorització T per hospitals, la diferenciació Nx/N0 i Mx/M0, el grau cel·lular i les característiques moleculars, també mostraren diferències segons l'area geogràfica de procedència dels casos.

2.2 El tipus d'hospital en el nivell d'estudis, tipus de tabac, grandària tumoral, presència de múscul en la biòpsia, estadi T per hospitals, categorització Nx/N0 i Mx/M0, grau de diferenciació per hospitals, CIS associat i positivitat per DO7.

3. La variabilitat diagnòstica és explicada majoritàriament per l'àrea geogràfica, preferint l'ecografia a la Catalunya central, la TC i la gammagrafia òssia a l'àrea de Barcelona i la UIV a Tenerife. La categoria del centre fa més comú l'ús de l'ecografia i de la gammagrafia als centres de referència.

4. La variabilitat en el tractament dels TNIM ve determinada per les àrees geogràfiques de forma molt important, predominant la RTU sola a totes les àrees excepte a Barcelona, on s'ofereix la RTU+BCG. La RTU+QT s'utilitza de forma significativament superior a Alacant, Tenerife i Astúries. Per tipus d'hospitals, els centres de referència utilitzen menys la RTU sola i la RTU+QT i els d'alta tecnologia usen més la RTU+BCG. Pel que fa als TIM, l'àrea de Catalunya central realitza menys cistectomies i més radioteràpia que la resta. Per tipus d'hospital, no hi ha diferències en els tipus de tractament.

5. El risc de recidiva tumoral no presenta diferències segons l'àrea geogràfica ni el tipus d'hospital. El risc de progressió a TIM és significativament inferior a l'àrea de Tenerife i no mostra variabilitat per tipus d'hospital. El risc de mort per TNIM no s'associa a l'àrea geogràfica però és més elevada als centres d'alta tecnologia. Pels TIM, el risc de mort és més baix a l'àrea d'Alacant i als centres d'alta tecnologia.

La important variabilitat en el plantejament diagnòstic i terapèutic del tumor de bufeta al nostre país ens ha permès confirmar, com a producte secundari de la tesi, l'efecte protector de la BCG en la reducció de la recidiva del TNIM i de la cistectomia en disminuir la mortalitat del càncer de bufeta en els TIM en un estudi que reflexa la realitat del maneig dels pacients amb aquest tumor en el nostre medi.

- Abdel-Fattah, R., Challen, C., Griffiths, T. R., Robinson, M. C., Neal, D. E. and Lunec, J. (1998). "Alterations of TP53 in microdissected transitional cell carcinoma of the human urinary bladder: high frequency of TP53 accumulation in the absence of detected mutations is associated with poor prognosis." Br J Cancer **77**(12): 2230-8.
- Agundez, J. A., Martinez, C., Olivera, M., Ledesma, M. C., Ladero, J. M. and Benitez, J. (1994). "Molecular analysis of the arylamine N-acetyltransferase polymorphism in a Spanish population." Clin Pharmacol & Therap **56**(2): 202-9.
- Algaba, F., Moreno, A. and Trias, I. (1996). Uropatología tumoral. Correlación morfológica, molecular y clínica. Barcelona, Pulso Ediciones S.A.
- Algaba, F. and Trias, I. (2000). Morfobiología de las neoplasias superficiales de la vejiga urinaria. Tumores vesicales superficiales. Vicente, J., Chéchile, G. and Salvador, J. Madrid, Acción Médica S.A.**:** 17-31.
- Alpha-Tocopherol, B. C. C. P. S. G. (1994). "The effect of vitamin E and Beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers." N Eng J Med **330**(15): 1029-35.
- Angulo, J., López, J., Griñón, D. and Sánchez-Chapado, M. (1995). "Muscularis mucosa differentiates two populations with different prognosis in stage T1 bladder cancer." Urology **45**: 47-53.
- Arrizabalaga Moreno, M., Garcia Gonzalez, J. I., Diez Rodriguez, J., Perez Garnelo, M. J., Navarro Sebastian, J., Castro Pita, M., Munoz Delgado, B. and Paniagua Andres, P. (2001). "Evolución y pronóstico a medio y largo plazo de los tumores vesicales superficiales." Actas Urol Esp **25**(10): 710-9.
- Ash, J. (1940). "Epithelial tumors of the bladder." J Urol **44**: 135-45.
- Bedwani, R., Renganathan, E., El Kwhsky, F., Braga, C., Abu Seif, H. H., Abul Azm, T., Zaki, A., Franceschi, S., Boffetta, P. and La Vecchia, C. (1998). "Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt." Br J Cancer **77**(7): 1186-9.
- Bernués, M., Casadevall, C., Caballín, M. R., Miró, R., Ejarque, M. J., Chechile-Toniolo, G., Gelabert-Mas, A. and Egozcue, J. (1999). "Study of allelic losses on 3p, 6q, and 17p in human urothelial cancer." Cancer Genet Cytogenet **112**(1): 42-5.
- Bohle, A., Jocham, D. and Bock, P. R. (2003). "Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity." J Urol **169**(1): 90-5.
- Borràs, J., Borràs, J., Bosch, F., Fernández, E., Galceran, J., Gispert, R., González, J., Izquierdo, A., Marcos, R., Moreno, V., Peris, M., Puig, X., Sánchez, V. and Viladiu, P.

(2001). Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet, Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social.
- Bouffioux, C. H., Kurth, K. H., Bono, A., Oosterlinck, W., Kruger, C. B., De Pauw, H. and Sylvester, R. (1995). "Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment." J Urol **153**: 934-41.
- Bower, M., Ma, R., Savage, P., Abel, P. and Waxman, J. (1998). "British urological surgery practice: 2. Renal, bladder and testis cancer." Br J Urol **81**: 513-7.
- Brausi, M., Collette, L., Kurth, K., van der Meijden, A. P., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Newling, D., Bouffioux, C. and Sylvester, R. J. (2002). "Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies." Eur Urol **41**(5): 523-31.
- Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., Lopez-Abente, G., Tzonou, A., Chang-Claude, J., Bolm-Audorff, U., Jockel, K. H., Donato, F., Serra, C., Wahrendorf, J., Hours, M., T'Mannetje, A., Kogevinas, M. and Boffetta, P. (2000). "Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies." Int J Cancer **86**(2): 289-94.
- Bricker, E. M. (2002). "Bladder substitution after pelvic evisceration. 1950." J Urol **167**(2 Pt 2): 1140-5; discussion 6.
- Brockmöller, J., Kerb, R., Drakoulis, N., Staffeldt, B. and Roots, I. (1994). "Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility: a case-control study." Cancer Res **54**: 4103-11.
- Busch, C. and Algaba, F. (2002). "The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems." Virchows Arch **441**(2): 105-8.
- Campbell, P. A., Conrad, R. J., Campbell, C. M., Nicol, D. L. and MacTaggart, P. (2004). "Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome." BJU Int **93**(9): 1228-31.
- Cantor, K. P., Lynch, C. F., Hildesheim, M. E., Dosemeci, M., Lubin, J., Alavanja, M. and Craun, G. (1998). "Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer {see comments}." Epidemiology **9**(1): 21.
- Castelao, J. E., Yuan, J.-M., Gago-Dominguez, M., Yu, M. C. and Ross, R. K. (2000). "Non-steroidal anti-inflamatory drugs and bladder cancer prevention." Br J Cancer **82**(7): 1364-9.
- Cecchini, L., Amoros, A., Gelabert, A., Serra, C., García-Closas, R., Tardón, A., Carrato, A., Real, F. X., Kogevinas, M., Malats, N. and *Epicuro,* S. G. I. (2004). "Risk of recurrence in non-muscle-invasive bladder cancer: influence of treatment, risk groups and type of hospital." Eur Urol Suppl **3**(2): 123 (481).

- Cordon-Cardo, C., Dalbagni, G., Saez, G. T., Oliva, M. R., Zhang, Z. F., Rosai, J., Reuter, V. E. and Pellicer, A. (1994). "p53 mutations in human bladder cancer: genotypic versus phenotypic patterns." Int J Cancer **56**(3): 347-53.
- Cordon-Cardo, C., Zhang, Z. F., Dalbagni, G., Drobnjak, M., Charytonowicz, E., Hu, S. X., Xu, H. J., Reuter, V. E. and Benedict, W. F. (1997). "Cooperative effects of p53 and pRB alterations in primary superficial bladder tumors." Cancer Res **57**(7): 1217-21.
- Cote, R. J., Dunn, M. D., Chatterjee, S. J., Stein, J. P., Shi, S. R., Tran, Q. C., Hu, S. X., Xu, H. J., Groshen, S., Taylor, C. R., Skinner, D. G. and Benedict, W. F. (1998). "Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53." Cancer Res **58**(6): 1090-4.
- Cox, D. R. (1972). "Regression models and life-tables." J R Stat Coc /B/ **34**: 187-220.
- Chatterjee, S. J., Datar, R., Youssefzadeh, D., George, B., Goebell, P. J., Stein, J. P., Young, L., Shi, S. R., Gee, C., Groshen, S., Skinner, D. G. and Cote, R. J. (2004). "Combined effects of p53, p21, and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma." J Clin Oncol **22**(6): 1007-13.
- Chen, C.-J., Chen, C.-W., Wu, M.-M. and Kuo, T.-L. (1992). "Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water." Br J Cancer **66**: 888-92.
- Cheng, L. and Bostwick, D. G. (2000). "World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors: reply." Cancer **88**(7): 1513-6.
- Cheng, L., Neumann, R. M., Weaver, A. L., Cheville, J. C., Leibovich, B. C., Ramnani, D. M., Scherer, B. G., Nehra, A., Zincke, H. and Bostwick, D. G. (2000). "Grading and staging of bladder carcinoma in transurethral resection specimens. Correlation with 105 matched cystectomy specimens." Am J Clin Pathol **113**: 275-9.
- Chopin, D. and Gattegno, B. (2002). "Superficial bladder tumors." Eur Urol **42**: 533-41.
- Chung, D., Hersey, K. and Fleshner, N. (2005). "Differences between urologists in United States and Canada in approach to bladder cancer." Urology **65**(5): 919-25.
- Davey, P., Merrick, M. V., Duncan, W. and Redpath, A. T. (1985). "Bladder cancer: the value of routine bone scintigraphy." Clin Radiol **36**(1): 77-9.
- Decarli, A., Peto, R., Piolatto, G. and La Vecchia, C. (1985). "Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: analysis of models of carcinogenesis." Br J Cancer **51**: 707-12.
- Dickinson, A. J., Howe, K., Bedford, C., Sanders, T., Prentice, A. and Sibley, G. N. A. (1996). "A retrospective study of the investigation and management of muscle-invasive bladder cancer in the South West region." Br J Urol **77**: 70-5.
- Dinney, C. P. (2006). "Therapy of invasive bladder cancer." Urology **67**(3 Suppl 1): 56-9; discussion 60-1.

- Donat, S., Bayuga, S., Herr, H. and Berwick, M. (2003). "Fluid intake and the risk of tumor recurrence in patients with superficial bladder cancer." J Urol **170**: 1777-80.
- Dyrskjot, L., Thykjaer, T., Kruhoffer, M., Jensen, J. L., Marcussen, N., Hamilton-Dutoit, S., Wolf, H. and Orntoft, T. F. (2003). "Identifying distinct classes of bladder carcinoma using microarrays." Nat Genet **33**(1): 90-6.
- Elting, L. S., Pettaway, C., Bekele, B. N., Grossman, H. B., Cooksley, C., Avritscher, E. B., Saldin, K. and Dinney, C. P. (2005). "Correlation between annual volume of cystectomy, professional staffing, and outcomes: a statewide, population-based study." Cancer **104**(5): 975-84.
- Epstein, J. I., Amin, M. B., Reuter, V. R. and Mostofi, F. K. (1998). "The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee." Am J Surg Pathol **22**(12): 1435-48.
- Esrig, D., Elmajian, D., Groshen, S., Freeman, J. A., Stein, J. P., Chen, S.-C., Nichols, P. W., Skinner, D. G., Jones, P. A. and Cote, R. J. (1994). "Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer." N Engl J Med **331**: 1259-64.
- Esrig, D., Freeman, J. A., Elmajian, D., Stein, J. P., Chen, S.-C., Groshen, S., Simoneau, A. R., Skinner, E. C., Lieskovsky, G., Boyd, S. D., Cote, R. J. and Skinner, D. G. (1996). "Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion." J Urol **156**(3): 1071-6.
- Esrig, D., Spruck, C. H., 3rd, Nichols, P. W., Chaiwun, B., Steven, K., Groshen, S., Chen, S.-C., Skinner, D. G., Jones, P. A. and Cote, R. J. (1993). "p53 nuclear protein accumulation correlates with mutations in the p53 gene, tumor grade, and stage in bladder cancer." Am J Pathol **143**(5): 1389-97.
- Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P. and Parkin, D. M. (2004). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. GLOBOCAN 2002. IARCPress. Lyon, IARCPress.
- Fernández, E., Borràs, J. M., Levi, F., Schiaffino, A., M., G. and La Vecchia, C. (2000). "Mortalidad por cáncer en España, 1955-1994." Med Clin (Barc) **114**: 449-51.
- Ferrer, M. D., Lloreta, J., Velasco, M., Serrano, S., Kogevinas, M., Tora, M., Tardón, A., García-Closas, R., Serra, C., Carrato, A., Real, F. X. and Malats, N. (2001). Diagnostic implications of the WHO/ISUP criteria for classification and grading of paillary urothelial neoplasms: a multicentric study in Spain. The United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting.
- Filiadis, I. F., Georgiou, I., Alamanos, Y., Kranas, V., Giannakopoulos, X. and Lolis, D. (1999). "Genotypes of N-acetyltransferase-2 and risk of bladder cancer: a case-control study." J Urol **161**(5): 1672-5.
- Fisch, M., Wammack, R., Muller, S. C. and Hohenfellner, R. (1993). "The Mainz pouch II (sigma rectum pouch)." J Urol **149**(2): 258-63.

- Flamm, J. and Havelec, L. (1990). "Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer." Eur Urol **17**(2): 113-8.
- Fleshner, N., Garland, J., Moadel, A., Herr, H., Ostroff, J., Trambert, R., O'Sullivan, M. and Russo, P. (1999). "Influence of Smoking Status on the Disease-Related Outcomes of Patients with Tobacco-Associated Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder." Cancer **83**: 2337-45.
- Fossa, S. D., Ous, S., Espetveit, S. and Langmark, F. (1992). "Patterns of primary care and survival in 336 consecutive unselected Norwegian patients with bladder cancer." Scand J Urol Nephrol **26**: 131-8.
- Fradet, Y. and Lockhard, C. (1997). "Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunoCyt trade mark." Can J Urol **4**(3): 400-5.
- Freeman, J. A., Esrig, D., Stein, J. P., Simoneau, A. R., Skinner, E. C., Chen, S. C., Groshen, S., Lieskovsky, G., Boyd, S. D. and Skinner, D. G. (1995). "Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction." Cancer.
- Friedlander, M. L., Hedley, D. and Taylor, I. (1984). "Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours." J Clin Pathol **37**: 961-74.
- Garcia-Closas, M., Malats, N., Silverman, D., Dosemeci, M., Kogevinas, M., Hein, D. W., Tardon, A., Serra, C., Carrato, A., Garcia-Closas, R., Lloreta, J., Castano-Vinyals, G., Yeager, M., Welch, R., Chanock, S., Chatterjee, N., Wacholder, S., Samanic, C., Tora, M., Fernandez, F., Real, F. X. and Rothman, N. (2005). "NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses." Lancet **366**(9486): 649-59.
- Garcia Mediero, J. M., Perez Lopez, J. M., de Cabo Ripoll, M., Samblas Garcia, R., Rubio Bodemer, M. J., Alvarez, G. and Reyes Guijarro, R. (2004). "Características epidemiológicas de los tumores vesicales del área de Cuenca durante un período de 17 años." Actas Urol Esp **28**(7): 497-505.
- George, L., Bladou, F., Bardou, V. J., Gravis, G., Tallet, A., Alzieu, C., Serment, G. and Salem, N. (2004). "Clinical outcome in patients with locally advanced bladder carcinoma treated with conservative multimodality therapy." Urology **64**: 488-93.
- Ghoneim, M., El-Mekresh, M. M., El-Baz, M., El-Attar, I. A. and Ashmallah, A. (1997). "Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1026 cases." J Urol **158**(2): 393-9.
- Ghoneim, M. A., Ashmallah, A., Awaad, H. K. and Whitmore, W. F. (1985). "Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder." J Urol **134**: 266.
- Gloeckler, L., Reichman, M., Lewis, D., Hankey, B. and Edwards, B. (2003). "Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program." The Oncologist **8**: 541-52.

- Goebell, P., Villanueva, C. M., Rettenmeier, A., Rübben, H. and Kogevinas, M. (2004). "Environmental exposure, chlorinated drinking water, and bladder cancer." World J Urol **21**: 424-32.
- Goessl, C., Knispel, H. H., Miller, K. and Klan, R. (1997). "Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer?" J Urol **157**(2): 480-1.
- Gonzalez, C. A., Errezola, M., Izarzugaza, I., Lopez-Abente, G., Escolar, A., Nebot, M. and Riboli, E. (1991). "Urinary infection, renal lithiasis and bladder cancer in Spain." European Journal of Cancer.
- Grossman, H. B., Liebert, M., Antelo, M., Dinney, C. P., Hu, S. X., Palmer, J. L. and Benedict, W. F. (1998). "p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer." Clin Cancer Res **4**(4): 829-34.
- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., Speights, V. O., Vogelzang, N. J., Trump, D. L., White, R. W. d. V., Sarosdy, M. F., Wood, D. P. j., Raghavan, D. and Crawford, E. D. (2003). "Neoadjuvant Chemotherapy plus Cystectomy Compared with Cystectomy Alone for Locally Advanced Bladder Cancer." N Eng J Med **349**(9): 859-66.
- Grubbs, C. J., Lubet, R. A., Koki, A. T., Leahy, K. M., Masferrer, J. L., Steele, V. E., Kelloff, G. J., Hill, D. L. and Seibert, K. (2000). "Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutil)-nitrosamine-induced urinary bladder cancer in males B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats." Cancer Res **60**: 5599-602.
- Harnden, P., Mahmood, N. and Southgate, J. (1999). "Expression of cytokeratin 20 redefines urothelial papillomas of the bladder." Lancet **353**(9157): 974-7.
- Hartge, P., Harvey, E. B., Linehan, W. M., Silverman, D. T., Sullivan, J. W., Hoover, R. N. and Fraumeni, J. F., Jr. (1990). "Unexplained excess risk of bladder cancer in men." J Natl Cancer Inst **82**(20): 1636-40.
- Helzlsouer, K. J., Comstock, G. W. and Morris, J. S. (1989). "Selenium, lycopene, alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol, and subsequent bladder cancer." Cancer Res **49**: 6144-8.
- Hermanek, P., Hutter, R. V., Sobin, L. H., Wagner, G. and Wittekind, C. (1997). Atlas TNM. Guía ilustrada de la clasificación TNM/pTNM de los tumores malignos. Barcelona, Springer.
- Hernandez, S., Lopez-Knowles, E., Lloreta, J., Kogevinas, M., Jaramillo, R., Amoros, A., Tardon, A., Garcia-Closas, R., Serra, C., Carrato, A., Malats, N. and Real, F. X. (2005). "FGFR3 and Tp53 mutations in T1G3 transitional bladder carcinomas: independent distribution and lack of association with prognosis." Clin Cancer Res **11**(15): 5444-50.
- Herr, H., Bochner, B. H., Dalbagni, G., Donat, S. M., Reuter, V. and Bajorin, D. F. (2002). "Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer." J Urol **167**: 1295-8.
- Herr, H. W. (1997). "Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients." World J Urol **15**: 84.

- Herr, H. W. (2001). "Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome." J Clin Oncol **19**(1): 89-93.
- Herr, H. W., Faulkner, J. R., Grossman, H. B., Natale, R. B., deVere White, R., Sarosdy, M. F. and Crawford, E. D. (2004). "Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report." J Clin Oncol **22**(14): 2781-9.
- Holmang, S., Hedelin, H., Anderstrom, C. and Johansson, S. L. (1997). "Long-term followup of all patients with muscle invasive (stages T2, T3 and T4) bladder carcinoma in a geographical region." J Urol **158**(2): 389-92.
- Holmang, S., Hedelin, H., Borghede, G. and Johansson, S. L. (1997). "Long-term followup of a bladder carcinoma cohort: questionable value of radical radiotherapy {see comments}." The Journal of Urology.
- Hoover, R. N. and Strasser, P. H. (1980). "Artificial sweeteners and human bladder cancer. Preliminary results." Lancet **1**(8173): 837-40.
- IARC, Ed. (1999). Some Non-Nutritive Sweetening Agents. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans.
- Jakse, G., Algaba, F., Fossa, S., Stenzl, A. and Sternberg, C. (2004). Guidelines on bladder cancer (muscle-invasive and metastatic), European Association of Urology.
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Blettner, M., Knudsen, J. B. and Sorensen, B. L. (1987). "The Copenhagen case-control study of bladder cancer: role of smoking in invasive and non-invasive bladder tumours." J Epidemiol Commun Health **41**: 30-6.
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Knudsen, J. B. and Sorensen, B. L. (1986). "The Copenhagen case-control study of bladder cancer. II. Effect of coffee and other beverages." Int J Cancer **37**(5): 651-7.
- Johansson, S. L. and Cohen, S. M. (1997). "Epidemiology and etiology of bladder cancer." Seminars in surgical oncology **13**(5): 291-8.
- Kaldor, J., Day, N. E. and Kittelmann, B. (1995). "Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study." Int J Cancer **63**(1): 1-6.
- Kantor, A. F., Hartge, P., Hoover, R. N. and Fraumeni, J. F., Jr. (1988). "Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder." Cancer Res **48**(13): 3853-5.
- Kaplan, E. L. and Meier, P. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc **53**: 457-81.
- Kiemeney, L. A. and Schoenberg, M. (1996). "Familial Transitional Cell Carcinoma." J Urol **156**(3): 867-72.
- Kiemeney, L. A., Witjes, J. A., Heijbroek, R. P., Verbeek, A. L. and Debruyne, F. M. (1993). "Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer." J Urol **150**(1): 60-4.

- Kiemeney, L. A., Witjes, J. A., Verbeek, A. L., Heijbroek, R. P. and Debruyne, F. M. (1993). "The clinical epidemiology of superficial bladder cancer. Dutch South-East Cooperative Urological Group." Br J Cancer **67**(4): 806-12.
- Knowles, M. (1998). Molecular genetics of bladder cancer: Pathways of development and progression. Bladder Cancer. D., O. R. T. and J., C. M. New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press. **31:** 49-76.
- Knowles, M. A. (1999). "The genetics of transitional cell carcinoma: progress and potential clinical application." BJU Int **84**(4): 412-27.
- Kogevinas, M. and Trichopoulos, D. (2002). Urinary bladder cancer. Textbook of Cancer Epidemiology. Adami, H. O., Hunter, D. J. and Trichopoulos, D. New York, Oxford University Press**:** 446-66.
- Kunze, E., Chang-Claude, J. and Frentzel-Beyme, R. (1991). "Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study." Cancer **69**(7): 1776-90.
- Kunze, E., Chang-Claude, J. and Frentzel-Beyme, R. (1992). "Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study." Cancer **69**(7): 1776-90.
- Kurth, K. H., Denis, L., Bouffioux, C., Sylvester, R., Debruyne, F. M., Pavone-Macaluso, M. and Oosterlinck, W. (1995). "Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours." Eur J Cancer **31A**(11): 1840-6.
- Kyzas, P. A., Loizou, K. T. and Ioannidis, J. P. (2005). "Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies." J Natl Cancer Inst **97**(14): 1043-55.
- Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D., Montie, J. E., Gottesman, J. E., Lowe, B. A., Sarosdy, M. F., Bohl, R. D., Grossman, H. B., Beck, T. M., Leimert, J. T. and Crawford, E. D. (2000). "Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized prospective Southwest Oncology Group study." J Urol **163**(4): 1124-9.
- Lamm, D. L., Blumenstein, B. A., Crissman, J. D., Montie, J. E., Gottesman, J. E., Lowe, B. A., Sarosdy, M. F., Bohl, R. D., Grossman, H. B., Beck, T. M., Leimert, J. T. and Crawford, E. D. (2000). "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 **163**(4): 1124-9.
- Larsson, P., Wijkström, H., Thorstenson, A., Adolfsson, J., Norming, U., Wiklund, P., Onelöv, E. and Steineck, G. (2003). "A population-based study of 538 patients with newly detected urinary bladder neoplasms followed during 5 years." Scand J Urol Nephrol **37**: 195-201.
- Lokeshwar, V. B. and Soloway, M. S. (2001). "Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity?" J Urol **165**(4): 1067-77.

- López-Abente and al, e. (2005). La situación del cáncer en España. Centro.Nacional.de.Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Lopez-Abente, G., Gonzalez, C. A., Errezola, M., Escolar, A., Izarzugaza, I., Nebot, M. and Riboli, E. (1991). "Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain." Am J Epidemiol **134**(8): 830-9.
- Lynch, C. F. and Cohen, M. B. (1995). "Urinary system." Cancer **75 (suppl)**(1): 316-29.
- Macvicar, A. D. (2000). "Bladder cancer staging." BJU Int **86**(suppl 1): 111-22.
- Malats, N., Bustos, A., Nascimento, C. M., Fernandez, F., Rivas, M., Puente, D., Kogevinas, M. and Real, F. X. (2005). "P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review." Lancet Oncol **6**(9): 678-86.
- Mannetje, A. t., Kogevinas, M., Chang-Claude, J., Cordier, S., Gonzalez, C. A., Hours, M., Jöckel, K.-H., Bolm-Audorff, U., Lynge, E., Porru, S., Donato, F., Ranft, U., Serra, C., Tzonou, A., Vineis, P., Wahrendorf, J. and Boffetta, P. (1999). "Occupation and bladder cancer in European women." Cancer Causes and Control **10**: 209-17.
- Martinez-Pineiro, J. A., Flores, N., Isorna, S., Solsona, E., Sebastian, J. L., Pertusa, C., Rioja, L. A., Martinez-Pineiro, L., Vela, R., Camacho, J. E., Nogueira, J. L., Pereira, I., Resel, L., Muntanola, P., Galvis, F., Chesa, N., De Torres, J. A., Carballido, J., Bernuy, C., Arribas, S. and Madero, R. (2002). "Long-term follow-up of a randomized prospective trial comparing a standard 81 mg dose of intravesical bacille Calmette-Guerin with a reduced dose of 27 mg in superficial bladder cancer." BJU Int **89**(7): 671-80.
- Matos, T., Cufer, T., Cervek, J., Bornstnar, S., Kragelj, B. and Zumer-Pregelj, M. (2000). "Prognostic factors in invasive bladder carcinoma treated by combined modality protocol (organ-sparing approach)." Int J Radiat Oncol Biol Phys **46**(2): 403-9.
- McCredie, M. and Stewart, J. H. (1988). "Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis?" Nephron **49**: 296-300.
- Michaud, D. S., Spiegelman, D., Clinton, S. K., Rimm, E. B., Curhan, G. C., Willett, W. C. and Giovannucci, E. L. (1999). "Fluid intake and the risk of bladder cancer in men." N Eng J Med **340**: 1390-7.
- Michaud, D. S., Spiegelman, D., Clinton, S. K., Rimm, E. B., Willett, W. C. and Giovannucci, E. (2000). "Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men." Am J Epidemiol **152**(12): 1145-53.
- Millán-Rodríguez, F., Chechile-Toniolo, G., Salvador-Bayarri, J., Palou, J., Algaba, F. and Vicente-Rodríguez, J. (2000). "Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence." J Urol **164**(3 Pt 1): 680-4.
- Millán-Rodríguez, F., Chechile-Toniolo, G., Salvador-Bayarri, J., Palou, J. and Vicente-Rodríguez, J. (2000). "Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer." J Urol **163**(1): 73-8.

- Millikan, R., Dinney, C. P., Swanson, D. A., Sweeney, P., Ro, J. Y., Smith, T. L., Williams, D. and Logothetis, C. (2001). "Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC." J Clin Oncol **19**(20): 4005-13.
- Mitra, A. P., Datar, R. H. and Cote, R. J. (2005). "Molecular staging of bladder cancer." BJU Int **96**(1): 7-12.
- Momas, I., Daures, J. P., Festy, B., Bontoux, J. and Gremy, F. (1994). "Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking." Eur J Epidem **10**: 599-604.
- Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A. W. (1976). "Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors." J Urol **116**: 180-3.
- Mostofi, F. K., Davis, C. J. and Sesterhenn, I. A. (1999). Histological Typing of Urinary Bladder Tumours. Berlin, Springer.
- Munro, A. J., Lain, S. and Lane, D. P. (2005). "P53 abnormalities and outcomes in colorectal cancer: a systematic review." Br J Cancer **92**(3): 434-44.
- Murphy, W. M., Takezawa, K. and Maruniak, N. A. (2002). "Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care." J Urol **168**(3): 968-72.
- Obek, C., Shelfo, S. W., Korman, H. J. and Soloway, M. S. (1999). "Intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder: the community practice." Urology **53**(1): 82-7.
- Oosterlinck, W., Kurth, K. H., Schroder, F., Bultinck, J., Hammond, B., Sylvester, R. and members, E. O. R. T. C.-G. U. (1993). "A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder." J Urol **149**: 749-52.
- Oosterlinck, W., Lobel, B., Jakse, G., Malmström, P.-U., Stöckle, M. and Sternberg, C. (1999). Guidelines on bladder cancer, European Association of Urology.
- Oosterlinck, W., Lobel, B., Jakse, G., Malmström, P.-U., Stöckle, M. and Sternberg, C. (2001). Guidelines on bladder cancer (non-muscle invasive), European Association of Urology.
- Orsola, A., Trias, I., Raventos, C. X., Espanol, I., Cecchini, L., Bucar, S., Salinas, D. and Orsola, I. (2005). "Initial high-grade T1 urothelial cell carcinoma: feasibility and prognostic significance of lamina propria invasion microstaging (T1a/b/c) in BCG-treated and BCG-non-treated patients." Eur Urol **48**(2): 231-8; discussion 8.
- Oyasu, R. (2000). "World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors." Cancer **88**(7): 1509-12.

- Pagano, F., Artibani, W., Ligato, P., Piazza, R., Garbeglio, A. and Passerini, G. (1990). "Vescica Ileale Padovana: a technique for total bladder replacement." Eur Urol **17**(2): 149-54.
- Pagano, F., Bassi, P., Drago Ferrante, G. L., Piazza, N., Abatangelo, G., Pappagallo, G. L. and Garbeglio, A. (1996). "Is stage pT4a (D1) reliable in assessing transitional cell carcinoma involvement of the prostate in patients with a concurrent bladder cancer? A necessary distinction for contiguous or non-contiguous involment." J Urol **155**: 244.
- Pagano, F., Bassi, P., Galetti, T. P., Meneghini, A., Milani, C., Artibani, W. and Garbeglio, A. (1991). "Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification." J Urol **145**(1): 45-50.
- Paik, M. L., Scolieri, M. J., Brown, S. L., Spirnak, J. P. and Resnick, M. I. (2000). "Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy." J Urol **163**(6): 1693-6.
- Pich, A., Chiusa, L., Formiconi, A., Galliano, D., Bortolin, P. and Navone, R. (2001). "Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder." Am J Surg Pathol **25**(12): 1528-33.
- Piolatto, G., Negri, E., La Vecchia, C., Pira, E., Decarli, A. and Peto, J. (1991). "Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis." Br J Cancer **63**: 457-9.
- Pisani, P., Bray, F. and Parkin, D. M. (2002). "Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population." Int J Cancer **97**: 72-81.
- Pitard, A., Brennan, P., Clavel, J., Greiser, E., Lopez-Abente, G., Chang-Claude, J., Wahrendorf, J., Serra, C., Kogevinas, M. and Boffetta, P. (2001). "Cigar, pipe, and cigarette smoking and bladder cancer risk in European men." Cancer Causes Control **12**(6): 551-6.
- Placer, J., Espinet, B., Salido, M., Sole, F. and Gelabert-Mas, A. (2002). "Clinical utility of a multiprobe FISH assay in voided urine specimens for the detection of bladder cancer and its recurrences, compared with urinary cytology." Eur Urol **42**(6): 547-52.
- Planz, B., Synek, C., Deix, T., Böcking, A. and Marberger, M. (2001). "Diagnosis of bladder cancer with urinary cytology, immunocytology and DNA-image-cytometry." Analyt Cell Pathol **22**: 103-9.
- Poulsen, A. L., Horn, T. and Steven, K. (1998). "Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall." J Urol **160**: 2015-20.
- Prat, E., Bernués, M., Caballín, M. R., Egozcue, J., Gelabert-Mas, A. and Miró, R. (2001). "Detection of chromosomal imbalances in papillary bladder tumors by comparative genomic hybridization." Urology **57**(5): 986-92.

- Prout, G. R., Jr., Wesley, M. N., Yancik, R., Ries, L. A., Havlik, R. J. and Edwards, B. K. (2005). "Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study." Cancer **104**(8): 1638-47.
- Puente, D. (2005). Diferències entre dones i homes en el càncer de bufeta urinària: etiologia, clínica i pronòstic. Departament de Ciències Ambientals i de la Salut. Barcelona, Universitat Pompeu Fabra.
- Puente, D., Hartge, P., Greiser, E., Cantor, K. P., King, W. D., Gonzalez, C. A., Cordier, S., Vineis, P., Lynge, E., Chang-Claude, J., Porru, S., Tzonou, A., Jockel, K. H., Serra, C., Hours, M., Lynch, C. F., Ranft, U., Wahrendorf, J., Silverman, D., Fernandez, F., Boffetta, P. and Kogevinas, M. (2006). "A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women." Cancer Causes Control **17**(1): 71-9.
- Puente, D., Malats, N., Cecchini, L., Tardón, A., García-Closas, R., Serra, C., A., C., Sala, M., Boixeda, R., Dosemeci, M., Real, F. X. and Kogevinas, M. (2003). "Gender-related Differences in Clinical and Pathological Characteristics and Therapy of Bladder Cancer." Eur Urol **43**: 53-62.
- Rao, K. V., Detrisac, C. J., Steele, V. E., Hawk, E. T., Kelloff, G. J. and McCormick, D. L. (1996). "Differential activity of aspirin, ketoprofen and sulindac as cancer chemopreventive agents in the mouse urinary bladder." Carcinogenesis **17**(7): 1435-8.
- Rapariz Gonzalez, M., Jimenez Garcia, C. and Isorna Martinez de la Riva, S. (1997). "[Distal detubularized sigmoidoplasty (Canarian neobladder). Midterm functional evaluation]." Arch Esp Urol **50**(7): 717-24.
- Richter, J., Jiang, F., Görög, J. P., Sartorius, G., Egenter, C., Gasser, T. C., Moch, H., Mihatsch, M. J. and Sauter, G. (1997). "Marked genetic differences between stage pTa and stage pT1 papillary bladder cancer detected by comparative genomic hybridization." Cancer Res **57**(14): 2860-4.
- Riggs, D. R., DeHaven, J. I. and Lamm, D. L. (1997). "Allium sativum (garlic) treatment for murine transitional cell carcinoma." Cancer **79**(10): 1987-94.
- Rigola, M. A., Fuster, C., Casadevall, C., Bernués, M., Caballín, M. R., Gelabert, A., Egozcue, J. and Miró, R. (2001). "Comparative genomic hybridization analysis of transitional cell carcinomas of the renal pelvis." Cancer Genet Cytogenet **127**: 59-63.
- Risch, H. A., Wallace, D. M. and Sim, E. (1995). "Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer." Human Mol Genet **4**: 231.
- Rosenberg, J. E., Carroll, P. R. and Small, E. J. (2005). "Update on chemotherapy for advanced bladder cancer." J Urol **174**(1): 14-20.
- Sala, M., Cordier, S., Chang-Claude, J., Donato, F., Escolar, A., Fernandez, F., Gonzalez, C. A., Greiser, E., Jöckel, K.-H., Lynge, E., Mannetje, A., Pohlabeln, H., Porru, S., Serra, C., Tzonou, A., Vineis, P., Wahrendorf, J., Boffetta, P. and Kogevinas, M. (2000). "Coffee

consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries." Cancer Causes Control **11**: 925-31.
- Saladie Roig, J. M., Cecchini Rosell, L., Comet Batlle, J., Areal Calama, J. and Ibarz Servio, L. (1996). "[Barcelona pouch. An external continent urinary diversion]." Arch Esp Urol **49**(8): 827-32.
- Scattoni, V., Da Pozzo, L. F., Colombo, R., Nava, L., Rigatti, P., De Cobelli, F., Vanzulli, A. and Del Maschio, A. (1996). "Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in staging of superficial bladder cancer." J Urol **155**(5): 1594-9.
- Schapers, F. M., Pauwels, R. P., Wijnen, J. T. M., Smeets, W. G. B. and Bosman, F. T. (1995). "Morphometric grading of transitional cell carcinoma of the urinary bladder." J Urol Pathol **3**: 107-18.
- Schmitz-Drager, B. J., Goebell, P. J., Ebert, T. and Fradet, Y. (2000). "p53 immunohistochemistry as a prognostic marker in bladder cancer. Playground for urology scientists?" Eur Urol **38**(6): 691-9;discussion 700.
- Schmitz-Drager, B. J., Kushima, M., Goebell, P., Jax, T. W., Gerharz, C. D., Bultel, H., Schulz, W. A., Ebert, T. and Ackermann, R. (1997). "p53 and MDM2 in the development and progression of bladder cancer." Eur Urol **32**(4): 487-93.
- Schrag, D., Mitra, N., Xu, F., Rabbani, F., Bach, P. B., Herr, H. and Begg, C. B. (2005). "Cystectomy for muscle-invasive bladder cancer: patterns and outcomes of care in the Medicare population." Urology **65**(6): 1118-25.
- Shelley, M. D., Court, J. B., Kynaston, H., Wilt, T. J., Coles, B. and Mason, M. (2003). "Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for Ta and T1 bladder cancer." Cochrane Database Syst Rev(3): CD003231.
- Shelley, M. D., Kynaston, H., Court, J., Wilt, T. J., Coles, B., Burgon, K. and Mason, M. D. (2001). "A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guerin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer." BJU Int **88**(3): 209-16.
- Shinka, T., Matsumoto, M., Ogura, H., Hirano, A. and Ohkawa, T. (1997). "Recurrence of primary superficial bladder cancer treated with prophylactic intravesical Tokyo 172 bacillus Calmette-Guerin: a long-term follow-up." Int J Urol **4**(2): 139-43.
- Sidransky, D., Frost, P., von Eschenbach, A. C., Oyasu, R., Preisinger, A. C. and Vogelstein, B. (1992). "Clonal origin of bladder cancer." N Eng J Med **326**(11): 737-40.
- Silverman, D., Morrison, A. and Devesa, S. (1996). Bladder Cancer. Cancer Epidemiology and Prevention. Schottenfeld, D. and Fraumeni, J. New York, Oxford University Press, Inc.
- Slaton, J. W., Benedict, W. F. and Dinney, C. P. (2001). "p53 in bladder cancer: mechanism of action, prognostic value, and target for therapy." Urology **57**: 852-9.
- Snyder, C., Harlan, L., Knopf, K., Potosky, A. and Kaplan, R. (2003). "Patterns of care for the treatment of bladder cancer." J Urol **169**(5): 1697-701.

- Soloway, M. S., Lopez, A. E., Patel, J. and Lu, Y. (1994). "Results of radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and the effect of chemotherapy." Cancer **73**(7): 1926-31.
- Soloway, M. S. and Masters, S. (1980). "Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization." Cancer **46**(5): 1158-63.
- Solsona, E., Iborra, I., Ricos, J. V., Monros, J. L., Casanova, J. and Calabuig, C. (1998). "Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term follow-up of a prospective study." J Urol **159**(1): 95-8.
- Spruck, C. H., 3rd, Ohneseit, P. F., González-Zulueta, M., Esrig, D., Miyao, N., Tsai, Y. C., Lerner, S. P., Schmütte, C., Yang, A. S. and Cote, R. J. (1994). "Two molecular pathways to transicional cell carcinoma of the bladder." Cancer Res **54**(3): 784-8.
- Stacey, M., Matas, N., Drake, M., Payton, M., Fakis, G., Greenland, J. and Sim, E. (1999). "Arylamine N-acetyltransferase type 2 (NAT2), chromosome 8 aneuploidy, and investigation of a novel NAT1 cosmid clone: an investigation in bladder cancer by interphase FISH." Genes Chromosomes Cancer **25**(376-83).
- Stein, J. P., Ginsberg, D. A., Grossfeld, G. D., Chatterjee, S. J., Esrig, D., Dickinson, M. G., Groshen, S., Taylor, C. R., Jones, P. A., Skinner, D. G. and Cote, R. J. (1998). "Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer." J Natl Cancer Inst **90**(14): 1072-9.
- Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A. C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D. and Skinner, D. G. (2001). "Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients." J Clin Oncol **19**(3): 666-75.
- Stein, J. P. and Skinner, D. G. (2005). "The role of lymphadenectomy in high-grade invasive bladder cancer." Urol Clin North Am **32**(2): 187-97.
- Steineck, G., Wiholm, B. E. and Gerhardsson de Verdier, M. (1995). "Acetaminophen, some other drugs, some diseases and the risk of transitional cell carcinoma. A population-based case-control study." Acta Oncol **34**(6): 741-8.
- Steinmaus, C. M., Nuñez, S. and Smith, A. H. (2000). "Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables." Am J Epidemiol **151**(7): 693-702.
- Studer, U. E., Spiegel, T., Casanova, G. A., Springer, J., Gerber, E., Ackermann, D. K., Gurtner, F. and Zingg, E. J. (1991). "Ileal bladder substitute: antireflux nipple or afferent tubular segment?" Eur Urol **20**(4): 315-26.
- Su, S.-J., Yeh, T.-M., Lei, H.-Y. and Chow, N.-H. (2000). "The potential of soybean foods as a chemoprevention approach for human urinary tract cancer." Clin Cancer Res **6**: 230-6.
- Sylvester, R. J., Oosterlinck, W. and van der Meijden, A. P. (2004). "A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients

with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials." J Urol **171**(6 Pt 1): 2186-90, quiz 435.
- Sylvester, R. J., van der, M. A. and Lamm, D. L. (2002). "Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials." J Urol **168**(5): 1964-70.
- Sylvester, R. J., van der Meijden, A. P., Oosterlinck, W., Witjes, J. A., Bouffioux, C., Denis, L., Newling, D. W. and Kurth, K. (2006). "Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials." Eur Urol **49**(3): 466-5; discussion 75-7.
- Takahashi, T., Habuchi, T. and Kakehi, Y. (1998). "Clonal and chronological genetic analysis of multifocal cancers of the bladder and upper urinary tract." Cancer Res **58**: 5835-41.
- Tardón, A., Martínez, B., Kogevinas, M., Cueto, A. and Asturias, G. E.-. (1999). "Cáncer de vejiga en Asturias: incidencia y evolución (1982-1993)." Gac Sanit **13**(5): 346-52.
- Tosoni, I., Wagner, U., Sauter, G., Egloff, M., Knönagel, H., Alund, G., Bannwart, F., Mihatsch, M. J., Gasser, T. C. and Maurer, R. (2000). "Clinical significance of interobserver differences in the staging and grading of superficial bladder cancer." BJU Int **85**: 48-53.
- Tsao, J.-L., Yatabe, Y., Markl, I. D., Hajyan, K., Jones, P. A. and Shibata, D. (2000). "Bladder cancer genotype stability during clinical progression." Genes Chromosomes Cancer **29**: 26-32.
- Urrutia, G., Serra, C., Bonfill, X. and Bastus, R. (2002). "Incidencia del cáncer de vejiga en una área industrializada de España." Gac Sanit **16**(4): 291-7.
- van Der Meijden, A., Oosterlinck, W., Brausi, M., Kurth, K., Sylvester, R., De Balincourt, C. and Committee, M. o. E. O. R. T. C.-G. U. S. B. (1999). "Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumours: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group." Eur Urol **35**: 267-71.
- van der Meijden, A., Sylvester, R., Collette, L., Bono, A. and Ten Kate, F. (2000). "The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors: a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer Trials." J Urol **164**(5): 1533-7.
- Vineis, P., Esteve, J., Hartge, P., Hoover, R., Silverman, D. T. and Terracini, B. (1988). "Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer." Cancer Res: 3849-52.
- Vineis, P., Marinelli, D., Autrup, H., Brockmöller, J., Cascorbi, I., Daly, A. K., Golka, K., Okkels, H., Risch, A., Rothman, N., Sim, E. and Taioli, E. (2001). "Current Smoking, Occupation, N-Acetyltransferase-2 and Bladder

Cancer: A Pooled Analysis of Genotype-based Studies." Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev **10**(12): 1249.
- Viscoli, C. M., Lachs, M. S. and Horwitz, R. I. (1993). "Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research." Lancet **341**: 1432-7.
- von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M. J., Bodrogi, I., Albers, P., Knuth, A., Lippert, C. M., Kerbrat, P., Sanchez Rovira, P., Wersall, P., Cleall, S. P., Roychowdhury, D. F., Tomlin, I., Visseren-Grul, C. M. and Conte, P. F. (2000). "Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study." J Clin Oncol **18**(17): 3068-77.
- Witjes, J. A., Melissen, D. O. and Kiemeney, L. A. (2006). "Current practice in the management of superficial bladder cancer in the Netherlands and belgian flanders: a survey." Eur Urol **49**(3): 478-84.
- World.Health.Organization (1973). Histological typing of urinary bladder tumours. Geneve, World Health Organization.
- Wright, M. P. J. and Jones, D. J. (2000). "Surveillance for bladder cancer: the management of 4.8 million people." BJU Int **85**: 431-3.
- Wu, Q., Possati, L., Montesi, M., Gualandi, F., Rimessi, P., Morelli, C., Trabanelli, C. and Barbanti-Brodano, G. (1996). "Growth arrest and supression of tumorigenity of bladder carcinoma cell lines induced by the p16/CDKN2 (p16INK4A, MTS1) gene and other loci on human chromosome 9." Int J Cancer **65**(6): 840-6.
- Wu, X. R. (2005). "Urothelial tumorigenesis: a tale of divergent pathways." Nat Rev Cancer **5**(9): 713-25.
- Yorukoglu, K., Tuna, B., Dikicioglu, E., Duzcan, E., Isisag, A., Sen, S., Mungan, U. and Kirkali, Z. (2003). "Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder." Virchows Arch **443**(6): 734-40.
- Younes, M., Sussman, J. and True, L. (1990). "The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder." Cancer **66**: 543-8.
- Zaak, D., Hungerhuber, E., Schneede, P., Stepp, H., Frimberger, D., Corvin, S., Schmeller, N., Kriegmair, M., Hofstetter, A. and Knuechel, R. (2002). "Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions." Cancer **95**(6): 1234-8.
- Zeegers, M. P. A., Goldbohm, R. A. and van den Brandt, P. A. (2002). "A prospective study on active and enviromental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands)." Cancer Causes Control **13**: 83-90.

- Zeegers, M. P. A., Tan, F. E. S., Verhagen, A. P., Weijenberg, M. P. and van den Brandt, P. A. (1999). "Elevated risk of cancer of the urinary tract for alcohol drinkers: a meta-analysis." Cancer Causes Control **10**: 445-51.
- Zeegers, M. P. A., Volovics, A., Dorant, E., Goldbohm, R. A. and van den Brandt, P. A. (2001). "Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from the Netherlands cohort study." Am J Epidemiol **153**(1): 38-41.
- Zhang, F. F., Arber, D. A., Wilson, T. G., Kawachi, M. H. and Slovak, M. L. (1997). "Toward the validation of aneusomy detection by flourescence in situ hybridization in bladder cancer: comparative analysis with cytology, cytogenetics, and clinical features predicts recurrence and defines clinical testing limitations." Clin Cancer Res **3**: 2317-28.
- Zlotta, A. R. and Schulman, C. C. (2000). "Biological markers in superficial bladder tumors and their prognostic significance." Urol Clin North Am **27**(1): 179-89, xi-xii.

1. IDC
2. ISP
3. SAP

Pegar etiqueta Id

FACTORES BIOLÓGICOS, CLÍNICOS Y SOCIOECONÓMICOS ASOCIADOS CON LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA

Impreso de datos clínicos

Instrucciones generales para rellenar el impreso

1. Los ítems para los que la información no conste se codificaran 8, 88 o 888 según el caso.
2. Cuando una fecha no conste, se codificará 88-88-88.
3. Siempre que se tengan comentarios sobre algún ítem, anotarlos en la última hoja del cuestionario.

DATOS BÁSICOS DEL PACIENTE

A/ Identificación del paciente

1. Nombre: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

2. Primer apellido: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

3. Segundo apellido: ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

4. Sexo *(1: hombre 2: mujer)*: ☐

5. Fecha de nacimiento *(dd/mm/aaaa) (si no consta 88/88/88):* ☐☐ ☐☐ ☐☐☐☐

6. Número de historia clínica: ☐☐☐☐☐☐☐

B/ Identificación de la persona que completa este impreso

7. Nombre y Apellidos: _____ ☐☐☐
_____

8. Fecha de recogida de la información *(dd/mm/aa):* ☐☐ ☐☐ ☐☐

C/ Datos del primer contacto con el hospital por el tumor urológico

9. Fecha del primer contacto *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

10. Fecha del ingreso 1ª RTU *(si no consta 88/88/88)* ☐☐ ☐☐ ☐☐

11. Fecha de alta posterior a RTU *(si no consta 88/88/88)* ☐☐ ☐☐ ☐☐

DATOS BÁSICOS CLINICO-PATOLÓGICOS

Proceso diagnóstico

D/ Análisís bioquímico en el momento del ingreso

(por favor, anotar las unidades cuando éstas no coincidan con las que constan en el impreso)

12. Fecha del análisis de sangre *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

13. Recuento y fórmula
    leucocitos totales *(por mm^3):* ☐☐☐☐☐
    linfocitos *(%)* ☐☐

14. Hemoglobina *(mg/dL)*: ☐☐ ☐
–

15. Ionograma *(1: normal, 2:alterado, 8: no consta) :* ☐

16. Creatinina *(1: normal, 2:alterado, 8: no consta)*: ☐

17. LDH *(1: normal, 2:alterado, 8: no consta) :* ☐

18. PSA *(1: normal, 2:alterado, 8: no consta*): ☐

E/ RX de Tórax

19. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

20. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

21. Metástasís pulmonares *(1: sí, 2: no)*: ☐

22. Derrame pleural *(1: sí, 2: no)*: ☐

F/ Ecografía Reno-Vesico-Prostática

23. Realización *(1: sí, 2: no):* ☐

24. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

25. Masa/s vesical/es *(1:una, 2: varias)*: ☐

26. Tamaño de la masa mayor *(en cm) (si no consta 888):* ☐☐☐

#. Hidronefrosís *(1: sí , 2: no)*: ☐

27.- Riñón derecho: ☐
28.- Riñón izquierdo : ☐

G/ TAC Abdomino-Pélvico

29. Realización *(1: sí, 2: no)* : ☐

30. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

31. Masa pélvica *(1:una, 2:varias)*: ☐

32. Tamaño de la masa mayor (*en cm) (si no consta 888):* ☐☐☐

33. Invasión otras estructuras vecinas *(1: sí, 2: no)*: ☐

34. Invasión ganglionar *(1: sí, 2: no)*: ☐

35. Masa(s) hepática(s) *(1: sí, 2: no)*: ☐

H/ Urografía Intravenosa

36. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

37. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

38. Tumores sincrónicos en la vía urinaria alta *(1: sí, 2: no)*: ☐

I/ Gamagrafía Ósea

39. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

40. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

41. Metástasis óseas *(1: sí, 2: no)*: ☐

J/ Exploración endoscópica más informativa (RTU o cistoscopia)

42. Realización *(1: sí, 2: no):* ☐

43. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

44. Capacidad vesícal *(1: normal, 2: disminuida, 8: no consta):* ☐

45. Aspecto de la mucosa vesical
(1: eritematosa, 2: friable, 3: exfoliativa, 4: neovascularización, 5: normal, 6: otro (especificar), 8: no consta) ☐

#. Otro *(especificar)*: _____

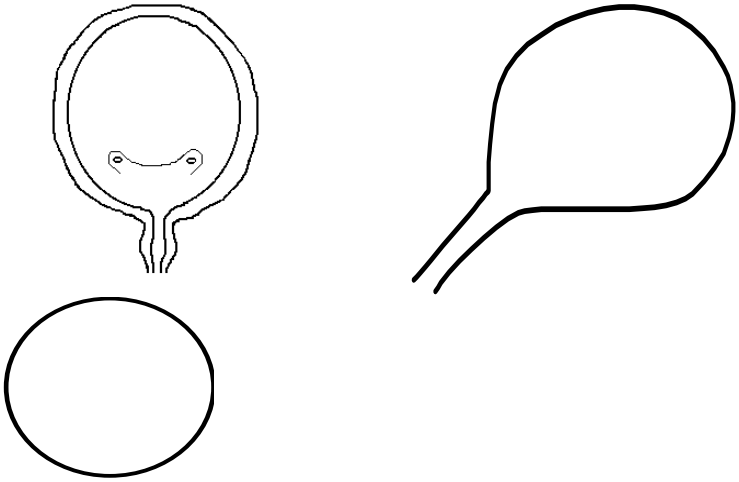
46. Meatos ureterales
(1: ambos identificables, 2: sólo derecho identificable, 3: sólo izquierdo identificable, 4: ninguno identificable, 8: no consta): ☐

47. ¿Se observan tumores vesicales? *(1: sí, 2: no, 8: no consta):* ☐

48. Número de tumores vesicales observados *(88: no consta) :* ☐☐

Hasta 4 tumores vesicales observados, localizarlos en la vejiga:

49. Localización (*dibujar*): *(esquema de frente, perfil y cuello de la vejiga)*



Para el tumor de mayor dimensión:

50. Tamaño (*en cm) (si no consta 888)*: ☐☐☐

51. Aspecto (*1: papilar, 2:sólido, 3: mixto, 8: no consta)* ☐

52. Base *(1: sesíl, 2: pediculado, 8: no consta)* ☐

K/ Resección Transuretral (RTU)

53. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

54. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

L/ Cistectomía

55. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

56. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

57. Cirugía radical macroscópica *(1: sí, 2: no)*: ☐

58. Derivación ureteral *(1: sí, 2: no)*: ☐

59. Especificar técnica: _____ ☐☐

_____

60. Linfadenectomía *(1: sí, 2: no)*: ☐

M/ Histología más representativa del momento del diagnóstico

61. Realización *(1: sí, 2: no) :* ☐

62. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

63. Presencia de músculo *(1: sí, 2: no, 8: no consta):* ☐

Para el tumor de peor pronóstico:

64. Morfología *(1: transicional, 2: mixta (especificar), 3: escamosa, 4: adenocarcinoma, 5: microcítico, 6: indiferenciada, 7: otros (especificar), 8: no consta):* ☐

#. Mixta *(especificar)*: _____

#. Otros *(especificar)*:_____

65. Grado de diferenciación *(1: GI, 2: GII, 3: GIII, 8: no consta):* ☐

66. Carcinoma "in situ" *(1: sí, 2: no):* ☐

#. Localización del carcinoma "in situ": _____

_____

N/ Estadiaje tumoral al diagnóstico

67. Realización *(1: sí, 2: no):* ☐

68. Fecha de realización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

Marcar con un círculo. Si el estadiaje no es patológico, tachar la "p".

69. p T: *Tx* *Tis* *Ta* *T1* *T2a* *T2b* *T3a* *T3b* *T4a* *T4b*

70. p N: *Nx* *N0* *N1* *N2* *N3*

71. M: *Mx* *M0* *M1*

(Ver nueva definición 1997)

Intención Terapéutica

O/ Quimioterapia / BCG

72. Realización *(1: si, 2: no):* ☐

73. Fecha de inicio *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

74. Fecha prevista de finalización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

75. Número de ciclos o instilaciones *(si no consta 88):* ☐☐

76. Vía *(1: endovesical, 2: intravenosa, 3: ambas, 8: no consta):* ☐

#.	Fármacos:	Dosis:
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

P/ Radioterapia

77. Realización *(1: si, 2: no):* ☐

78. Fecha de inicio *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

79. Fecha de finalización *(si no consta 88/88/88)*: ☐☐ ☐☐ ☐☐

80. Número de sesiones: ☐☐

81. Territorio *(especificar)*: _____

82. Dosis por sesión *(cGy)*: ☐☐☐

83. Finalidad *(1: radical, 2: paliativa, 8: no consta):* ☐

Q/ Comentarios

84. Presentes *(1: sí, 2: no)* ☐

(cuándo sea pertinente, hacer referencia al ítem al cual se está refiriendo):

2. ISP

HOSPITAL GENERAL DE ELCHE - Estudio Epicuro –

IMPRESO DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

™Rellenar sólo si hay cambios en la evolución o el tratamiento del paciente

Nombre: **Nº Historia Clínica:** **Fecha Nacimiento:**

Fecha de visita □□/□□/□□; Médico que realiza la visita _____

Motivo _____

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL SEGUIMIENTO

(marcar con un ✓/ excluir 1er diagnóstico)

	Fecha	no realizado	normal	patológico	Comentarios
Analítica	__/__/__	□	□	□	_____
Citología	__/__/__	□	□	□	_____
Cistoscopia	__/__/__	□	□	□	_____
Ecografía	__/__/__	□	□	□	_____
TAC/ RMN	__/__/__	□	□	□	_____
Pielografía	__/__/__	□	□	□	_____
RX tórax	__/__/__	□	□	□	_____
Gamma. ósea	__/__/__	□	□	□	_____

TRATAMIENTO EN EL SEGUIMIENTO (excluir 1er tratamiento)

	1:Sí, 2:No	Fecha	Características	Comentarios
RTU/biopsia	□	__/__/__	(no procede)	
BCG	□	__/__/__	Dosis:	Pauta:
QT endocavitaria	□	__/__/__	Fármaco:	Pauta:
Cistectomía	□	__/__/__	Radical/parcial	
QT sistémica	□	__/__/__	Neoadyuvante/ adyuvante	Pauta:
Radioterapia	□	__/__/__	Radical/paliativa	Dosis (rad):
Otros	□	__/__/__		

DATOS TUMORALES SI RECIDIVA O PROGRESIÓN

Número de tumores (*numérica: 2 dígitos*) □□

Tamaño tumoral *(numérica –mm-: 3 digítos)* □□□

Características *(1:papilar, 2:sólido, 3:mixto*) □

Localización *(dibujo frente, perfil y cuello de la vejiga)*

Tipo histológico (1:*transicional, 2:otros-#especificar*) #_____ □

Grado de diferenciación *(1:GI, 2:GII, 3:GIII, 4:desconocido*) □

NUEVO ESTADIAJE

(marcar con un círculo. SI no es patológico, tachar la p)

- **p T**: Tx Tis Ta T1 T2a T2b T3a T3b T4a T4b
- **p N**: Nx N0 N1 N2 N3
- **M**: Mx M0 M1 –*especificar localización(es)* _____

Ver nueva definición 1997

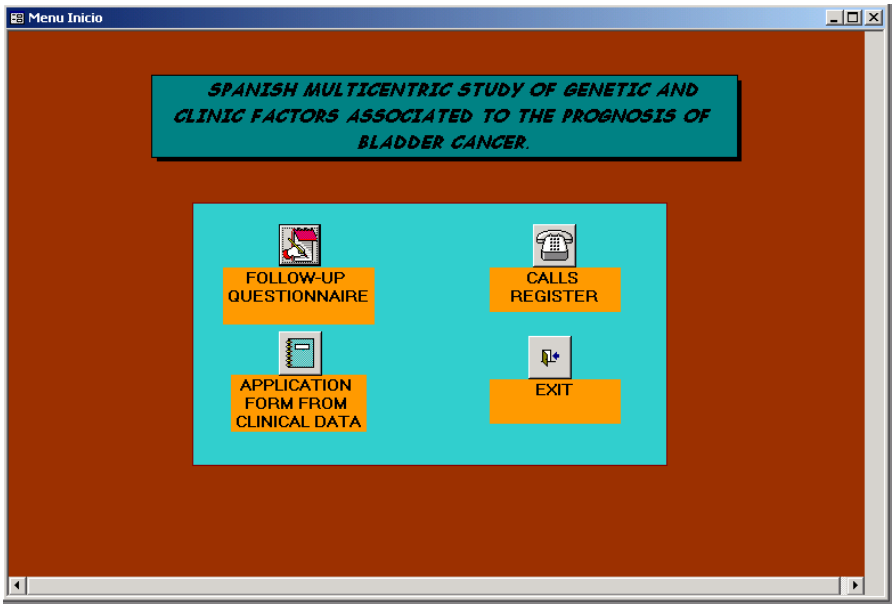
EVOLUCIÓN

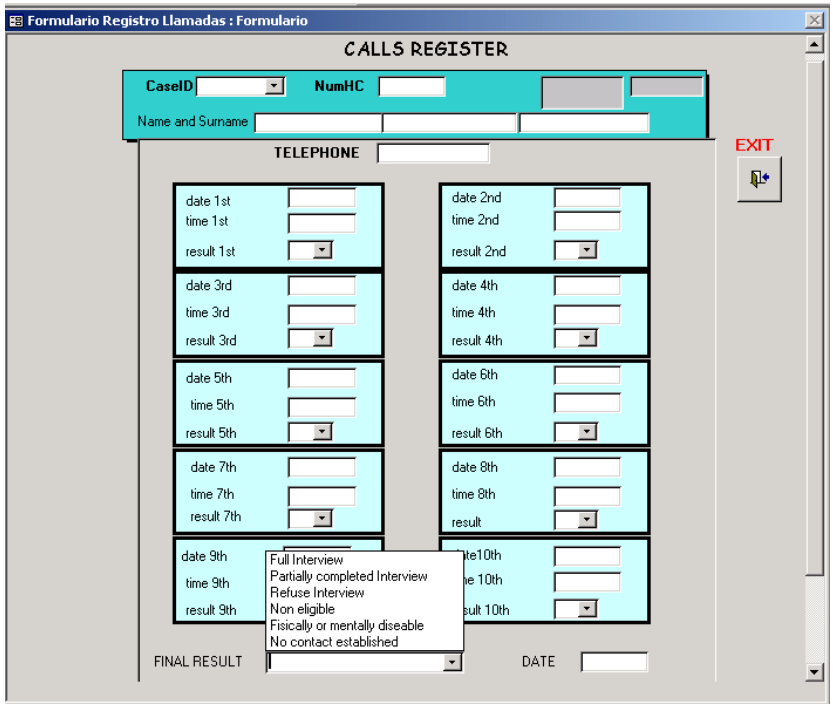
Evolución actual #_____ □

***(1: Estable**; **2: Recidiva**: "Recurrencia de la enfermedad con las mismas características patológicas (grado de diferenciación e infiltración) que las que presentaba el tumor en el momento del diagnóstico. La enfermedad puede recidivar varias veces. Las recidivas pueden ser únicas o múltiples y ortotópicas o heterotópicas"; **3: Progresión**: "Recidiva de la enfermedad con aumento del grado histológico o del estadío" ; **4: Exitus** (#especificar*)

Si exitus: fecha □□/□□/□□; causa *(1:cáncer vejiga, 2: otras/#especificar; 3: desconocida)* □

3. SAP


Menu Inicio
SPANISH MULTICENTRIC STUDY OF GENETIC AND CLINIC FACTORS ASSOCIATED TO THE PROGNOSIS OF BLADDER CANCER.
FOLLOW-UP QUESTIONNAIRE
CALLS REGISTER
APPLICATION FORM FROM CLINICAL DATA
EXIT


Formulario Registro Llamadas : Formulario
CALLS REGISTER
CaseID
NumHC
Name and Surname
TELEPHONE
EXIT
date 1st
time 1st
result 1st
date 2nd
time 2nd
result 2nd
date 3rd
time 3rd
result 3rd
date 4th
time 4th
result 4th
date 5th
time 5th
result 5th
date 6th
time 6th
result 6th
date 7th
time 7th
result 7th
date 8th
time 8th
result
date 9th
time 9th
result 9th
Full Interview
Partially completed Interview
Refuse Interview
Non eligible
Fisically or mentally diseable
No contact established
FINAL RESULT
DATE

Formulario Tabla Casos Seguimiento : Formulario

Active Follow-up Questionnaire

CaseID

NumHC

Name and Surname

Age: 0

Sex:

EXIT

DIAGNOSIS

Date TUR

Staging

Tumour grade

Chemotherapy

TUR

Cystectomy

Radiotherapy

RELAPSE 1

Date 1

Chemotherapy

TUR

Cystectomy

Radiotherapy

RELAPSE 2

Date 2

Chemotherapy

TUR

Cystectomy

Radiotherapy

RELAPSE 3

Date 3

Chemotherapy

TUR

Cystectomy

Radiotherapy

PROGRESSION

Date 4

Staging

Tumour grade

Chemotherapy

TUR

Cystectomy

Radiotherapy

Instrucciones

PATIENTS LIST

CaseID 10000090

NumHC

Name and Surname

Age 0

Sex

INTRODUCTION OF THE STUDY

INTERVIEWER: Hello. Good morning / afternoon. I am …….…….…..… and I'm calling from the Hospital/Institute/Foundation ……..referring to the study in which you have participated when you were a patient at Hospital ……. ……..…….. in date …….…….. when my colleage ……..…….. asked some questions about tobacco, work and health. This information has been very valuable.

Nowadays, we are following-up on your health and would like to request your participation by answering a few questions related to your illness. I will also ask you questions about smoking and current quality of life. The information that we are requesting is very important to learn more about your disease and it will be treated with strict confidentiality. Only the investigator will have access to such information. How are you? How do you feel? Would you, then, have some minutes to answer these questions?

BEGIN INTERVIEW

Formulario Estado actual de la enfermedad : Formulario

10090110 Date RTU

CURRENT STATE OF THE ILLNESS

1.Number of attempts: 0

2.Date of last call: Time of last call:

3.Person doing the follow-up:

4.Person answering the interview: Specify another:

6.Possibility of doing the interview: Specify reasons to rejection:

7.Vital status of the patient: If DEAD, click here EXITUS

10.How many medical appointments have you had in relationship to your bladder tumor since you were first diagnosed? (Specify number (0,1,2..)

11.Which tests have you undergone since you were first diagnosed? (Specify number (0,1,2..)

Blood tests Chest X-ray Scans

Urine tests CT

Ultrasound (gel) Cystoscopy

12. Date of the last appointment:

13.Are you currently being followed-up in the same hospital referring to your bladder illness? If YES, click here

14.Where are you currently being followed?

15.Date of the next medical appointment:

16.Are you currently receiving treatment for the bladder tumors? Which treatment?

17.Do you nowadays receive chemotherapy? Which chemotherapy? Continue Interview

Endovesical
BCG Vacunas
Sistémica
NS

Formulario EXITUS : Formulario

10090110 Date RTU

STATUS PRIOR TO DEATH

Date of death

Cause of death

Place of death

Go Back

10.¿How many medical visits did they to the patient in reference to your illness of bladder from the diagnostic to the death? 0

11.Which tests were performed since the diagnosis? (Specify the number (0,1,2..)

Blood Test Chest-X-Ray

Urine Test CT

Ultrasound Cystoscopy

12.Date of last medical control?

13.Was the patient being taken care of at the same hospital in relation to the bladder tumor? If yes, click here

14.Where did take place the control?

15.Date of the next medical control

16.Did the patient receive treatment at the hospital? Which treatment?

17.Did the patient receive chemotherapy at the hospital? Which chemotherapy? Continue Interview

RTU
Cistectomia
Radioterapia
NS

Registro: 1 de 1

Formulario Tabaco : Formulario

10090110 | Date TUR

CURRENT SMOKING HABITS

Return

INTERVIEWER: Now I´m going to ask you about smoking.

18a.Did you use to smoke before the diagnosis of the tumor? (Ref. Date TUR)

If , NOT, go to question 19a

18b.What did you use to smoke before the diagnosis?

18c.For cigarettes, specify: Brand:

Number of cigarettes/day: 0

19a.Have your smoking habits changed for more than one month since you were diagnosed of a bladder tumor ?

If, NOT, click here

19b.How many times did your smoking habits change for a period longer than one month? 0

19c.Since when have you changed your smoking habits for more than one month? (month and year)

Comments:

20.Have you quit smoking?

If, NOT, go to the question 22

21.If you quit smoking, ¿Which was the reason for doing so?

If you quit smoking, click here

22.What do you smoke nowadays?

- Only cigarettes
- Cigarettes and cigar
- Cigarettes and pipe
- Cigarettes, cigar and pipe
- Only cigars
- Cigars and pipe
- Only pipe
- DK

23.For cigarettes, specify:

Brand:

Cigare

Continue Interview

Formulario Calidad de Vida : Formulario

ID Number | Name | First SurName | Second SurName

10090110 | Date RTU

Come Back

LIFE QUALITY OF THE PATIENT WITH DATE OF TODAY (1)

INSTRUCTIONS: This questionnaire asks for your views about your health. This information will help you keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities.Please answer every question by marking one box. If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can.

30. In general, would you say your health is:

INTERVIEWER: The following questions are about activities you might do during a typical day.

31.Does your health now limit you in these activities? If so, how much? Moderate Activities, such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.

32.Climbing several flights of stairs.

INTERVIEWER: The following questions refers to how you have felt and how things have gone during the last 4 weeks. In each question try to answer how you have felt.

33. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

34. Accomplished less than you would like.

Continue Interview

35. Were limited in the kind of work or other activities.

- No pain
- Nothing
- A little
- Fair
- Some
- A lot
- NS/NC

Formulario Calidad de Vida 2 : Formulario

ID Number 10090110 | Name | First surname | Second surname | Date RTU

QUALITY LIFE FROM THE PATIENT WITH DATE OF TODAY (2)

Go Back

36. During the past 4 weeks, how much of the time have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

37. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

38. During the past 4 weeks: Have you felt calm and peaceful?

39. During the past 4 weeks: Did you have a lot of energy?

40. During the past 4 weeks: Have you felt downhearted and blue?

41. During the past 4 weeks,how much of the time has your physical health or emotional problems interferid with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

All of the time
Most of the time
A good Vit of the time
Some of the time
A little of the time
None of the time
NS/NC

INTERVIEWER: We have finish the interview. Thanks for your attention in answering. Proba don't have any inconvenience in one year we will keep on contact again with you to give a questionnaire. Thank-you very much.

End Interview

Comments: